

Опыт применения экзифина в этиотропной терапии больных зооантропонозной трихофитией

З.Р. Хисматуллина, Р.У. Даниленко, А.Ю. Султанбаева, О.Р. Мухамадеева

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450017, г. Уфа, ул. Союзная, д. 37

Нами изучено влияние препарата Экзифин на динамику инфекционного процесса и некоторые звенья иммунного ответа на разных этапах развития зооантропонозной трихофитии. При проведении иммунологического обследования определяли функциональную активность нейтрофилов, маркеры лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, HLA-DR, цитокины ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИФ- γ . Изучали гистоморфологические изменения пораженных волос в процессе лечения. В результате исследования доказана эффективность применения препарата Экзифин при зооантропонозной трихофитии волосистой части головы и гладкой кожи у детей, что проявляется микологическим излечением и стойким терапевтическим эффектом. Препарат Экзифин не оказывает иммуносупрессивного действия, наблюдаемого при лечении гризеофульвином.

Ключевые слова: **зооантропонозная трихофития, экзифин, нейтрофилы, лимфоциты, цитокины.**

Контактная информация: hzr07@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 171—176.

Application of exifine in etiotropic treatment of zooanthroponotic trichophytia

Z.R. Hismatullina, R.U. Danilenko, A.U. Sultanbaeva, O.R. Mukhamadeeva

Bashkortostan State Medical University
Souznaya str., 37, Ufa, 450017, Russia

We have studied effect of Exifine on the dynamics of infectious process and some parts of the immune response at different stages of zooanthroponotic trichophytosis development. Functional activity of neutrophils, CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, HLA-DR lymphocyte markers, TNF α , IL-1 β , IL-4 and IFN- γ cytokines were determined using immunological studies. Histomorphological changes of affected hair were studied during treatment. Effectiveness of Exifine at zooanthroponotic trichophytosis of scalp and smooth skin in children has been proven: mycological cure and persistent therapeutic effect. Exifine has no immunosuppressive activity as observed in Griseofulvin treatment.

Key words: **zooanthroponotic trichophytosis, Exifine, neutrophils, lymphocytes, cytokines.**

Corresponding author: hzr07@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 171—176.

■ В настоящее время ведущим методом этиотропной терапии зооантропонозной трихофитии является назначение антифунгальных препаратов. Показаниями к назначению системных антимикотиков при трихофитии являются поражение волосистой части головы, множественные очаги на гладкой коже, поражение пушковых и/или жестких волос (даже при ограниченном их количестве), ногтевых пластинок.

Основными системными антимикотиками при лечении зооантропонозной трихофитии являются препараты гризеофульвин и тербинафин. Известно, что антимикотические препараты имеют различные механизмы антифунгального действия, что, в свою очередь, определяет характер патологических изменений, происходящих в очаге воспаления [1]. Также доказано, что применение того или иного антимикотика влияет на работу различных звеньев иммунного ответа [2, 3].

Целью нашего исследования стало изучение у больных зооантропонозной трихофитией влияния препарата тербинафин на динамику инфекционного процесса и некоторые звенья иммунного ответа на разных этапах развития заболевания.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 38 детей, больных зооантропонозной трихофитией, в возрасте от 5 до 16 лет (22 мальчика и 16 девочек), проходивших лечение в стационаре ГАУЗ РКВД № 1. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1
Возрастная характеристика больных, проходивших лечение с диагнозом зооантропонозная трихофития ($n = 38$)

Возраст, лет	Число больных, абс. (%)
5 — 8	12 (33)
9 — 12	15 (39)
13 — 16	11 (28)

Давность заболевания составила до 2 недель у 14 детей, от 2 до 4 недель — у 17 детей, свыше 1 месяца — у 5 детей. Основную часть в наблюдаемой нами группе составили пациенты с сочетанным

поражением волосистой части головы и гладкой кожи — 58% (табл. 2).

Из числа всех обследованных больных (38 человек) нагноительная и инфильтративно-нагноительная трихофития были диагностированы у 15 больных (40%), инфильтративная — у 23 (60%). Диагноз во всех случаях был подтвержден результатами микроскопического и культурального исследований.

Пациентам исследуемой группы был назначен системный антимикотик из группы аллиламинов — тербинафин — компании «Др. Реддис» (Индия) с торговым названием «Экзифин» перорально по 250 мг в сутки детям с массой тела более 40 кг, по 125 мг в сутки детям с массой тела меньше 40 кг в течение 16—24 суток в зависимости от клинической формы. Всем больным проводили традиционную наружную терапию (5% серно-дегтярная, 20% и 33% серная мази, крем Экзифин), сбривание волос в очагах на волосистой части головы. Для контроля переносимости препарата всем пациентам до начала лечения, в процессе лечения (1 раз в 10 суток) и после его окончания проводили лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследовали уровень билирубина и печеночных трансаминаз.

В качестве контроля использовали результаты обследования 48 больных, леченных с использованием антимикотического антибиотика гризеофульвина из расчета 18 мг на 1 кг веса больного в день.

Эффективность терапии оценивали по срокам регресса клинических проявлений и элиминации возбудителя (трехкратное отрицательное микроскопическое исследование на грибы волос и чешуек с очагов поражения).

Для изучения динамики инфекционного процесса в очагах воспаления мы использовали гистологический метод исследования, который позволил выявить детали взаимодействия тканей и возбудителя. Нами изучены гистоморфологические изменения пораженных волос у больных, страдающих трихофитией в процессе лечения Экзифином. В качестве материала исследования были использованы волосы, пораженные культурой *Tr. verrucosum* до лечения, на 7-е сутки лечения и по окончании терапии. Ультраструктурные изменения срезов исследуемых волос, окрашенных гематоксилин-эозином, выявляли методом трансмиссивной микроскопии.

Таблица 2
Локализация поражений у больных зооантропонозной трихофитией ($n = 38$)

Форма трихофитии	Число больных, абс. (%)
Трихофития волосистой части головы	10 (26)
Трихофития волосистой части головы и гладкой кожи	22 (58)
Распространенная трихофития гладкой кожи	6 (16)

При проведении иммунологического исследования использовали образцы периферической венозной гепаринизированной (25 ед./мл) крови и сывороток крови больных. Для оценки функциональной активности нейтрофилов в местах воспаления делали забор капиллярной крови из очага поражения. Исследования проводили до начала терапии, на 10-й день и после лечения.

Функциональное состояние фагоцитов крови оценивали по их способности поглощать микросферы латекса с последующим подсчетом количества фагоцитирующих клеток (фагоцитарный индекс в %) и количества поглощенных частиц в перерасчете на один потенциальный фагоцит (фагоцитарный показатель). Активацию кислородзависимого метаболизма фагоцитов крови регистрировали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) — самопроизвольную (спонтанный НСТ) и после активации латексом (индуцированный НСТ) и выражали процентом активированных фагоцитов и индексом активации (балльный учет активности с помощью цитохимического индекса активации в перерасчете на потенциальный фагоцит) микроскопическим учетом результатов.

Серотипирование основных популяций и субпопуляций лимфоцитов крови проводилось в реакции непрямой иммунофлюоресценции при визуальном контроле результатов с использованием моноклональных антител против следующих маркеров: CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, HLA-DR (производство «Медбиоспектр», г. Москва).

Содержание ряда ведущих цитокинов — альфа-фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов — ИЛ-1 β , ИЛ-4 и гамма-интерферона (ИФ- γ) выявляли с помощью иммуноферментных тест-систем.

Для сопоставления полученных данных функциональной активности нейтрофилов с результатами исследования практически здоровых детей была набрана дополнительно группа сравнения, в которую вошли практически здоровые дети в возрасте от 7 до 15 лет (21 человек).

Результаты исследования

Грибы в волосах, даже при использовании специальных окрасок, выявляются в небольшом количестве в виде округло-овальных спор. При нагноительной форме зооантропонозной трихофитии, когда происходит разрушение и гнойное расплавление волосяных фолликулов, антимикотик не попадает в кератин волоса из-за отторжения последнего от тканей волосяного фолликула [2]. Поэтому для нас наибольший интерес представляли гистоморфологические изменения в волосах в процессе лечения Экзифином при инфильтративной форме заболевания.

В ходе исследования были получены следующие результаты. Элементы гриба, проникая в роговой слой

эпидермиса, распространялись во внутренние стенки волосяных фолликулов. Волосяные фолликулы были инфильтрированы обильным количеством лейкоцитов с частично расплавленными стенками. Споры гриба пенетрировали в кортикальное и мозговое вещество волоса, что вызывало повреждение кутикулы и глубокий дефект волоса. Наибольшие изменения наблюдались в волосяной кутикуле, которая местами истончалась и разрушалась. Роговые чешуйки коркового вещества волоса вследствие проникновения элементов гриба утрачивали связи между собой, в результате чего роговой слой коркового вещества становился бесвязным и рыхлым. Обнаруживались элементы грибов в виде спор округло-овальной формы, крупных размеров (4—6 мкм), расположенные цепочкой преимущественно по периферии волос.

В процессе комплексной терапии, состоящей из применения Экзифина (внутри) в виде таблеток и наружно — в виде 1% крема, на 7-е сутки лечения происходило восстановление структуры волос. В некоторых участках волос восстанавливались связи между чешуйками рогового слоя и кутикулой. Внутри волос сохранялись разрушенные споры погибших грибов, что проявлялось в изменении их структуры и форм под воздействием антимикотика. По окончании курса лечения структура волос полностью восстановилась. Элементы гриба в виде спор после лечения в волосах не обнаруживались.

У всех больных после проведенного лечения наступило полное клиническое и микологическое излечение. Сроки излечения составили от 16 до 24 суток в зависимости от локализации и клинической формы заболевания (табл. 3).

Продолжительность терапии в группе детей с инфильтративной трихофитией, получивших Экзифин, статистически значимо сократилась по сравнению с таковой при лечении гризеофульвином (табл. 4) ($p < 0,05$).

В процессе лечения детей с инфильтративной и нагноительной формами трихофитии при использовании Экзифина, в отличие от терапии гризеофульвином, после лечения не наблюдалось подавления поглотительной активности фагоцитов крови (фагоцитарный индекс и фагоцитарный показатель достигали нормального уровня и были статистически значимо выше таковых при применении гризеофульвина). Выявлен более низкий уровень активности фагоцитирующих клеток в спонтанном НСТ-тесте и более высокие показатели иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+-лимфоцитов) и содержания активированных HLA-DR+-лимфоцитов (табл. 5) ($p < 0,05$).

На 10-е сутки лечения больных зооантропонозной трихофитией тербинафином фагоцитарный индекс был выше аналогичного при лечении гризеофульвином и в фагоцитах капиллярной крови из очагов поражения (табл. 6).

Таблица 3 Сроки излечения больных зооантропонозной трихофитией при терапии Экзифином

Форма трихофитии	Число больных, абс. (%)	Сроки излечения, сут
Трихофития волосистой части головы	3 (34%)	20
	6 (58%)	22
	1 (8%)	24
Трихофития волосистой части головы и гладкой кожи	9 (33%)	20
	12 (66%)	22
	1 (11%)	24
Распространенная трихофития гладкой кожи	2 (33%)	16
	3 (50%)	18
	1 (17%)	20

Таблица 4 Продолжительность лечения детей зооантропонозной трихофитией

Больные зооантропоножной трихофитией	Длительность пребывания в стационаре (лечения), сут	
	лечение гризеофульвином	лечение тербинафином
Инfiltrативной	25,32 ± 4,16 (n = 28)	20,10 ± 2,14* (n = 22)
Нагноительной	20,56 ± 3,22 (n = 20)	18,38 ± 1,24 (n = 16)

Примечание. * — различие со значениями терапии гризеофульвином статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 5 Некоторые изменения иммунного статуса больных зооантропоножной трихофитией после лечения гризеофульвином (ГФ) и Экзифином (ЭФ)

Показатель	Практически здоровые дети (n = 21)	До лечения (n = 86)	После лечения	
			ЭФ (n = 48)	ГФ (n = 38)
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	7,28 ± 0,82	8,42 ± 1,12	7,16 ± 0,54	7,20 ± 0,56
Лимфоциты · 10 ⁹ /л	1,92 ± 0,78	2,42 ± 0,30	2,00 ± 0,10	2,08 ± 0,12
Нейтрофилы · 10 ⁹ /л	4,47 ± 0,52	5,78 ± 0,54*	4,72 ± 0,54	5,12 ± 0,38
IgA, г/л	1,65 ± 0,25	1,79 ± 0,12	1,74 ± 0,36	1,84 ± 0,32
IgM, г/л	1,45 ± 0,88	3,69 ± 0,08*	1,26 ± 0,42	2,02 ± 0,46
IgG, г/л	11,15 ± 0,70	13,36 ± 0,90*	10,22 ± 0,82	12,38 ± 0,74
Фагоцитарный индекс, %	36,77 ± 1,85	23,8 ± 1,22*	18,67 ± 1,53*	39,28 ± 3,18**
Фагоцитарный показатель, ед.	4,12 ± 0,22	3,50 ± 0,45	2,87 ± 0,28*	4,26 ± 0,73**
НСТ спонтанный, %	4,72 ± 1,12	12,06 ± 0,87*	11,00 ± 0,65*	7,45 ± 1,89**
НСТ индуцированный %	37,46 ± 9,31	32,32 ± 3,24	39,00 ± 3,79	61,32 ± 5,52
CD3 · 10 ⁹ /л	1,15 ± 0,05	1,25 ± 0,04*	1,13 ± 0,02	1,15 ± 0,05
CD4 · 10 ⁹ /л	0,65 ± 0,04	0,69 ± 0,08	0,63 ± 0,04	0,64 ± 0,04
CD8 · 10 ⁹ /л	0,38 ± 0,03	0,46 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,37 ± 0,03
CD4/CD8	1,71 ± 0,06	1,50 ± 0,05*	1,62 ± 0,04	1,73 ± 0,04**
CD16 · 10 ⁹ /л	0,31 ± 0,03	0,38 ± 0,12	0,30 ± 0,06	0,31 ± 0,03
CD72 · 10 ⁹ /л	0,32 ± 0,02	0,35 ± 0,06	0,31 ± 0,04	0,34 ± 0,03
HLA-DR · 10 ⁹ /л	0,40 ± 0,04	0,56 ± 0,05*	0,32 ± 0,04	0,44 ± 0,02**

Примечания. * — различие со значениями ПЗД статистически значимо ($p < 0,05$); ** — различие со значениями лечения ГФ статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 6

Показатели поглотительной активности нейтрофилов капиллярной крови из очага воспаления в процессе лечения больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших традиционную терапию гризеофульвином (ГФ) и Экзифином (ЭФ)

Показатели функциональной активности нейтрофилов		Практически здоровые дети (n = 21)	Больные зооантропонозной трихофитией		
			до лечения	10-е сутки лечения	после окончания лечения
Фагоцитарный индекс, %	ГФ (n = 48)	35,75 ± 1,03	29,20 ± 1,70*	27,80 ± 1,80*	33,00 ± 0,04
	ЭФ (n = 38)			33,64 ± 2,80**	
Фагоцитарное число, ед.	ГФ (n = 48)	4,22 ± 0,25	3,67 ± 0,48	3,16 ± 0,20	4,17 ± 0,34
	ЭФ (n = 38)			3,66 ± 0,20	

Примечания. * — различие о значениями ПЗД статистически значимо (p < 0,05); ** — различие со значениями лечения ГФ статистически значимо (p < 0,05).

При определении поглотительной активности фагоцитов в капиллярной крови из очагов поражения было установлено, что у пациентов, леченых Экзифином, в отличие от таковых при применении гризеофульвина, не наблюдается снижения числа активных фагоцитов (фагоцитарный индекс в пределах значе- ний нормы).

Как видно из табл. 7, при определении цитокиново- го статуса в процессе и по окончании лечения больных Экзифином и гризеофульвином на 10-е сутки тера- пии при использовании Экзифина содержание ИЛ-1β и ИФ-γ было несколько более высоким, а различие в крови концентрации провоспалительных цитокинов было незначимым (табл. 7).

Таблица 7

Изменения содержания в крови некоторых цитокинов у больных инфильтративной и нагноительной трихофитией в процессе лечения гризеофульвином (ГФ) (n = 48) и Экзифином (ЭФ) (n = 38)

Больные зооантропонозной трихофитией		ФНО-α, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИФ-γ, пг/мл	
До лечения	ИТ	146,6 ± 21,4*	136,4 ± 45,2*	86,6 ± 22,4*	198,5 ± 10,4*	
	НТ	192,4 ± 31,2*	145,6 ± 36,8*	88,7 ± 18,4*	159,4 ± 38,6*	
10-е сутки лечения	ИТ	ГФ	114,3 ± 30,2*	104,4 ± 22,8*	69,4 ± 21,2*	132,6 ± 22,7*
		ЭФ	127,5 ± 30,2*	129,4 ± 11,2*	82,3 ± 12,4*	165,8 ± 14,6*
	НТ	ГФ	144,6 ± 18,2*	94,5 ± 30,5*	84,6 ± 18,8*	128,3 ± 52,3*
		ЭФ	152,3 ± 17,3*	118,7 ± 16,1*	86,5 ± 13,4*	149,4 ± 41,5*
После лечения	ИТ	ГФ	48,6 ± 11,2	58,4 ± 12,6	44,8 ± 11,7	36,4 ± 7,8
		ЭФ	48,6 ± 11,2	58,4 ± 12,6	44,8 ± 11,7	36,4 ± 7,8
	НТ	ГФ	48,4 ± 11,2	61,6 ± 10,8	40,8 ± 4,6	32,4 ± 8,2
		ЭФ	44,2 ± 7,8	52,6 ± 14,4	49,2 ± 12,4	42,8 ± 9,4
ПЗД (n = 21)		35,7 ± 7,2	41,7 ± 16,4	42,1 ± 8,2	38,6 ± 9,5	

Примечание. * — различие со значениями ПЗД статистически значимо (p < 0,05).

Выводы

Эффективность применения препарата Экзифин при зооантропонозной трихофитии волосистой части головы и гладкой кожи у детей проявляется миколо- гическим излечением и стойким терапевтическим эф- фектом.

Полученные данные позволяют полагать, что при использовании в лечении больных зооантропонозной трихофитией препарат Экзифин не оказывает супрес- сивного действия, наблюдаемого при лечении гризео- фульвином, проявляющегося по окончании терапии и касающегося в основном функциональной активнос- ти фагоцитирующих клеток. ■

Литература

1. Sergeev Ju.V., Shpigel' B.I., Sergeev A.Ju. Farmakoterapija mikofov. M.: Medicina dlja vseh, 2003. 199 s. [Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех, 2003. 199 с.]
2. Stepanova Zh.V., Grebenjuk V.N., Vorob'eva I.A., Galustjan S.M., Klimova I.Ja. Diagnosticheskie oshibki pri zooantroponoznoj trihofitii. Vestn dermatol i venerol 2001; 6: 36—38. [Степанова Ж.В., Гребенюк В.Н., Воробьева И.А., Галустян С.М., Климова И.Я. Диагностические ошибки при зооантропонозной трихофитии. Вестн дерматол и венерол 2001; (6): 36—38.]
3. Hismatullina Z.R., Medvedev Ju.A. Zooantroponoznaja trihofitija. Ufa.: GUP IPK MVD po RB «TiD», 2013. 112 s. [Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А. Зооантропонозная трихофития. Уфа: ГУП ИПК МВД по РБ «Тид», 2013. 112 с.]

об авторах:

З.Р. Хисматуллина — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Р.У. Даниленко — аспирант кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

А.Ю. Султанбаева — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

О.Р. Мухаммадеева — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье