

5. Bryant J.L., Mehta P., Vonderporten A., Mehta J.L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 189. — P. 558–563.
6. Evans T.J., Buttery L.D.K., Carpenter A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, No. 18. — P. 9553–9558.
7. Fang F.C. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, No. 12. — P. 2818–2825.
8. Hope B.T., Vinsent S.R. // *J. Histochem. Cytochem.* — 1989. — Vol. 37. — P. 653–661.
9. Klebanoff S.J., Nathan C.F. // *J. Leukoc. Biol.* — 1993. — Vol. 197, No. 1. — P. 192–196.
10. Miles A.M., Owens M.W., Milligan S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, No. 2. — P. 631–636.
11. Nathan C., Shiloh M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97, No. 16. — P. 8841–8848.
12. Schulz K., Kerber S., Kelm M. // *J. Nitric Oxide.* — 1999. — Vol. 3, No. 3. — P. 225–234.
13. Wheeler M.A., Smith S.D., Garcia-Cardena G. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 110–116.
14. Wright C.D., Mulsch A., Busse R., Osswald H. // *Bio-*

chem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 160, No. 2. — P. 813–819.

Поступила в редакцию 19.06.2006.

NITRIC OXIDE-GENERATING ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CASE OF PSEUDOTUBERCULOUS AND LISTERIOUS INFECTIONS

N.G. Plekhova, S.V. Okhotina, E.I. Drobot, L.M. Somova
SBRAMS Research Institute of Epidemiology and Microbiology
(Vladivostok)

Summary — The authors studied nitric oxide-generating activity of neutrophils of various biological models infected in vitro with *Y. pseudotuberculosis* and *L. monocytogenes*, and revealed differences in nitric oxide production, depending on physiological state of neutrophils and type of bacteria. In case of cell adhesion, the authors observed increasing intracellular content of nitric oxide metabolites in human neutrophils and noninflammatory animals' exudates (guinea pigs and mice). The neutrophils found in inflammatory exudates responded contrariwise. In response to infection with *Y. pseudotuberculosis*, the nitric oxide-dependent bactericidal set of cells exhibited a high-grade sensitivity, as compared to that with *L. monocytogenes*.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 47–50.

УДК 616-002.72-031.81-091

Ю.В. Каминский, В.С. Тимошенко, О.Г. Полушин,
В.И. Колесников

ИНВАЗИВНЫЕ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ МИКОЗЫ

ПО МАТЕРИАЛАМ ПРИМОРСКОГО ИНСТИТУТА РЕГИОНАЛЬНОЙ
ПАТОЛОГИИ

Владивостокский государственный медицинский
университет,
Приморский институт региональной патологии
(г. Владивосток)

Ключевые слова: микозы, патоморфология.

Существует более 100 000 видов грибов, объединенных в 20 классов. У человека выделяют дерматомикозы и висцеральные микозы. Висцеральные микозы делят на 4 группы: заболевания, вызываемые лучистыми, дрожжеподобными, плесневыми и прочими грибами. В практической работе целесообразно разделять экзогенные микозы (северо- и южно-американские бластомикозы, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, риноспоридоз, нокардиоз), когда обнаружение грибка в тканях позволяет с определенностью говорить о наличии болезни, и группу грибковых инфекций, представители которых могут быть сапрофитами и лишь при определенных условиях становятся патогенными для человека. К последним относят кандидоз, европейский бластомикоз (криптококкоз), плесневые микозы (аспергиллез, мукормикоз, пенициллез), актиномикоз. Говорить о болезни, обусловленной этими грибами, можно только тогда, когда в ткани обнаруживаются вегетирующие формы гриба (почкование, мицелий) и отмечается хотя бы слабовыраженная воспалитель-

ная реакция или фагоцитоз элементов гриба [12]. На современном этапе отмечается увеличение заболеваемости инвазивными и генерализованными формами микозов [3, 7, 9, 11, 13].

Нами проанализированы протоколы вскрытий, проведенных в Приморском институте региональной патологии за 1991–2007 гг. Участие грибковой микрофлоры в этиологической панораме инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных является аксиомой. В большинстве подобных аутопсий (120 наблюдений) мы нашли разнообразные активные формы сапрофитных грибов и их комбинаций. Выявление же активных микозных поражений при аутопсиях из соматических стационаров до последнего времени было редкостью. При анализе 6000 протоколов вскрытий трупов больных, умерших в стационарах общего профиля, доля диагностики инвазивных или генерализованных микозов за 1991–1995 гг. составила 3%. В 1996–2000 гг. этот показатель увеличился до 7%, а в 2001–2006 гг. — до 17%. За неполный же 2007 г. на 200 вскрытий пришлось 5 микозов. Такая же тенденция отмечена и при анализе биопсийного материала: аспиратов из носа и его пазух, соскобах и операционных фрагментах гинекологического материала, щипковых биопсиях из бронхов, пищевода и желудка.

В литературе увеличение заболеваемости микозами во многих странах объясняют иммунодепрессивной терапией, применением антибиотиков, гормональных препаратов, дисбактериозами и др. [1, 2, 7, 13, 14]. В наших наблюдениях, кроме упомянутых причин, отмечалась связь с наркоманией, алкоголизмом, кахексией, плохим питанием и даже бытовыми условиями. Особую группу составляют больные, получившие ятрогенное обсеменение грибами при искусственной вентиляции легких или установке катетеров

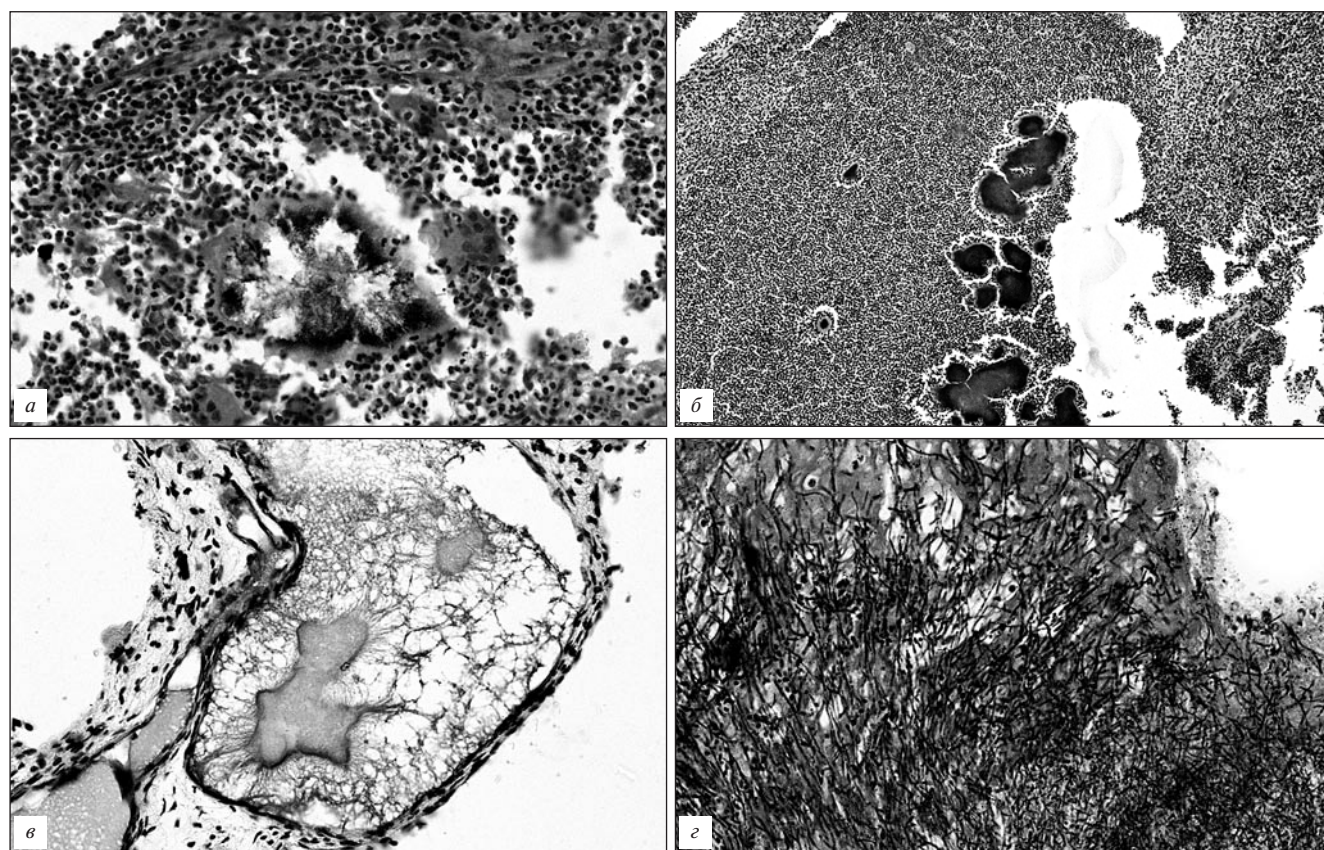


Рис. 1. Инвазивные и генерализованные микозы: актиномикоз и кандидоз.

а — друзы актиномицета в дерме с перифокальным продуктивным воспалением, $\times 100$; *б* — гнойное воспаление вокруг друз актиномицета в яичнике, $\times 40$; *в* — лучистые грибы в кистозно измененных железах эндометрия, $\times 100$; *г* — инвазивный кандидоз клапана сердца. *а, б* — окраска гематоксилином и эозином, *в* — окраска по Граму–Вейгерту; *г* — окраска азуром II и эозином.

вследствие нарушений правил асептики [5, 10]. Не углубляясь в детали патогенеза и особенности иммунного ответа при микозах, которые достаточно полно изложены в литературе, в настоящем сообщении мы хотим представить иллюстрации и характеристику вегетирующих и инвазивных микозов, зарегистрированных в биопсийном и аутопсийном материале Приморского института региональной патологии.

Актиномикоз характеризуется хроническим течением с образованием гнойников и гранул [4, 12]. Возбудитель, относящийся к лучистым грибам, находят в кариозных зубах, криптах миндалин. Распространение его может происходить через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и кровь. Встречаются локальные и генерализованные формы. В области инвазии гриба последовательно возникают гиперемия, стаз, некроз, формирование гнойников. При хронизации процесса вокруг друзы гриба происходит пролиферация соединительно-тканых элементов, макрофагов, плазматических клеток и формируется гранулема. Часто очаги бывают множественные. Макроскопически они имеют плотную консистенцию, на разрезе желто-зеленоватую окраску с беловатыми крупинками друз в центре, что придает ткани «сотовидный характер». Наиболее тяжелым осложнением хронического актиномикоза является амилоидоз. Среди наших наблюдений диагноз актиномикоза с поражением кожи и

яичников установлен в двух случаях на операционном материале (рис. 1, а, б). Морфологическая картина здесь соответствовала классическим характеристикам. Кроме того, в одном аутопсийном наблюдении друзы актиномицетов обнаружены в печени и селезенке. Нередко в биопсийном материале, особенно в соскобах из полости матки и цервикального канала у пожилых женщин выявлялись лучистые грибы, излюбленная локализация — слизь кист эндометрия (рис. 1, в). У «асоциальных» женщин находили обильные колонизирующие скопления мицелия.

Кандидоз — наиболее частый висцеральный микоз, который развивается при бесконтрольном применении антибиотиков и гормонов, иммунодефиците [1, 6, 9–11, 14]. Частота кандидомикоза обусловлена прежде всего чрезвычайной распространенностью гриба в природе. В настоящее время частота кандидоносительства у здоровых людей достигает 70% [6]. Влияние кандид на организм не ограничивается местным действием. Этот дрожжеподобный гриб обладает способностью высокой адгезии к поверхности эпителия с последующей колонизацией. Для него характерен незавершенный фагоцитоз и переключение иммунитета на антителообразующий — IgE-зависимый тип. Различают первичный и вторичный, локальный и генерализованный кандидоз. При локальном кандидозе наиболее часто поражаются слизистые оболочки кожного

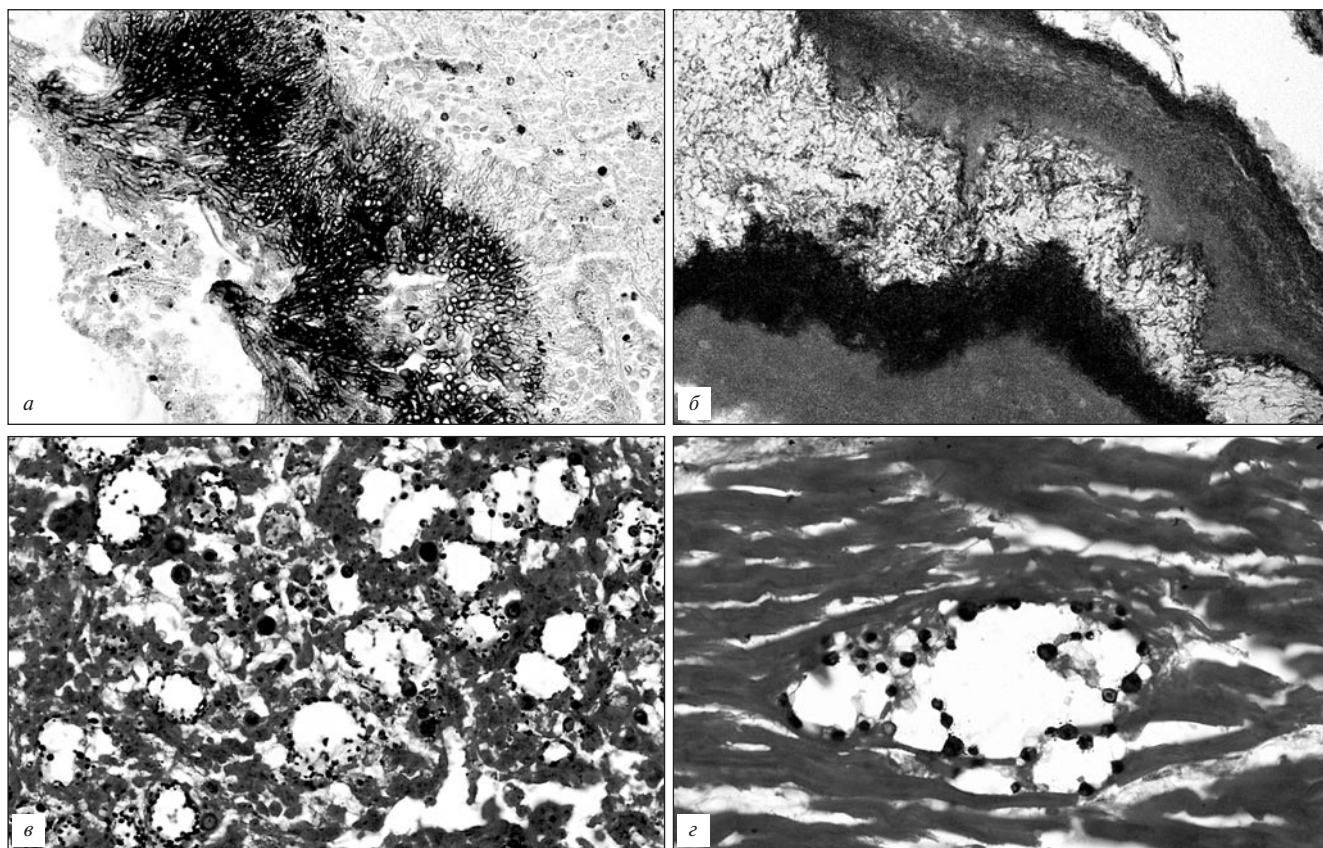


Рис. 2. Инвазивные и генерализованные микозы: аспергиллез, мукормикоз и криптококкоз.

а — аспергиллез легкого, $\times 200$; *б* — мукормикоз гайморовой пазухи с инвазией в кость, $\times 200$; *в* — комбинация криптококков и септированных грибов в легком при пневмонии у ВИЧ-инфицированного, $\times 100$; *г* — криптококкоз миокарда, $\times 200$. *а* — серебрение по Гомори, *б* — окраска по Граму-Вейгерту; *в*, *г* — окраска по Мак-Коллему.

типа. Микроскопически нити псевдомицелия располагаются поверхностно или прорастают в ткани и сосуды. Вокруг гриба появляются фокусы некроза со слабо выраженной нейтрофильной реакцией. При хронизации процесса возникает продуктивное воспаление. Для генерализованного кандидоза характерно вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, легких, мочевых путей. На собственном материале выявлена различная органопатология этой этиологии: кандидоз желудочно-кишечного тракта при самолечении антибиотиками, пневмонии, эндокардиты и генерализованные микозы у наркоманов и онкологических больных (рис. 1, г), кандидозные эндометриты, ятрогенный кандидоз в области установки мочевого катетера и операционного выпускного дренажа. Во всех случаях в окружающих тканях воспалительная реакция была минимальна или развивались «холодные абсцессы». В тяжелых случаях псевдомицелий гриба прорастал в сосуды, что способствовало его гематогенному распространению и расстройствам местного кровообращения. В биопсийном материале очень часто встречался местный кандидоз в очагах некроза, распада опухолей, язвах.

Плесневые грибы растут преимущественно в условиях доступа кислорода. Поэтому их излюбленная локализация — слизистые оболочки полости носа, воздухоносных пазух и путей, наружного слухового

прохода. У ослабленных больных возникают поражения внутренних органов и генерализованные формы [8, 12]. Разрушая ткани, гифомицеты вызывают в них реактивный воспалительный процесс. Для аспергиллеза и мукормикоза характерен некроз окружающих тканей с выраженным распадом лейкоцитов. При затяжном течении наблюдается формирование грануляционной ткани с наличием гигантских клеток и микролитов. Прорастая стенки сосудов, мицелий грибов способствует тромбозам и инфарктам. Заражение аспергиллезом происходит при вдыхании спор гриба, проникновении через слизистые оболочки, реже — через раневую поверхность [3]. Чаще всего встречается аэрогенное заражение, поэтому наиболее распространен легочный аспергиллез. Различают 4 типа его течения: негнойный с продуктивным воспалением вокруг гриба, гнойный с очагами некроза и нагноения, аспергиллез-мицетома с ростом по стенке бронха и образованием полости и туберкулоидный с появлением узелков, сходных с туберкулезными. При паразитировании аспергиллы обнаруживаются в виде равномерно септированных гифов толщиной 1,5–5 мкм с характерным остроугольным дихотомическим делением. В отличие от аспергилл, мицелий семейства мукор значительно толще и не имеет выраженного деления на сегменты. На нашем материале встречались локальные и генерализованные формы

плесневых микозов. Тяжелые аспергиллезные пневмонии с прорастанием мицелия в сосуды установлены нами в 5 аутопсийных наблюдениях (рис. 2, а), а генерализованный аспергиллез — у 2 умерших. В последнее время чаще стали встречаться плесневые микозы в биопсийном материале слизистой оболочки и пазух носа. Так, при диагнозе хронического гайморита в биоптатах нами выявлены аспергиллез и мукоромикоз с инвазией в костную ткань (рис. 2, б).

Менее часто у ослабленных больных встречаются **криптококкоз и пневмоцистоз**. Первичные поражения при криптококкозе наблюдаются в легких и коже. Становясь патогенным, возбудитель проявляет нейротропные свойства, преимущественно поражая оболочки и вещество мозга. Метастатические очаги обнаруживаются также во внутренних органах, лимфатических узлах, костях [7, 12, 13]. Криптококки имеют вид круглых клеток диаметром 5–20 мкм, окружены желатинозной капсулой, которая сдерживает миграцию лейкоцитов. Поэтому воспалительная реакция при криптококкозе отсутствует или очень слаба. Возбудитель пневмоцистоза — одноклеточный микроорганизм, который может существовать в стадии цист размерами 4–12 мкм или в стадии трофозоитов. Он занимает промежуточное место между паразитами и грибами, в последнее время его классифицируют как особый вид грибов. Контингентом больных пневмоцистозом являются ВИЧ-инфицированные, а также лица, страдающие гемобластомами или длительно получающие иммунодепрессивную терапию. Пневмоцисты способны к длительной персистенции в легочной ткани в неактивной форме. При их активации возникает макрофагальный ответ с последующим выделением эластазы, разрушающей легочный каркас и сурфактант. Размножение пневмоцист, альвеолярный отек и десквамация альвеолярного эпителия приводит к заполнению альвеолярных ходов характерной пенисто-ячеистой жидкостью. Осложнения пневмоцистоза связаны с возможностью диссеминации и поражения других органов. В наших наблюдениях у погибших от СПИДа выявлялись комбинированные микозы в виде генерализованного криптококкоза в сочетании с септированными грибами, пневмоцистной пневмонией и поражением внутренних органов (рис. 2, в, г).

Таким образом, на современном этапе отмечается увеличение частоты и агрессивности сапрофитных микозов, что требует не только усиления контроля за фоновыми состояниями, но и предупредительной противогрибковой терапии.

Литература

1. Ариевич А.М., Степанищева З.Г. Кандидомикозы как осложнения антибиотикотерапии. — М.: Медицина, 1965.
2. Богомолов Д.В., Бурова С.А., Пешкова И.А. и др. Комбинированный микоз как осложнение аллотрансплантации почки и иммуносупрессивной терапии // *Арх. патол.* — 2006. — № 4. — С. 34–35.

3. Держанова И.С. Аспергиллез (мицетома) ягодичной области // *Арх. патол.* — 2001. — № 1. — С. 40–42.
4. Должанский О.В., Богомолов Д.В., Шорников А.Б. Актиномикоз молочной железы, симулировавший при секторальной резекции дольковый рак // *Арх. патол.* — 2004. — № 2. — С. 45–47.
5. Каминский Ю.В., Тимошенко В.С. Ятрогении: классификация, категории, рубрификация // *Тихоокеанский мед. журнал.* — 2007. — № 1. — С. 12–14.
6. Липова В.А., Ермолова Т.П., Котов В.А. Сравнительная оценка клинического, цитологического и культурального методов диагностики кандидозного вульвовагинита // *Арх. патол.* — 2001. — № 3. — С. 48–50.
7. Майская М.Ю., Насыров Р.А., Семенхин Д.В., Мохова Г.В. Сочетание криптококкоза и глиобластомы головного мозга // *Труды II съезда Российского общества патологоанатомов.* — М., 2006. — Т. I. — С. 261–263.
8. Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца // *Арх. патол.* — 2007. — № 1. — С. 24–31.
9. Панкратова Е.С., Мнихович М.В., Репина Э.А. Грибковая инфекция у детей. Клинико-морфологическая характеристика. Вопросы морфологической диагностики // *Тр. II съезда Российского об-ва патологоанатомов.* — М., 2006. — Т. I. — С. 308–310.
10. Пестова Л.А. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз у больных в отделениях интенсивной терапии: автореферат дис. канд. мед. наук. — СПб., 2004.
11. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек // *Арх. пат.* — 2000. — № 6. — С. 3–10.
12. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. — СПб., СОТИС, 2005.
13. Kokturk N., Ekim N., Kervan F., Arman D. et al. Disseminated cryptococcosis a human immunodeficiency virus — negative patient: a cases report // *Mycoses.* — 2005. — Vol. 48, No. 4. — P. 270.
14. Schelenz S., Gransden W.R. Candidaemia in a London teaching hospital: Analysis of 128 cases over a 7-year period // *Mycoses.* — 2003. — Vol. 46, No. 9–10. — P. 390–396.

Поступила в редакцию 04.07.2007.

INVASIVE AND GENERALIZED MYCOSES

Yu. V. Kaminsky, V. S. Timoshenko, O. G. Polushin, V. I. Kolesnikov
Vladivostok State Medical University, Primorsky Institute of Regional Pathology (Vladivostok)

Summary — When analyzing 6,000 autopsy reports of patients died in general hospitals, the authors found out that during the period from 1991 till 1995 the proportion of diagnosed invasive or generalized mycoses reached 3‰. Over 1996–2000 and 2001–2006 this value increased to 7‰ and 17‰, respectively. During the past months of the year 2007, 5 cases of mycoses have accounted for 200 autopsy cases. The authors described modern morphology of actinomycosis, candidosis, mycelial fungi and other types of mycoses, and made a conclusion that the frequency and aggressiveness of saprophytic mycoses had been increasing and required both greater clinical control over background situations and preventive antifungal therapy.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 50–53.