

На правах рукописи



ХИСМАТУЛЛИНА ЗАРЕМА РИМОВНА

**ЗООАНТРОПОНОЗНАЯ ТРИХОФИТИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН
(ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва–2007

Handwritten signature

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Степанова Жанна Васильевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Лещенко Василий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Бугов Юрий Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор
Резайкина Анна Васильевна

Ведущее научное учреждение:

Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

Защита состоится «18» апреля 2007 г. в 12.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава» по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д.3, стр.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава».

Автореферат разослан «3» марта 2007 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук



Иванова Наталья Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время Республика Башкортостан (РБ) занимает одно из первых мест в Российской Федерации (РФ) по заболеваемости зооантропонозной трихофитией (в 2003 году заболеваемость в РБ – 11,7 на 100 000 населения, в РФ – 2,5 на 100 000 населения), причем для зооантропонозной трихофитии характерно преобладание заболеваемости среди детей (в 2003 году заболеваемость в РБ составила 40,2 на 100 000 детей, в РФ – 9,1 на 100 000 детей). Высокий уровень заболеваемости трихофитией с учетом необходимости достаточно длительного стационарного лечения больных ежегодно влечет за собой значительные экономические затраты на медицинскую помощь пациентам данной патологией. Кроме того, медико-социальное значение этого микоза связано с частым возникновением исходов в очагах поражения волосистой части головы в виде стойкого облысения, не поддающегося косметической коррекции. С учетом вышеуказанного, совершенствование диагностических мероприятий и лечебной помощи больным зооантропонозной трихофитией является актуальной задачей медицинской науки и практического здравоохранения.

Изучению проблем трихофитии посвящены исследования Е.А. Медведевой (1968), П.Н. Кашкина (1978), П.Н. Пестерева (1988), Э.В. Чистяковой (1992). В них освещены особенности морфологии грибов-возбудителей, эпидемиологии и клиники заболеваний, предложены новые подходы к лечению. Однако часто встречающийся полиморфизм грибов-возбудителей в материале от больного при диагностических исследованиях, большое количество нагноительных форм, длительный срок лечения и побочные явления традиционной терапии указывают на необходимость дальнейшего изучения этих вопросов.

Проблеме патогенеза зооантропонозной трихофитии, в том числе и изучению процессов иммуногенеза при данном микозе, посвящены исследования

Ю.А. Медведева (1989), О.Ш. Хамзиной (1996). Вопросы иммунитета и иммунопатологии при данном микозе нуждаются в дальнейшем изучении в плане разработки адекватных методов диагностического прогнозирования развития воспалительной реакции в очагах и иммунотерапии больных зооантропонозной трихофитией. С учетом многочисленности имеющихся различных по действию иммуномодуляторов (Хаитов Р.М., 1996; Сепиашвили Р.И., 2001; Hadden J., 1993; Hennessey L., 1996) возникает необходимость дифференцированного подхода к их использованию при проведении патогенетической терапии зооантропонозной трихофитии.

Несмотря на достаточно широкий спектр современных антимикотиков, основным препаратом при лечении больных зооантропонозной трихофитией в стационарных условиях является гризеофульвин. Однако при его применении наблюдается ряд побочных действий (диспепсия, головная боль, аллергические реакции и др.) (Машковский М.Д., 2000), а длительное применение может привести к нарушению состояния кишечной микрофлоры (Гафаров М.М., 2001). Наличие резистентных к гризеофульвину форм трихофитии также ограничивает его широкое применение в настоящее время.

Вышеприведенные данные указывают на целесообразность поиска новых методов и подходов к диагностике и лечению зооантропонозной трихофитии.

Цель исследования

Разработка метода диагностики и комплексной терапии больных зооантропонозной трихофитией с учётом состояния микрофлоры кишечника и иммунной системы.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости и изучить эпидемиологию трихофитии в республике Башкортостан за последние 32 года.

2. Изучить особенности морфологии возбудителей зооантропоножной трихофитии в патологическом материале и культуре.

3. Изучить особенности клинических проявлений зооантропонозной трихофитии за последние годы.

4. Исследовать состояние кишечной микрофлоры у больных зооантропонозной трихофитией до и в процессе лечения при традиционном методе и с использованием препарата «Бактиспорин».

5. Изучить функциональные характеристики фагоцитирующих клеток в периферической крови и в очаге воспаления, уровень циркулирующих иммуноглобулинов классов А, М, G, цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФ- γ) и лимфоцитов с антигенами CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, HLA-DR с целью обоснования использования в комплексной терапии больных зооантропонозной трихофитией иммуотропных средств.

6. Оценить возможности использования различных иммунологических методов для прогнозирования благоприятного и неблагоприятного развития воспалительных изменений в очагах микотического поражения.

7. Разработать наружный метод лечения нагноительной формы зооантропонозной трихофитии волосистой части головы.

Научная новизна

Впервые разработан новый метод культуральной диагностики грибов-трихофитонов с использованием среды Сабуро с гидролизатом кератина (патент на изобретение № 2275631 от 27.04.2006 г.).

Впервые у больных зооантропонозной трихофитией было выявлено увеличение содержания в крови концентрации «острофазных» провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФ- γ .

Впервые установлена корреляция между микробиоцинозом кишечника и повышением функциональной активности нейтрофилов при использовании препарата Бактиспорин в комплексном лечении больных зооантропонозной трихофитией.

Впервые установлено, что при зооантропонозной трихофитии в очаге воспаления (капиллярная кровь) нейтрофилы обладают более высокой функциональной активностью, чем в центральном кровотоке (венозная кровь).

Впервые установлена способность Бактиспорина повышать функциональную активность нейтрофилов как в центральном кровотоке (венозная кровь), так и в очаге воспаления (капиллярная кровь) при зооантропонозной трихофитии.

Впервые предложен новый способ оценки эффективности проводимой терапии зооантропонозной трихофитии на основе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в очаге воспаления (патент на изобретение № 2246113 от 10.02.2005 г.).

Впервые разработаны новые способы прогнозирования трансформации инфильтративных форм трихофитии в нагноительные на основе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в очаге воспаления и в венозной крови (патент на изобретение № 2285256 от 10.10.2006г.) и на основе показателей уровня антител в РПГА с ЦАТ (патент на изобретение № 2284038 от 20.09.2006 г.).

Впервые продемонстрирована возможность использования в качестве иммуномодулятора лекарственного препарата «Анаферон детский» при комплексной терапии больных зооантропонозной трихофитией (патент на изобретение № 2289401 от 20.12.2006 г.).

Впервые предложен новый метод наружного лечения нагноительной формы зооантропонозной трихофитии волосистой части головы (патент на изобретение № 2276609 от 20.05.2006 г.).

Научно-практическая значимость работы

Использование методов прогнозирования трансформации инфильтративной формы трихофитии в нагноительную позволит провести своевременную коррекцию терапии у соответствующих больных и предотвратить по-

добную трансформацию, утяжеляющую течение и ухудшающую косметические исходы заболевания.

Разработанные методы комплексного лечения больных зооантропонозной трихофитией с использованием системного антимикотика (гризеофульвин, тербинафин), «Бактиспорина», «Анаферона детского» и трехслойных салфеток «Дальцекс-трипсин» позволяют улучшить качество и сократить сроки лечения.

Предложен новый метод ранней оценки эффективности проводимой терапии зооантропонозной трихофитии на основании показателей фагоцитарной активности нейтрофилов из очага воспаления на 10-й день лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина зооантропонозной трихофитии часто протекает атипично (до 16%), что затрудняет своевременную диагностику.

2. Наличие полиморфизма трихофитонов при микроскопическом исследовании обуславливает комплексное обследование больных с подозрением на микоз, включающее микроскопическую и культуральную диагностику.

3. У больных зооантропонозной трихофитией еще до начала лечения существуют дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры. Проведение традиционной терапии с использованием гризеофульвина усугубляет дисбиоз кишечника. Включение Бактиспорина в комплексную терапию улучшает состояние микробиоценоза кишечника.

4. Существует дифференциация между показателями функциональной активности нейтрофилов капиллярной крови из очага воспаления и периферической венозной крови у больных зооантропонозной трихофитией. Нейтрофилы в капиллярной крови обладают более высокой функциональной активностью по сравнению с венозной кровью. Применение Бактиспорина повышает функциональную активность нейтрофилов в очаге воспаления и в центральном кровотоке.

5. При трансформации инфильтративной формы зооантропонозной трихофитии в нагноительную снижаются показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в очаге воспаления и в венозной крови, а также повышается содержание специфических антител.

6. Использование препарата «Бактиспорин» в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии повышает эффективность лечения, что проявляется сокращением сроков элиминации возбудителя из очага воспаления, ускоренным регрессом клинических проявлений микоза и сокращением сроков лечения.

7. Препарат «Анаферон детский» при использовании в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии обуславливает у больных увеличение концентрации в крови цитокина ИФ- γ , стимуляцию Т-звена иммунной системы и активности фагоцитов в крови и в очагах поражения.

8. Использование для наружного лечения больных нагноительной формой зооантропонозной трихофитии волосистой части головы трехслойных салфеток «Дальцекс-трипсин» способствует быстрому купированию воспалительного процесса.

Внедрение полученных результатов

По материалам работы получены 6 патентов на изобретение. Полученные в процессе исследования результаты используются в учебном процессе кафедр кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава».

Предложенные подходы к диагностике, прогнозу и лечению зооантропонозной трихофитии внедрены в практику Республиканского КВД Республики Башкортостан, КВД № 6 г. Новосибирска, Калужского областного КВД, ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росздрава», ГУЗ МО «Королевский КВД», КВД № 15 г. Москвы.

Апробация работы, публикации

Основные положения диссертации были представлены: на юбилейной конференции кафедры кожных и венерических болезней РГМУ «Актуальные вопросы дерматологии и венерологии» (Москва, 1997); 1-м Российском конгрессе дерматовенерологов (Санкт-Петербург, 2003); Республиканской итоговой научно-практической конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2003); 11-м Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2004); Всероссийской научной конференции дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов» (Нижний Новгород, 2004); World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's 150th Birthday (Нюрнберг, 2004); Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии» (Уфа, 2004); Заседании Уфимского филиала Всероссийского научного общества дерматовенерологов (Уфа, 2004); 9-м Всероссийском съезде дерматовенерологов (Москва, 2005); 4-ой конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы.

Материалы изложены на 186 страницах, включая 32 таблицы и 31 рисунок. Список литературы состоит из 271 источника, из них 198 отечественных и 73 зарубежных автора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-эпидемиологическая часть работы основана на данных годовых отчетов РКВД и материалах о больных зооантропонозной трихофитией, нахо-

дившихся на лечении в микологическом отделении в 1999–2003 годы. Под наблюдением находилось 198 больных трихофитией, вызванной *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum*, *Trichophyton quinckeanum*. Для подтверждения диагноза проводилась микроскопическая и культуральная диагностика.

В ходе выполнения исследований проведено клинико-лабораторное обследование, лечение и динамическое наблюдение 98 детей (24 девочек и 74 мальчиков) больных зооантропонозной трихофитией в возрасте от 9 до 16 лет. Дети были разделены на две группы. I группа (контрольная) состояла из 46 больных зооантропоножной трихофитией детей, получавших обычный курс лечения (системный антимикотик гризеофульвин, витаминотерапия, местное лечение). II группа (опытная) состояла из 52 больных зооантропоножной трихофитией детей, получавших комплексное лечение с использованием препарата-пробиотика «Бактиспорин». Гризеофульвин назначался в дозе 18 мг/кг массы тела в течение 20–30 дней в зависимости от формы заболевания. Препарат «Бактиспорин» применяли внутрь за 30 минут до еды параллельно с обычным курсом лечения по схеме: 3 дня по 3 дозы 3 раза в день, затем 3 дня по 2 дозы 3 раза в день и 14 дней по 2 дозы 2 раза в день. Общий курс лечения составил 20 дней.

В работе использовался препарат-пробиотик «Бактиспорин», основой которого являются лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* 3Н. Препарат произведен на базе ГУП «Иммунопрепарат», г. Уфа, серия № 81. Одна ампула препарата содержит одну дозу равную $(1-5) \times 10^9$ КОЕ.

Клинические исследования эффективности препарата «Бактиспорин» в лечении детей с зооантропоножной трихофитией проводились на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера. Обследование детей, больных зооантропоножной трихофитией, включало в себя общий анализ крови, мочи, копрограмму, а также бактериологические и иммунологические методы исследования. Состояние микрофлоры кишечника определялось качественными и количественными показателями микрофлоры кишечника (До-

рофейчук В.Г., Паничев А.П., 1980). Исследования проводились до начала и после курса лечения.

Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов проводили по способности клеток к фагоцитозу (фагоцитарный индекс, % содержание), фагоцитарному числу (количество поглощённых частиц в одном нейтрофиле). Метаболическую активность оценивали в НСТ-тесте (спонтанный и индуцированный частицами латекса) и по индексу НСТ (отношение НСТ инд. к НСТ сп.) (Шишкин В.Л. и др., 1987). Одновременно определяли миелопероксидазную активность (спонтанная и индуцированная МПО), индекс МПО (отношение МПО инд. к МПО сп.) (Хаитов Р.М. и др., 1995).

Для оценки функциональной активности нейтрофилов в процессе лечения у больных зооантропонозной трихофитией трижды делали забор капиллярной крови из очага поражения и венозной крови из локтевой вены (до начала лечения, на 10 день и после лечения).

Забор капиллярной крови проводили по следующей методике: кожу в месте забора крови (1–10 мм от края очага) обрабатывали раствором спирта, затем скарификатором делали прокол кожи. Появившиеся капли крови собирали в пробирку с гепарином (15 мкл) с помощью инсулинового шприца. Общий объем забранной крови составлял 40–60 мкл. Забор венозной крови проводили из локтевой вены в объеме 5 мл и помещали ее в пробирку с 100 мкл гепарина.

Для сопоставления полученных данных функциональной активности нейтрофилов с результатами исследования практически здоровых детей, была набрана дополнительно группа сравнения, в которую вошли практически здоровые дети в возрасте от 7 до 15 лет (31 человек).

Во всех исследованных группах больных у ряда пациентов проводили оценку состояния иммунной системы с помощью тестов 1 и 2 уровней в динамике лечения. Полученные данные сравнивали со значениями нормы, полученными на основании результатов обследования 50 здоровых детей из соответствующих возрастных групп. Исследование иммунной системы осуществлялось по общепринятым методикам (Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др., 1992).

Содержание иммуноглобулинов основных классов – IgA, IgM, IgG (г/литр) тестировалось методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле.

Серотипирование основных популяций и субпопуляций лимфоцитов крови проводилось в реакции непрямой иммунофлюоресценции при визуальном контроле результатов с использованием моноклональных антител против следующих маркеров: CD3 (зрелые периферические Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы/индукторы), CD8 (Т-цитотоксические лимфоциты), CD16 (естественные киллерные клетки), CD72 (В-лимфоциты), а также против активационных маркеров HLA-DR (антигены главного комплекса гистосовместимости 2 класса) (производство «Медбиоспектр», г. Москва).

Содержание ряда ведущих цитокинов – альфа-фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов – ИЛ-1 β и гамма-интерферона (ИФ- γ) выявляли с помощью иммуноферментных тест-систем для определения ФНО- α человека, набора реагентов ProCon IL-1 β , набора реактивов «ИФА-IFN-gamma», предназначенного для количественного определения интерферона-гамма человека в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа (Хайтов Р.М. и др., 1995).

При лечении использовались различные схемы терапии, включавшие обязательные компоненты лечения дерматофитий – системный антимикотик, витаминотерапия, местное лечение. В качестве контроля использовали результаты обследования 58 больных, леченных по вышеуказанной схеме с использованием антимикотического антибиотика гризеофульвина из расчета 18 мг на кг веса больного в день до исчезновения клинических признаков трихофитии и негативации результатов микологического обследования.

Антимикотик тербинафин (таблетки по 125 мг) вместо гризеофульвина был использован при лечении 78 больных, в том числе у 40 пациентов – совместно с иммуномодулятором «Анаферон детский». Тербинафин (ТФ) («Тербирил», «Гедеон Рихтер А.О.») в комбинации с местной антимикотической терапией назначали перорально по 250 мг в сутки детям с массой тела более 40 кг,

по 125 мг в сутки детям с массой тела меньше 40 кг в течение 16–24 суток в зависимости от клинической формы микоза.

Клинические исследования эффективности препарата «Анаферон детский» (АД) (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг») в качестве средства сопроводительной терапии проводились в ходе лечения тербинафином 40 детей с зооантропонозной трихофитией. При этом больные получали внутрь «Анаферон детский» (таблетки по 0,3 г) сублингвально по 1 таблетке 3 раза в день в течение 14 суток. Таблетки держались во рту до полного рассасывания.

В качестве средства наружной ферментотерапии у 30 пациентов, лечившихся гризеофульвином, были использованы трехслойные салфетки «Дальцекс-трипсин» (ОАО «Отечественные лекарства»), широко применяемые в настоящее время при лечении гнойно-некротических ран с большим количеством раневого отделяемого в стадии гидратации. «Дальцекс-трипсин» применяли наложением салфеток на очаги инфильтративно-нагноительной трихофитии, предварительно смочив её 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида или кипяченой водой, поддерживая во влажном состоянии в течение 48 часов.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью компьютерной программы «EXCEL-97». Достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних 32 лет Республика Башкортостан (РБ) среди соседних регионов РФ находится на первом месте по заболеваемости зооантропонозной трихофитией. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в южном нозоареале республики, которая за последние 16 лет возросла до 113,4 на 100 тысяч населения (в РФ – 2,5 на 100 тысяч населения). С 1999–2003 гг. в Республике Башкортостан показатели заболеваемости трихофитией находятся примерно на одном уровне, оставаясь выше общероссийских в 6-7 раз. Основной контингент больных трихофитией составляют сельские жители (до 89,5%). Среди больных трихофитией удельный вес детей составил 80,2%.

Наиболее часто выделяемыми возбудителями являются *Tr. verrucosum* и *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum*, относящиеся к группе зоофильных грибов. С 2001 года наблюдается тенденция к росту регистрации антропофильного трихофитона *Tr. violaceum*. За период с 1999 по 2002 гг. зарегистрированы редкие возбудители зооантропонозной трихофитии *Tr. quinckeanum* и *Tr. denticulatum*. Рост заболеваемости трихофитии, обусловленной зоофильными грибами, в ряде районов РБ указывает на необходимость изучения эпидемиологических и клинических особенностей этого микоза.

Проведенное нами изучение 198 культур возбудителей зооантропонозной трихофитии, выделенных из патологического материала от больных, показало наличие полиморфизма как при макроскопическом, так и при микроскопическом исследовании. Установлено, что среди типичных культур *Tr. verrucosum* встречались атипичные гипсовидные колонии. Выделенные культуры *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* были разнообразны по цвету (белые, кремовые, желтые) и форме (плоские, складчатые). У некоторых вариантов культур имелись артроспоры и несколько измененные формы макроконидий (неровные, выпуклые), необычные для этого вида гриба.

Нами разработана новая питательная среда, основой которой является стандартная среда Сабуро. Для ускоренного роста грибов в неё добавлен гидролизат кератина – естественный субстрат для роста грибов-дерматомицетов. Использование новой питательной среды сократило сроки идентификации на 2–3 дня, что позволило ускорить назначение этиотропной терапии.

Для изучения клинических особенностей зооантропонозной трихофитии, обусловленной *Tr. verrucosum*, *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum*, было обследовано 198 больных этим микозом, находившихся на стационарном лечении в РКВД. Было установлено увеличение атипичных форм поражения (16%), уменьшение числа больных с поверхностными формами (15,2%), увеличение инфильтративных форм на 7% при трихофитии, вызванной *Tr. verrucosum*, и на 3% – при трихофитии, обусловленной *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum*.

Поскольку длительность лечения любого заболевания определяется состоянием иммунной системы, а оно, в свою очередь, зависит от состояния кишечной микрофлоры, был изучен микробиоценоз кишечника детей обеих групп (98 человек). Выявлено, что у 25,5% детей еще до начала лечения наблюдались явления дисбиоза кишечника. Из них дисбиоз I степени выявлен у 36% больных, II степени – у 54%, III степени – у 10%.

При традиционном лечении (46 человек) с использованием гризеофульвина выявлено, что доля больных, страдающих дисбиозом кишечника, увеличилась до 46,5%, причем возросла доля дисбиоза кишечника II и III степени. Таким образом, применение гризеофульвина привело к нарушению кишечной микрофлоры к концу лечения и усугубило уже имеющийся дисбиоз кишечника.

Наряду с изучением кишечного микробиоценоза нами были проведены исследования по изучению состояния иммунного ответа у больных зооантропонозной трихофитией. Изучена функциональная активность нейтрофилов до лечения и в процессе традиционной терапии в очаге воспаления и центральном кровотоке у больных зооантропонозной трихофитией.

Полученные данные функциональной активности нейтрофилов капиллярной крови из очага воспаления и венозной крови были сопоставлены между собой и с аналогичными данными у практически здоровых детей (n=31). Выявлено, что у детей обеих групп полиморфно-ядерные фагоциты капиллярной крови обладали более высокой функциональной активностью по сравнению с таковой у фагоцитов, циркулирующих в венозной крови, что проявлялось более выраженной активацией метаболических процессов (более высокая способность к активации кислородзависимого метаболизма и МПО). Показатели функциональной активности нейтрофилов у больных зооантропонозной трихофитией вне зависимости от места их расположения (очаг воспаления или центральный кровоток) находились на более низком уровне, чем показатели практически здоровых детей (табл. 1).

**Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$)
капиллярной крови в очаге воспаления и венозной крови у больных
зооантропонозной трихофитией до лечения и практически здоровых детей**

| Показатели функциональной активности нейтрофилов | Венозная кровь | | Капиллярная кровь | |
|--|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | больные трихофитией (n=98) | практически здоровые дети (n=31) | больные трихофитией (n=98) | практически здоровые дети (n=31) |
| Фагоцитарный индекс, % | 23,85±1,79* | 38,63±3,32 | 29,46±1,07*.** | 35,75±1,03 |
| Фагоцитарное число | 3,71±0,42 | 3,30±0,33 | 3,94±0,39 | 3,20±0,25 |
| НСТ сп., % | 12,06±0,87* | 15,00±1,18 | 15,15±0,79*.** | 19,00±1,21** |
| НСТ инд., % | 13,43±2,40 | 16,00±0,90 | 22,71±3,52** | 23,60±1,86** |
| Индекс НСТ | 1,23±0,25 | 1,14±0,15 | 2,05±0,17*.** | 1,36±0,27 |
| МПО сп., у. е. | 0,22±0,06* | 0,56±0,05 | 1,28±0,40 | 1,33±0,11** |
| МПО инд., у. е. | 0,23±0,03* | 0,53±0,05 | 1,38±0,39** | 1,25±0,22** |
| Индекс МПО | 1,00±0,13 | 0,93±0,03 | 0,36±0,21*.** | 0,94±0,04 |

* Различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие с показателями венозной крови статистически значимо ($p < 0,05$).

Исследование показало, что в процессе традиционного лечения отмечалась нормализация функциональной активности нейтрофильных полиморфно-ядерных фагоцитов в очаге воспаления (табл. 2) и снижение практически всех показателей у клеток, находящихся в венозной крови (табл. 3) до уровня значительно меньшего таковых у здоровых детей.

**Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$)
капиллярной крови из очага воспаления в процессе лечения больных
зооантропонозной трихофитией детей, получавших традиционную терапию,
и практически здоровых детей**

| Показатели функциональной активности нейтрофилов | Исследуемые группы | | | |
|--|--|-----------------|----------------|----------------------------------|
| | больные зооантропонозной трихофитией дети (n=46) | | | практически здоровые дети (n=31) |
| | до лечения | 10 дней лечения | после лечения | |
| Фагоцитарный индекс, % | 29,20±1,70* | 27,80±1,80* | 33,00±0,04* ** | 35,75±1,03 |
| Фагоцитарное число | 3,67±0,48 | 3,16±0,20 | 4,17±0,34* | 3,20±0,25 |
| НСТ сп., % | 15,40±3,39 | 26,00±6,85* ** | 14,33±0,33* | 19,00±1,21 |
| НСТ инд., % | 31,00±2,40* | 24,80±1,32** | 21,00±3,00** | 23,60±1,86 |
| Индекс НСТ | 2,23±0,42* | 1,06±0,22** | 1,47±0,23** | 1,36±0,27 |
| МПО сп., у. е. | 1,32±0,53 | 0,90±0,19 | 2,01±0,25* | 1,33±0,11 |
| МПО инд., у. е. | 1,43±0,16 | 0,87±0,15** | 1,86±0,63 | 1,25±0,22 |
| Индекс МПО | 1,69±0,26* | 0,99±0,08** | 0,93±0,04** | 0,94±0,04 |

* Различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие с показателями до лечения статистически значимо ($p < 0,05$).

Полученные результаты можно расценить как усугубление недостаточности функционально-метаболической активности клеток фагоцитарного звена иммунной системы, что может проявляться в ухудшении клинического состояния больных детей.

**Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$) венозной крови
в процессе лечения больных зооантропонозной трихофитией детей,
получавших традиционную терапию и практически здоровых детей**

| Показатели функциональной активности нейтрофилов | Исследуемые группы | | | |
|--|---|-----------------|----------------|-------------------------------------|
| | больные зооантропонозной трихофитией дети (n=46) | | | практически здоровые дети (n=31) |
| | до лечения | 10 дней лечения | после лечения | |
| Фагоцитарный индекс, % | 23,8±1,22* | 27,80±0,64*.** | 18,67±1,53*.** | 38,63±3,32 |
| Фагоцитарное число | 3,5±0,45 | 3,59±0,19 | 2,87±0,28 | 3,30±0,33 |
| НСТ сп., % | 13,40±0,71 | 14,40±2,75 | 11,00±0,65*.** | 15,00±1,18 |
| НСТ инд., % | 17,40±1,18 | 23,60±1,61*.** | 19,00±3,79 | 16,00±0,90 |
| Индекс НСТ | 1,40±0,35 | 1,61±0,27 | 1,76±0,13* | 1,14±0,15 |
| МПО сп., у. е. | 0,18±0,03* | 0,15±0,05* | 0,10±0,01*.** | 0,56±0,05 |
| МПО инд., у. е. | 0,20±0,02* | 0,23±0,07* | 0,11±0,01*.** | 0,53±0,05 |
| Индекс МПО | 1,00±0,22 | 1,63±0,15*.** | 1,16±0,12 | 0,93±0,03 |

* Различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие с показателями до лечения статистически значимо ($p < 0,05$).

У ряда больных (27) с инфильтративной формой трихофитии волосистой части головы, несмотря на проводимую традиционную терапию, наблюдалось утяжеление процесса в очаге воспаления, что проявлялось переходом инфильтративной формы трихофитии в нагноительную. Параллельно с ухудшением клинической картины отмечались выраженные изменения функциональной активности нейтрофилов как в венозной, так и в капиллярной крови (из очага воспаления).

На основании полученных данных нами разработаны критерии точного прогнозирования перехода инфильтративной формы трихофитии в нагноительную на основе фагоцитарной активности нейтрофилов в венозной и/или капиллярной крови. Способ прогнозирования перехода инфильтративной формы трихофитии волосистой части головы в нагноительную путем исследования крови, отличающийся тем, что в венозной и/или капиллярной крови очага поражения определяют способность клеток к фагоцитозу в % содержании и фагоцитарное число. При их значениях в венозной крови менее 20% и 3,0 соответственно и /или в капиллярной крови менее 30% и 4,0 соответственно прогнозируют переход инфильтративной формы трихофитии волосистой части головы в нагноительную.

В ходе проведенного нами иммунологического обследования 27 больных инфильтративной трихофитией на 9–22 дни заболевания выявлено достоверно более высокие показатели присутствия в крови специфических антител у пациентов с последующей трансформацией процесса в нагноительный. Нами разработан способ прогнозирования вероятности перехода у больного зооантропонозной трихофитией инфильтративной формы в нагноительную форму путем реакции пассивной гемагглютинации с эритроцитами, сенсibilизированными цитоплазматическим антигеном трихофитона в сыворотке венозной крови пациента с инфильтративной трихофитией на 9–22 день заболевания. При данном способе определяются титры антител, и при содержании антител в титрах менее 1:4 вероятность перехода инфильтративной трихофитии прогнозируют как низкую, а при титрах 1:4 и выше – как высокую.

В наших исследованиях у детей, больных зооантропонозной трихофитией до начала лечения были выявлены изменения в иммунном статусе, типичные для начальных этапов развития острого воспалительного процесса – нейтрофильный лейкоцитоз и CD3+ – лимфоцитоз, повышенное содержание в крови иммуноглобулинов IgM и IgG, числа полиморфно-ядерных лейкоцитов с индуцированной активацией кислородзависимого метаболизма (спонтанный НСТ-тест) и HLA-DR+ – лимфоцитов, более выраженные у пациентов с нагноитель-

ной формой заболевания. Кроме того, у больных зооантропонозной трихофитией выявлено выраженное увеличение содержания в крови концентрации провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФ- γ . В результате проведения традиционной антифунгальной терапии вышеперечисленные изменения иммунного статуса после исчезновения воспалительных явлений в очагах ликвидировались.

Проведенные исследования показали, что высокая заболеваемость зооантропонозной трихофитии, большой процент нагноительных форм, а также длительные сроки лечения требуют поиска новых подходов к терапии этого микоза. Наличие при зооантропонозной трихофитии нарушений со стороны кишечной микрофлоры, а также снижение функциональной активности нейтрофилов делают необходимым назначение комплексного лечения. Восполнить недостающие звенья традиционного лечения (иммуномодуляция, восстановление нормобиоценоза кишечника) возможно при использовании препаратов-пробиотиков, в том числе из бактерий рода *Bacillus*, к которым относится пробиотик «Бактиспорин».

Для оценки клинической эффективности Бактиспорина мы выбрали группу больных трихофитией (52 человека), вызванной *Tr. verrucosum* и *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum*. Всем им проводилось лечение гризеофульвином по традиционному курсу и Бактиспорином. Общий курс лечения составил 20 дней.

Основными критериями эффективности использования препарата у каждого больного являлись: характер изменений в очаге, скорость ликвидации воспалительных явлений, нормализация состава кишечной микрофлоры и повышение функциональной активности нейтрофилов в очаге воспаления.

Изучение состояния микробиоценоза кишечника показало, что у детей с изначально измененным состоянием кишечной микрофлоры, получавших комплексное лечение с использованием Бактиспорина, показатели в 18% случаев оставались неизменны, однако у 82% наблюдалась нормализация количественного и качественного состава кишечной микрофлоры. Ни у одного больного с

нормальным состоянием микрофлоры, после комплексного лечения с применением Бактиспорина, дисбиотических нарушений отмечено не было.

Исследование функциональной активности нейтрофилов показало, что практически все показатели в очаге воспаления (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, $HCT_{сп.}$, $HCT_{инд.}$, $MPO_{инд.}$, Индекс MPO) после лечения с использованием Бактиспорина превышали соответствующие данные больных контрольной группы уже на десятый день лечения. Причем, в отличие от традиционной терапии, как фагоцитарные, так и метаболические свойства клеток были на значительно более высоком уровне, чем у практически здоровых детей.

Сопоставление данных функциональной активности нейтрофилов с клинической картиной показало, что у больных, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Бактиспорин», начало эпителизации в очаге воспаления, разрешение гиперемии и восстановление нормальной структуры кожи происходило в достоверно более короткие сроки ($P < 0,05$) и на фоне повышения активности нейтрофилов, причем как местно (в очаге воспаления), так и в венозной крови.

На основании полученных данных нами разработаны критерии ранней оценки эффективности проводимого лечения зооантропонозной трихофитии (на 10-й день лечения) по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов в очаге воспаления на десятый день лечения: при значениях фагоцитарного индекса 20% и менее, фагоцитарного числа 3,0 эффективность проводимой терапии можно оценить как низкую, более 40% и 4,0 (соответственно) – как высокую. Согласно разработанным критериям выявлено, что при проведении комплексного лечения с использованием пробиотика «Бактиспорин» эффективность проводимой терапии можно оценить как высокую (фагоцитарный индекс – 42,5%, фагоцитарное число – 4,53), а в группе, получавшей традиционный курс лечения, – как среднюю (фагоцитарный индекс – 27,8%, фагоцитарное число – 3,16).

Изучение сроков элиминации гриба-возбудителя показало, что в группе больных, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Бактиспорин», по сравнению с контрольной группой, исчезновение грибов из очага

воспаления наблюдалось раньше (на 3–4 дня) при всех формах трихофитии, что выражалось в более ранних сроках получения первого контрольного отрицательного результата микроскопического исследования на грибы.

Исчезновение клинических проявлений при поверхностной и инфильтративной формах зооантропонозной трихофитии происходило достоверно раньше ($p \leq 0,05$) у больных, получавших комплексную терапию, чем у больных контрольной группы. При нагноительной форме заболевания достоверного различия в сроках прекращения гнойного отделяемого между группами не выявлено. Однако установлено, что у детей, получающих Бактиспорин, по сравнению с группой контроля, разрешение гиперемии и инфильтрации, а также формирование рубцовой атрофии наблюдалось на 2–3 суток быстрее.

Применение в исследовании для иммунокоррекции при зооантропонозной трихофитии у детей лекарственного препарата «Анаферон детский», специально разработанного для использования в педиатрической практике, основывалось на сообщениях о его стимулирующем влиянии на синтез эндогенных гамма- и альфа-интерферонов, обеспечивающих активацию лимфоцитарно-фагоцитарных механизмов иммунитета (Шерстобоев У.Ю. и др., 2001; Мартюшев-Поклад А.В., 2003), протективных в отношении дерматофитов (Медведев Ю.А., Кашкин К.П., 1987; Медведев Ю.А., 1988). Полученные в работе материалы подтвердили это предположение.

В условиях организма детей, больных зооантропонозной трихофитией (40), «Анаферон детский», проявлял выраженные иммуномодулирующие свойства. В системе цитокинов применение препарата вызывало увеличение содержания в крови ИФ- γ . Это обеспечивало стимулирующее влияние на деятельность Т-звена иммунной системы, активирующее воздействие на фагоциты. Как уже указывалось ранее, поглотительная активность фагоцитов из капиллярной крови очага поражения значительно выше, чем в венозной крови. С учетом этого положения, а также важной роли фагоцитарного звена в защите от дерматофитов, было проведено исследование активности фагоцитов на местном уровне – непосредственно из очагов поражения (в капиллярной крови).

В процессе лечения, на 10-е сутки при использовании в лечении больных зооантропонозной трихофитией препарата «Анаферон детский» фагоцитарные индексы и фагоцитарные показатели у лейкоцитов капиллярной крови из очагов поражения были значительно выше таковых при проведении терапии только тербинафином ($P < 0,05$) (табл. 4). Это привело к ускоренной ликвидации воспалительного процесса и более быстрому излечению пациентов.

Таблица 4

**Поглотительная активность нейтрофилов капиллярной крови
в процессе лечения больных только тербинафином
и с применением препарата «Анаферон детский»**

| Показатели функциональной активности нейтрофилов | | Практически здоровые дети | Больные зооантропонозой трихофитией | | |
|--|--------------|---------------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| | | | до лечения | 10-е сутки лечения | после окончания лечения |
| Фагоцитарный индекс, % | ТФ (n=38) | 35,75±1,03 | 29,20±1,70* | 33,64±2,80 | 32,36±3,86 |
| | АД (n=40) | | | 39,12±2,14** | 32,36±3,86 |
| Фагоцитарное число, ед. | ТФ (n=38) | 4,22±0,25 | 3,67±0,48 | 3,66±0,20 | 3,60±0,42 |
| | АД (n=40) | | | 4,12±0,12** | 4,26±0,33** |

* Различие со значениями ПЗД статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие со значениями при лечении только ТФ статистически значимо ($p < 0,05$).

Особые трудности представляет выбор наружных средств при инфильтративно-нагноительной трихофитии, поскольку последняя сопровождается остро-

воспалительными явлениями. Учитывая, что инфильтративно-нагноительная трихофития сопровождается нарушением общего состояния (температурная реакция, болевой синдром и др.) основной задачей наружного лечения этой формы является быстрое удаление гнойного отделяемого из волосяных фолликулов и отторжение некротических тканей для создания доступа противогрибковых препаратов. В этой связи, у нас возникла мысль о возможности активного вмешательства ферментов в течение гнойно-воспалительного процесса микоза.

Энзимотерапия в настоящее время активно применяется для очищения раневых поверхностей от гнойно-некротических тканей в хирургической практике. Наше внимание привлекли трехслойные салфетки «Дальцекс-трипсин», широко применяемые в настоящее время при лечении гнойно-некротических ран (Гостищев В.К., 1996).

Нами пролечено 62 больных зооантропонозной трихофитией детей, которые были разделены на две группы. I группа (контрольная) состояла из 26 больных инфильтративно-нагноительной трихофитией детей, получавших обычный курс лечения (гризеофульвин, витаминотерапия, местное лечение в виде 5% серно-дегтярной мази, 33% серной мази, 2% раствора йода). II группа (опытная) состояла из 36 больных инфильтративно-нагноительной трихофитией детей, получавших наряду с традиционным лечением препарат «Дальцекс-трипсин» в качестве местной терапии.

Применение данного наружного средства способствовало быстрому купированию воспалительного процесса у всех больных. Уже через 48 часов лечения очаги значительно уплощались и очищались от гноя и серозно-гнойных корок, что способствовало облегчению доступа к волосяным фолликулам фунгицидных средств, применяемых при дальнейшем наружном лечении. Применение энзимотерапии в качестве этапного наружного средства инфильтративно-нагноительной трихофитии превосходит по эффективности традиционные наружные методы лечения. В частности, сроки исчезновения всех клинических проявлений инфильтративно-нагноительной трихофитии наблюдались достоверно раньше ($p < 0,05$) у больных, получавших комплексное лечение с исполь-

зованием наружного средства «Дальцекс-трипсин», по сравнению с группой, получавшей традиционный курс лечения (табл. 5), о чем свидетельствует сокращение сроков получения первого отрицательного контрольного исследования на грибы на 4–5 дней ($p < 0,05$).

Таблица 5

Результаты лечения детей, больных инфильтративно-нагноительной трихофитией волосистой части головы

| Группы больных | Число больных | Сроки исчезновения клиники, дни | | Длительность лечения до первого отрицательного результата исследования на грибы, дни |
|----------------|---------------|---|---|--|
| | | уплощение инфильтрата, очищение очага от гноя и серозно-гнойных корок | полное разрешение кожного процесса, формирование рубцовой атрофии | |
| I группа | 26 | 7,90±0,62 | 29,90±0,46 | 12,10±0,22 |
| II группа | 36 | 2,35±0,41* | 25,27±0,46* | 7,80±0,20* |

I группа – дети, больные зооантропонозной трихофитией, получавшие традиционную наружную терапию.

II группа – дети, больные зооантропонозной трихофитией, получавшие комплексную наружную терапию с использованием препарата «Дальцекс-трипсин».

* Различие с показателями I группы статистически значимо ($p < 0,05$).

Предложенный метод наружного лечения инфильтративно-нагноительной трихофитии расширяет арсенал противовоспалительных и регенерирующих наружных средств лечения данного микоза волосистой части головы, повышает эффективность и сокращает сроки лечения.

Таким образом, проведенные нами наблюдения показали, что метод лечения зооантропонозной трихофитии гризеофульвином и пробиотиком «Бактиспорин» позволяет провести лечение в более короткие сроки по сравнению с

общепринятым методом и избежать побочных явлений, обусловленных применением гризеофульвина. Совместное применение в комплексной терапии инфильтративных и нагноительных форм зооантропонозной трихофитии антимикотика системного действия (гризеофульвин, тербинафин), иммуномодулятора «Анаферон детский», и наружного средства «Дальцекс-трипсин» может существенно повысить эффективность лечения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. При ретроспективном анализе заболеваемости трихофитией за последние 32 года было установлено, что Республика Башкортостан находится на первом месте среди соседних регионов РФ. Доминирующее место среди зоофильных трихофитонов занимает *Tr.verrucosum*, с 2001 г. наблюдается тенденция к росту регистрации антропофильного трихофитона *Tr.violaceum*. За период с 1999 по 20002 гг. зарегистрированы редкие возбудители зооантропонозной трихофитии – *Tr.quinckeanum* и *Tr.denticulatum*.

2. Выявлены макро и микроскопические особенности зоофильных трихофитонов в патологическом материале и культуре. Разработана новая питательная среда для ускорения (на 2–3 дня) выделения дерматомицетов – возбудителей трихофитии и микроспории.

3. На основании изучения клинических особенностей зооантропонозной трихофитии при обследовании 198 больных за период с 2002 по 2003 гг. было установлено: увеличение атипичных форм поражения (16%), уменьшение числа больных с поверхностными формами (15,2%), увеличение инфильтративных форм на 7% при трихофитии, вызванной *Tr.verrucosum* и на 3% – при трихофитии, обусловленной *Tr. mentagrophytes var. gypseum*.

4. Установлено, что традиционное лечение зооантропонозной трихофитии с применением гризеофульвина может приводить к ухудшению состояния кишечной микрофлоры. Включение в комплексную терапию препарата-пробиотика «Бактиспорин» приводит к нормализации микробиоценоза кишечника.

5. Установлено, что у детей, страдающих трихофитией наблюдается достоверное снижение фагоцитарного индекса, миелопероксидазной активности фагоцитирующих клеток ($p < 0,05$), в очаге воспаления достоверно повышены показатели индуцированного НСТ-теста ($p < 0,05$). У больных как инфильтративной, так и нагноительной формами трихофитии регистрируется достоверное повышение циркулирующих иммуноглобулинов классов М и G, провоспалительных цитокинов (ИЛ- 1β , ФНО- α , ИФ- γ), HLA-DR позитивных клеток ($p < 0,05$ везде). Неэффективность традиционной терапии детей, больных трихофитией, и достоверно измененные показатели состояния иммунной системы явились основанием для включения в терапию иммунотропных препаратов.

6. Разработаны критерии прогнозирования перехода инфильтративной формы зооантропонозной трихофитии в нагноительную на основании показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в венозной и/или в капиллярной крови и титра антител в реакции пассивной гемагглютинации.

7. Включение в комплексную схему лечения инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы наружного метода с применением препарата «Дальцекс-трипсин» приводит к достоверно более ранним срокам исчезновения клинических проявлений по сравнению с традиционной терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с инфильтративной формой зооантропонозной трихофитии для оценки риска трансформации инфильтративного процесса в нагноительный рекомендуется определение в очаге поражения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (при значениях фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа менее 30% и 4,0 соответственно прогнозируют переход инфильтративной формы трихофитии волосистой части головы в нагноительную) или уровня специфических антител с помощью реакции прямой гемагглютинации с эритроцитами, сенсibilизированными цитоплазматическим антигеном (положительная реакция в титре 1:4 и выше указывает на высокий риск трансформации).

2. Больным зоантропонозной трихофитией рекомендуется проводить комплексное лечение с использованием препарата-пробиотика «Бактиспорин» и иммуномодулятора «Анаферон детский».

3. Больным с инфильтративно-нагноительной трихофитией рекомендуется включить в комплексную терапию метод наружного лечения с применением препарата «Дальцекс-трипсин».

4. Больным зоантропонозной трихофитией рекомендуется проводить раннюю оценку эффективности терапии на основании показателей фагоцитарной активности нейтрофилов из очага воспаления на 10-й день лечения (при значениях фагоцитарного индекса 20% и менее, фагоцитарного числа 3,0 эффективность проводимой терапии оценивают как низкую, более 40% и 4,0 – как высокую).

Список публикаций по теме диссертации

1. Хисматуллина, З.Р. Особенности эпидемиологии и клиники трихофитии, обусловленной *Tr. verrucosum*, *Tr. mentagrophytes var. gypsum*, *Tr. quinckeanum* / З.Р. Хисматуллина, Е.А. Медведева, Э.В. Чистякова // Труды юбилейной конференции, посвящённой 5-летию кафедры кожных и венерических болезней РГМУ. – М., 1997. – С. 96.

2. Хисматуллина, З.Р. Клиника и микология заболеваний, вызванных *Tr. quinckeanum* / З.Р. Хисматуллина // Здравоохранение Башкортостана – 1999. – № 5. – С. 32–33.

3. Возможность использования препарата-пробиотика Бактиспорин в комплексном лечении дерматофитий / О.Р. Мухамадеева, Т.Н. Кузнецова, З.Р. Хисматуллина [и др.] // 1-й Российский конгресс дерматовенерологов: тез. докл. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 286–289.

4. Эпидемиологические особенности дерматофитий в Республике Башкортостан / М.М. Гафаров, Б.Г. Латыпов, З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева // 1-й Российский конгресс дерматовенерологов: тез. науч. работ. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 299.

5. Возможность применения препарата-пробиотика Бактиспорин в микологии / О.Р. Мухамадеева, З.Р. Хисматуллина, Т.Н. Кузнецова [и др.] // Материалы 6-го Российского съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 264.
6. Клинические особенности трихофитии, обусловленной *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* / З.Р. Хисматуллина, Е.А. Медведева, О.Р. Мухамадеева [и др.] // Материалы 6-го Российского съезда врачей-инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 415-416.
7. Хисматуллина, З.Р. Особенности клиники зоонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2003. – № 1-4 (6). – С. 21–23.
8. Хисматуллина, З.Р. О распространённой нагноительной трихофитии волосистой части головы / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева, Ф.З. Тухватуллина // Вести. последипломного образования – 2004. – № 3-4. – С. 53–54.
9. Хисматуллина, З.Р. Этиологическое своеобразие и источники заражения зооантропонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 3-4 (7). – С. 25–28.
10. Функциональная активность нейтрофилов у больных зооантропонозной трихофитией детей при комплексном лечении с использованием пробиотика Бактиспорин / Л.Ф. Азнабаева, О.Р. Мухамадеева, З.Р. Хисматуллина [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 4. – С. 53–64.
11. Комплексное лечение зооантропонозной трихофитии с использованием препарата-пробиотика Бактиспорин / О.Р. Мухамадеева, З.Р. Хисматуллина, Т.С. Левченко [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции дерматовенерологов. – Н. Новгород, 2004. – С. 30–31.
12. Хисматуллина, З.Р. Применение препарата-пробиотика «Бактиспорин» в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, Т.Н. Кузнецова, О.Р. Мухамадеева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 31–33.

13. Хисматуллина, З.Р. Клиническое многообразие зооантропонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 28–30.

14. Хисматуллина, З.Р. Особенности течения зооантропонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, Т.Н. Кузнецова, О.Р. Мухамадеева // Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии: матер. Всерос. науч. конф. молодых ученых. – Уфа, 2004. – С. 262–264.

15. Хисматуллина, З.Р. Зооантропонозная трихофития: метод. рек. для врачей-дерматовенерологов, ординаторов, интернов, слушателей ИПО / З.Р. Хисматуллина, Х.С. Фахретдинова, О.Р. Мухамадеева. – Уфа: Башкириздат, 2004. – 24 с.

16. Хисматуллина, З.Р. Оценка эффективности лечения больных зооантропонозной трихофитией / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева, Л.Ф. Азнабаева // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 5. – С. 54–55.

17. Хисматуллина, З.Р. Случай зооантропонозной трихофитии, устойчивой к лечению гризеофульвином / З.Р. Хисматуллина, Т.С. Левченко // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 6. – С. 58.

18. Хисматуллина, З.Р. Иммунный статус у детей зооантропонозной трихофитией / З.Р. Хисматуллина, А.Ю. Султанбаева, Ю.А. Медведев // Иммунология Урала. – Уфа, 2005. – № 1(4). – С. 103.

19. Хисматуллина, З.Р. Влияние препарата-пробиотика «Бактиспорин» на функциональную активность нейтрофилов в очаге воспаления у детей с зооантропонозной трихофитией / З.Р. Хисматуллина, Т.Н. Кузнецова, О.Р. Мухамадеева // Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение: матер. Всерос. межд. науч. конф. – Уфа, 2005. – С. 116–118.

20. Хисматуллина, З.Р. Зооантропонозная трихофития у детей: аспекты иммуномодулирующей терапии / З.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев. – Уфа: Здравсохранение Башкортостана, 2005. – 100 с.

21. Хисматуллина, З.Р. Состояние кишечной флоры у детей больных зооантропонозной трихофитией / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева // Сибирский журн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 6. – С. 37–38.
22. Хисматуллина, З.Р. Ошибки в диагностике трихофитии / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева, Т.С. Левченко, // Клин. дерматология и венерология. – 2005. – № 1. – С. 19–20.
23. Хисматуллина, З.Р. Эпидемиология трихофитии в Республике Башкортостан в 1970–2003 гг. / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева, Р.Г. Гушина // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 40–42.
24. Хисматуллина, З.Р. Эпидемиология зооантропонозной трихофитии в Республике Башкортостан / З.Р. Хисматуллина, А.Б. Латыпов, А.Ю. Султанбаева // Материалы 3-го Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2005. – Т. 6. – С. 59.
25. Хисматуллина, З.Р. Цитокиновый статус зооантропонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев, А.Ю. Султанбаева // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 60–61.
26. Хисматуллина, З.Р. Современные клинические особенности зооантропонозной трихофитии, обусловленной *Trichophyton verrucosum* / З.Р. Хисматуллина, А.Ю. Султанбаева, Т.С. Левченко // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 8. – С. 80–81
27. Хисматуллина, З.Р. Иммунологические аспекты зооантропоножной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев, А.Ю. Султанбаева // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 62.
28. Клинико-эпидемиологические особенности современной зооантропоножной трихофитии / Х.С. Фахретдинова, З.Р. Хисматуллина, Н.Р. Бурханова, Т.С. Левченко // Здравоохранение Башкортостана. – Уфа, 2005. – № 8. – С. 79–80.
29. Пат. 2246113 Российская Федерация, МПК⁷ G 01 N 33/52. Способ оценки эффективности лечения трихофитии / О.Р. Мухамадеева, Л.Ф. Азнабаева, З.Р. Хисматуллина [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ

Минздрава России. – № 2004110292/15; заявл. 30.03.04; опубл. 10.02.05, Бюл. № 4. – 5 с.

30. Пат. 2289401 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/343. Способ лечения зооантропонозной трихофитии у детей / З.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев, А.Ю. Султанбаева; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Минздрава России. – № 2005121374/14; заявл. 07.07.05; опубл. 20.12.06, Бюл. № 35. – 2 с.

31. Хисматуллина, З.Р. Иммунные аспекты зооантропонозных дерматомикозов / З.Р. Хисматуллина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 4. – С. 14–15.

32. Хисматуллина, З.Р. О наружном лечении инфильтративно-нагноительных форм трихофитии / З.Р. Хисматуллина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 29–30.

33. Хисматуллина, З.Р. Применение энзимотерапии при инфильтративно-нагноительной форме трихофитии / З.Р. Хисматуллина, А.Ю. Султанбаева // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 88–89.

34. Хисматуллина, З.Р. Иммунный ответ на антигены возбудителя и изменения показателей иммунного статуса у детей с инфильтративной и нагноительной формами зооантропонозной трихофитии / З.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев, А.Ю. Султанбаева // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2–3. – С. 292.

35. Хисматуллина, З.Р. Способ выделения дерматофитов / З.Р. Хисматуллина, О.Р. Мухамадеева // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 2. – С. 51–53.

36. Пат. 2275631 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/48, C 12 N 1/14, C 12 N 1/38, C 12 Q 1/04. Способ диагностики дерматомикозов и питательная среда для дерматофитов / А.И. Мелентьев, О.Р. Мухамадеева, З.Р. Хисматуллина [и др.]; заявитель и патентообладатель Ин-т биологии УНЦ РАН. – № 2004129925/15; заявл. 14.10.04; опубл. 27.04.06, Бюл. № 12. – 8 с.

37. Пат. 2276609 Российская Федерация; МПК А 61 L 15/16, А 61 L 15/38, А 61 Р 31/10. Средство для наружного лечения инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы / З.Р. Хисматуллина, А.Ю. Султанбаева, Т.С. Левченко; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава России. – № 2005113093/15; заявл. 29.04.05; опубл. 20.05.06, Бюл. № 14. – 3 с.

38. Пат. 2284038 Российская Федерация МПК G 01 N 33/53. Способ прогнозирования вероятности перехода у больного зооантропонозной трихофитии инфильтративной формы в нагноительную форму заболевания / З.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев, А.Ю. Султанбаева; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава России. – № 2005121375/15; заявл. 07.07.05; опубл. 20.09.06, Бюл. № 14. – 3 с.

39. Пат. 2285256 Российская Федерация МПК G 01 N 33/48. Способ прогнозирования перехода инфильтративной формы трихофитии волосистой части головы в нагноительную / З.Р. Хисматуллина, А.Ю. Султанбаева, Ю.А. Медведев [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава России. – № 2005116928/15; заявл. 02.06.05; опубл. 10.10.06, Бюл. № 28. – 5 с.

40. Хисматуллина, З.Р. Иммунные изменения у больных зооантропонозной трихофитией при разном развитии воспалительного процесса в очагах микоза / З.Р. Хисматуллина, А.Ю. Султанбаева, Ю.А. Медведев // Пермский мед. журнал. – 2006. – № 4. – С. 81–84.

ХИСМАТУЛЛИНА ЗАРЕМА РИМОВНА

**ЗООАНТРОПОНОЗНАЯ ТРИХОФИТИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН
(ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел./факс (347) 251-32-49.

Подписано в печать 26.02.2007 г.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 2,1. Уч.-изд. л. 2,25.
Тираж 100. Заказ № 318.