

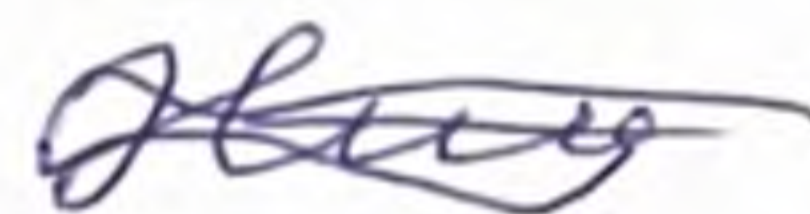
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Медико-профилактический факультет с отделением биологии
Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

На правах рукописи



Нигаматуллина Рената Раилевна

**Цитологическая оценка эффективности лечения препаратами
гризеофульвин и тербинафин больных микроспорией**

Научный руководитель:

доцент, к.б.н.



Р. А. Фатхутдинова

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1. Историческая справка	6
1.2. Поверхностные микозы: микроспория и трихофития	6
1.3. Морфология грибов рода <i>Microsporum spp.</i>	7
1.4. Классификация микроспории	8
1.5. Атипичные формы микроспории	8
1.6. Дифференциальная диагностика микроспории	9
1.7. Развитие заболевания	11
1.8. Факторы риска развития микроспории	12
1.9. Методы диагностики микроспории	13
1.10. Лечение	15
1.10.1. Некоторые антимикотические препараты, применяемые при лечении микроспории	16
1.10.2. Гризеофульвин	17
1.10.3. Тербинафин	20
1.11. Профилактика	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	24
2.1. Объекты исследования	24
2.2. Методы исследования	24
2.2.1. Подготовка лабораторной посуды	24
2.2.2. Приготовление питательной среды для культивирования грибов	25
2.2.3. Метод КОН – микроскопия	26
2.2.4. Культуральный метод исследования	26
2.2.5. Окраска культуральных препаратов эозин гематоксилином по методу Романовского	27
2.2.6. Метод статистической обработки данных	28
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	29

3.1. Микроскопия инфицированных волос в динамике лечения препаратами – антимикотиками.....	29
3.2. Выделение и идентификация грибов с использованием универсальной плотной питательной среды Сабуро.....	35
3.3. Окраска культуральных препаратов эозин гематоксилином по методу Романовского	38
3.4. Результаты статистической обработки данных.....	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	45
ВЫВОДЫ	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	47

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. За последние десятилетия распространенность дерматомикозов, в том числе и микроспории, значительно увеличилась. Она встречается по всему миру и занимает второе место по распространенности после микозов стоп. В России в 2020 году было выявлено около 100 тыс. случаев заражения. В Республике Башкортостан ежегодно регистрируется до 1,5 тыс. больных микроспорией.

Несмотря на достаточно широкий спектр современных антимикотиков, основными препаратами для лечения больных зооантропонозными дерматофитиями являются гризофульфин и тербинафин. Однако при их применении наблюдается ряд побочных эффектов (диспепсия, головная боль, аллергические реакции и др.), а длительное применение может привести к нарушению состояния кишечного микробиома. Исходя из этого, актуальной становится задача более раннего перехода с перорального приема антимикотического средства на наружное применение антифунгальных препаратов для детей разного возраста.

Цель исследования. Сравнительное изучение эффективности применения системных противогрибковых препаратов тербинафина и гризофульвина по состоянию волос у детей, больных микроспорией.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи:

1. Сбор инфицированного материала волос у детей разных возрастов.
2. Получение цитологических препаратов волос на разных стадиях лечения.
3. Посев материала на агар Сабуро.
4. Приготовление окрашенных препаратов, выросших на агаре Сабуро.
5. Определение оптимальной продолжительности лечения препаратами гризофульфин, тербинафин для разновозрастных детей с диагнозом микроспории.

Ожидаемая научная новизна. В работе проведено исследование состояния волос по их прямой визуализации под микроскопом

Ожидаемое научно-практическое значение. Цитологическое исследование препаратов волос поможет выявить эффективность применения системных антимикотиков на разных стадиях лечения с целью минимизации побочных эффектов у детей с диагнозом микроспория.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Историческая справка

Впервые описание возбудителя микроспории принадлежит французскому дерматолгу австро-венгерского происхождения Давиду Груби (D. Gruby, 1843). Он обнаружил нити дерматофитом и установил их взаимосвязь с поражением волос. Работы Д. Груби получили широкую известность, но причинно-следственная связь между обнаружением микромицетов и развитием определенной клинической картины в то время не считалась установленной. Ученый обнаружил случай мелких спор на поверхности пораженных волос и дал грибку название *Microsporum audouinii* в честь покойного доктора Аудуэна (Audouin). Однако открытие автора не было оценено по достоинству, и дерматологи, пользовавшиеся большим авторитетом, отождествляли микроспорию с трихофитией. Восстановить истину удалось французскому исследователю Раймонду Сабуро (R. Sabouraud) в 1893 году, который, скрупулезно изучив биологию возбудителя микроспории, выделил признаки, отличающие этот микоз от трихофитии. Сабуро также предложил классификацию возбудителей грибковых болезней кожи [15]. В России микроспория была впервые описана С.Л. Богровым в 1912 году [33].

1.2. Поверхностные микозы: микроспория и трихофития

Поверхностные микозы – это группа заболеваний кожи и ее придатков (волос, ногтей), возбудителями которых являются грибы, способные к поверхностной инвазии наружного слоя кожи, волос и волосяных фолликулов, ногтевого аппарата. В большинстве случаев поверхностные микозы обусловлены наличием грибов рода *Dermatophytes*.

Среди поверхностных микозов заразными являются микроспория, трихофития, фавус.

1.3. Морфология грибов рода *Microsporum* spp.

Грибы рода *Microsporum* устойчивы к повреждающим факторам внешней среды, а также к различным антимикотическим препаратам, что связано с особенностями строения гриба. Клетки гриба *Microsporum* имеют плотную стенку, состоящую из 6 слоев, усиленную реберными выступами на поверхности (макроконидии). Сохраняют жизнеспособность в волосах до 10 лет, в кожных чешуйках — до 7 лет, поэтому среди заболеваний микотической этиологии у человека по распространенности микроспория занимает второе место после микозов стоп [9].

При неблагоприятных условиях и в старых культурах образуются «споры хранения» — хламидоспоры, из которых в дальнейшем могут вновь развиваться клеточные формы грибов. Будучи аэробами, кератин служит для них оптимальной питательной средой, в этом заключается и объясняется их тропизм к кератиновым образованиям. Грибы рода *Microsporum* отличаются от других микроорганизмов своим прекрасным ростом при температуре 25° - 30°C. Именно в этом температурном диапазоне находится кожа головы у здорового человека, это и объясняет, что наряду с другими причинно-следственными обстоятельствами поражение именно этого участка кожного покрова. Очень устойчивы к воздействию излучения естественного и ультрафиолетового света как естественного, с легкостью выдерживают низкие температуры. Погибают при повышенной влажности и высокой температуре. Именно эти губительные условия являются эффективными методами для дезинфекции, например, можно просто прокипятить белье и пока оно не высохло, во влажном состоянии погладить его очень горячим утюгом. Нейтральная и слабощелочная является оптимальной средой для развития грибов *Microsporum* [51].

1.4. Классификация микроспории

Классификация по типу возбудителя:

- 1) микроспория, обусловленная антропофильными грибами *M. audouinii*, *M. ferrugineum*;
- 2) микроспория, обусловленная зоофильными грибами *M. canis*, *M. distortum*;
- 3) микроспория, обусловленная геофильными грибами *M. gypseum*, *M. nanum*[51].

Классификация по глубине поражения:

- 1) поверхностную микроспорию волосистой части головы;
- 2) поверхностную микроспорию гладкой кожи (с поражением пушковых волос, без поражения пушковых волос);
- 3) глубокую нагноительную микроспорию[23,47].

Микроспория бывает типичной и атипичной. К атипичным формам относятся:

- 1) инфильтративно-нагноительная (наиболее часто встречающаяся);
- 2) экссудативно-воспалительная;
- 3) розацеа-подобная;
- 4) себорейная (частный вариант – по типу асбестовидного лишая);
- 5) с нетипичной локализацией (микроспорийный онихомикоз и поражение щетинистых волос);
- 6) фолликулярная;
- 7) псориазиформная;
- 8) «трансформированный» вариант микроспории (с измененной клинической картиной в результате использования топических кортикостероидов)[45].

1.5. Атипичные формы микроспории

Чаще всего осложнений при микроспории не бывает. Появляются они только у людей с низким иммунитетом или если болезнь вовремя не диагностирована и пациент находился на самолечении. Такие ситуации

способствуют развитию атипичных разновидностей микроспории. Из источников литературы известно, что атипичные формы микроспории встречаются от 3 до 40 % случаев[27,49,54].

Инфильтративная форма — очаг поражения становится красным, отекает и возвышается над остальной кожей.

Нагноительная (глубокая) — возникает сильное воспаление и гнойнички, кожа в месте поражения уплотняется.

Эксудативная — кроме покраснения, образуются пузырьки с прозрачной жидкостью (экссудатом), чешуйки слипаются в плотную корку:

Розацеаподобная — возникает покраснение, при этом шелушение очень слабое.

Псориазиформная — очаги похожи на бляшки псориаза, покрыты серебристыми чешуйками.

Себорондная (по типу асбестовидного лишая) — волосы редуют, кожа покрывается жёлтыми чешуйками.

Трихофитоидная — образуется множество мелких очагов без чётких границ, кожа почти не шелушится и не воспаляется, волосы обламываются почти у самой кожи.

Трансформированный вариант — развивается из-за неправильно подобранной терапии и самолечения[29].

1.6. Дифференциальная диагностика микроспории

Микроспорию дифференцируют с трихофитией, розовым лишаем Жибера, себореей, псориазом[53].

Поверхностная форма трихофитии волосистой части головы характеризуется мелкими шелушащимися очагами округлой или неправильной формы с очень слабо выраженными воспалительными явлениями и некоторым поредением волос. Характерно наличие в очагах поражения коротких обломанных на 1-3 мм над уровнем кожи волос серого цвета. Иногда волосы обламываются над уровнем кожи и имеют вид, так

называемых, «черных точек». При дифференциальной диагностике с микроспорией обращают внимание на высоко обломанные волосы, имеющие муфтообразные чехлики, покрывающие обломки волос, асбестовидное шелушение. Решающее значение в диагностике имеет флюоресценция изумрудным цветом в лучах лампы Вуда пораженных волос, обнаружение элементов патогенного гриба и выделение возбудителя при культуральном исследовании[13].

Для розового лишая Жибера свойственно более выраженное воспаление, очаги розового цвета. Очаг не имеет резких границ, присутствует шелушение в виде «смятой папиросной бумаги», изумрудного свечения при люминесцентном исследовании нет, также возникают трудности при выявлении элементов патогенного гриба при микроскопическом исследовании(не выявляются)[43].

Для псориаза более типичны четкие границы, очаги поражения сухие, чешуйки серебристого цвета, а также отсутствие муфтообразных наслоений чешуек на пораженных волосах[41].

Микроскопия волосистой части головы дифференцируется с гнездой алопецией, сифилитической, антропонозной и зоонозной трихофитией волосистой части головы; фавусом, себорейной экземой, асбестовидным лишаем Видаля.

При гнездовой алопеции кожа в очаге выпадения волос не изменена, шелушения и воспалительные очаги отсутствуют. При сифилитической алопеции выпадение может быть как гнездным, так и диффузным. Выпадение волос является признаком вторичного периода сифилиса, при котором наблюдаются положительные серологические реакции. При трихофитии волосы обламываются на высоте 1-3 мм, очаг чаще с нечеткими границами. При фавусе волосы не выпадают, а имеют тусклый вид, неприятный запах, в основании волоса отмечается чешуйка— скутула, при снятии которой возникает эрозия. При себорейной экземе чешуйки склеенные и жирные. Асбестовидный лишай Видаля - заболевание

неизвестной этиологии, характеризующийся массивными корками, покрывающими волосистую часть головы в виде плотной корки[19].

1.7. Развитие заболевания

Типичные клинические проявления микроспории весьма разнообразны. Они могут выглядеть в виде изолированного поражения гладкой кожи, гладкой кожи с поражением пушковых волос, волосистой части головы или других участков кожи с вовлечением в патологический процесс жестких волос верхней губы, подбородка (у мужчин), ресниц, бровей, лобка, а также поражение ногтевых пластинок[15,39].

Продукты жизнедеятельности гриба *Microsporum* обладают токсическими свойствами, поэтому они провоцируют воспаление на коже, шелушение и зуд. При поражении волосистых частей тела грибок проникает в луковицы, затем поражает волосы по всей длине, провоцирует ломкость и выпадение[29].

При микроспории волосистой части головы формируются округлые, резко отграниченные небольшие (диаметром до 2—3 см и более) очаги, поверхность которых покрыта довольно плотно сидящими отрубевидными чешуйками серовато-белого цвета на фоне слабо выраженной эритемы. Наиболее характерным ее признаком является обламывание волос в очаге примерно на высоте 5—6 мм над кожей. Пораженные волосы окружены, как муфтой, серовато-белым налетом, состоящим из мелких (типа манной крупы) спор гриба, окружающих волос (эктотрикс). При микроспории волосистой части головы, вызываемой *M. ferrugineum*, возникают множественные очаги небольшой величины, неправильных очертаний, с нечеткими границами [15,25].

Клинически микроспория гладкой кожи характеризуется слабо-воспалительными розовыми шелушащимися пятнами диаметром 0,5 - 2 см с четкими границами, по мере их роста центральная часть пятен светлеет, а в 3 периферической зоне могут быть видны немногочисленные папулезные и

папуловсзикулезные элементы. В дальнейшем в центре таких кольцевидных элементов может образоваться новое кольцо (двойное, тройное), высыпания растут и быстро диссеминируют по коже (особенно после мытья). Очаги поражения чаще локализуются на туловище, лице, верхних конечностях. Микотический процесс распространяется на пушковые волосы[44].

В последние годы отмечается значительное возрастание количества «трансформированных» форм микроспорийной инфекции[3].

1.8. Факторы риска развития микроспории

Дерматофит *Microsporum canis* – значимый зооантропонозный возбудитель, вызывающий дерматофитозы как человека, так и животных. В течение последних десятилетий заболеваемость людей микроспорией, вызываемой *M. canis*, сильно возросла, как на территории России, так и в странах Европы[68, 73]. В России ежегодно фиксируется до 100 тыс. случаев заболевания микроспорией[31]. При этом значительную часть заболевших, составляют дети и подростки (до 65%), в том числе и новорожденные[37,57,79,80]. Заболеваемость микроспорией детей возрасте 0–14 лет в 2020 г. составила 176,0 на 100 тыс. соответствующего населения[16].

Дети наиболее восприимчивы к развитию микроспории, т.к. имеют естественную склонность к данной грибковой инфекции. Это связано с тем, что состав выделений потовых и сальных желез в детском возрасте отличается. У взрослых в секрете содержится много жирных кислот, которые вредны для грибка. У детей защитная функция кожи слабая, поэтому они более подвержены к заболеваниям дерматофитии[7].

Данные о распространенности микроспории среди мальчиков и девочек весьма противоречивы: в ряде исследований девочки болеют чаще, чем мальчики, согласно другим публикациям, наоборот, заболевание чаще встречается у мальчиков. Согласно результатам масштабного наблюдения, проведенного в Австрии, мальчики и девочки болеют примерно одинаково

часто. Среди взрослых пациентов с микроспорией преобладают женщины с заболеваниями нервной и иммунной систем, нарушениями функций половых органов и щитовидной железы[24].

Показатель заболеваемости в средней полосе России, как правило, достигает максимума в августе-октябре, что совпадает с пиком распространения микроспории среди бродячих животных[40]. Заболеваемость определяется двумя потоками — «привозные случаи», регистрируемые с июля по сентябрь, и «городские случаи», наблюдаемые с августа по октябрь.

Заражение может произойти от больных животных. В большинстве случаев источником заражения при микроспории являются бездомные кошки и собаки. В 80% случаев инфицирование происходит при непосредственном контакте с больным животным[22].

Источником заражения может быть больной человек[61]. Заразиться можно при общении с ним или при совместном использовании полотенец, расчесок, маникюрных ножниц, головных уборов, постельного белья и мочалок. Вероятность заболеть резко повышается, если на коже есть потертости, царапины или у человека ослаблен иммунитет[18].

Заражение происходит, когда на кожу здорового человека попадают частички кожи, волосы или элементы шерсти, зараженные грибом. Если споры гриба падают на землю, то могут прожить там до трех месяцев. При этом они сохраняют активность и могут вызвать болезнь. Когда грибок попадает на кожу, он проникает внутрь клеток и начинает размножаться[59,62].

1.9. Методы диагностики микроспории

Диагноз микроспории ставится на основании клинических данных и на основании результатов после проведенных лабораторных и инструментальных обследований, таких как:

- 1) микроскопического исследования на грибы;
- 2) осмотра под люминесцентным фильтром (лампой Вуда);
- 3) культурального исследования для определения вида возбудителя с целью правильного проведения противоэпидемических мероприятий [18,38].

Люминесцентное исследование основано на выявлении ярко-зеленого свечения волос, пораженных грибами рода *Microsporum*, при обследовании под лампой Вуда, которая была введена в клиническую практику в 1925 году.

Люминесцентное исследование необходимо проводить в темной комнате. Очаги поражения предварительно очищают от корок, мази и т.п. При обследовании свежих очагов свечение может отсутствовать, что связано с недостаточным поражением волоса. В подобных ситуациях рекомендуется удалить волосы из предполагаемого места внедрения гриба, тогда свечение можно будет обнаружить в их корневой части.

Люминесцентный метод служит для:

- 1) идентификации возбудителя;
- 2) определения пораженных волос;
- 3) оценки результатов терапии;
- 4) контроля за лицами, контактировавшими с больным;
- 5) определения инфекции или миконосительства у животных.

При применении лампы Вуда, следует помнить, что отсутствие специфического изумрудного свечения волос и волосяных фолликулов показывается характерным для трихофитии. При микроспории с поражением волос и фолликулярного аппарата кожи осмотр под лампой Вуда диагностически значим, но не является определяющим при постановке диагноза, так как существуют не флюоресцирующие варианты *M. canis*, *M. audouinii* и *M. Gypseum* [5,50,56,63].

Для подтверждения грибковой этиологии заболевания микроскопическому исследованию подвергают чешуйки из очагов при поражении гладкой кожи, а при вовлечении в процесс волосистой части головы – обломки волос. Непосредственно перед забором патологического

материала очаг на гладкой коже необходимо обработать 96% спиртом. Затем тупым скальпелем осторожно соскабливают чешуйки с периферии очага поражения. На волосистой части головы при помощи пинцета извлекаются обломки волос также из краевых зон очага. Затем патологический материал помещают на предметное стекло в каплю 20% раствора гидроокиси калия. Микроскопическое исследование проводят спустя 30–40 мин[30].

Метод культуральной диагностики позволяет идентифицировать и определить род и вид гриба - возбудителя, особенно это актуально при положительных результатах люминесцентного и микроскопического исследований и, следовательно, для последующей адекватной терапии заболевания. Исследуемый материал (чешуйки, волосы) помещают на универсальную среду Сабуро. Колония *Microsporum canis* (основного возбудителя микроспории) начинает расти на 3-й день после посева. Примерно к 10-му дню колония достигает диаметра 4–5 см и можно наблюдать ее в виде плоского диска. Снаружи диск покрыт нежным пушком беловатого оттенка, с заметными лучиками. Сам диск стелется по стенкам пробирки. С обратной стороны колония приобретает желтую окраску[78].

Комплексный подход с использованием нескольких методик диагностики позволяют с точностью определить вид возбудителя.

В настоящее время диагностику микроспории также проводят при помощи молекулярно-генетического метода – полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей обнаружить ДНК возбудителя в инфицированном материале[35].

1.10. Лечение

При микроспории гладкой кожи (менее 3 очагов поражения) без поражения пушковых волос применяют наружные антимикотические средства[42].

Показанием к назначению системных антимикотических препаратов являются:

- 1) микроспория волосистой части головы;
- 2) многоочаговая микроспория гладкой кожи (3 и более очагов поражения);
- 3) микроспория с поражением пушковых волос[7].

При назначении системных антимикотических препаратов необходимо проведение:

- 1) общего клинического анализа крови (1 раз в 10 дней);
- 2) общего анализа мочи (1 раз в 10 дней);
- 3) биохимического клинического исследования сыворотки крови (до начала лечения и через 3-4 недели) (АЛТ, АСТ, билирубин общий)[20].

На лечение микроспории влияет множество факторов. К примеру, при глистно-протозойной инвазии (т. е. заражении глистами или паразитами, например лямблиями) у детей хуже всасываются системные противогрибковые препараты. Также причиной длительного лечения, неполного выздоровления и частых рецидивов могут стать хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной и мочевыделительной систем[7].

1.10.1. Некоторые антимикотические препараты, применяемые при лечении микроспории

Основным методом лечения является применение противогрибковых антибиотиков внутрь, местное применение фунгицидных средств, также следует сбривать волосы через 4 – 5 дней[36].

Для лечения детей ркомендуется:

- 1) гризеофульвин назначают перорально с чайной ложкой растительного масла 21-22 мг на кг массы тела в сутки в 3 приема ежедневно до первого отрицательного микроскопического исследования на наличие грибов (3-4 недели), затем через день в течение 2 недель, далее 2 недели 1 раз в 3 дня[19,21,64,69];
- 2) тербинафин назначают перорально после еды: детям с массой тела >40 кг - 250 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела от 20 до 40 кг - 125 мг 1 раз в сутки,

детям с массой тела <20 кг - 62,5 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 5–6 недель; [17,21,58,66,73];

3) итраконазол назначают детям в возрасте старше 12 лет - 5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки перорально после еды ежедневно в течение 4–6 недель [14,20,38,55,76].

Местно для лечения детей рекомендуется:

- 1) циклопирокс (крем) 2 раза в сутки в течение 4-6 недель [8];
- 2) кетоконазол (крем, мазь) 1–2 раза в сутки в течение 4-6 недель [8];
- 3) изоконазол (крем) 1 раз в сутки в течение 4-6 недель [34];
- 4) бифоназол (крем) 1 раз в сутки в течение 4-6 недель [20];
- 5) 3% салициловая кислота и 10 % серная мазь вечером + 3% спиртовая настойка йода утром [38];
- 6) серно (5%)-дегтярная (10%) мазь вечером [28,46].

Лечение считается законченным при трех отрицательных результатах исследования, проводимого с интервалами 5-7 дней.

В данной работе ведется исследование эффективности лечения препаратами гризеофульвин и тербинафин. поэтому следует более подробно рассмотреть эти противогрибковые лекарственные средства.

1.10.2. Гризеофульвин

Латинское название *Griseofulvinum*

Химическое название (1'S-транс)-7-Хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилспиро [бензофуран-2(3H),1'-[2]циклогексен]-3,4'-дион

Брутто формула $C_{17}H_{17}ClO_6$

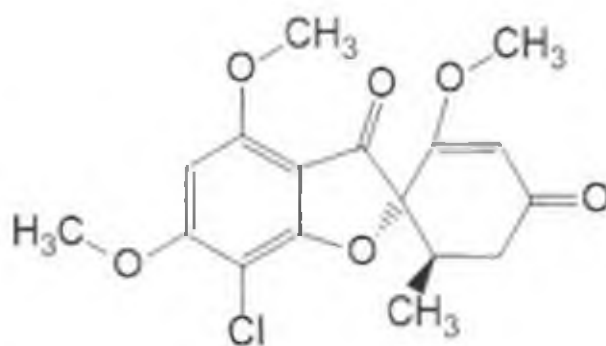


Рисунок 1- структурная формула

Гризеофульвин — одно из первых противогрибковых средств природного происхождения — антибиотик, продуцируемый плесневым грибом *Penicillium nigricans (griseofulvum)*. Гризеофульвин имеет низкую активность на подавление функции грибов. Его эффективность заключается только по отношению к дерматомицетам. Употребляют его внутрь во время терапии при лечении осложненных форм заболеваний кожи и кожных придатков, которые плохо поддаются лечению наружными антифунгицидными лекарственными средствами[82].

В практике дерматологии Гризеофульвин продолжительное время (более 40 лет) был одним единственным противогрибковым препаратом для общего применения. В 1960 году он впервые был получен в нашей стране. Препарат является хлорсодержащим антибиотиком, продуктом биосинтеза плесневых грибов рода *Penicillium*. Данное средство проявляет фунгистатическое влияние. Это действие заключается в блокировке деления и созревания ядер клетки патогенного гриба, и нарушении его внутриклеточного транспорта различных веществ при связывании с микротрубочками цитоплазмы. Гризеофульвин губителен только в отношении грибов-дерматофитов (родов *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*). Ограниченность спектра действия данными видами грибов объясняется тем, что проникновение гризеофульвина внутрь клетки обеспечивается специальной транспортной системой, имеющейся только у

дерматофитов. Препарат не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Кислая среда желудочного сока содействует лучшему усвоению данного антимикотического препарата, вот почему его принимают во время еды, также рекомендуется запивать растительным маслом, которое стимулирует эвакуацию желчи и повышает растворимость антибиотика. Из-за разновидности адсорбции препарата в пищеварительном тракте уровень гризеофульвина в сыворотке крови в разное время меняется и для того, чтобы поддерживать минимальную концентрацию лекарственного вещества для подавления требуется постоянный прием препарата в течение долгого времени от нескольких недель до нескольких месяцев в довольно высоких дозах. Немаловажным недостатком препарата является и его низкая способность разрушать фибриллярные белки. Скопление гризеофульвина в роговых субстанциях убавляется параллельно уменьшению уровня в плазме, и через 48–72 часа после отмены в роговом слое его трудно обнаружить. По этой причине лечение одним только гризеофульвином имеет весьма низкую эффективность, например, при микозе стоп полное излечение достигает не более у 40% больных, при генерализованной руброфитии – у 59%. Крайне отрицательными моментами при приеме препарата считается развитие всевозможных побочных влияний на организм в целом, а также развитие большого количества осложнений. Самым частым осложнением считаются аллергические реакции токсического характера и лекарственная непереносимость. Это связано с общностью происхождения гризеофульвина и пенициллина и наличием общих антигенов у дерматофитов и кожи. Фотосенсибилизирующие свойства препарата являются причиной развития фотодерматита и обострений фоточувствительных дерматозов. Прием препарата может вызвать гепатотоксический эффект, реже – агранулоцитоз. Наиболее распространенные побочные эффекты – тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, головная боль и головокружение [6,67].

1.10.3. Тербинафин

Латинское название *Terbinafinum*

Химическое название (E)-N-(6,6-Диметил-2-гептен-4-инил)-N-метил-1-нафталенметанамин

Брутто формула $C_{21}H_{25}N$

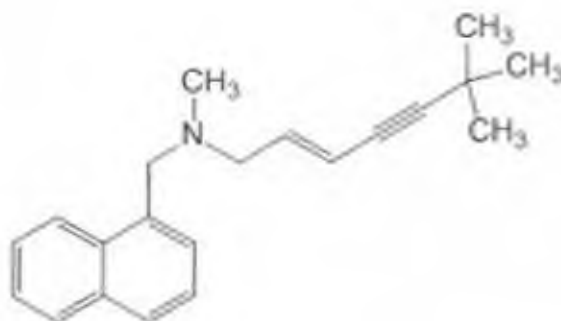


Рисунок 2- структурная формула

Тербинафин — противогрибковое средство из группы аллиламинов (производные N-метилнафталена), которое можно применять перорально или местно. *In vitro* это соединение имеет широкий спектр действия в отношении дерматомицетов, дрожжевых, плесневых и диморфных грибов[48].

Тербинафин был синтезирован за рубежом в 1983 году. В России в качестве системного антимикотика используется с 1992 года. Препарат относится к принципиально новому классу синтетических противогрибковых препаратов аллиламиновой группы. По сравнению с другими антимикотиками тербинафин действует на самых ранних стадиях стерольного метаболизма цитоплазматической мембраны грибковых клеток — на уровне скваленового эпоксидазного цикла, подавляя фермент сквален-эпоксидазу. Тербинафин действует на клетки грибов двояко — фунгистатически и в большей степени фунгицидно, в связи с чем saniрующий эффект достигается меньшей концентрацией препарата. Фунгистатический эффект связан с торможением образования основного

компонента клеточной стенки гриба—эргостерола. Фунгицидное действие препарата обусловлено накоплением больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов. Последние значительно ухудшают состояние клеточных мембран, так как подобно губке экстрагируют из них липидные компоненты. Постепенно накапливаясь внутри клетки, липидные гранулы в итоге разрывают неполноценную цитоплазматическую мембрану, что в конце концов приводит грибковую клетку к гибели. К неоспоримым преимуществам препарата относятся его высокая специфичность и избирательность действия именно на грибковые клетки, так как скваленовая эпоксидаза грибов в 10000 раз чувствительнее к тербинафину, чем аналогичный фермент человека. Тербинафин не действует на синтез стероидогенных структур человека, так как не взаимодействует с ферментом 14 α -диметилазой. Из-за того, что скваленовая эпоксидаза не относится к ферментам цитохрома P-450, тербинафин мало взаимодействует с медикаментами, метаболизирующимися этой ферментальной системой. Поэтому препарат может назначаться пациентам, имеющим сопутствующую соматическую патологию и принимающим другие медикаменты. Тербинафин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, не требуя никаких условий приема. Уже через 2 часа адсорбируется более 70% препарата. Тербинафин поступает в ткани путем экскреции сальными железами и простой диффузии. К особым путям распространения (благодаря его липофильности), относится лимфатический транспорт, что позволяет препарату быстро достигать инфильтративно-нагноительных очагов поражения при осложненных формах дерматофитий. Выраженная липофильность тербинафина обеспечивает накопление в тканях, богатых кератином и/или липидами: в дерме, роговом слое кожи, волосяных фолликулах, ногтях и волосах. Через 2 недели от начала лечения концентрация тербинафина в роговом слое значительно превышает терапевтические значения и длительно сохраняется на высоком уровне после прекращения приема. Медленнее всего тербинафин поступает в ногти в связи

с их значительной толщиной, меньшим содержанием в них липидов и возможностью попадания в них только путем пропотевания сквозь сосуды ногтевого ложа и матрицы. При этом достигнутая терапевтическая концентрация сохраняется в ногте стабильно в течение долгого времени и после отмены препарата. Тербинафин активен в отношении прежде всего дерматофитов, а также некоторых видов дрожжеподобных грибов, менее – в отношении плесневых грибов и возбудителей глубоких микозов[6,48].

Препарат используется клиницистами всего мира на протяжении 20 лет (в нашей стране 10 лет) и является непревзойденным у больных с дерматофитиями кожи и ногтей (излечение 78,3–100%). Высокая терапевтическая эффективность антимикотика сочетается с высокой безопасностью, так как он имеет наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в отношении дерматофитов по сравнению с системными антимикотиками азольной группы[74].

Тербинафин относится к щадящим противогрибковым препаратам системного действия. При длительной терапии в стандартном режиме по 250 мг в сутки побочные реакции и осложнения отмечаются в 5–10,4% случаев. Наиболее часто (у 4,9% больных) они представлены нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта в виде дискомфорта и болей в животе, тошноты, рвоты, диспепсии. Большинство этих симптомов имеют аллергический характер и значительно уменьшаются при назначении гипоаллергенной диеты. Транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз и другие печеночные осложнения отмечаются редко (у 3,3% больных). По сравнению с тербинафином частота печеночных нарушений при приеме итраконазола встречается в 2 раза, а при приеме кетоконазола в 57 раз чаще. Препарат не обладает мутагенными и эмбриотоксичными свойствами[32].

Таким образом, высокая терапевтическая эффективность, особенно в отношении основных возбудителей микозов кожи, волос, ногтей, высокий профиль безопасности, высокий уровень адсорбции, превосходные

фармакокинетические свойства, практическое отсутствие резистентности грибов к антимикотику, возможность использования вместе с другими лекарствами, удобный для пациента режим приема делают тербинафин препаратом первого выбора для лечения больных дерматомикозами[72].

1.11. Профилактика

1. Соблюдать правила личной гигиены (использовать индивидуальные бытовые и гигиенические принадлежности и т.д.);
2. Не контактировать (не гладить и не разрешать детям играть) с бездомными животными (кошки, собаки);
3. Не брать в постель четвероногих друзей;
4. Животное в доме должно иметь своё отдельно выделенное постоянное место (необходимо содержать животное и место его нахождения в чистоте);
5. Не рекомендуется выгуливать домашних животных в не предназначенных для этого местах, также не стоит их выпускать одних и оставлять без присмотра;
6. Если домашнее животное заболело, либо вы заметили подозрительные очаги инфекции на теле животного, то необходимо срочно доставить его в ветеринарную клинику для осмотра;
7. Если домашнее животное было приобретено в не специально предназначенном для того месте (например, в приюте, или просто нашли и подобрали на улице), в обязательном порядке провести осмотр в ветеринарной клинике[34,8].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты исследования

В качестве материала для исследования использовали инфицированные волосы пациентов в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозом микроспория волосистой части головы. Клинический материал был получен из Республиканского кожно-венерологического диспансера №1 г. Уфы.

Сбор клинического материала (волосы, соскобы с кожи, чешуйки) выполняли у 20 пациентов в день поступления, на второй, третьей, четвертой и пятой неделях лечения.

Для исследования использовали современные антимикотические препараты. Всех больных разделили на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты (10 человек), получавшие в качестве терапии тербинафин. Во 2-ю группу вошли пациенты, получавшие в качестве терапии гризеофульвин.

Практическая часть эксперимента была выполнена на кафедре фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского государственного медицинского университета.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Подготовка лабораторной посуды

Лабораторная посуда должна быть чисто вымыта, для этой цели используют нейтральные моющие средства, дополнительно для чистки могут использоваться специальные ершики и щетки. Вымытую в водопроводной воде посуду ополаскивают дистиллированной водой, после чего высушивают на лабораторных подносах при комнатной температуре. Далее вымытую и высушенную посуду заворачивают в бумагу и размещают в печи Пастера не слишком плотно друг к другу. Стерилизацию проводят 2 часа при температуре 150°C. По завершению стерилизации печь Пастера не открывают до тех пор, пока температура в ней не снизится до комнатной. После чего посуда может быть использована по необходимости [9].

Стерильные флаконы с питательной средой стерилизуют насыщенным паром под давлением (автоклавирование) при 1,1 атм (121°C) в течение 15 минут. По завершении стерилизации автоклав отключают, флакон со средой удаляется из автоклава, после чего производится разлив среды в необходимую посуду.

2.2.2. Приготовление питательной среды для культивирования грибов

Агар Сабуро – это питательная среда для выделения и культивирования дрожжеподобных и плесневых грибов. Сухая среда представляет собой мелкодисперсный гомогенный порошок светло-желтого цвета.

Таблица 1 – Состав питательной среды Сабуро

Ингредиенты	Грамм/литр
Панкреатический гидролизат рыбной муки	10,0
Панкреатический гидролизат казеина	10,0
Дрожжевой экстракт	2,0
Натрия фосфат однозамещенный	2,0
Д-глюкоза	40,0
Агар	10,0±3,0

Приготовление:

1. Размешать 73,0 г среды в 1000мл дистиллированной воды.
2. Прокипятить 2 мин до полного растворения агара.
3. Профильтровать через ватно-марлевый фильтр.
4. Разлить в стерильные флаконы и автоклавировать при 1,1 атм (121°C) в течение 15 мин.
5. Среду охладить до температуры 45-50°C и разлить в стерильные пробирки.
6. После застывания подсушить в термостате при температуре 23±2°C в течение 40±5 мин.

2.2.3. Метод КОН – микроскопия

Метод КОН – микроскопии:

Приготовление 10% - ного раствора щелочи

10 г щелочи растворяли в 90 г дистиллированной воды.

Приготовление цитологического препарата

Объект исследования (инфицированные волосы) помещали на предметное стекло. Наносили 1 – 2 капли 10%-ного раствора щелочи, оставляли на 10-15 мин. накрывали покровным стеклом и микроскопировали при увеличении 10х и 40х

2.2.4. Культуральный метод исследования

Биологический вид гриба определяли при культуральном исследовании. Патологический материал (волосы) помещали на среду Сабуро, применяемую для получения патогенных грибов.

Способ применения

Препарат в количестве 72 г размешивали в 1 дм³ воды очищенной, кипятили до полного расплавления агара в течение 2 - 3 минут, фильтровали через ватно-марлевый фильтр. Разливали в стерильную посуду и стерилизовали в автоклаве в течение 15 минут при температуре $(121 \pm 1)^\circ\text{C}$. Среду охлаждали до температуры $(47,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$, разливали по (25 ± 5) см³ в стерильные чашки Петри.

После застывания среду, соблюдая правила асептики, подсушивали при температуре $(33 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение (40 ± 5) минут.

Метод культурального посева на скошенный агар

Перед посевом взяли сосуд с расплавленной и остуженной до 45°C средой и пробирку. Обожгли края пробирки и сосуда со средой над пламенем спиртовки, после чего внесли в пробирку необходимое количество среды и вновь обожгли горлышки емкостей, закрыв их пробками. Чтобы получить скошенный столбик, пробирки с расплавленной средой установили в наклонном положении на специальную подставку так,

чтобы среда не заходила на 2/3 пробирки и не смачивала пробку. После застывания среды пробирки поставили вертикально в штатив, дав стечь конденсату вниз.

Для осуществления посева на скошенный агар пробирку брали в левую руку так, чтобы ее основание находилось на поверхности кисти руки, благодаря чему можно контролировать процесс посева глазом. Пробку из пробирки вынимали правой рукой, не прикасаясь к той части пробки, которая входит внутрь пробирки [5]. После удаления пробки пробирку с питательной средой держали в наклонном положении, чтобы в нее не попали посторонние микроорганизмы из воздуха. С помощью пинцета брали инфицированный волос и погружали в агар. После посева пробирки поместили в термостат при температуре 28°C. Через неделю провели анализ выросших колоний.

2.2.5. Окраска культуральных препаратов эозин гематоксилином по методу Романовского

Методика окраски по Романовскому

Перед самой окраской приготовили рабочий раствор из расчета 1 капля краски (применяли краску фабричного изготовления) на 1 мл дистиллированной воды нейтральной реакции (pH 6,8 – 7,0).

Разведенную краску налили в чашку, на дно которой положили кусочки предметного стекла (подставка). Мазок, фиксированный химически чистым метиловым спиртом, кладут намазанной стороной вниз на поверхность слоя краски, опирая концы препарата на кусочки стекла (подставки), и оставили в таком положении на 20 - 30 минут, затем промыли водой и высушили на воздухе в вертикальном положении.

2.2.6. Метод статистической обработки данных

1) Методы первичной статистической обработки (использование непараметрической статистики). Полученные данные обрабатывали в пакете программ «StatisticaforWindows».

2) Метод статистической обработки данных в MicrosoftExcel. Данный метод позволил проанализировать и сравнить динамику изменений структуры в процессе лечения гризофульвином и тенбинафином. Метод выполнялся при помощи гистограммы, что позволило наглядно увидеть необходимые показатели, полученные в ходе исследования, обобщить их и привести в систему, выявив в них скрытые закономерности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Микроскопия инфицированных волос в динамике лечения препаратами – антимикотиками

Анализ цитологических препаратов инфицированных волос показал, что фолликула волоса, пораженного микроспорией, деформированная, с размытыми, рыхлыми контурами (рис. 3). Волос окружен «футляром» из округлых спор грибов. В стержне волоса больного микроспорией выявлялись грубые изменения: разрушение кератина волос (рис.4).



Рисунок 3 – микрофотография фолликула волоса, пораженного *Microsporum canis*



Рисунок 4 – микрофотография волоса больного микроспорией в день поступления, увеличение 10х

На рисунке 4 видно, что целостность стержня волоса нарушена и покрыта вторичными элементами в виде корочек. Поражение волоса по типу эктотрикс.



Рисунок 5 – микрофотография фолликулы волоса через 5 недель лечения гризофульвином, увеличение 10 х

В ходе применения антифунгального препарата гризофульвина в течение 5 недель показана положительная динамика восстановления структуры волоса. Луковица и стержень выглядят относительно здоровыми, чем в день поступления (рис. 5). Хотя контуры еще не совсем ровные, а слегка волнистые, но уже не такие рыхлые.



Рисунок 6 – микрофотография волоса через 5 недель лечения тербинафином, увеличение 10х

По истечении 5 недель лечения тербинафином стержень волоса выглядит значительно ровнее, контуры четкие, споры на поверхности волоса отсутствуют.



Рисунок 7 – микрофотография фолликулы здорового волоса через 5 недель лечения тербинафином, увеличение 10х

Цитологические препараты волос, взятые в день поступления на лечение, а также через 2, 3, 4 и 5 (перед выпиской) неделю показали, что терапия с использованием тербинафина имела больший эффект излечения по сравнению с гризеофульвином. При лечении гризеофульвином улучшения не наблюдалось у 2 мальчиков, в возрасте 4 лет на последнем сроке взятия волос. У детей, получавших тербинафин, на 4 неделе инфекция не обнаруживалась, состояние волос значительно улучшилось. На рисунке 7 представлен цитологический препарат фолликулы здорового волоса ребенка через 5 недель лечения тербинафином. Волос выглядит здоровым, без каких-либо морфологических изменений.

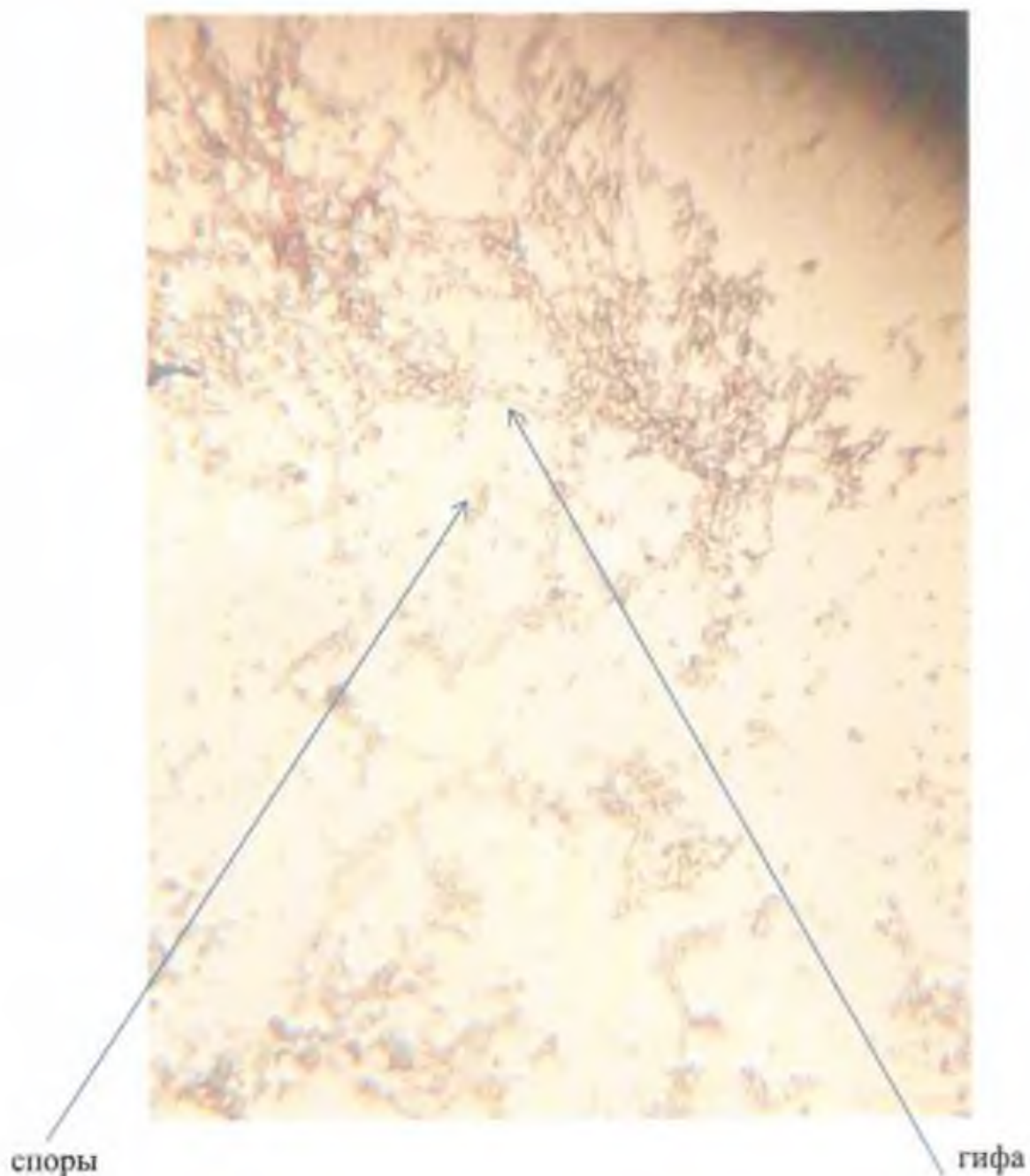


Рисунок 8 – мицелий *Microsporium canis*

Мицелий малоразветвленный, равномерно септированный редкими перегородками. Часто образуются короткие спирали и интеркалярные хламидоспоры. Макроконидии 4-12 клеточные, 40-90 μm длиной, верстеновидные, с шиповатой двухконтурной стенкой. Микроконидии грушевидные, немногочисленные (могут отсутствовать).

3.2. Выделение и идентификация грибов с использованием универсальной плотной питательной среды Сабуро



Рисунок 8 – культура *Microsporium canis* на среде Сабуро

При культуральном исследовании на универсальной питательной среде Сабуро рост колоний *Microsporium canis* отмечали на 3-й день посева (рис. 8). К 10-му дню колония достигла диаметра 4-5 см и была покрыта беловатым, нежным пушком. Обратная сторона колонии имела желтую окраску.



Рисунок 9 – посев с волос на среду Сабуро через 5 недель лечения гризеофульвином

При культуральном исследовании с использованием универсальной плотной питательной среды Сабуро на чашках Пстри на наличие грибов отмечали рост в месте посева пробы биоматериала (с волос пациента, принимавшего гризеофульвин 5 недель) на 3-и сутки (рис.10). Сформированная колония была пушистой, округлой, непрозрачной, с однородной структурой и серовато-белым цветом воздушного мицелия. С возрастом она становилась мучнистой. Обратная сторона колонии по мере роста приобретала оранжево-желто-коричневый окрас.



Рисунок 10 – посев с волос на среду Сабуро через 5 недель лечения тербинафином

После 5 недель лечения тербинафином при культуральном исследовании (посеве на среду Сабуро) рост колоний грибка не наблюдался (рис.10).

3.3. Окраска культуральных препаратов эозин гематоксилином по методу Романовского

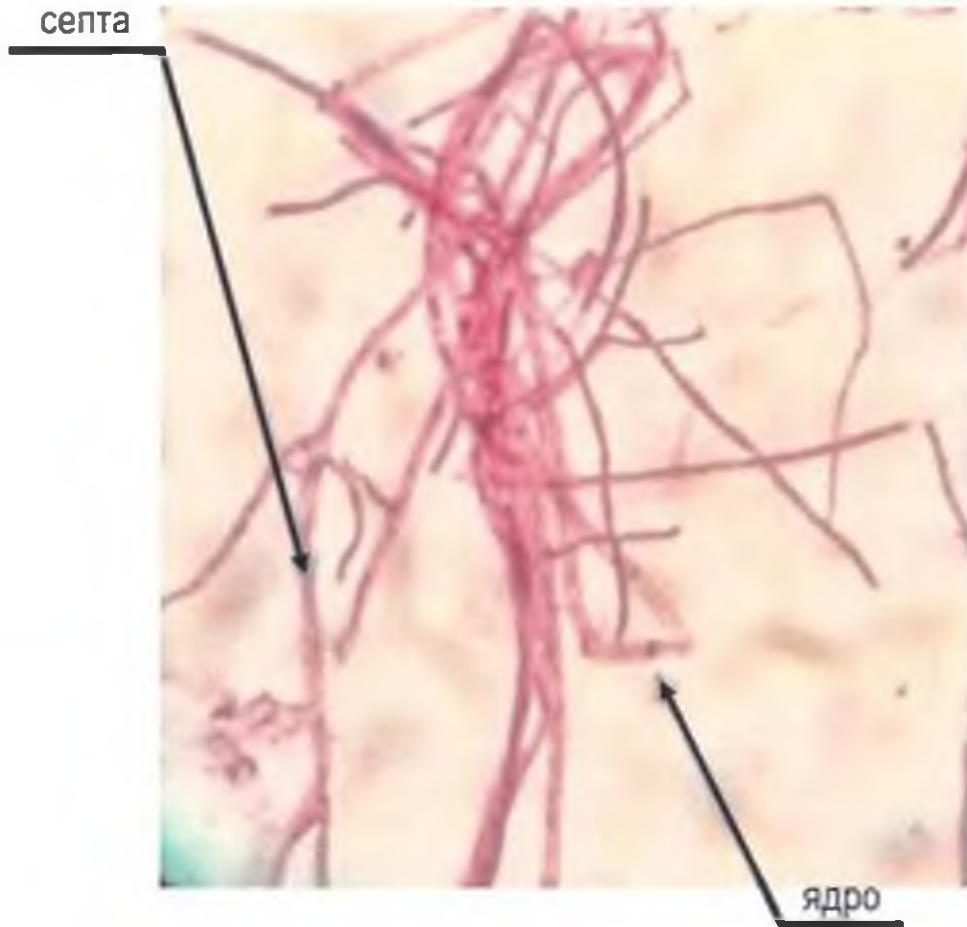


Рисунок 11 – микрофотография мицелия *Microsporium canis*, окрашенного эозин гематоксилином по Романовскому

Для последующей диагностики использовали специальный метод окраски, потому как в окрашенном материале выявить элементы гриба легче, чем в нативных препаратах. В наших исследованиях применяли метод окраски эозин гематоксилином по Романовскому (рис. 11). В каждом компартменте видно окрашенное ядро, поскольку данный краситель выявляет ядерное вещество ДНК, и септы. Мицелий мало разветвлённый, равномерно септированный.

3.4. Результаты статистической обработки данных

Для определения оптимальной продолжительности лечения препаратами гризофульвин, тербинафин для разновозрастных детей с диагнозом микроспория волосистой части головы полученные данные обрабатывали в пакете программ «StatisticaforWindows». Применение критерия Шапиро-Уилка указывало на наличие распределения, отличающегося от нормального. В этой связи был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Таблица 2 – Определение оптимальной продолжительности лечения препаратами гризофульвин и тербинафин

Me (IQR)	Улучшение в структуре волос не наблюдается	Отсутствие спор	Отсутствие спор и улучшение в структуре волос
После 2х недель лечения препаратом тербинафин	6 (5-7)	2(1-3)	2(1-3)
После 2х недель лечения препаратом гризофульвин	6(5-7)	2(1-3)	2(1-3)
После 3х недель лечения препаратом тербинафин	4 (3-5)*	3(2-4)	3(2-4)*
После 3х недель лечения препаратом гризофульвин	5(4-6)*	3(2-4)*	2(1-3)*
После 4х недель лечения препаратом тербинафин	2 (1-3)*	4 (3-5)*	4 (3-5)*
После 4х недель лечения препаратом гризофульвин	4 (3-5)*	3 (1-2)*	3 (1-2)*
После 5 недель лечения препаратом тербинафин	0 (0-1)*	5 (4-6)*	5 (4-6)*
После 5 недель лечения препаратом гризофульвин	2 (1-2)*	4 (3-5)*	4 (3-5)*

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$

Данные таблицы показывают, что после 2х недель приема препаратов нет статистических различий. С третьей недели установлены статистические различия между тербинафином и гризеофульвином. Тербинафин оказался более эффективным.

Метод статистической обработки данных в Microsoft Excel.

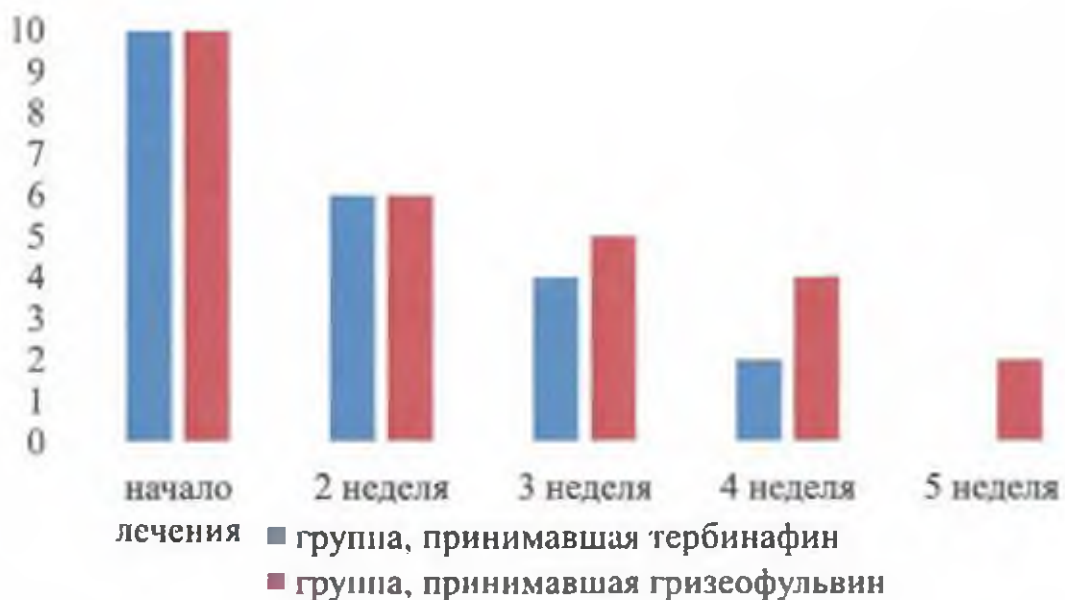


Рисунок 12 – динамика изменения количества пациентов в процессе лечения микроспории без улучшения в структуре волос (после 2-5 недель).

При сравнении результатов исследования после двух недель лечения не были выявлены расхождения в динамике состояния волос. В обеих группах наблюдалось одинаковое количество пациентов с отсутствием улучшения в структуре волос по 6 человек. После трех недель лечения численность больных в обеих группах уменьшилась: в группе, принимавшей тербинафин, на 2 и составило 4 человека, в группе, принимавшей гризеофульвин – на 1 и составило 5 человек. По истечении четырехнедельного курса приема

лекарственных средств, по сравнению с предыдущим периодом, также была выявлена тенденция к снижению количества больных: в группе, принимавшей тербинафин, на 2 человека и в группе, принимавшей гризеофульвин, на 1 больного. В итоге, после 5 недель лечения, дети, принимавшие в качестве терапии тербинафин, полностью вылечились. При лечении гризеофульвином улучшения не наблюдалось у 2 мальчиков, в возрасте 4 лет на последнем сроке взятия волос.

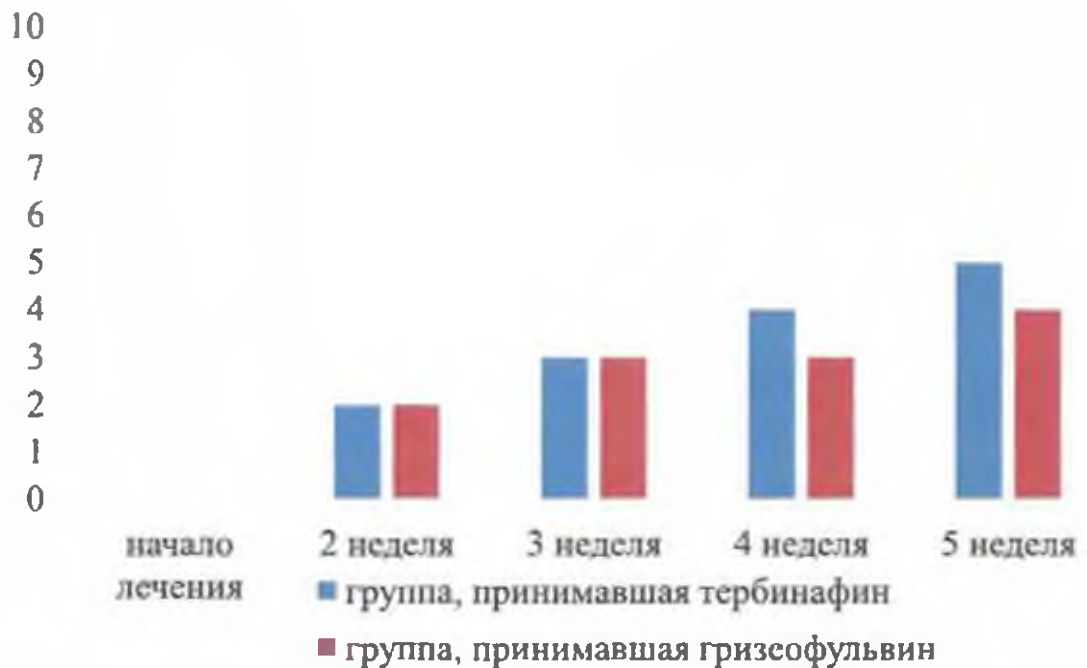


Рисунок 13 – динамика изменения количества пациентов в процессе лечения микроспории с необнаруженными спорами в структуре волос (после 2-5 недель).

При сравнении результатов исследования волос на наличие спор было выявлено следующее: после 2х и 3х недель терапии в обеих группах одинаковое количество больных с отсутствием спор по 2 человека и 3 человека соответственно. В группе, принимавшей тербинафин, после 4х и 5

недель лечения происходило увеличение численности пациентов с отсутствием спор в структуре волос на 1 человека еженедельно, и к концу исследуемого периода составила 5 больных с необнаруженными спорами в структуре волос. В группе принимавшей гризеофульвин количество больных после 4х недель лечения осталось на том же уровне, как и в предыдущем периоде, увеличение произошло после 5 недели терапии на одного пациента и в итоге составило 4 человека.



Рисунок 14 – динамика изменения количества пациентов в процессе лечения микроспории с отсутствием спор и улучшение в структуре волос

При сравнении результатов исследования волос на отсутствие спор и улучшения в структуре волос после 2х недель терапии наблюдалось

улучшение в обеих группах, численность таких больных увеличилась на 2 человека, по сравнению с началом исследования. В группе, принимавшей тербинафин, после 3х,4х 5 недель лечения было выявлено увеличение на 1, 2 и 2 пациента соответственно. В группе принимавшей гризеофульвин после 3х недель лечения улучшения не наблюдались. Количество пациентов с отсутствием спор и улучшением структуры волос осталось на том же уровне, увеличение произошло после 4х и 5 недель терапии по 1 человеку.

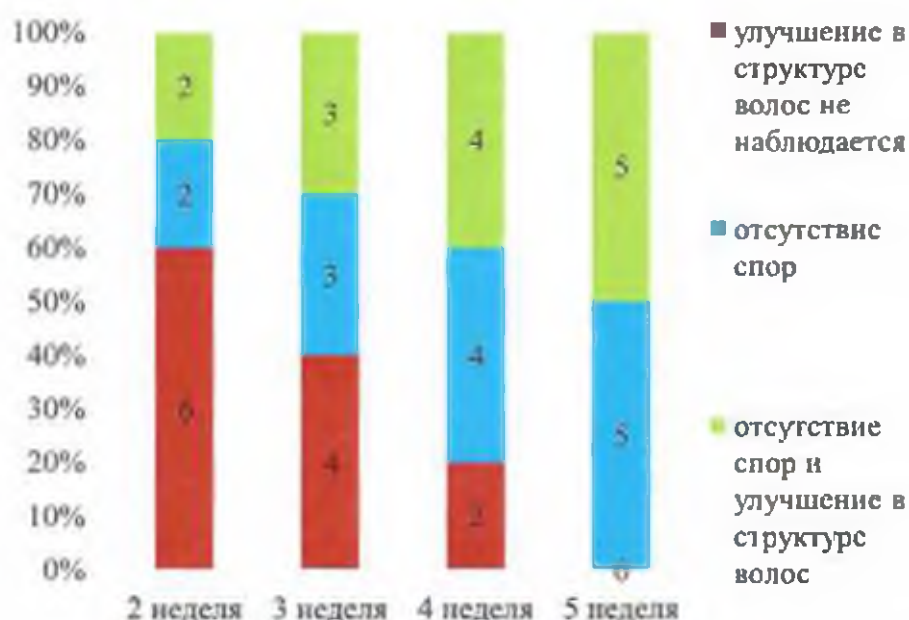


Рисунок 15 – динамика изменения соотношения доли пациентов (%) с восстановленной структурой волос в процессе лечения микроспории тербинафином (2-5 недели лечения)

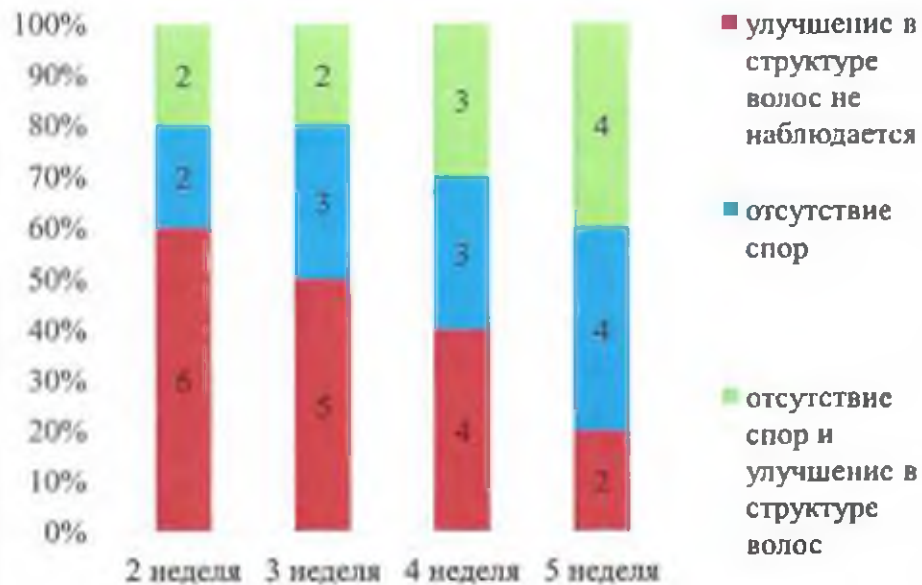


Рисунок 16 – динамика изменения соотношения доли пациентов (%) с восстановленной структурой волос в процессе лечения микроспории гризеофульвином (2-5 недели лечения)

В целом, после лечения зооантропонозной микроспории у детей тербинафином в сравнении с гризеофульвином была показана ранняя положительная динамика изменений в структуре волос заболевших. При лечении тербинафином на пятой неделе доля пациентов, у которых наблюдали улучшение, составила 50%, тогда как при лечении гризеофульвином она не превышала 40%, а также у двух детей не было выявлено признаков излечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроспория представляет собой широко распространенное инфекционное заболевание, проявляющееся поражением кожи, волос, изредка ногтей. Возбудителями данного заболевания являются патогенные грибы. Главная роль в этиологии микроспории принадлежит грибам рода *Microsporum*. Данное заболевание является актуальной проблемой современной медицинской микологии.

Наряду с типичной клинической симптоматикой зооантропонозной микроспории в последние годы все чаще наблюдаются ее атипичные варианты, возникающие у людей с низким иммунитетом, или если болезнь не была вовремя выявлена, и пациент занимался самолечением.

Диагноз микроспории ставится на основании данных клинической картины и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Комплексный подход с использованием нескольких методик диагностики позволяют с точностью определить вид возбудителя.

Установление грибковой этиологии заболевания на ранних стадиях развития и адекватное этиопатогенетическое лечение помогают ускорить процесс выздоровления.

Разнообразие лекарственных средств для лечения дерматофитий приводит иногда к определенным трудностям при выборе препарата для лечения.

По результатам наблюдений, при примерно равной хорошей переносимости больными лечения, наибольшую эффективность показало применение системного лекарственного препарата тербинафин.

ВЫВОДЫ

1. Получен патологический материал (волосы, чешуйки) у детей с диагнозом микроспория в день поступления и в динамике лечения антимикотиками гризеофульвин и тербинафин (через 2, 3, 4, и 5 недель).
2. У всех 20 исследуемых пациентов был выделен грибок-дерматофит *Microsporum canis*, принадлежащий к роду *Microsporum* из отдела аскомицетов.
3. Микроскопия модели пораженного волоса может служить информационной оценкой состояния волос при сравнительном исследовании эффективности лекарственных препаратов.
4. Цитологическое исследование трихомикозов у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет демонстрирует типичную картину процесса заболевания.
5. Лечение микроспории у детей разного возраста тербинафином показало лучший терапевтический эффект по сравнению с гризеофульвином. При лечении тербинафином полное излечение наблюдалось через 4 недели, тогда как лечение гризеофульвином приводило к положительному эффекту только на 5 неделе лечения у детей разного возраста.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова С. Б. Современные клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости дерматомикозами у детей. Оптимизация диагностических, медико-профилактических технологий: дис. – Уральский государственный медицинский университет, 2019.
2. Антонова С. Б., Уфимцева М. А. Заболеваемость микроспорией: эпидемиологические аспекты, современные особенности течения //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2016. – Т. 95. – №. 2. – С. 142-146.
3. Антонова С. Б., Уфимцева М. А., Бочкарев Ю. М. Атипичная микроспория «трансформированный вариант». Случай из практики //Современные проблемы науки и образования. 2015.№ 5. – 2015.
4. Аравийская Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб, 2004. – С. 186.
5. Беловол А. Н., Ткаченко С. Г. Рациональное применение лампы Вуда в дерматологической и дерматокосметической практике //Дерматология та венерология. – 2013. – №. 1. – С. 5-11.
6. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Терапевтические возможности системной фармакотерапии дерматомикозов //Рус мед журн. – 2004. – Т. 12. – С. 5.
7. Белян О. В., Порошина Л. А. МИКРОСПОРИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ //Современные достижения молодых учёных в медицине 2017. – С. 13-15.
8. Будумян Т.И., Степанова Ж.В., Панова Е.О. Терапия и профилактика зооантропонозной микроспории: Метод. указания. – Екатеринбург, 2001.
9. Вислобоков А. В. Случай микроспории у пациента пожилого возраста //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17. – №. 2. – С. 41-44.

10. Гашикова Е. В., Телятникова Н. В. Возбудители дерматомикозов. Микроспория. Биология возбудителей, диагностика //Молодежь и наука. – 2018. – №. 5. – С. 4-4.
11. Егорова М.А., Нетрусов А.И. Практикум по микробиологии. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 608 с.
12. Иванова И. Н., Ерёмкина Г. В., Попов В. В. Дерматология. Особенности течения дерматозов у детей. – 2020.
13. Касымов О. И., Максудова М. И. Особенности клинического течения зооантропонозной микроспории //Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10. – №. 2. – С. 49.
14. Королёва Л.П. Лечение орунгалом детей, больных микроспорией. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – №4. – С. 69-71.
15. Корсунская И. М., Тамразова О. Б. Дерматофитии с поражением волос у детей //Медицина. – 2005. – 31 с.
16. Кубанов А. А., Богданова Е. В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих //Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2021. – Т. 97. – №. 4. – С. 08-32.
17. Кубанова А. А. и др. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи //Инфекции, передаваемые половым путем. – 2016. – Т. 5. – 768 с.
18. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Клинические рекомендации. М.: ДЭКС-Пресс; 2008.
19. Кубанова А.А., Потёкаев Н.С., Потёкаев Н.Н. Руководство по практической микологии. – М.: ФИД «Деловой экспресс», 2001. – С. 92–104.
20. Кулагин В. И. и др. СОВРЕМЕННЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МИКРОСПОРИЕЙ //Успехи медицинской микологии. – 2003. – Т. 2. – С. 77-78.
21. Лаврушко С. І. Комплексное лечение микроспории волосистой части головы у детей //Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – №. 1. – С. 65-72.

22. Лысогорская И. В., Касаткин Е. В. Изучение распространенности дерматофитий среди контингента различных возрастных групп //Успехи медицинской микологии. – 2017. – Т. 17. – С. 68.
23. Медведева Т. В. и др. Микроспория: редкие клинические случаи //Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10. – №. 4. – С. 94-101.
24. Медведсва Т. В. и др. Микроспория: современное представление о проблеме (описание клинических случаев и обзор литературы) //Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22. – №. 2. – С. 12-21.
25. Медведева Т. В. и др. Микроспория: этиология, эпидемиология, клиника, подходы к терапии //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – №. 4. – С. 54-58.
26. Медведская М. М., Галченкова О. Г. Клинико-эпидемиологические особенности микроспории. – 2022. С. 80-84.
27. Мурашкин Н. Н., Материкин А. И. Атипичные формы микроспории в детском возрасте //Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12. – №. 2. – С. 114-115.
28. Мухамадеева О. Р. и др. Лечение зооантропонозных дерматофитий //Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врач. косметологии. – 2013. – Т. 8. – №. 1. – С. 24.
29. Никитина И. В. Клинические особенности дерматомикозов //РМЖ. – 2009. – Т. 17. – №. 6. – С. 411-416.
30. Попова Д. Р., Мухамадеева О. Р., Хисматуллина З. Р. К вопросу о микроскопической диагностике зооантропонозной трихофитии //Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6. – №. 6. – С. 106-109.
31. Потеекаев Н. С., Плиева Л. Р., Шкребец С. В. Микроспория взрослых //Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – Т. 6. – №. 4. – С. 19-21.
32. Потеекаев Н. С., Потеекаев Н. Н., Рукавишников В. М. Ламизил: 10 лет в России //М.: Мед. книга. – 2003.
33. Потеекаев Н.Н. Микроспория. РМЖ. 2000;4:189.

34. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней. – 2015. – С.222-235.
35. Российский опыт и перспективы генодиагностики главных форм дерматофитии / А. Ю. Сергеев [и др.] // Успехи медицинской микологии. – 2005. – Т. 5, Гл. 1. – С. 23–25.
36. Рукавишникова В. М. О терапевтической эффективности ламизила у больных дерматофитиями и некоторыми недерматофитными микозами/Федоров С.М. //Дерматология и венерология. – 1997. – Т. 2. – С. 19-24.
37. Рукавишникова В. М. Современные особенности клиники и лечения микроспории //Лечащий врач. – 2001. – Т. 4. – С. 12.
38. Рыжко П.П. Пятилетний опыт лечения итраконазолом (орунгалом) грибковых заболеваний кожи и ее придатков в Харьковском регионе В кн.: Успехи медицинской микологии. Т. II. Под ред. Сергеева Ю.В. М.: Национальная академия микологии, 2003. – С. 142-145.
39. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. – Бином-пресс, 2003.– 440 с.
40. Сергеев В. Ю., Сергеев А. Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека //Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – Т. 1. – С. 30-35.
41. Скрипкин Ю.К. и др. Микроспория. Российский медицинский журнал. – 1997. – № 2. – С. 37-40.
42. Сохар С. А. Микроспория: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. – 2009.
43. Справочник миколога // Под ред. Баткаева Э.А. – М.: РМАПО, 2008.
44. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания: диагностика и лечение. – Миклош, 2007. – 104 с.

45. Степанова Ж.В. Современные методы терапии микозов у детей В кн.: Успехи медицинской микологии. Т. II. Под ред. Сергеева Ю.В. М.: Национальная академия микологии, 2003. – С. 178-179.
46. Стручкова В. Грибковые заболевания. Современный взгляд на лечение и профилактику. – Litres, 2022.
47. Тарасенко Г. Н. Современные аспекты практической микологии (лекция) //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – №. 6. – С. 49-61.
48. Терехова Ю. Б., Миронов А. Ю. Современные методы применения тербинафина при дерматофитиях //Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – №. 1. – С. 12-18.
49. Тихоновская И. В. Клинический полиморфизм микроспории волосистой части головы у детей //Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10. – №. 2. – С. 84.
50. Уфимцева М. А. Дерматомикозы у детей: учебное пособие для врачей. – 2017.
51. Уфимцева М. А. и др. Грибковые инфекции кожи у детей. – 2022. – С.36.
52. Царев С.В. Грибковая аллергия в клинической практике //Российский аллергологический журнал. – 2010. – Т. 7. – №. 4. – С. 11-31.
53. Чеботарев В. В. и др. Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – Т. 584.
54. Шмелькова Е. С. Современное комплексное лечение при атипичных формах микроспории //Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – Т. 3. – С. 99-102.
55. Яковенко Г. Т., Асташина С. М. Опыт применения итраконазола для лечения микроспории волосистой части головы у детей. – 2009. – С. 106
56. Яковлев А. Б. Современные концепции терапии микроспории и трихофитии //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17. – №. 6. – С. 22-29.

57. Яковлев А. Б., Полонская А. С., Круглова Л. С. Микроспория у детей раннего возраста: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 400–406.
58. Яковлев А.Б. Системная терапия микозов волосистых участков кожи: возможности адыювантных препаратов // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 11. – С. 6–10.
59. Якшибасва Л. А., Князева О. А. Дерматомикозы: особенности диагностики и терапии // European Journal of Natural History. – 2021. – № 2. – С. 47-51.
60. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Observing the Efficacy of Selenium Sulfide 1% Shampoo, Ketoconazole 2% Shampoo, and Ciclopirox 1% Shampoo as Adjunctive Treatments for *Tinea Capitis* in Children NCT00127868
61. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections // Clin Dermatol. – 2010. – Vol. 28. – №2. –P. 197–201.
62. Aneke C. I., Otranto D., Cafarchia C. Therapy and Antifungal Susceptibility Profile of *Microsporum canis* // J Fungi (Basel). — 2018. — № 3.
63. Atlas of clinical fungi / G. S. de Hoog [et al.]. – 2nd ed. – Spain: Reus, 2000. – 1126 p.
64. Bar J. et al. Griseofulvin vs terbinafine in pediatric dermatomycosis of the head: when and for how long // Mycoses. – 2019. – Vol. 62. – No. 10. – P. 949-953.
65. Bennassar A. Management of tinea capitis in childhood / A. Bennassar, R. Grimalt // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2010. – № 3. – P. 89–98.
66. Caceres Rhos H., Rueda M., Ballona R., Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis. J Am Acad Dermatol, 2000 Jan, 42:1 Pt 1, 80 – 4.
67. Chen X., Jiang X., Yang M. et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children: an abridged Cochrane Review // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. – Vol. 76. – № 2. – P. 368–374.

68. Ginter-Hanselmayer G., Weger W., Ilkit M. et al. Epidemiology of tinea capitis in Europe: Current state and changing patterns. *Mycoses*. – 2007. – P. 6–13.
69. Gupta A.K., Adam P., Dlova N. et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by *Trichophyton* species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole and fluconazole. *Pediatr. Dermatol.* 2001 Sep.-Oct.; 18(5): P. 433-438.
70. Gupta A.K., Nolting S., de Prost Y. et al. The use of itraconazole to treat cutaneous fungal infections in children // *Dermatology*. 1999. – Vol. 199. № 3. – P. 248–252.
71. Gupta R., Ramnani P. Microbial keratinases and their perspective applications: an overview // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2006. – Vol.4. – P. 1-1
72. Hay R. Literature review//*JEDV*. – 2003. – Vol. 19. – Suppl. 1 – P. 1-7.
73. Hay R.J., Robles W., Midgley G., Moore M.K. European Confederation of Medical Mycology Working Party on Tinea Capitis. Tinea capitis in Europe: new perspective on an old problem. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001. – P. 229-233.
74. Hill S., Thomas R., Smith S.G. et al. An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1% cream // *Br. J. Dermatol.* 1992. – Vol. 127. – № 4. – P. 396–400.
75. Kibbler C. C., Mackenzie D. W. R., Odds F. C. (ed.). Principles and practice of clinical mycology. – 1996.
76. Mohrenschlager M., Schnopp C., Fesq H. et al. Optimizing the therapeutic approach in tinea capitis of childhood with itraconazole // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 143. – № 5. – P. 1011–1015.
77. Nolting S., Brautigam M. Clinical significance of antimicrobial activity of terbinafine. *Problems of medical Mycology*. – 2005. – Vol.7. – No. 2. – P. 17-20.
78. Richardson M.D., Warnock D.W. Fungal infection: Diagnosis and Management (2-nd ed). London: Blackwell Science, 1997.
79. Romano C., Gianni C., Papini M. Tinea capitis in infants less than 1 year of age // *Pediatr. Dermatol.* – 2001. – Vol. 18. – № 6. – P. 465–468.

80. Seebacher C., Bouchara J.P., Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia* 2008; 166(5–6):335–352.
81. Sharma R., De Hoog S., Prebber W. et al. A virulent genotype of *Microsporum canis* is responsible for the majority of human infections. *Journal of Medical Microbiology* 2007; 56(10): P.1377- 1385.
82. Shemer A., Grunwald M.H., Gupta A.K. et al. Griseofulvin and fluconazole reduce transmission of tinea capitis in schoolchildren // *Pediatr. Dermatol.* – 2015. – Vol. 32. – № 5. – P. 696–700.
83. Bioequivalence Study of Terbinafine Hydrochloride Tablets (250 mg; Mylan) and Lamisil® (250 mg; Novartis) in Healthy Volunteers NCT00648713
84. Sladden M.J., Johnston G.A. Common skin infections in children. Clinical review. *Br. Med. J.* – 2004. – Vol.329. – P. 95-99.
85. White T.C., Marr K.A., Bowden R.A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drugresistance // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1998. – Vol. 11. – № 2. – P. 382–402.

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: Нигаматуллина Рената Раилевна
 Проверяющий: Кобзева Наталья Рудольфовна
 Организация: Башкирский государственный медицинский университет
 Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://bashgmu.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 11649
 Начало загрузки: 23.06.2023 09:29:36
 Длительность загрузки: 00:00:10
 Имя исходного файла: Нигаматуллина Р Р
 ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
 ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ
 ГРИЗЕОФУЛЬВИН И ТЕРБИНАФИН
 БОЛЬНЫХ МИКРОСПОРИЕЙ.docx
 Наличие документа: ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ
 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
 ПРЕПАРАТАМИ ГРИЗЕОФУЛЬВИН И
 ТЕРБИНАФИН БОЛЬНЫХ МИКРОСПОРИЕЙ
 Размер текста: 64 «Б»
 Символов в тексте: 65067
 Слов в тексте: 7685
 Число предложений: 867

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 23.06.2023 09:29:47
 Длительность проверки: 00:01:50
 Корректировка от 23.06.2023 09:37:58
 Комментарии: [Автоматически сохраненная версия]
 Поиск с учетом редактирования: да
 Проверенные разделы: титульный лист с. 1, содержание с. 2, основная часть с. 3-45, библиография с. 46-54
 Модули поиска: ИПС Адилет, Модуль поиска "БГМУ", Библиография, Сводная коллекция ЭБС, Интернет Плюс⁴, Сводная коллекция РГБ, Цитирование, Переводные заимствования (RuEn), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu), Переводные заимствования по Интернету (EnRu), Переводные заимствования издательства Wiley, eLIBRARY.RU, СПС ГАРАНТ: аналитика, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, Медицина, Диссертации НББ, Коллекция ИБУ, Перефразирования по eLIBRARY.RU, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика⁴, Перефразирования по Интернету, Перефразирования по Интернету (EN), Перефразирования по коллекции издательства Wiley, Патенты СССР, РФ, СНГ, СМИ России и СНГ, Шаблонные фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



СОВПАДЕНИЯ 35,9% **САМОЦИТИРОВАНИЯ** 0% **ЦИТИРОВАНИЯ** 1,82% **ОРИГИНАЛЬНОСТЬ** 62,28%

Совпадения — фрагменты проверяемого текста, полностью или частично сходные с найденными источниками, за исключением фрагментов, которые система отнесла к цитированию или самоцитированию. Показатель «Совпадения» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к совпадениям, в общем объеме текста.

Самоцитирования — фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Показатель «Самоцитирования» — это доля фрагментов текста, отнесенных к самоцитированию, в общем объеме текста.

Цитирования — фрагменты проверяемого текста, которые не являются авторскими, но цитируются системой отнесены к корректно оформленным. К цитированиям относятся также шаблонные фразы; библиография; фрагменты текста, найденные модулем поиска «СПС Гарант: нормативно-правовая документация». Показатель «Цитирования» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к цитированию, в общем объеме текста.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальный текст — фрагменты проверяемого текста, не обнаруженные ни в одном источнике и не отмеченные ни одним из модулей поиска. Показатель «Оригинальность» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

«Совпадения», «Цитирования», «Самоцитирования», «Оригинальность» являются отдельными показателями, отображаются в процентах и по сумме дают 100%, что соответствует полному тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые совпадения проверяемого документа с проиндексированными в системе источниками. При этом система является лишь вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности совпадений или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в тексте	Доля в отчете	Источник	Актуальность	Модуль поиска	Ближе в отчете	Ближе в тексте	Комментарии
[01]		0%	не указано	29 Сен 2021	Библиография	0	1	
[02]	10,67%	0%	http://www.spkvi.ru/docs/2335_make... http://spkvi.ru	08 Окт 2020	Интернет Плюс ⁴	0	85	
[03]	10,67%	0%	https://www.spkvi.ru/docs/2335_make... http://spkvi.ru	08 Окт 2020	Интернет Плюс ⁴	0	85	
[04]	10,67%	0%	https://www.spkvi.ru/docs/2335_make... http://spkvi.ru	21 Фев 2020	Интернет Плюс ⁴	0	85	
[05]	10,66%	0,95%	Сборник Федеральные клинические... http://www.gis.gov.ru	06 Дек 2016	Интернет Плюс ⁴	15	85	
[06]	9,84%	0%	http://www.volgamed.ru/uploads/files/2... http://volgamed.ru	07 Сен 2019	Интернет Плюс ⁴	0	75	
[07]	9,68%	8,47%	не указано http://itmj.ru	30 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	2	3	
[08]	9,18%	0%	1, 12, №5 http://med1.ru	20 Дек 2016	Медицина	0	6	
[09]	8,34%	0%	Терапевтические возможности гисте... https://med1.ru	21 Июн 2023	Интернет Плюс ⁴	0	31	
[10]	7,54%	0%	Терапевтические возможности гисте... http://itmj.ru	21 Июн 2023	Интернет Плюс ⁴	0	18	
[11]	7,36%	0%	Терапевтические возможности гисте... http://itmj.ru	21 Июн 2023	Интернет Плюс ⁴	0	22	

112	3	Федеральное агентство по образованию...	21 Июн 2012	Интернет Плюс*	0	55
113	0%	http://online.narva23.ru/index_00.php	13 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	32
114	0%	http://www.sibak.narva23.ru/index...	15 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	41
115	7%	Тренинги (лекции) в формате (ра...	21 Авг 2020	Перезагружены по eLIBRARY.RU	0	3
116	0%	«Судебный процесс» (форм...	03 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	0	3
117	0%	Тренинги (лекции) в формате (ра...	29 Июн 2020	eLIBRARY.RU	0	4
118	1,00%	Сборник Федеральное агентство по...	01 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	3	7
119	0%	не указан	30 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	0	7
120	1,00%	http://bibliotheca.narva23.ru/index...	04 Июн 2022	Интернет Плюс*	1	34
121	0,3%	http://bibliotheca.narva23.ru/index...	23 Июн 2022	Интернет Плюс*	6	54
122	0%	не о	29 Дек 2016	Медицина	0	4
123	0%	«Судебный процесс» (форм...	08 Окт 2018	Интернет Плюс*	0	25
124	2,10%	Федеральное агентство по образованию...	01 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	3	6
125	1,22%	Материалы «Вопросы и ответы» (с...	22 Дек 2011	Перезагружены по eLIBRARY.RU	1	3
126	0%	Материалы «Вопросы и ответы» (с...	03 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	0	3
127	0%	не указан	28 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	0	5
128	0%	Вопросы и ответы «Вопросы и ответы» (с...	22 Дек 2011	eLIBRARY.RU	0	8
129	0,50%	Актинки, Светлана Викторовна Смир...	05 Авг 2019	Своя коллекция РГБ	1	17
130	0,12%	Федеральное агентство по образованию...	24 Дек 2016	Перезагружены по eLIBRARY.RU	1	1
131	0%	Г. И. № 11 (2022)	20 Дек 2020	Медицина	0	7
132	3,71%	Курс лекций по менеджменту	30 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	4	4
133	0%	Макросистемы и бизнес-процессы	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	23
134	0%	Г. И. № 11 (2022)	20 Дек 2020	Медицина	0	9
135	2,62%	Макросистемы (структура бизнеса) (с...	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	5	10
136	0%	Макросистемы (структура бизнеса) (с...	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	10
137	0%	Шатунова, Ольга Александровна док...	реценз 2011	Своя коллекция РГБ	0	12
138	0,02%	ДЕРМАТОМИК С ПРЕИМУЩЕСТВЕН...	31 Дек 2020	eLIBRARY.RU	2	7
139	1,97%	Рекомендательный список (выпуск) - док...	09 Июн 2017	Перезагружены по Интернету	3	4
140	0%	Лекции по основам менеджмента (М...	11 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	16
141	0%	http://bibliotheca.narva23.ru/index...	30 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	16
142	0,09%	Курс лекций по менеджменту	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	2	17
143	0%	Сравнение эффективности (на Западном ...	14 Дек 2019	Перезагружены по eLIBRARY.RU	0	5
144	0,04%	Макросистемы (структура бизнеса) (с...	15 Июн 2022	Интернет Плюс*	1	30
145	0%	Курс лекций по менеджменту (М...	11 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	18
146	0%	http://bibliotheca.narva23.ru/index...	13 Авг 2022	Интернет Плюс*	0	5
147	0%	ТРИКОФИТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СЛУЖБ...	31 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	5
148	0%	Реферат «Влияние культуры менеджмента»	22 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	11
149	0%	Менеджмент (Политика Н.Н.) (М...	27 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	9
150	0%	Макросистемы (структура бизнеса) (с...	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	5
151	0%	Экономические основы менеджмента (с...	24 Дек 2016	eLIBRARY.RU	0	7
152	0,40%	Макросистемы (структура бизнеса) (с...	21 Июн 2022	Интернет Плюс*	3	20
153	0%	Экономические основы менеджмента (с...	14 Июн 2017	eLIBRARY.RU	0	8
154	1,00%	Экономические основы менеджмента (с...	14 Июн 2018	Перезагружены по eLIBRARY.RU	1	1

153	0%	Триболовые интерфейсы в микроскопии	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	10	
154	0%	МИКРОСПОРИЯ СОВРЕМЕННОЕ ПРБ	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	9	
157	0%	МИКРОСПОРИЯ СОВРЕМЕННОЕ ПРБ	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	9	
158	0,07%	научные	29 Сен 2022	Сводная коллекция РГБ	79	28	
159	0%	Микроспория гематомы, диагностика	26 Янв 2021	Интернет Плюс*	0	14	
160	0,23%	ГИБИОЛОГИЧЕСКИЕ	15 Окт 2019	Сводная коллекция РГБ	1	7	
161	0%	Триболовые интерфейсы в микроскопии	14 Дек 2012	eLIBRARY.RU	0	5	
162	0%	Микроспория гематомы, диагностика	14 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	10	
163	0%	Микроспория гематомы, диагностика	23 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	10	
164	0%	ДИПЛОМ (4) (1) docx	24 Мар 2021	Копия документа	0	3	
165	0%	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6100000/	22 Июн 2021	Интернет Плюс*	0	8	
166	0%	Микроспория гематомы, диагностика	28 Авг 2014	Перифразирование по eLIBRARY.RU	0	3	
167	0%	Шапатов Илья Михайлович, диссертация	январь 2011	Сводная коллекция РГБ	0	7	
168	0,03%	№4	21 Дек 2014	Медицина	1	5	
169	0,56%	https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/C4CC00044G	20 Мар 2016	Интернет Плюс*	5	13	
170	0%	Клиническая рекомендация по диагностике	11 Янв 2019	Медицина	0	6	
171	0%	S1 guidelines. Туберкулез	24 Фев 2020	Издательство Wiley	0	5	
172	0%	Клиническая рекомендация по диагностике	январь 2011	Сводная коллекция РГБ	0	2	
173	0%	ФАРМАТЕКА - телемедицинские новости	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	6	
174	0%	Список литературы (ссылка на документ)	11 Окт 2019	Издательство Wiley	0	4	
175	0%	Атласичская МИКРОСПОРИЯ «ТРАНС	13 Янв 2023	Интернет Плюс*	0	6	
176	0%	Клиническая рекомендация по диагностике	январь 2011	Сводная коллекция РГБ	0	5	
177	0%	Т 16 № 23	20 Дек 2016	Медицина	0	3	
178	0,2%	Лабораторная диагностика при микр	08 Июл 2020	СМИ России и СНГ	1	3	
179	0%	Тамма Сергей Иванович, диссертация	21 Окт 2020	Издательство Wiley	0	4	
180	0,46%	Методы общей гистологии (учеб	01 Фев 2019	Интернет Плюс*	7	13	
181	1,02%	МИКРОСПОРИЯ СОВРЕМЕННОЕ ПРБ	17 Фев 2021	eLIBRARY.RU	3	3	
182	1,01%	Как выглядят стригущий лишай, фото	21 Июн 2021	Интернет Плюс*	2	2	
183	0%	Триболовые интерфейсы в микроскопии	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	2	
184	0%	МИКОЗЫ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВА	28 Авг 2014	eLIBRARY.RU	0	6	
185	0%	Ультрароструктурная оценка эффективности	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	8	Источник исследования Причина: Малый процент пересечений.
186	0%	Шаболова Анна Евгеньевна, диссертация	январь 2011	Сводная коллекция РГБ	0	3	
187	0,23%	Отражки по фомозной комбинированной	01 Янв 2017	Перифразирование по Интернету	1	1	
188	0%	The morphology of the oral cavity in the	01 Апр 2021	Перифразирование по коллекции издательства Wiley	0	1	
189	0%	Павлюк Мария Сергеевна, диссертация	19 Мар 2017	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	3	Источник исследования Причина: Малый процент пересечений.
190	0%	Оценки диагностических характеристик	29 Авг 2014	Коллекция ИБУ	0	4	Источник исследования Причина: Малый процент пересечений.
191	0,56%	№6	21 Дек 2018	Медицина	1	2	
192	0,82%	Медицинские рекомендации МР 5.2	15 Июн 2014	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	2	2	
193	0%	УЛЬТРАСТРУКТУРА УВНАЯ ЦИЕНКА ЭОФЕ	11 Июн 2020	Перифразирование по eLIBRARY.RU	0	3	Источник исследования Причина: Малый процент пересечений.
194	0,76%	Случаи микроспории у пациентов из	01 Янв 2021	Перифразирование по eLIBRARY.RU	1	1	

[95]	0%	Алишаш, Субхи М С Прогнозировани...	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[96]	0%	Кудамба, Татьяна Александровна	07 Мая 2012	Сводная коллекция РГБ	0	2	
[97]	0,41%	4731901-90302_Жаңалық_АА	05 Июн 2023	Кольцо вузов	1	2	
[98]	0%	Time series: Ergodicity and Eri...	31 Авг 2016	Издательство Wiley	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[99]	0%	Time series: temporal shift in patho...	31 Авг 2016	Издательство Wiley	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[100]	0%	Минимум информации	28 Дек 2018	СМИ России и СНГ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[101]	0,23%	Дипломная работа В А С	21 Мая 2014	Кольцо вузов	1	2	
[102]	0%	Диссертация на тему «Клинико-эпиде...	06 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[103]	0%	Эпидемиология и современное лечение ...	31 Дек 2018	СМИ России и СНГ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[104]	0%	Epidemiology of tinea capitis in northe...	30 Июн 2016	Издательство Wiley	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[105]	0%	In vitro activities of 15 antifungal drugs	07 Фев 2022	Издательство Wiley	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[106]	0,57%	Мукамаева, Ольга Ринальевна диссе...	раньше 2011	Сводная коллекция РГБ	1	1	
[107]	0%	Стимуляция биологической активности	16 Июн 2020	Диссертации ИББ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[108]	0%	Лабазанова, Разият Нагулаевна Эпи...	14 Янв 2020	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[109]	0%	№ 2	20 Дек 2011	Медицина	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[110]	0,57%	Применение МАУДИ макротерапии...	11 Дек 2021	eLIBRARY.RU	2	2	
[111]	0%	Кожные и венерические болезни	21 Дек 2016	Медицина	0	2	
[112]	0%	Микоты волосяной части головы у д...	21 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[113]	0%	Опыт применения при лечении Микон...	01 Окт 2014	СМИ России и СНГ	0	2	
[114]	0%	Трихомикозы: история изучения, сов...	19 Фев 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[115]	0%	Опыт комплексной разработки перепл...	08 Янв 2019	СМИ России и СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[116]	0%	A randomized, double-blind, parallel-g...	31 Мая 2002	Издательство Wiley	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[117]	0%	238162	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[118]	0%	238162	10 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[119]	0%	Гитова, Татьяна Николаевна Разрабо...	19 Фев 2018	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[120]	0%	Ихтиопатология и ветеринарные гами	20 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	
[121]	0%	Жеңібасва Динара Дубсенгазыевна	25 Окт 2019	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[122]	0%	021025651754_руч_В050_Маскибиева...	23 Мар 2023	Кольцо вузов	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[123]	0,41%	МИКРОСПОРИЯ (м. тригуидный пазий)	31 Окт 2017	СМИ России и СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[124]	0%	№ 1	08 Июл 2017	Медицина	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[125]	0%	Государственная фармакопея Россий...	21 Апр 2020	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.