

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ**

ՄԱՐԳՍՅԱՆ ԷԼՄԻՐԱ ՅՈՒՐԻԿԻ

**ԱՆՏԱԾԻՆ ՄԻԿՐՈՄԻՑԵՏՆԵՐԻ ՄԱՍՆԱԿՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎՈՒԼՎՈՎԱԳԻՆԱԼ
ԿԱՆԴԻԴՈԶԻ ԵՎ ՕՆԻԽՈՄԻԿՈԶԻ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՅՈՒՄ**

**Գ.00.17- ՏՄնկաբանություն: մասնագիտությամբ կենսաբանական
գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության**

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2012

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

САРКИСЯН ЭЛЬМИРА ЮРИКОВНА

**УЧАСТИЕ ПАТОГЕННЫХ МИКРОМИЦЕТОВ В ЭТИОЛОГИИ
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И ОНИХОМИКОЗА**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности
03.00.17 - “Микология”**

ԵՐԵՎԱՆ – 2012

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանում:

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, կենսաբանական
գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր

Լ.Լ. Օսիպյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

կենսաբանական գիտությունների դոկտոր
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր

Հ.Գ. Բատիկյան

Յու.Գ. Պոպով

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի Մ. Հերացու անվան
պետական բժշկական համալսարան


Պաշտպանությունը կայանալու է 2012թ. նոյեմբերի 28-ին ժամը 16⁰⁰-ին ՀՀ ԲՈՀ-ի
Կենսաբազմազանության և էկոլոգիայի 035 մասնագիտական խորհրդում:

Հասցե՝ 0063, ք.Երևան, ԱՃառյան 1, ՀՀ ԳԱԱ Բուսաբանության ինստիտուտ,
E-mail: botanyinst@sci.am

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Բուսաբանության
ինստիտուտի գրադարանում և www.sczhe.sci.am կայքում:

Սեղմագիրն առաքված է 2012թ. հոկտեմբերի 26-ին:

035 մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու

 **Տ.Գ. Փոփոսյան**

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном университете.

Научный руководитель:

академик НАН РА, доктор биологических наук,
профессор

Լ.Լ. Օսիպյան

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук
доктор биологических наук, профессор

Ա.Գ. Բատիկյան

Յ.Գ. Փոփոսյան

Ведущая организация:

Ереванский государственный медицинский
университет им. М. Гераци

Защита диссертации состоится 28-го ноября 2012г. в 16⁰⁰ часов на заседании
специализированного совета 035 по биоразнообразию и экологии ВАК РА.


Адрес: 0063, Ереван, ул. Ачаряна 1, Институт Ботаники НАН РА,

E-mail: botanyinst@sci.am

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Ботаники НАН РА и на
сайте www.sczhe.sci.am

Автореферат диссертации разослан 26-го октября 2012г.

Ученый секретарь специализированного совета 035,
кандидат биологических наук

 **Ա.Գ. Խաչատրյան**

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը: Մնկերը հանդես են գալիս որպես էուկարիոտների առանձին, ինքնուրույն թագավորություն՝ Mycota: Այն ընդգրկում է մոտ 250 հազար տեսակ, որոնցից ավելի քան 400 տեսակներ համարվում են ախտածին մարդու համար (Евсееко, 2003; Сепреев, 2007):

Մնկային հիվանդությունների աճը կապված է մարդու կենսամիջավայրի վրա ժամանակակից տեխնոգեն ազդեցությունների, ինչպես նաև տարբեր հիվանդությունների բուժման համար կիրառվող պայքարի մի շարք ֆիզիկական և քիմիական միջոցների կատարելագործման և ներդրման հետ (վիրաբուժական միջամտությունը և օրգանների փոխպատվաստումը, քիմիոթերապիան և այլն), որոնք, բացի դրական ազդեցություններից, թողնում են նաև կողմնակի բացասական հետևանքներ մարդու իմունային համակարգի վրա: Թույլ իմունիտետով հիվանդները դառնում են ախտածին սնկերի թիրախ՝ ձեռք բերելով տարբեր տիպի սնկային հիվանդություններ (միկոզներ):

Առավել տարածված միկոզներից են եղունգաթիթեղի սնկային հիվանդությունները՝ օնիխոմիկոզները (24%) և լորձաթաղանթի կանդիդամիկոզները, որոնց մինչև 20%-ը կազմում է վուլվովագինալ կանդիդոզը (ՎՎԿ) (Сепреев, Сепреев, 2008): Այժմ դերմատոմիցետներով վարակված են ողջ հասուն բնակչության 15-25% (Gupta et al., 2000; Потеекаев, Потеекаев, 2001): ՎՎԿ-ը հարուցվում է *Candida* ցեղի սնկերով, որոնք էական ազդեցություն են թողնում կանանց մոտ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի զարգացման, ինչպես նաև հղիության անբարենպաստ ընթացքի վրա (Souza et al., 2009): Բացի այդ, առկա է հարուցիչների զգայունության անկման խնդիրը հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ:

Միկոզների ախտորոշումն ըստ կլինիկական դրսևորումների չունի հստակ ախտանշաններ, ուստի այն բավարար չէ նպատակաուղղված բուժման համար: Բուժման արդյունավետությունը կախված է սնկային հիվանդության էթիոլոգիական կառուցվածքից, այսինքն՝ հիվանդության հարուցչի ճիշտ որոշումից, ինչպես նաև ուղեկցող միկրոբիոտայի բացահայտումից: Ուստի անհրաժեշտ է այդ հիվանդությունների ախտորոշման մեջ ներգրավել նաև սնկաբաններին:

Հանրային առողջության համար կարևոր է մարդկանց տեղեկացվածությունը լայնորեն տարածված հիվանդությունների, մասնավորապես, ՎՎԿ-ի և օնիխոմիկոզի հարուցիչների, վարակման ուղիների, զարգացման, բուժման և կանխարգելման մասին: Վերջին տարիներին Հայաստանում ՎՎԿ-ի և օնիխոմիկոզի հարուցիչների տեսակային կազմի, ինչպես նաև նրանց ուղեկցող միկրոբիոտայի բացահայտման ուղղությամբ հատուկ ուսումնասիրություններ չեն իրականացվել:

Ուսումնասիրության նպատակը և խնդիրները: Աշխատանքի նպատակն է բացահայտել Հայաստանի պայմաններում ՎՎԿ-ի և օնիխոմիկոզի հիմնական

հարուցիչների, ինչպես նաև նրանց ուղեկցող պայմանական-ախտածին միկրոբիոտայի ուսումնասիրությունը: Մեր առջև դրվել էին հետևյալ խնդիրները.

- նույնականացնել կանդիդակիր և ՎՎԿ-ով հիվանդ կանանց (հղի և ոչ հղի) հեշտոցից մեկուսացված *Candida* ցեղի խմորասնկերի տեսակային կազմը,
- բացահայտել նրանց ուղեկցող պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմները, որպես հիվանդության ընթացքի վրա ազդող գործոններ,
- բացահայտել ՎՎԿ-ի դրսևորման հաճախականությունը կանանց տարբեր տարիքային խմբերում,
- որոշել ՎՎԿ-ի միավարակ (մոնոինֆեկցիա) և խառնավարակ (միքստինֆեկցիա) բնույթը,
- որոշել մեկուսացված *Candida* ցեղի սնկերի զգայունությունը ՎՎԿ-ի բուժման համար կիրառվող հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ,
- բացահայտել և նույնականացնել օնիխոմիկոզի հարուցիչների և նրանց ուղեկցող ախտածին միկրոմիցետների տեսակային կազմը:

Աշխատանքի գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը

Հայաստանում առաջին անգամ իրականացվել են կանդիդակիր և ՎՎԿ-ով հիվանդ կանանց հեշտոցից մեկուսացված *Candida* ցեղի սնկերի տեսակային կազմի և նրանց ուղեկցող պայմանական-ախտածին միկրոբիոտայի բացահայտման համար նպատակաուղղված ուսումնասիրություններ, որոնց արդյունքներում, բացի ՎՎԿ-ի հիմնական հարուցիչ՝ *C. albicans* տեսակից, բացահայտվել են նաև non-*albicans* հետևյալ տեսակները՝ *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*: Առաջին անգամ Հայաստանում որպես ՎՎԿ-ի հարուցիչ հայտնաբերվել է *C. albicans* var. *stellatoidea* տեսակը:

Մեր կողմից առաջարկվել է կլինիկական լաբորատորիաներում վերը նշված պաթոգենների հետ ավելի նպատակահարմար աշխատելու սխեմա: Հայաստանում առաջին անգամ ՎՎԿ-ի ախտորոշման ժամանակ կիրառվել են *C. albicans*-ի արագ նույնականացման համար արյան շիճուկում ծլման թելիկի առաջացման մեթոդը և կարտոֆիլային կամ եգիպտացորենային ազարի վրա քլամիդոսպորների աճի խթանման մեթոդը:

Հեշտոցային քսուկներից որպես ուղեկցող միկրոբիոտա առաջին անգամ նույնականացվել են 5 պայմանական - ախտածին միկրոմիցետներ, որոնք պատկանում են Hyphomycetes դասի Moniliaceae ընտանիքի *Aspergillus* ցեղին (*A. niger*, *A. fumigatus*, *A. ochraceus*) և *Penicillium* ցեղին (*P. citrinum*, *P. chrysogenum*):

Խառնավարակ բնույթով ՎՎԿ-ի դեպքում ցույց է տրվել հետևյալ միկրոօրգանիզմների մասնակցությունը՝ *Esherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*:

Հետազոտություններից պարզվել է, որ վերջին տարիներին տեղի է ունեցել ՎՎԿ հիվանդության երիտասարդացում, որի հետևանքով հիմնական ռիսկային տարիքային խմբերի մեջ (20-29, 30-39) ավելացել է նաև 18-19 տարիքային խումբը:

Փորձնականորեն ստուգվել է հեշտոցային քսուկներից մեկուսացված *Candida albicans* տեսակի 70 իզոլատների զգայունությունը հակասնկային 8 դեղամիջոցների նկատմամբ, որը նպաստել է այդ դեղամիջոցների նպատակային կիրառմանը ՎՎԿ-ով հիվանդների բուժման ժամանակ:

Բացահայտվել են ՀՀ-ում վերջին տարիներին գրանցված օնիխոմիկոզի հարուցիչների տեսակային կազմի փոփոխությունները և նրանց ուղեկցող պայմանական-ախտածին միկրոֆիտան: Օնիխոմիկոզի հիմնական և ուղեկցող պայմանական-ախտածին հարուցիչները պատկանել են հետևյալ դասերին՝ Zygomycetes (*Mucoraceae* ընտանիքից 1 տեսակ), Ascomycetes (*Arthrodermataceae* ընտանիքից 2 տեսակ) և Hyphomycetes (*Moniliaceae* ընտանիքից 7 տեսակ և *Dematiaceae* ընտանիքից 2 տեսակ):

Պարզաբանվել է օնիխոմիկոզի ժամանակ պայմանական-ախտածին միցելյալ սնկերի տեսակային կազմը, որը ներառում է *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Penicillium cyclopium*, *P. chrysogenum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium cladosporioides*, *Mucor hiemalis* տեսակները:

Ստացված տվյալները կարող են օգտագործվել տարբեր ուսումնական, մեթոդական ձեռնարկներում, բժշկական տեղեկագրերում՝ նախատեսված սնկաբանների, մանրէաբանների և լաբորատոր բուժաշխատողների համար: Հետազոտությունների տվյալներն ընդգրկվելու են «Грибы Армении» բազմահատոր աշխատության մեջ: Մեկուսացված սնկերի շտամների հավաքածուն կիրառվում է ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի բուսաբանության և մանրէաբանության ամբիոնների գիտա-ուսումնական գործընթացում:

Փորձաքննություն: Ատենախոսությունը կատարվել է ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի բուսաբանության ամբիոնի սնկաբանության փորձա-գիտական խմբի պլանային թեմայի շրջանակներում, ինչպես նաև Երևանի պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտի (ԵՊՄԳԻ) մանրէաբանության լաբորատորիայում (այժմ՝ Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ):

Ատենախոսության նյութերը ներկայացվել և քննարկվել են միջազգային տարբեր գիտաժողովներում, գիտական զեկույցներում, համաժողովներում, մասնավորապես՝ “Успехи медицинской микологии” IV, V, VI, VIII համառուսական գիտաժողովներում (Москва, 2004; 2005; 2006; 2007); “Современная микология в России” Ռուսաստանի սնկաբանների II, III համագումարներում (Москва, 2008; 2012), միջազգային ուսանողական կենսաբանական գիտաժողովում (Երևան, 2009); I, II միջազգային սնկաբանական ֆորումի զեկույցներում (Москва, 2009; 2010); ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի բուսաբանության ամբիոնի սեմինարներում:

Հրատարակումներ: Ատենախոսության թեմայով հրատարակվել են 12 գիտական աշխատանքներ:

Աշխատանքի կառուցվածքը և ծավալը: Ատենախոսությունը կազմված է ներածությունից, 4 գլուխներից, եզրակացություններից, գործնական

առաջարկություններից, գրականության ցանկից և հավելվածից: Աշխատանքը բաղկացած է համակարգչային 122 էջից, 11 աղյուսակից, 63 նկարից և 1 գծապատկերից: Օգտագործված գրականության ցանկն ընդգրկում է 252 աշխատանք, որից 36-ը՝ հայրենական և 216-ը՝ արտասահմանյան:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

ԳԼՈՒԽ 1.

ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՏԱՐԿ

Աշխատանքի այս բաժնում ամփոփ ներկայացվել են վուլվոլագինալ կանդիդոզի և օնիխոմիկոզի հարուցիչների՝ միկրոմիցետների, այդ թվում՝ *Candida* ցեղի սնկերի, բորբոսասնկերի ընդհանուր բնութագիրը, ինչպես նաև նկարագրվել են պայմանական-ախտածին սնկերի մասին տարբեր երկրներում կատարված մի շարք ուսումնասիրությունների արդյունքները, բժշկական սնկաբանության մեջ սնկերի դասակարգման խնդիրները, տրվել է նաև Հայաստանում տարածված այդ հիվանդությունների հարուցիչների և նրանց ուղեկցող պայմանական-ախտածին միկրոբիոտայի ուսումնասիրվածության մասին գրական ակնարկ:

ԳԼՈՒԽ 2.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Վուլվոլագինալ կանդիդոզի էթիոլոգիայում միկրոբիոտան բացահայտելու համար որպես հետազոտության նյութ հանդիսացել են ԵՊՄԳԻ-ում հետազոտված 18-65 տարեկան 3071 կանանց հեշտոցից և արգանդի պարանոցից վերցված քսուկներից մեկուսացված նույնքան սնկային կուլտուրաները:

Օնիխոմիկոզի հարուցիչների բացահայտման համար հետազոտության նյութերը վերցվել են “NEW MED” բժշկական կենտրոնի ոտնաթաթի բուժման և պրոֆեսիոնալ խնամքի մասնագիտացված բաժնում բուժվող 155 հիվանդներից, որոնք եղել են 10-75 տարեկան: Որպես հետազոտության նյութ հանդիսացել են սնկով ախտահարված եղունգաթիթեղի գերեղջերացած կուտակումները, շուրջեղունգային բորբոքված մաշկային հատվածից վերցված քսուկները, ոտնաթաթի քերուկները, թեփուկները:

Պաթոլոգիական կենսանյութի մանրէաբանական հետազոտությունները կատարվել են մանրադիտակային և ցանքսային մեթոդների հիման վրա (Кашкин, Шеклаков, 1978; Лещенко, 1982; Аравийский, Горшкова, 1995; Покровский, Поздеев, 1998; Сергеев, 1999; 2000; Климов, 2002; Меньшикова, 2003; Самсыгина, Буслаева, 2004; Кожичкина, 2009 և այլոք):

Մանրադիտակային ուսումնասիրություններն իրականացվել են BM-180 (Գերմանիա) բինոկուլյար մանրադիտակի օգնությամբ:

Ախտածին սնկերի մաքուր կուլտուրաների մեկուսացման համար օգտագործվել են հետևյալ սննդամիջավայրերը՝ Սաբուրոյի (մալտոզապեպտոնային կամ սախարոզապեպտոնային ազար) միջավայրը, քլամիդոսպորների վաղ հայտնաբերման համար եզիպտացորենային կամ կարտոֆիլային ազարները, քաղցու ազարը, զազարակարտոֆիլային ազարը, ինչպես նաև ընտրովի (էլեկտիվ) հետևյալ միջավայրերը (HI MEDIA ֆիրմա)՝ «Candida Medium» ազար, «Nickerson» ազար, «Chrom» ազար, իսկ բակտերիաների անջատման և նույնականացման համար տարբեր սննդամիջավայրեր՝ Սաբուրոյի հեղուկ միջավայր, արյունային ազար, Գիսսի միջավայր և այլն:

Candida ցեղի տեսակների քանակական բնութագիրը տրվել է ըստ գաղութառաջացման միավորի՝ ԳԱՄ/մլ, (Сергеев, Сергеев, 2001) և ըստ գաղութառաջացման հետևյալ մակարդակների՝ եզակի աճ ($<10^3$), նվազ աճ ($=10^3$), չափավոր աճ ($=10^{4-5}$), առատ աճ ($\geq 10^6$):

Candida albicans տեսակն արագ բացահայտելու համար կիրառվել է ծլման կամ սաղմնային թելիկի առաջացման մեթոդը և կարտոֆիլային կամ եզիպտացորենային ազարների վրա այս տեսակին բնորոշ քլամիդոսպորների աճի խթանման մեթոդը:

Candida տեսակների նույնականացման համար օգտագործվել է նաև ածխաջրերի ասիմիլյացիոն ակտիվության որոշման մեթոդը (Меньшикова, 2003):

Սկավառակա-դիֆուզիոն մեթոդով որոշվել է այս ցեղին պատկանող 70 իզոլյատների զգայունությունը հակասնկային 8 դեղամիջոցների հանդեպ (Покровский, Поздеев, 1998):

Օնիխոմիկոզի ախտորոշումը կատարվել է սնկաբանական լաբորատոր հետազոտությունների և հիվանդության կլինիկական նշանների հիման վրա: Քայքայված եղունգի վիճակը գնահատվել է ըստ կլինիկական գործակցի՝ ԿԳ (Сергеев, Сергеев, 1999):

Դերմատոմիցետոսերն որոշվել են մորֆոլոգիական հատկանիշների և ուրեազային ակտիվության հիման վրա: Նրանց որոշման համար Սաբուրո միջավայրին ավելացվել է ինդիկատոր՝ ֆենոլային կարմիր, որը դերմատոմիցետոսերի աճման ժամանակ փոխում է միջավայրի գույնը դեղինից կարմիր: *Trichophyton rubrum*-ի տեսակային նույնականացման համար կատարվել է վերացանքս եզիպտացորենային ազարի վրա (ազար Բորելի) (Меньшикова, 2003):

Յուրաքանչյուր նմուշի ցանքսը կատարվել է կրկնակի՝ անկախ մանրադիտակային վերլուծության արդյունքից:

Մեկուսացված սնկերի նույնականացումը կատարվել է ընդունված որոշիչներով և մեթոդական ձեռնարկների հիման վրա՝ Raper K.B., Thom Ch. (1949), Пидопличко Н.М. (1953; 1972), Под ред. Саркисова А.Х. (1953); Raper K.B. et al. (1965), Литвинов М.А. (1967), Пидопличко Н.М., Милько А.А. (1971), Ellis M.B. (1971; 1976), Kendrick B., Carmichael J.W. (1973), Милько А.А. (1974), Билай В.И. (1977; 1989), Кириленко Т.С. (1977), Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. (1978), Билай В.И., Коваль Э.З. (1988), Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. (2001; 2008), Hoog G.S. et al. (2000),

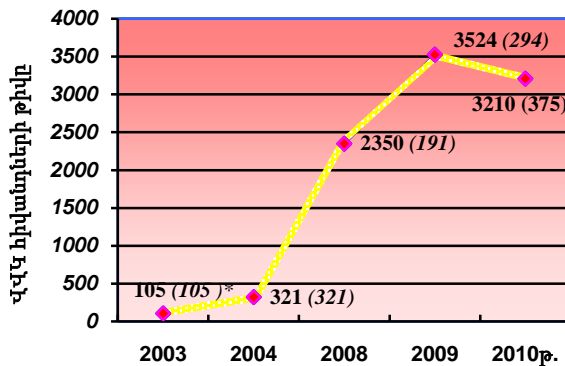
Kushwaha R.K.S. et al. (2000), Руденко А.В. и др. (2001), Сагтон Д. и др. (2001), Озерская С.М. и др. (2001), Кочкина Г.А. (2003), Чернов И.Ю. (2003) և այլք:

Մսկերի որոշված նմուշների կարգաբանական վերլուծությունը ներկայացված է ըստ “Ainsworth and Bisby’s Dictionary of the fungi” (Kirk et al., 2001): Մսկերի տեսակների հեղինակների կրճատ անվանումները բերվել են ըստ Kirk, Ansell (2003) առաջադրված ցանկի:

ԳԼՈՒԽ 3. ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

3.1. *Candida* ցեղի սսկերի եվ բորբոսասսկերի մասնակցությունը վուլվովագինալ կանդիդոզի էթիոլոգիայում

ԵՊՄԳԻ-ում հետազոտված կանանց մոտ ՎՎԿ-ի դրսևորման ցուցանիշի դինամիկ փոփոխությունը դիտարկելու համար, բացի մեր կողմից հետազոտված հիվանդներից, հաշվի է առնվել 2003-2010թթ. ընթացքում ՎՎԿ-ով հիվանդների ընդհանուր թիվն ըստ հիվանդանոցի տարեկան հաշվետվությունների (նկ. 1):



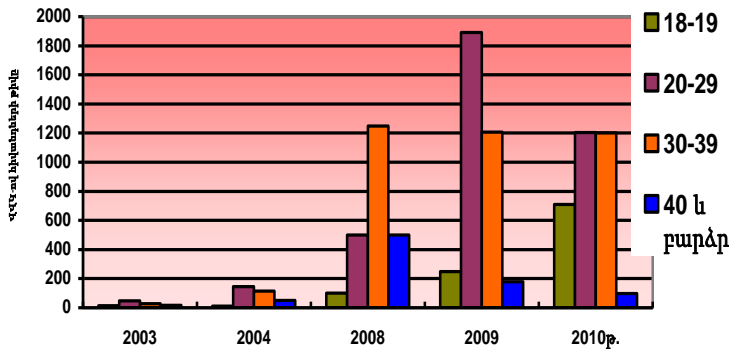
Նկ. 1. ԵՊՄԳԻ-ում ՎՎԿ ախտորոշված կանանց ընդհանուր թիվը նշված տարիներում

*Փակագծերում բերվում է մեր կողմից հետազոտված ՎՎԿ-ով հիվանդների թիվը

Ըստ հիվանդանոցի տարեկան տվյալների 2003թ. սկսած՝ ՎՎԿ-ով հիվանդ կանանց թիվը մինչև 2010թ. աճել է 30,6 անգամ: Դա կարող է պայմանավորված է լինել հիվանդության քրոնիկ բնույթի անցմամբ և կրկնմամբ: Բնչպես հայտնի է, կրկնվող վագինիտների 50-60% պայմանավորված են non-*albicans* տեսակով, իսկ վերջին տարիներին մեծ նշանակություն են ձեռք բերել *Candida non-albicans*-ի հետևյալ տեսակները՝ *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* և այլն (Акопян, 1996; Сергеев, Сергеев, 2001; Муравьева и др., 2002): Մյուս կողմից էլ, առկա է *Candida* ցեղի սսկերի զգայունության անկման խնդիրը հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ (օրինակ՝ նիստատինը), և դա ևս կարող է կանդիդավարակների

կրկնման պատճառ դառնալ (Репина, Сафронова, 1991; Иванова и др., 2011): Բացի այդ, վերջին տարիներին ՀՀ առողջապահության նախարարությունը կազմակերպում է կանանց անվճար գինեկոլոգիական հետազոտության ակցիաներ, որոնք բերում են կանանց բժշկի դիմելու հաճախականության մեծացման և այլն:

Տարիքային խմբերում ՎՎԿ-ի դրսևորման հաճախականության համեմատական ուսումնասիրության նպատակով հետազոտված կանայք բաշխվել են հետևյալ խմբերի՝ 18-19; 20-29; 30-39 և 40 տարեկանից բարձր (նկ. 2):

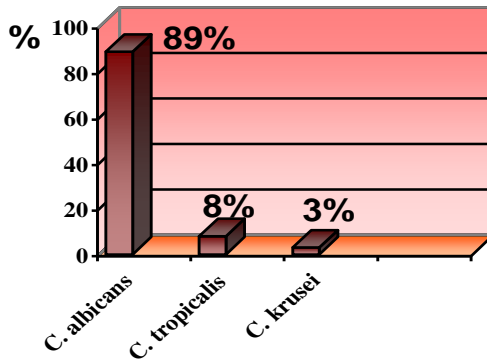


Նկ. 2. ՎՎԿ-ի դրսևորման հաճախականությունն ըստ տարիքային խմբերի 2003-2010թթ.

Ինչպես երևում է արդյունքներից, վերջին տարիներին հիվանդությունը սկսել է հաճախ դրսևորվել նաև 18-19 տարիքային խմբում, ինչն էլ, իր հերթին, վկայում է հիվանդության երիտասարդացման մասին: Հետագա բարդություններից խուսափելու և կանխարգելու համար անհրաժեշտ է իրականացնել դեռահասների գինեկոլոգիական և մանրէաբանական հետազոտություններ: Հայտնի է, որ վաղ տարիքում կանդիդոզի 40-60% դեպքերը մնում են չախտորոշված կամ էլ ուշ են ախտորոշվում, որն էլ զգալիորեն դժվարեցնում է հիվանդության ժամանակին ախտորոշումը և բուժումը (Пронина, 1996):

Հղիության ընթացքում դրսևորվող ՎՎԿ-ի բնույթի և հարուցիչների տեսակային կազմի բացահայտման համար մեր կողմից 2007 թվականին հետազոտվել են հղիության տարբեր եռամսյակներում գտնվող 93 հղիներ, որոնք եղել են 18-37 տարեկան: Գրեթե բոլոր հղիներն հղիության տարբեր եռամսյակներում ունեցել են ՎՎԿ կամ կանդիդակրություն: Հղի կանանց 72-ի (77,42%) հեշտոցային քսուկի մանրէաբանական հետազոտության արդյունքում բացահայտվել են *Candida* ցեղի հետևյալ տեսակները՝ *C. albicans* (C.P. Robin)

Berkhout (89%), *C. tropicalis* (Castell.) Berkhout (8%), *C. krusei* (Castell.) Berkhout (3%) (նկ. 3):

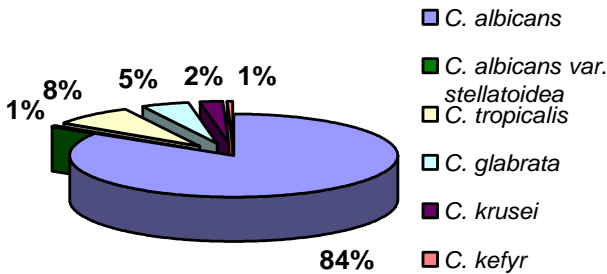


Նկ. 3. *Candida* ցեղի տեսակների տոկոսային հարաբերությունը հղիության ընթացքում (2007թ.)

Բացի այդ, ՎՎԿ-ը 18-ի (34,6%) մոտ դիտվել է որպես կանդիդոզային մոնոկլարակ, իսկ 34-ի (65,4%) մոտ՝ խառնավարակ, ընդ որում՝ *Candida* ցեղի սնկերն համակցված են եղել հետևյալ միկրոօրգանիզմների հետ՝ *Esherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ հղիության ժամանակ խառնավարակ բնույթի ՎՎԿ-ն գրեթե երկու անգամ գերազանցում է միավարակ բնույթով ՎՎԿ-ին (համապատասխանաբար՝ 65,4% և 34,6%):

Քանի որ ՎՎԿ-ի դեպքում *Candida* ցեղին պատկանող առավել շատ տեսակներ հայտնաբերվել են 2009թ., ուստի ստորև ներկայացվում է այդ թվականին մեկուսացված հարուցիչների տեսակային կազմը: Հետազոտված 930 (հղի և ոչ հղի) կանանցից 375-ի (40%) մոտ հեշտոցային քսուկներից մեկուսացվել են *Candida* ցեղի հետևյալ տեսակները՝ *C. albicans* (84%), այդ թվում՝ 2 հիվանդի մոտ հայտնաբերվել է *C. albicans* var. *stellatoidea* (C.P. Jones & D.S. Martin) Diddens & Lodder տարատեսակը, որը համարվում է ՎՎԿ-ի հազվագյուտ հարուցիչ, *C. tropicalis* (8%), *C. glabrata* (H.W. Anderson) S.A. Mey & Yarrow՝ (4,8%), *C. krusei*՝ (2%) և *C. kefyr* (Beijerinck) van Uden et Buckley՝ 1% (նկ. 4):



Նկ. 4. *Candida* ցեղի տեսակային կազմը ՎՎԿ-ի դեպքում (2009թ.)

Հետազոտության արդյունքներից պարզվել է, որ 375 կանանց ՎՎԿ-ի ախտորոշման ժամանակ *Candida* տեսակներն ավելի շատ համակցված են եղել հետևյալ միկրոօրգանիզմների հետ՝ *St. epidermidis*՝ 36%, *E. coli*՝ 19%, *Str. haemolyticus*՝ 16%, *Enterococcus faecalis*՝ 12%, *St. aureus*՝ 9%, ավելի քիչ՝ *Proteus mirabilis*-ի՝ 5%, *Klebsiella pneumoniae*-ի՝ 3%-ի հետ:

Ընդհանուր 930 հետազոտված հիվանդներից 20%-ի մոտ (185 հոգի) դիտվել է կանդիդալիություն, 375 հիվանդներից 151 հղիների մոտ ՎՎԿ-ի հաճախականությունը կազմել է 40,3%, ոչ հղի 39 կանանց մոտ՝ 10,4%:

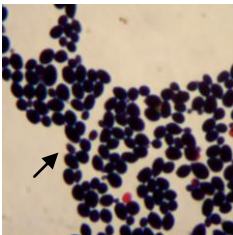
Մեր ստացված տվյալները համընկնում են գրական տվյալների հետ (Прилепская, Анкирская и др., 1997; 2011), ըստ որի՝ ՎՎԿ-ի հաճախականությունը հղիների մոտ կազմում է 30-45%, իսկ ոչ հղի կանանց մոտ՝ 10-17%: Դա պայմանավորված է մի շարք գործոններով՝ հղիների հորմոնալ և իմունային փոփոխություններով, հեշտոցի էպիթելյալ բջիջներում գլիկոգենի կուտակմամբ, իսկ *Candida* ցեղի սնկերն ունեն դրական տրոպիզմ գլիկոգենով հարուստ հյուսվածքների նկատմամբ, ինչպես նաև բարձր մակարդակով առկա պրոգեստերոնի իմունաընկճող ազդեցությամբ և այլ գործոններով (Прилепская, Байрамова, 2011): Հեշտոցի կանդիդոզային միավարակի դեպքում *Candida* ցեղի սնկերն հիմնականում ունենում են առատ աճ, որն ուղեկցվում է պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների աճի ճնշմամբ: Սովորաբար այն չի ընթանում բորբոքային երևույթներով: Մինչդեռ, կանդիդոզային խառնավարակի ժամանակ, անաերոբ և աերոբ պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների քանակը զգալի բարձր է, նրանք ունեն բարձր պրոտեոլիտիկ և լիպոլիտիկ ակտիվություն, ինչն էլ ստեղծում է լրացուցիչ բարենպաստ պայմաններ հյուսվածքների մեջ սնկերի ներթափանցման համար (Лесняк, Мирзабалаева, 2002):

Հաստատված է, որ սնկերի առկայությամբ ստաֆիլակոկկերն ինտենսիվ սինթեզում են էստերոտրոսին, մյուս կողմից էլ, սնկերի հետ համակցված միկրոօրգանիզմները կարող են խթանել *Candida* ցեղի սնկերի աճը,

աննդանյութերի յուրացումը, բազմացումը և վիրուլենտությունը մարդու օրգանիզմում:

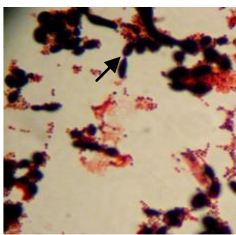
Հաստատվել է, որ Հայաստանում որպես ՎՎԿ-ի հիմնական հարուցիչ հանդես է գալիս *C. albicans* տեսակը (նկ. 5): Չնայած դրան, նկատվում է ՎՎԿ-ի non-*albicans* հարուցիչների անջատման հաճախականության աճ: Այսպես, եթե 2004թ. որպես ՎՎԿ-ի հիմնական հարուցիչ *C. albicans*-ն անջատվում էր մինչև 90%, ապա 2009թ.՝ 84%: Non-*albicans* տեսակների անջատման հաճախականությունը կազմել է 10-16%: Հետաքրքիր է այն, որ տարբեր երկրներում ՎՎԿ-ի հարուցիչների շարքում հիմնականում 2-րդ տեղը զբաղեցնում է *C. glabrata* տեսակը (Horowitz et al., 1992; Nyirjesy et al., 1995), իսկ մեր տվյալների հիման վրա Հայաստանում՝ *C. tropicalis* տեսակը: Սովորաբար, *C. glabrata* տեսակն առավել հաճախ անջատվում է ՄԻԱՎ-ի ֆոնի վրա և դիաբետիկների մոտ:

Բացի *Candida* ցեղի սնկերից, կանանց հեշտոցային քսուկներից մեկուսացվել և նույնականացվել են պայմանական-ախտածին միկրոմիցետներ, որոնք պատկանել են Hyphomycetes դասի Moniliaceae ընտանիքի *Aspergillus* և *Penicillium* ցեղերին: Ընդ որում, *Aspergillus* ցեղը ներկայացված է եղել 3 տեսակներով՝ *A. niger*, *A. fumigatus* և *A. ochraceus* (նկ. 6), իսկ *Penicillium* ցեղը՝ 2 տեսակով՝ *P. citrinum* և *P. chrysogenum*: Սակայն, դժվար է ապացուցել, արդյո՞ք նրանք հանդիսանում են ՎՎԿ-ի սրացմանը նպաստող երկրորդային հարուցիչներ, թե՛ հենց իրենք են հանդես գալիս հիմնական հարուցիչների դերում՝ առաջացնելով հեշտոցային լորձաթաղանթի սնկային ախտահարումներ:



Ա

Նկ. 5. *C. albicans*-ի բլաստոսպորները (Ա) և պսևդոմիցելիումը (Բ)



Բ



Նկ. 6. Հեշտոցից մեկուսացված *Aspergillus niger*-ի գաղութը

3.2. *Candida* ցեղի սնկերի զգայունության որոշումը հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ

Սկավառակա-դիֆուզիոն մեթոդով որոշվել է հեշտոցային քսուկներից մեկուսացված *C. albicans* տեսակի 70 իզոլատների զգայունությունը ժամանակակից հակասնկային ութ դեղամիջոցների՝ ամֆոտերիցին-Բ, իտրակոնազոլի, ֆլուկոնազոլի, էկոնազոլի, կետոկոնազոլի, կլոտրիմազոլի, միկոնազոլի, նիստատինի նկատմամբ (Hi Media): Ելնելով խմորասնկի գաղութի

աճման գոտու ճնշման չափսից՝ այն գնահատվել է զգայուն, թույլ զգայուն և կայուն աստիճաններով (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

C. albicans-ի 70 իզոլատների զգայունությունը հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ (մմ)

Հակասնկային դեղամիջոցներ / Զգայունության աստիճանները	Ամֆոտերիցին - Բ	Իտրակոնազոլ	Ֆլուկոնազոլ	Էկոնազոլ	Կետոկոնազոլ	Կլոտրիմազոլ	Միկոնազոլ	Նիստատին
Զգայուն	23	17	54	16	20	43	32	15
Թույլ զգայուն	43	22	14	39	37	23	24	16
Կայուն	4	31	2	15	13	4	14	39

Ընդհանուր 70 մեկուսացված *C. albicans*-ի 54 տարբեր իզոլատներ զգայուն են եղել ֆլուկոնազոլի, 43-ը՝ կլոտրիմազոլի, 32-ը՝ միկոնազոլի նկատմամբ: Թույլ զգայուն են եղել 43 իզոլատ՝ ամֆոտերիցին-Բ-ի, 39-ը՝ Էկոնազոլի, 37-ը՝ կետոկոնազոլի նկատմամբ, իսկ 39 իզոլատ եղել է կայուն՝ նիստատինի, 31-ը՝ իտրակոնազոլի նկատմամբ: Այստեղից հետևում է, որ *C. albicans*-ի կլինիկական իզոլատները ցուցաբերում են բազմակայունություն հիմնական հակասնկային դեղամիջոցների հանդեպ, ինչը խոսում է այդ դեղամիջոցների ոչ արդյունավետ կիրառման մասին:

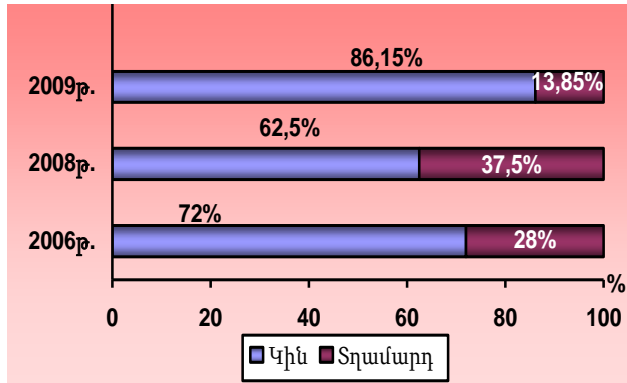
Արդյունքներից պարզվել է, որ դրանք առավել զգայուն են ֆլուկոնազոլ, կլոտրիմազոլ, միկոնազոլ դեղամիջոցների նկատմամբ:

ԳԼՈՒԽ 4.

Միկրոմիցետների մասնակցությունը օնիխումիկոզի էթիոլոգիայում

ՀՀ-ում օնիխումիկոզի հարուցիչների՝ սնկերի և նրանց ուղեկցող միկրոօրգանիզմների տեսակային կազմը բացահայտելու նպատակով “New Med” բժշկական կենտրոնում 2006-2009թթ. ընթացքում մեր կողմից հետազոտվել են 10-75 տարեկան 155 հիվանդներ: Հիվանդությունն ունեցել է 1-35 տարվա վաղեմություն: Օնիխումիկոզ ախտորոշվել է 117 (75,5%) կանանց և 38 (24,5%) տղամարդկանց մոտ:

Ըստ տարիների՝ 2006-2009թթ. օնիխումիկոզի դրսևորման հաճախականությունը տարբեր սեռի հիվանդների մոտ ներկայացված է նկ. 7-ում:



Սկ. 7. Օնիխոմիկոզի դրսևորման հաճախականությունը (%) կանանց և տղամարդկանց մոտ 2006-2009թթ.

2006թ. օնիխոմիկոզի դրսևորման հաճախականությունը կանանց և տղամարդկանց մոտ համապատասխանաբար կազմել է 72% և 28%, իսկ 2009թ.՝ 86,15% և 13,85%: Բնչպես երևում է մեր տվյալներից՝ օնիխոմիկոզով հիվանդ կանանց մոտ հիվանդության դրսևորման հաճախականությունը մոտ 3,5 անգամ բարձր է եղել տղամարդկանց հետ համեմատած:

Սակայն իրականում օնիխոմիկոզն ավելի տարածված է տղամարդկանց մոտ: Դրան կան նպաստող մի շարք պատճառներ, օրինակ, տղամարդիկ ֆիզիկապես ավելի ակտիվ կյանք են վարում, քան կանայք (նրանց մոտ գերքրոնածությունը, ոստնաթաթերի, եղունգաթիթեղների հաճախակի միկո- և մակրովնասումները և այլն): Վերը նշվածից պարզ է դառնում, որ օնիխոմիկոզով դրսևորման հաճախականությունը չի կարելի գնահատել ըստ բժշկի դիմած հիվանդների թվի:

Ոստնաթաթի ախտահարված թեփուկների և եղունգաթիթեղի քերուկների մանրէաբանական հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունից պարզվել է, որ հետազոտված 155 հիվանդների մոտ օնիխոմիկոզի հիմնական և ուղեկցող պայմանական-ախտածին հարուցիչները պատկանում են հետևյալ դասերին՝ Zygomycetes (Mucoraceae ընտանիքից 1 տեսակ), Ascomycetes (Arthrodermataceae ընտանիքից 2 տեսակ) և Hyphomycetes (Moniliaceae ընտանիքից 7 տեսակ և Dematiaceae ընտանիքից 2 տեսակ) (աղ. 2):

Եղունգաթիթեղի սնկային ախտահարված օջախներից առավել մեծ հաճախականությամբ անջատվել է դերմատոմիցետներից *Trichophyton rubrum* Castellani տեսակը (75%), որի դեպքում ախտահարման պրոցեսի մեջ ընդգրկված են եղել միջմատային ծայքերը, ոստնաթաթի մաշկը, սովորաբար, I և V մատերը կամ բոլոր եղունգները:

Օնիխոմիկոզի հիմնական և ուղեկցող հարուցիչների
տեսակային կազմն ըստ կարգաբանական խմբերի

Դաս	Կարգ	Ընտանիք	Ցեղ	Տեսակ
Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	<i>Mucor</i>	<i>M. hiemalis</i>
Ascomycetes	Onygenales	Arthrodermataceae	<i>Trichophyton</i>	<i>T. rubrum</i>
				<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>
Hyphomycetes	Hyphomycetales	Moniliaceae	<i>Candida</i> *	<i>C. albicans</i>
				<i>C. parapsilosis</i>
				<i>C. tropicalis</i>
		<i>Aspergillus</i>	<i>A. niger</i>	
			<i>A. flavus</i>	
		<i>Penicillium</i>	<i>P. citrinum</i> <i>P. cyclopium</i>	
<i>Alternaria</i>	<i>A. alternata</i>			
Dematiaceae	<i>Cladosporium</i>	<i>C. cladosporioides</i>		
Ընդամենը՝ 3	3	4	7	12

*- նոր դասակարգման մեջ *Candida* ցեղը մտնում է Ascomycotina բաժնի մեջ (Kirk et al., 2008), բայց քանի որ *Candida* ցեղի տեսակները մեր հետազոտություններում նույնականացվել են միայն անամորֆ ձևով, ուստի դրանց ներառել ենք Hyphomycetes դասի մեջ (Hawksworth et al., 1983):

Եղունգի քայքայման աստիճանը գնահատվել է ըստ կլինիկական գործակցի՝ ԿԳ: Երբ ԿԳ = 1-2, ապա *T. rubrum*-ը մեկուսացվել է մոնոկուլտուրայի ձևով, երբ ԿԳ = 3-4 և 5, ապա այն անջատվել է այլ միկրոմիցետների հետ: Բացի այդ, մեծահասակներին բնորոշ էր հիվանդության երկարատև ընթացքը, քանի որ նրանց եղունգները դանդաղ են աճում, արտահայտված հիպերկերատոզը (ԿԳ = 5) և եղունգաթիթեղի անհարթությունը:

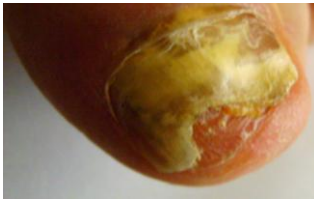
Միջմատային ծալքերից և ոտնաթաթի թեփուկներից մեկուսացվել է *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* տեսակը (2%):

Գերեղջերացած, գունափոխված եղունգաթիթեղի լրիվ ախտահարման դեպքում որպես ուղեկցող պայմանական-ախտածին միկրոմիցետներ նույնականացվել են *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Mucor* spp. ցեղերին պատկանող սնկերը, որոնք կարող են դառնալ միկոզների հարուցիչներ: Նրանք բնորոշվում էին արագ աճով և հանդես էին գալիս հիմնականում խառնավարակի ձևով:

Հայաստանում 1972-1977թթ. ոտնաթաթի միկոզի հարուցիչների մեջ *T. rubrum* տեսակը գրավել է առաջին տեղը և կազմել 57,3%, *T. mentagrophytes* var.

interdigitale՝ 15,3%, որը 1983թ. սկսած չի մեկուսացվել, սնկային խառը համակցությունները՝ *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*՝ 0,2%, *Candida* ցեղի խմորասնկերը՝ 23,3%, ավելի հազվադեպ անջատվել են *Alternaria* spp., *Mucor* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* բորբոսասնկերը, որոնք կազմել են ոտնաթաթի միկոզի հարուցիչների 0,4-0,6%-ը (Мокроусов, Мирзоян, 1992): Մեր արդյունքների հետ համեմատելիս պարզվում է, որ Հայաստանում օնիխոմիկոզի էթիոլոգիայում *T. rubrum* տեսակը դեռ շարունակում է գերիշխել մյուս բոլոր դերմատոմիցետներին (75%): Դա պայմանավորված է *T. rubrum* տեսակի պաթոգենությամբ, որը կապված է կերատինալիտիկ ֆերմենտների հաշվին ինվազիվ աճման ընդունակության հետ: Բացի այդ, *T. rubrum* տեսակն ունակ է առաջացնելու կայուն սպորային ձև, որը թույլ է տալիս նրան գոյատևել անգամ ախտահանիչ նյութերի ազդեցությամբ (Руденко и др., 2001):

Որպես օնիխոմիկոզի հարուցիչներ նույնականացվել են *Candida* ցեղին պատկանող 3 տեսակներ՝ *C. albicans*, *C. tropicalis* և *C. parapsilosis*: Հայաստանում առաջին անգամ մեր կողմից որպես օնիխոմիկոզի հարուցիչ մեկուսացվել է *C. parapsilosis* տեսակը (սկ. 8; 9), որը հաճախ է մեկուսացվում Ռուսաստանում (Васильева и др., 2009): Հայաստանում այս տեսակի մեկուսացումը մեր կողմից դիտվում է որպես բնակչության մեջ միգրացիոն գործընթացի հետևանք:



Սկ. 8. Եղունգաթիթեղի ախտահարումը *C. parapsilosis* խմորասնկով

Սկ. 9. Եղունգաթիթեղից մեկուսացված *C. parapsilosis*-ի մաքուր կուլտուրա

Միայն դերմատոմիցետներով պայմանավորված սնկային ախտահարումը տեղային է և դանդաղ է զարգանում, քանի որ նրանք կարող են քայքայել միայն եղունգաթիթեղի կերատինոցիտներին: Խառնավարակի դեպքում ոչդերմատոմիցետներն ակտիվացնում են իրենց ագրեսիվ հատկությունները՝ աճման արագությունը, ֆերմենտների և թունավոր նյութերի սինթեզը, որոնցով ճնշում են դերմատոմիցետներին: Օնիխոմիկոզի դեպքում բորբոսասնկերը վտանգավոր են դառնում օրգանիզմի համար, քանի որ նրանց մետաբոլիտները ներթափանցում են եղունգային հենքով արյան մեջ և առաջ են բերում տարբեր ալերգիկ երևույթներ (Руденко, 2001):

Ոչդերմատոմիցետային միկոզի դեպքում ավելի հաճախ դիտվում էր եղունգի հիպերկերատոզ, օնիխոգրիֆոզ, ախտահարված էր լինում հիմնականում ոտքի I մատի եղունգը, իսկ ոտնաթաթի կամ միջմատային ծալքերի մաշկը

ախտահարման պրոցեսի մեջ չէր մտնում, քանի որ բորբոսասնկերն ունեն թույլ արտահայտված կերատինալիտիկ ակտիվություն:

Պարզվել է, որ հիվանդներից շատերի մոտ օնիխոմիկոզը զարգացել է շատ կարճ ժամկետում՝ 6-10 ամսից մինչև 2-5 տարի: Ախտահարման պրոցեսի նման արագ զարգացումը կարելի է բացատրել օնիխոմիկոզի էթիոլոգիական կազմում *T. rubrum* ազրեսիվ հարուցիչ գերակայությամբ, ինչպես նաև եղունգաթիթեղում այլ միկրոմիցետների հետ դրա տարբեր համակցությունների առաջացմամբ, բացի այդ, կարևոր դեր ունեն բնակչության կենսակերպը, օրգանիզմի երկարատև նյարդային գերլարվածությունը, կենցաղային կուլտուրայի վատացումը, իմունիտետի անկումը, առաջնային հիվանդությունների հաճախացումը և այլն:

Օնիխոմիկոզի տարածվածությունը, հետևաբար, ոտնաթաթի միկոզով հիվանդների թիվը կրճատելու համար, անհրաժեշտ է իրականացնել հանրային լուսավորչական, տեղեկատվական միջոցառումներ դերմատոմիկոզների, այդ թվում՝ ոտնաթաթի միկոզի և օնիխոմիկոզի էթիոլոգիայի, փոխանցման հնարավոր ուղիների, կլինիկայի, կանխարգելման, սանիտարա-հիգիենիկ կանոնների պահպանման վերաբերյալ:

Այսպիսով, վերջին տարիներին ՀՀ-ում մեր կողմից հետազոտված ՎՎԿ և օնիխոմիկոզ հիվանդությունների տեսակային կազմի և հանդիպման հաճախականության փոփոխությունները վկայում են հարուցիչների տեսակային կազմի ստույգ նույնականացման անհրաժեշտության մասին, ինչպես նաև ստացված տվյալների հաշվի առնման՝ համապատասխան բուժման միջոցների ընտրության ժամանակ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Վուլվոլագինալ կանդիդոզով հիվանդ 3071 կանանց հեշտոցային քսուկների սնկաբանական հետազոտություններից պարզվել է, որ հղի կանանց մոտ ՎՎԿ-ն հարուցվում է *Candida* ցեղին պատկանող հետևյալ տեսակներով՝ *Candida albicans* (89%), *C. tropicalis* (8%), *C. krusei* (3%), իսկ ոչ հղի կանանց մոտ՝ *C. albicans* (84%), *C. tropicalis* (8%), *C. glabrata* (4,8%), *C. krusei* (2%), *C. kefyr* (1%): Շատ երկրներում որպես ՎՎԿ-ի երկրորդ հարուցիչ մեկուսացվում է *C. glabrata* տեսակը, մեր կողմից գրանցվել է *C. tropicalis*-ը:
2. Վերջին տարիներին ՎՎԿ-ի էթիոլոգիայում դիտվել է *Candida albicans/non-albicans* տեսակների անջատման հաճախականության փոփոխություն: Ցույց է տրվել մեկուսացված *non-albicans* տեսակներով՝ *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* հարուցվող ՎՎԿ-ի աճ՝ 10-16%:
3. Առաջին անգամ Հայաստանում որպես ՎՎԿ-ի հարուցիչ մեկուսացվել է *C. albicans* var. *stellatoidea* տարատեսակը:
4. ՎՎԿ-ի դեպքում որպես ուղեկցող միկոբիոտա առաջին անգամ նույնականացվել են պայմանական-ախտածին միկրոմիցետներ, որոնք պատկանում են Hyphomycetes դասի Moniliaceae ընտանիքի *Aspergillus* ցեղին (3 տեսակ՝ *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. ochraceus*) և *Penicillium* ցեղին (2 տեսակ՝ *P.*

citrinum, P. chrysogenum):

5. Արդյունքները ցույց են տվել, որ ՀՀ-ում վերջին տարիներին տեղի է ունեցել ՎՎԿ-ի դրսևորման հաճախացում 18-19 տարիքային խմբում:
6. Խառնավարակ բնույթով ՎՎԿ հարուցող *Candida* ցեղի տեսակները հիմնականում համակցված են եղել հետևյալ պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների հետ՝ *Esherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus spp.*, իսկ պաթոգեն միկրոօրգանիզմներից՝ *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp.*:
7. Հեշտոցային քսուկներից մեկուսացված *C. albicans*-ի 70 տարբեր իզոլատներ առավել զգայուն են եղել ֆլուկոնազոլ, կլոտրիմազոլ, միկոնազոլ դեղամիջոցների նկատմամբ, որոնք էլ կարելի է օգտագործել ՎՎԿ-ի բուժման համար:
8. ՀՀ-ում օնիխոմիկոզի հարուցիչների տեսակային կազմի համեմատական վերլուծության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ.
 - վերջին տարիներին առանձին տեսակների հանդիպման հաճախականությունը փոփոխվել է,
 - հիմնական հարուցիչներն են *T. rubrum* (75%), *T. mentagrophytes var. interdigitale* (2%) դերմատոմիցետները, *Candida albicans, C. tropicalis* և *C. parapsilosis* խմորասնկերը (21%), գերակշռել է *C. albicans* տեսակը,
 - պայմանական-ախտածին միկրոմիցետներից են *Aspergillus niger, A. flavus, Penicillium cyclopium, P. chrysogenum, Alternaria alternata, Cladosporium cladosporioides, Mucor hiemalis* տեսակները:
9. Հայաստանում որպես օնիխոմիկոզի հարուցիչ առաջին անգամ մեկուսացվել է *C. parapsilosis* տեսակը, որն առավել հաճախ անջատվում է Ռուսաստանում: Այս տեսակի ներթափանցումը Հայաստան մեր կողմից դիտվել է որպես բնակչության մեջ միգրացիոն գործընթացի հետևանք:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Քանի որ ՎՎԿ-ի հիմնական հարուցիչը համարվում է *Candida albicans* տեսակը, ուստի ծննդատների մանրէաբանության լաբորատորիաներում նպատակահարմար է օգտագործել այս տեսակի նույնականացման արագ և մատչելի հետևյալ մեթոդները՝ արյան շիճուկում ծլման թելիկի առաջացման մեթոդը և քլամիդոսպորների աճի խթանման մեթոդը կարտոֆիլային կամ եգիպտացորենային ազարի վրա աճեցնելիս:
2. Անհրաժեշտ է իրականացնել օնիխոմիկոզների առաջացմանը նպաստող գործոնների, վարակման հնարավոր ուղիների և արդյունավետ բուժման մասին հանրային ծանոթացում, իրականացնել հակաանկային կանխարգելիչ միջոցառումներ հասարակական վայրերում:
3. Մշակել «Մնկային հիվանդությունների մասին» ուղեցույց բանակում միկոզների կանխարգելման համար:

Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցուցակ

1. Осипян Л.Л., Абрамян Р.А., Саркисян Э.Ю. Частота встречаемости вульвовагинального кандидоза по данным Центра перинатологии, гинекологии и акушерства Армении // Успехи медицинской микологии. - М.: Национальная академия микологии. - 2004. - Т. IV. - С. 176 - 177.
2. Осипян Л.Л., Абрамян Р.А., Саркисян Э.Ю., Гюлхасян В.М. Микотическая загрязненность воздуха больничных палат центра перинатологии, гинекологии и акушерства Армении // Успехи медицинской микологии. - М.: Национальная академия микологии. - 2005. - Т. V. - С. 86 - 87.
3. Осипян Л.Л., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р., Саркисян Э.Ю. Сопутствующие микроорганизмы при вагинальном кандидозе // Успехи медицинской микологии.- М.: Национальная академия микологии. - 2005. - Т. VI. - С. 166 - 167.
4. Саркисян Э.Ю., Абрамян Р.А., Осипян Л.Л. Динамика распространения вагинального кандидоза в Армении // Успехи медицинской микологии. - М.: Национальная академия микологии. - 2006. - Т. VIII. - С. 14 - 16.
5. Саркисян Э.Ю., Нелипович Д.В., Осипян Л.Л. Встречаемость онихомикоза в Армении по данным медицинского центра «New Med» // Успехи медицинской микологии. - М.: Национальная академия микологии. - 2007. - Т. X. - С. 13 -14.
6. Саркисян Э.Ю. К вопросу о вульвовагинальном кандидозе при беременности // Современная микология в России. - М.: - 2008. - Т. I I. - С. 447 - 448.
7. Саркисян Э.Ю., Нелипович Д.В., Осипян Л.Л. Этиологическое разнообразие онихомикозов // Иммунопатология, аллергология, инфектология.- М.: 2009.- N 2. - С. 94-95.
8. Սարգսյան Է.Յու. Օսիփյանիկոզների էթիոլոգիան Հայաստանում ըստ «New Med» բժշկական կենտրոնի տվյալների // Միջազգային ուսանողական կենսաբանական գիտաժողով, թեզիսների ժողովածու, Երևան. - 2009: էջ 34:
9. Саркисян Э.Ю., Осипян Л.Л., Нелипович Д.В. Опыт лечения онихомикозов в Армении // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - М.: 2010. - N 1. - С. 167.
10. Սարգսյան Է.Յու. *Candida* ցեղի տեսակների տարածվածությունը վուլվոպագինալ կանդիդոզի ժամանակ // Հայաստանի կենսաբանական հանդես. – 3 (63). – 2011. - էջ 68 - 74:
11. Саркисян Э.Ю., Нелипович Д.В., Осипян Л.Л. Этиологическая диагностика и некоторые методы лечения онихомикоза в Армении // ԵՊՀ-ի գիտական տեղեկագիր, «Քիմիա և կենսաբանություն». - 2012. - N 1. - էջ 39 - 45:
12. Саркисян Э.Ю., Осипян Л.Л. Возбудители онихомикоза в Армении // Современная микология в России. - М.: 2012. – N 3. - С. 486.

УЧАСТИЕ ПАТОГЕННЫХ МИКРОМИЦЕТОВ В ЭТИОЛОГИИ
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И ОНИХОМИКОЗА

РЕЗЮМЕ

В числе множества экологических групп грибов особое место занимают антропофильные патогенные грибы, вызывающие заболевания человека. Заметный рост микотических заболеваний связан с прогрессирующим техногенным воздействием на среду обитания человека и использованием в терапевтических целях ряда физических и химических средств борьбы с болезнями, которые вместе с положительным эффектом оказывают также побочное отрицательное воздействие на иммунную систему.

Возрастающее число случаев микозов различной локализации “является “маркером” экологического неблагополучия и ухудшающихся показателей, характеризующих здоровье населения” (Руденко, Коваль и др., 2001).

В числе наиболее распространенных микозов – кандидоз слизистых, до 20% случаев которого составляет вульвовагинальный кандидоз и онихомикозы.

Диагностика микозов по клиническим проявлениям обычно не имеет четких симптомов и поэтому недостаточна для назначения целенаправленной терапии. Ее эффективность зависит от этиологической структуры инфекционной патологии, т.е. правильной идентификации возбудителей болезни, а также сопутствующей инфекции.

Цель настоящего исследования - изучение основных возбудителей ВВК и онихомикоза в Армении и сопутствующей им условно-патогенной микрофлоры.

Работа по исследованию ВВК выполнялась в Институте перинатологии, гинекологии и акушерства г. Еревана (ИПГА) – в 2003-2010 гг., а по онихомикозу – в медицинском центре “New Med” в 2006-2009 гг.

В Армении специальные исследования по составу возбудителей ВВК проведены впервые. Дана оценка видового спектра возбудителей ВВК. Микологические анализы вагинальных мазков 3071 пациентов в возрасте 18-65 лет показали, что основным этиологическим фактором ВВК является *Candida albicans* (84-89%). Вторым возбудителем по частоте встречаемости ВВК нами зарегистрирован вид *C. tropicalis*. Во многих странах в этом качестве отмечается *C. glabrata*. Установлена тенденция к увеличению распространенности ВВК, вызываемого non-*albicans* видами: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*. Их развитие обычно наблюдается при смешанной грибково-бактериальной инфекции.

Впервые нами в качестве возбудителя ВВК выявлена *C. albicans* var. *stellatoidea*. При диагностике ВВК, для идентификации вида *C. albicans*, в Армении впервые использованы метод выявления проростковой трубки в белковой среде и метод стимуляции образования хламидоспор при культивировании на кукурузном и картофельном агаре.

Из вагинальных мазков в качестве сопутствующей инфекции выделены следующие мицелиальные грибы: *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. ochraceus*, *Penicillium citrinum*, *P. chrysogenum*. В микстинфекции отмечено также участие следующих микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Установлено, что в период беременности присутствие сопутствующей грибковой и бактериальной микстинфекции в два раза превосходит моноинфекцию (соответственно 65,4% и 34,6%).

Результаты исследований позволили дополнить возрастные группы риска заболеванием ВВК в Армении за счет вовлечения в них 18-19-летних больных, которых в 2003г. было зарегистрировано 12,4%, а в 2010г. - 22,1%.

Экспериментально проверена чувствительность 70 выделенных изолятов *C. albicans* к восьми антигрибковым препаратам, из которых наибольшая чувствительность выявлена к флуконазолу, клотримазолу, миконазолу.

Исследование по выявлению возбудителей онихомикоза проведено у 155 больных в возрасте 10-75 лет, среди которых женщины составили 75,5%, а мужчины – 24,5%. Между тем, наблюдения в быту показали значительное распространение онихомикоза среди мужчин (спортсмены, военнослужащие). Однако это не нашло отражения в полученной нами статистике из-за редкого обращения больных к официальной врачебной помощи.

По данным М.С. Мокроусова и С.С. Мирзояна (1992) в 70-80 годах прошлого столетия в Армении основными возбудителями микозов стоп регистрировались дерматомицеты *Trichophyton rubrum* (57,3%) и *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (15,3%), последний с 1983г. не выделялся, далее следовали дрожжеподобные грибы рода *Candida* (23,3%), реже плесневые грибы *Alternaria sp.*, *Mucor sp.* и *Scopulariopsis brevicaulis* (0,4-0,6% всех изолятов).

В наших исследованиях основным возбудителем онихомикоза у 75% являлся вид *T. rubrum*, а виды *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) встречались у 21% больных. Среди последних доминировал вид *C. albicans*. В Армении впервые из ногтей выделен вид *C. parapsilosis*, часто отмечаемый в России (Васильева и др., 2009). Инвазия этого вида в Армению расценивается нами как следствие миграционного процесса среди населения. В числе сопутствующих видов грибов при онихомикозе отмечены условно-патогенные мицелиальные микромицеты *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Penicillium cyclopium*, *P. chrysogenum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium cladosporioides*, *Mucor hiemalis*.

Почти у всех исследованных больных поражение ногтей сочеталось с поражением кожи стоп. Вид *Trichophyton rubrum* выделялся чаще у больных с начальными стадиями патологического процесса с клиническим индексом КИ=1-2 в монокультуре, а в ассоциации с другими микромицетами – при более активном развитии поражения с КИ=3-4 или 5.

Подтверждена эффективность учета клинического индекса как наиболее объективного руководства к выбору метода лечения онихомикоза.

Проведенный во временном интервале сравнительный анализ возбудителей исследованных болезней показал изменение в составе и частоте встречаемости отдельных видов. Это свидетельствует о необходимости обязательной идентификации конкретных возбудителей и учета этих данных при выборе эффективной терапии.

По результатам исследований предложены практические рекомендации.

PATHOGENIC MICROMYCETES IN THE ETIOLOGY OF VULVOVAGINAL
CANDIDIASIS AND ONYCHOMYCOSIS

SUMMARY

Anthropophilic pathogenic fungi, which cause diseases in humans, occupy a special place in the large number of ecological groups of fungi. The significant rise in mycotic diseases is linked to the increasing influence of technology on the environment inhabited by humans and the practice of treating illnesses using a range of physical and chemical substances, which – along with a positive effect – also have a negative impact on the immune system.

The increasing number of mycoses with different localization “is a ‘marker’ of ecological issues and a worsening of the factors which are indicators of the health of the population.” (Rudenko, Koval et al., 2001).

Among the most commonly seen mycoses is candidiasis of the mucous membranes, of which around 20% consists of cases of vulvovaginal candidiasis (VVC) and onychomycoses.

The diagnosis of mycoses based on clinical signs does not usually involve clearly visible symptoms and therefore this is not enough to prescribe targeted treatment. The effectiveness depends on the etiological structure of the infection pathology, i.e. on the correct identification of the causal agent of the disease and also on accompanying infections.

The aim of this study is to reveal the species composition of the main causal agents for VVC and onychomycoses in Armenia and the opportunistic microbiota that accompany them.

The work on the study of VVC was conducted at the Institute of Perinatology, Gynecology and Obstetrics of Yerevan (IPGOY) from 2003 to 2010, and the study of onychomycoses was done at New Medical Center from 2006 of 2009.

Special tests on the causal agent composition of VVC were conducted for the first time in Armenia. An assessment of the species specter of VVC causal agents was produced. The mycological analyses of the vaginal smears of 3071 patients aged 18-65 years showed that the main etiological factor for VVC was *Candida albicans* (84-89%). The second most common causal agent was the species we registered as *C. tropicalis*. In many countries it is *C. glabrata* that is noted in its place. A tendency was noted towards an increase in the incidence of VVC caused by non-*albicans* species – *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*. They commonly develop during a mixed fungal-bacterial infection.

For the first time, we revealed *C. albicans* var. *stellatoidea* as a causal agent for VVC. For the first time in Armenia, the germ tube method in a protein environment and the method of stimulating the formation of chlamydospores in the cultivation on corn and potato agar were used to identify *C. albicans* in the diagnosis of VVC.

The following mycelial fungi were isolated as accompanying infections from the vaginal smears – *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. ochraceus*, *Penicillium citrinum*, *P. chrysogenum*. The following microorganisms were also seen in the mixed infection – *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

It has been determined that, during pregnancy, the prevalence of an accompanying fungal and bacterial mixed infection is higher than a mono-infection by about two times (65,4% and 34,6% respectively).

The results of the study allowed us to add to the age risk groups for VVC incidence in Armenia by also including 18-19 year old patients in them, who showed rates of 12,4% in 2003 and 22,1% in 2010.

The sensitivity to 8 antifungal substances of 70 isolates of *C. albicans* was experimentally tested and the ones to which greatest sensitivity was seen were fluconazole, clotrimazole and myconazole. These data allow the more targeted usage of medication for the treatment of patients.

An examination into the causal agent of onychomycosis was conducted for 155 patients aged 10-75 years, among whom women comprised 75,5% and men 24,5%. In addition, anecdotal everyday evidence suggests an increase in the prevalence of onychomycosis among men (sportsmen, military servicemen). This was not reflected in the statistics we used, due to the fact that such people rarely seek professional medical help.

Based on the data of M.S. Mokrousov and S.S. Mirzoyan (1992), in the 1970s and 80s the main causal agents for mycoses of the feet were registered as the dermatomycetes *Trichophyton rubrum* (57,3%) and *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (15,3%) - the latter was not seen since 1983 – followed by yeast-like fungi of the genus *Candida* (23,3 %), more rarely moldy fungi *Alternaria* sp., *Mucor* sp. and *Scopulariopsis brevicaulis* (0,4-0,6% of all isolates).

In our studies, the main causal agent for onychomycosis in 75% was the species *T. rubrum*, while the genus *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) was seen in 21% of patients. The dominant species among the latter was *C. albicans*. For the first time, the species *C. parapsilosis* was isolated from the nail, which is more common for Russia (Vasilyeva et al, 2009). The invasion of this species into Armenia has been evaluated by us to be a result of migration processes among the population. As accompanying fungi during onychomycoses, we noted the opportunistic mycelial micromycetes *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Penicillium cyclopium*, *P. chrysogenum*, *Alternaria alternate*, *Cladosporium cladosporioides*, *Mucor hiemalis*.

In almost all the patients studied, infection of the nails was accompanied by infection of the skin of the feet. The species *Trichophyton rubrum* was seen more commonly in patients in the initial stages of the pathological process with the clinical index KI=1-2 in the monoculture, while in association with other micromycetes and in a more developed stage of the infection KI=3-4 or 5.

The comparative analysis of causal agents conducted after the time interval showed a change in the composition and frequency of incidence of various species. This confirms the necessity of mandatory identification of specific causal agents and their consideration in the choice for an effective treatment option.