

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНОЙ ТРИХОФИТИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Хисматуллина З.Р.¹, Альхашаш Субхи М.С.¹, Мустафина Г.Р.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: gulgenarm@mail.ru

Республика Башкортостан – регион с высокой заболеваемостью одной из форм зооантропонозной трихофитии – инфильтративно-нагноительной – волосистой части головы. Основным препаратом, используемым в терапии, является гризеофульвин. В последнее время все чаще встречаются резистентные формы трихофитии к данному препарату. Согласно данным литературы, иммунологические исследования показали, что при трихофитии отмечаются значительные изменения в гуморальном звене иммунитета. Изучение процессов иммуногенеза при данном заболевании позволило провести диагностическое прогнозирование развития воспалительной реакции в очагах и коррекцию терапии с использованием в комплексе с основным действующим средством иммунопрепарата. Одним из таких средств является ликопид – иммуномодулятор. Были изучены изменения некоторых индикаторов состояния гуморального иммунитета (фактора некроза опухоли, интерлейкинов ИЛ1β, ИЛ4 и интерферона ИФНγ) на фоне комплексной и монотерапии инфильтративно-нагноительной формы трихофитии волосистой части головы. Снижение показателей адаптивного иммунитета и торпидность терапии указывают на целесообразность поиска новых методов и подходов к диагностике и лечению. В ходе исследования было установлено, что клинико-иммунологические показатели в основной группе, где применялась комбинированная терапия (гризеофульвин + ликопид), оказались статистически значимо выше, чем в группе контроля, в которой был применен традиционный подход (монотерапия гризеофульвином).

Ключевые слова: трихофития, нагноительная форма, гуморальный иммунитет, гризеофульвин, ликопид.

THE USE OF LYCOPID IN INFILTRATIVE SUPPURATIVE TRICHOPHYTOSIS OF THE SCALP

Khismatullina Z.R.¹, Alkhashash Subhi M.S.¹, Mustafina G.R.¹

¹FGBOU VO «Bashkir State Medical University», Ufa, e-mail: gulgenarm@mail.ru

The Republic of Bashkortostan is a region with a high incidence of one of the forms of zooanthroponous trichophytosis – infiltrative-suppurative scalp. The main drug used in therapy is griseofulvin. Recently, resistant forms of trichophytosis to this drug are increasingly common. According to the literature, immunological studies have shown that, with trichophytosis, there are significant changes in the humoral link of immunity. The study of the processes of immunogenesis in this disease made it possible to carry out diagnostic prediction of the development of the inflammatory reaction in the foci and correction of therapy using an immunopreparation in combination with the main active agent. One of these drugs is lycopidz - an immunomodulator. Changes in some indicators of the state of humoral immunity (tumor necrosis factor, interleukins IL1β, IL4 and interferon IFNγ) were studied against the background of complex and monotherapy of the infiltrative-suppurative form of trichophytosis of the scalp. The decrease in the indices of adaptive immunity and the torpidity of therapy indicate the expediency of searching for new methods and approaches to diagnosis and treatment. In the course of the study, it was found that the clinical and immunological parameters in the main group, where combined therapy (griseofulvin + lycopid) was used, were statistically significantly higher than in the control group, in which the traditional approach was applied (monotherapy with griseofulvin).

Keywords: trichophytosis, suppurative trichophytosis, humoral immunity, griseofulvin, lycopid.

Республика Башкортостан (РБ) является регионом с высокой заболеваемостью одной из форм зооантропонозной трихофитии – инфильтративно-нагноительной – волосистой части головы (ИНТВГ) [1]. Согласно проведенным исследованиям, в общем числе больных трихофитией доля данной формы по РБ за 2014–2019 гг. составляет в среднем 5,7 на 100 тыс. населения. Основным препаратом, используемым в терапии, является гризеофульвин. В

последнее время все чаще встречаются резистентные формы трихофитии к данному препарату.

Согласно данным литературы, иммунологические исследования показали, что при трихофитии отмечаются значительные изменения в гуморальном звене иммунитета. По мнению ученых, у пациентов данные изменения весьма информативны [2, 3].

С учетом данных фактов изучение процессов иммуногенеза при данном заболевании позволяет проводить диагностическое прогнозирование развития воспалительной реакции в очагах и коррекцию терапии с использованием в комплексе с основным действующим средством иммунопрепарата. Одним из таких средств является ликопид – иммуномодулятор, который усиливает выработку и активацию эндогенных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ1 β , ИЛ4 и интерферона ИФН γ)) [4, 5]. Это указывает на целесообразность поиска новых методов и подходов к диагностике и лечению инфильтративно-нагноительной формы трихофитии волосистой части головы.

Цель исследования – изучение изменения некоторых индикаторов состояния гуморального иммунитета (фактора некроза опухоли, интерлейкинов ИЛ1 β , ИЛ4 и интерферона ИФН γ) на фоне комплексной и монотерапии инфильтративно-нагноительной формы трихофитии волосистой части головы.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находился 61 ребенок в возрастном периоде от 5 до 18 лет с инфильтративно-нагноительной трихофитией волосистой части головы. Из них 28 человек составили контрольную группу и 33 человека – основную группу. Всем больным проведено микроскопическое и культуральное исследование с посевом патологического материала на среду Сабуро с пенициллином, стрептомицином и циклогексимидом. У 61 человека изучены некоторые индикаторы состояния гуморального иммунитета (фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкины ИЛ1 β , ИЛ4 и ИФН γ). В процессе работы данные содержания в крови пациентов с инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части (ИНТВГ) были подвергнуты двухфакторному и однофакторному дисперсионному анализу. В качестве контролируемых факторов выступали «этапы наблюдения» и «способ лечения». Первый фактор фактически отражал изменения состояния пациента до начала лечения, на 10-й день с начала лечения, при выписке, а также через месяц и через полгода после завершения лечения. Лечение производилось гризеофульвином (контрольная группа – 28 человек) и гризеофульвином в сочетании с ликопидом (основная группа – 33 человека).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя двухфакторный и однофакторный дисперсионный анализ, а также путем вычисления средней

арифметической (M) и средней ошибки средней (m). При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Изменения среднего уровня содержания ФНОа практически полностью и жестко были детерминированы с фактором «этапы наблюдения», т.е. с состоянием пациента в процессе болезни, ее лечения и в отдаленный период, как в целом ($\eta^2=98\%$, $F=2439$, $p < < 0,0001$), так и в группах с разными подходами к лечению ИНТВГ ($\eta^2=98\%$, $F=1439$, $p < < 0,0001$ и $\eta^2=98\%$, $F=1338$, $p < < 0,0001$). Зависимость от способа лечения и сочетанного действия этих факторов оказалась значимой, но слабой ($\eta^2=4\%$, $F=31$, $p < < 0,0001$ и $\eta^2=7\%$, $F=13,3$, $p < < 0,0001$). Средний уровень ФНОа претерпевает существенные изменения от одного этапа анализа к другому, но характер этих изменений в обеих группах аналогичен. Средние уровни ФНОа достаточно близки, хотя в интервале времени от 10-го дня после начала лечения и до месяца после него в основной группе они оказывались значимо выше, чем в контрольной (рис. 1).

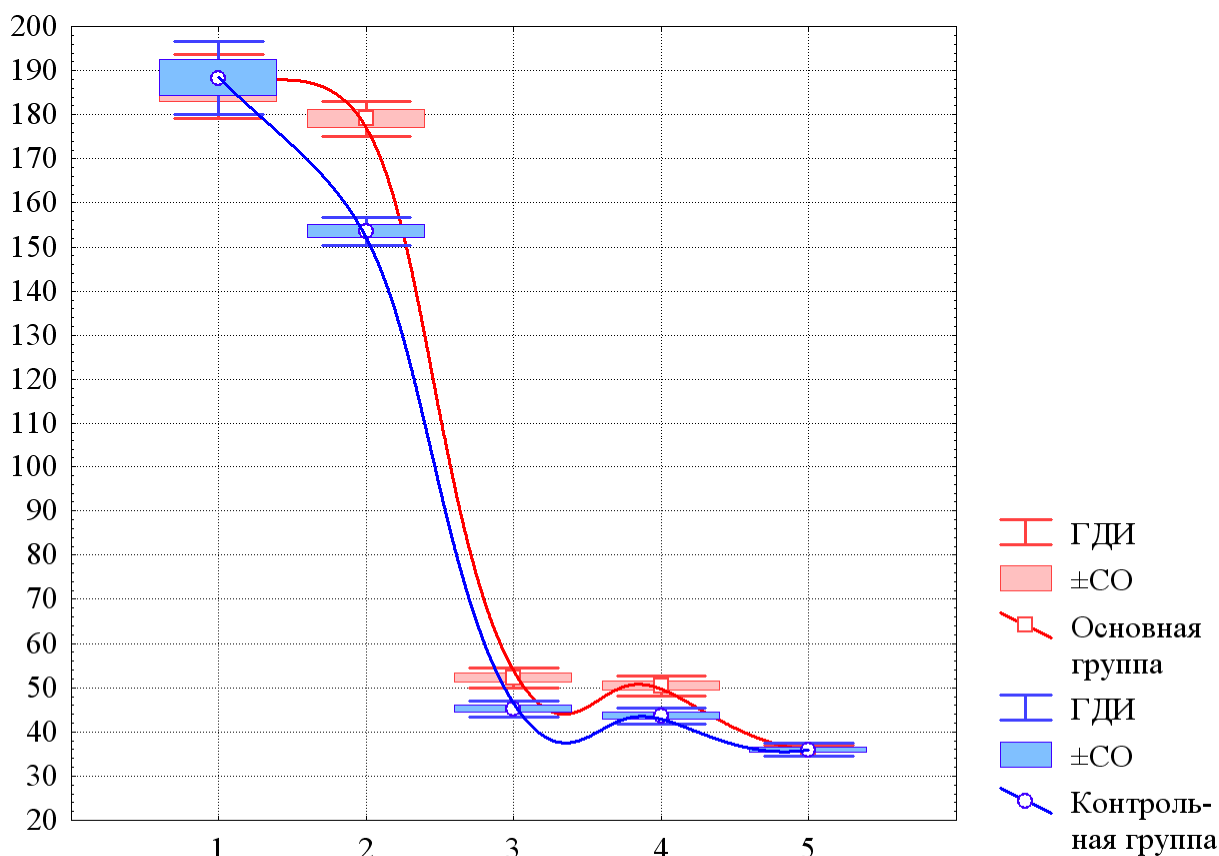


Рис. 1. Изменения среднего уровня ФНОа у больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения

По оси ординат – содержание в плазме крови ФНО в пг/мл. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – до начала лечения, 2 – на 10-й день с начала лечения, 3 – при выписке, 4 – через 1 месяц после завершения лечения, 5 – через 3 месяца после выписки. По оси ординат – численность лейкоцитов ($10^9/л$). ГДИ и $\pm CO$ – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

Так, последовательные изменения ФНОа в обеих группах характеризуются некоторым снижением среднего уровня ФНОа на 10-й день лечения, после чего отмечаются падение в 4 раза по завершении лечения и сохранение на этом уровне через месяц после него с некоторым снижением к 3 месяцам после выписки из стационара. Начальные значения ФНОа в основной и контрольной группе практически совпадают и значимо не различаются – $186,4 \pm 21,2$ пг/мл и $188,3 \pm 22,4$ пг/мл соответственно ($p > 0,72$). Еще более близки друг другу «конечные», имевшие место через 3 месяца значения ФНО – $35,8 \pm 3,7$ пг/мл в основной группе и $35,4 \pm 3,9$ пг/мл в контрольной группе ($p > 0,94$).

Рассмотрим изменения содержания ИЛ1 β , ИЛ4 и ИФН γ .

Последовательные изменения среднего уровня ИЛ1 β в точности повторяли динамику показателя ФНОа. Изменения среднего уровня содержания ИЛ1 β в плазме крови были сильно детерминированы фактором «этапы наблюдения» как в целом ($\eta^2=96\%$, $F=1257$, $p < < 0,0001$), так и в каждой группе ($\eta^2=98\%$, $F=935$, $p < < 0,0001$ в основной и $\eta^2=96\%$, $F=578$, $p < < 0,0001$ в контрольной). Зависимость от способа лечения и сочетанного действия этих факторов также оказалась значимой, но крайне слабой, практически несущественной – $\eta^2=7\%$, $F=28$, $p < < 0,0001$ и $\eta^2=4\%$, $F=24$, $p < < 0,0001$. Следовательно, средний уровень ИЛ1 β также претерпевает существенные поэтапные изменения, но характер этих изменений при обоих вариантах лечения аналогичен, а средние уровни содержания ИЛ1 β достаточно близки.

Как видно на рисунке 2, последовательные изменения ИЛ1 β , как и ФНОа, в обеих группах практически идентичны. Начальные значения ИЛ1 β в основной и контрольной группах достаточно близки и значимо не различались – $154,8 \pm 24,2$ пг/мл и $164,2 \pm 14,1$ пг/мл соответственно ($p > 0,07$). На 10-й день лечения происходит некоторое значимое снижение среднего уровня ИЛ1 β , а к концу лечения он снижается в 3 раза и удерживается на этом же уровне через месяц после его завершения. Как и в случае ФНОа, в интервале времени от 10-го дня после начала лечения и до месяца после него средний уровень ИЛ1 β в основной группе был незначительно, но статистически значимо выше, чем в контрольной.

Через 3 месяца после завершения лечения также происходит небольшое, но статистически значимое снижение среднего уровня ИЛ1 β . При этом имеют место сближение

средних уровней ИЛ1 β в обеих группах – 41,4 \pm 6,4 пг/мл в основной группе и 41,8 \pm 6,1 пг/мл в контрольной группе – и отсутствие между ними значимых различий ($p>0,37$).

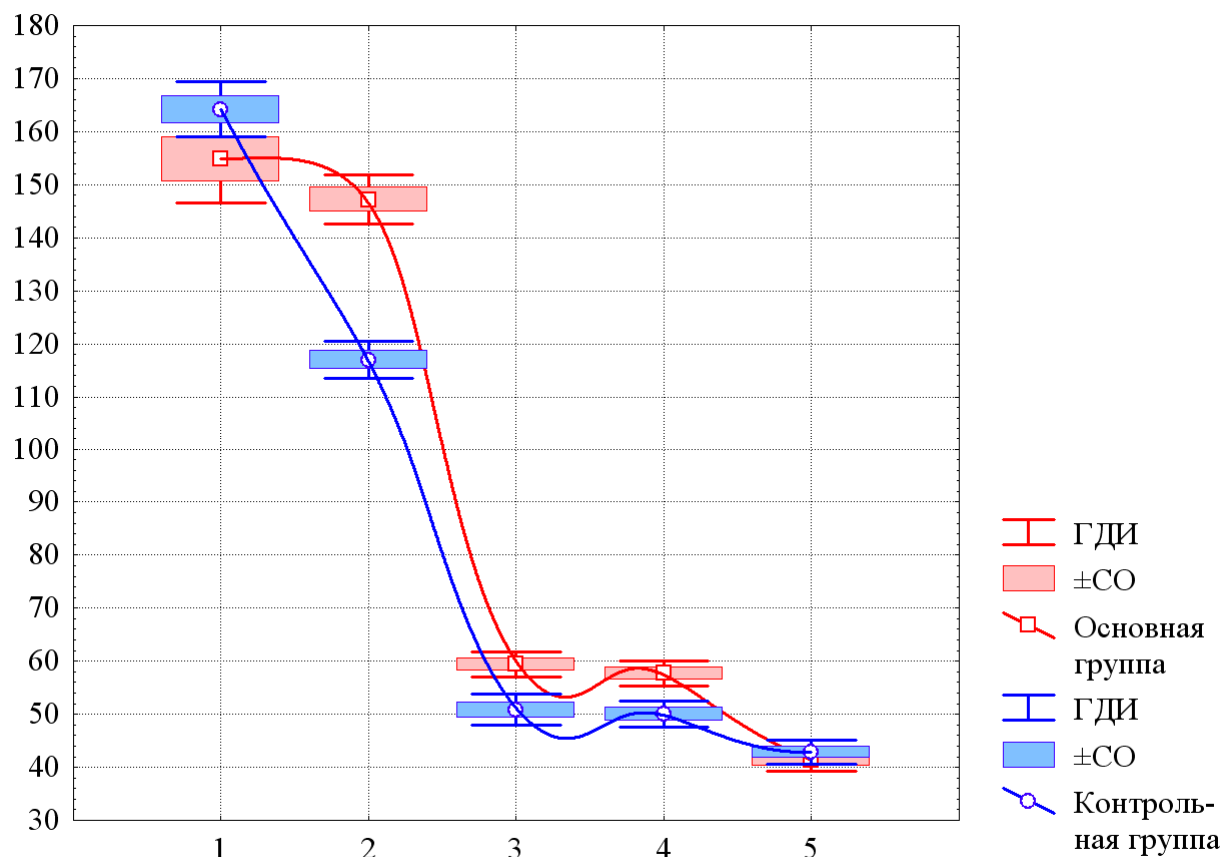


Рис. 2. Изменения среднего уровня ИЛ1 β у больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения

По оси ординат – содержание ИЛ1 β в плазме крови в пг/мл. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – до начала лечения, 2 – на 10-й день с начала лечения, 3 – при выписке, 4 – через 1 месяц после завершения лечения, 5 – через 3 месяца после выписки. По оси ординат – численность лейкоцитов ($10^9/л$). ГДИ и \pm СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

Совершенно иным образом развивалась ситуация с изменениями содержания ИЛ4. Зависимость уровня ИЛ4 от фактора «этапы наблюдения» оказалась существенно меньше, чем во всех рассмотренных выше случаях: $\eta^2=54\%$, $F=694$, $p<<0,0001$. При этом в каждой группе изменения уровня ИЛ4 оказались жестко связаны с фактором «этапы наблюдения» – $\eta^2=94\%$, $F=963$, $p<<0,0001$ и $\eta^2=98\%$, $F=970$, $p<<0,0001$.

Следует отметить, что сила влияния фактора «способ лечения» оказалась довольно сильной ($\eta^2=27\%$, $F=696$, $p<<0,0001$), а сила влияния сочетанного действия обоих факторов –

очень сильной – $\eta^2=50\%$, $F=595$, $p<<0,0001$. Это означает, что в основной и контрольной группах характер изменения уровня содержания ИЛ4 отличается существенным своеобразием.

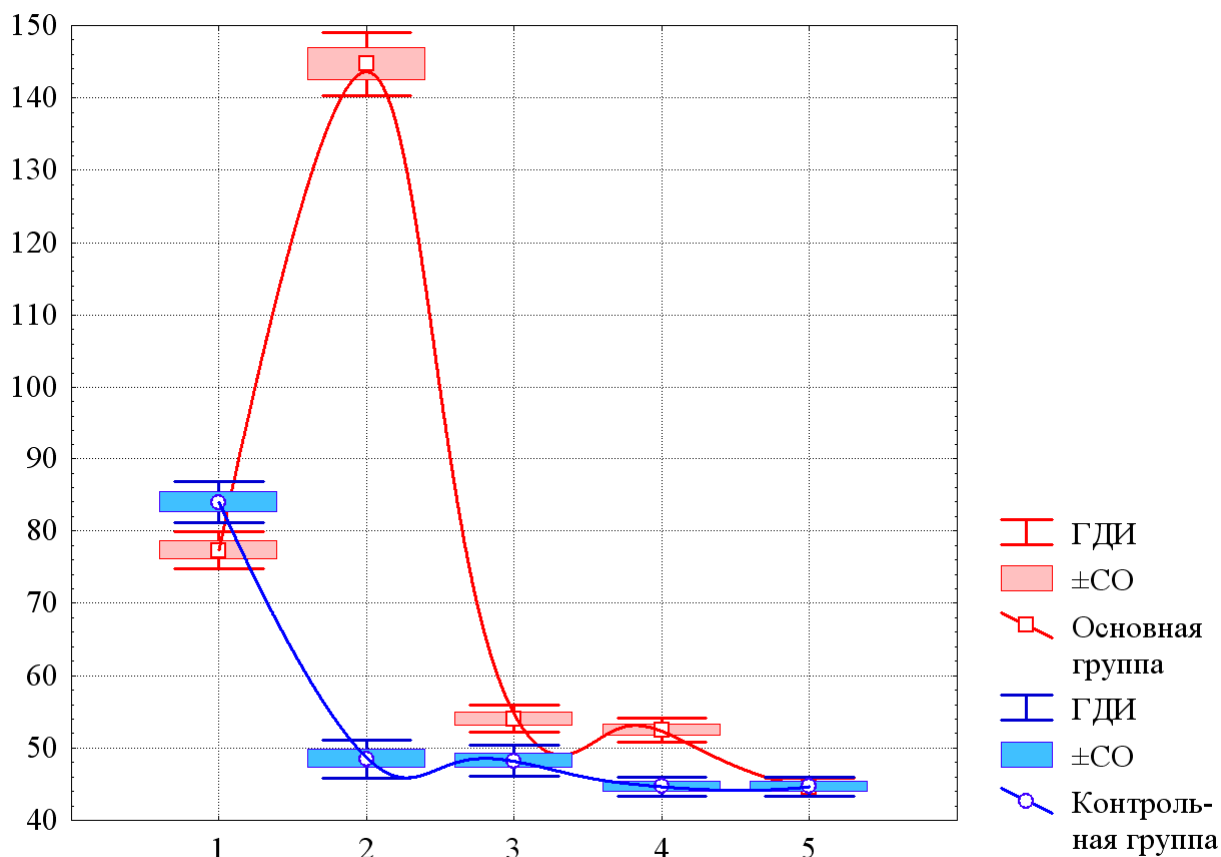


Рис. 3. Изменения среднего уровня ИЛ4 у больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения

По оси ординат – содержание ИЛ4 в плазме крови в пг/мл. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – до начала лечения, 2 – на 10-й день с начала лечения, 3 – при выписке, 4 – через 1 месяц после завершения лечения, 5 – через 3 месяца после выписки. По оси ординат – численность лейкоцитов ($10^9/л$). ГДИ и $\pm СО$ – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

Действительно, как показано на рисунке 3, до начала лечения средний уровень содержания ИЛ4 в основной и контрольной группах достаточно близок, хотя в основной группе он был значимо ниже – $77,3 \pm 7,5$ пг/мл и $84,0 \pm 7,5$ пг/мл соответственно. Однако на 10-й день лечения в основной группе средний уровень содержания ИЛ4 возрастает вдвое (до $144,7 \pm 12,8$ пг/мл), а в контрольной снижается в 1,5 раза (до $48,6 \pm 7,1$ пг/мл). В последующие сроки средний уровень содержания ИЛ4 практически стабилизируется, хотя к месяцу и к полугоду все-таки имеет место пусть и незначительное, но статистически значимое

снижение уровня ИЛ4. В основной группе к завершению лечения уровень ИЛ4 вновь резко снижается до уровня, сопоставимого с существующим на этом этапе в контрольной группе. К полугоду уровень ИЛ4 в основной группе вновь снижается до значений, практически не отличающихся от таковых в контрольной группе: $44,6 \pm 3,6$ пг/мл и $44,6 \pm 3,7$ пг/мл ($p > 0,95$).

Аналогично ИЛ4 менялось содержание ИФН γ , оно тесно зависело от фактора «этапы наблюдения» – $\eta^2=69\%$, $F=1539$, $p \ll 0,0001$. При этом зависимость от способа лечения и сочетания этих факторов также оказалась достаточно очень сильной и равноценной – $\eta^2=51\%$, $F=335$, $p \ll 0,0001$ и $\eta^2=51\%$, $F=83$, $p \ll 0,0001$. Следовательно, в данном случае имело место заметное различие общего уровня содержания ИФН γ при наличии заметного своеобразия его поэтапных изменений. При этом, как и во всех описанных выше случаях, в каждой группе зависимость уровня ИФН γ от фактора «этап наблюдения» оказалась очень жесткой – $\eta^2=96\%$, $F=423$, $p \ll 0,0001$ и $\eta^2=99\%$, $F=1524$, $p \ll 0,0001$.

Как видно на рисунке 4, до начала лечения средний уровень содержания ИФН γ в основной и контрольной группах достаточно близок и значимо не различается – $156,7 \pm 19,5$ пг/мл и $152,8 \pm 21,4$ пг/мл соответственно ($p > 0,44$). На 10-й день с начала лечения в основной группе средний уровень содержания показателя возрастает примерно в 1,5 раза (до $225,8 \pm 11,9$ пг/мл), а в контрольной группе снижается до $146,6 \pm 25,2$ пг/мл. К завершению лечения и через месяц после него средний уровень содержания ИФН γ в обеих группах практически стабилизируется, но на уровне примерно втрое меньшем, чем на 10-й день лечения. При этом средний уровень ИФН γ в основной группе вдвое и значимо выше, чем в контрольной группе. Через 3 месяца средние уровни содержания ИФН γ в основной и контрольной группах вновь сближаются и значимо не различаются – $37,9 \pm 5,0$ пг/мл и $36,5 \pm 4,9$ пг/мл соответственно ($p > 0,26$).

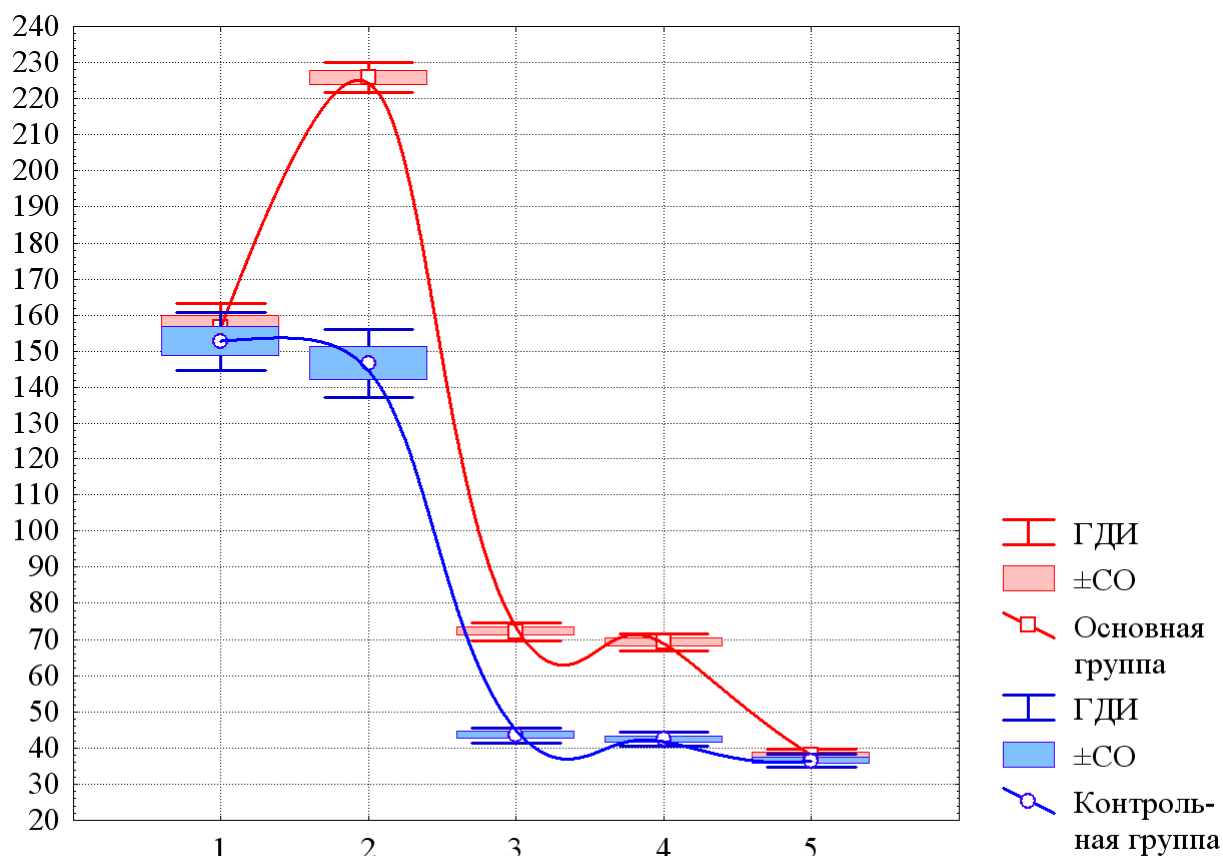


Рис. 4. Изменения среднего уровня ИФН γ у больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения

По оси ординат – содержание ИФН γ в плазме крови в пг/мл. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – до начала лечения, 2 – на 10-й день с начала лечения, 3 – при выписке, 4 – через 1 месяц после завершения лечения, 5 – через 3 месяца после выписки. По оси ординат – численность лейкоцитов ($10^9/л$). ГДИ и $\pm CO$ – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

Сила влияния факторов на уровень и динамику показателей гуморального иммунитета в исследованных группах

| Показатели | Сила влияния одного фактора – «метод лечения» | | | Сила влияния двух факторов – «метод лечения» и «этапы лечения» | | |
|------------------------------------|---|-----|-------|--|------|-------|
| | η^2 (%) | F | r^* | η^2 (%) | F | r^* |
| Показатели гуморального иммунитета | | | | | | |
| ФНО α | 4* | 31 | 0,2 | 7* | 13,3 | 0,26 |
| ИЛ1 β | 7* | 28 | 0,26 | 4* | 24 | 0,20 |
| ИЛ4 | 27* | 696 | 0,52 | 50* | 595 | 0,71 |
| ИФН γ | 51* | 335 | 0,71 | 51* | 83 | 0,71 |

Примечание: η^2 – сила влияние фактора, F – критерий Фишера, p – уровень значимости, r^* – коэффициент канонической корреляции, * – достоверность различий при $p << 0,0001$, ** – при $p < 0,05$.

Выводы. Результаты показали, что картина последовательных изменений большинства изученных показателей иммунитета в каждой из групп у детей, больных трихофитией, была практически идентична.

Отсутствие статистически значимых различий среднего уровня индикаторов гуморального иммунитета в изучаемых группах до начала лечения и через 3 месяца после выписки из стационара, когда произошло полное излечение больных, свидетельствует об однородности совокупности, из которой производились отбор пациентов и распределение в группы наблюдения.

В ходе исследования было установлено, что клинико-иммунологические показатели в основной группе оказались статистически значимо выше, чем в группе контроля, в которой был применен традиционный подход (монотерапия гризеофульвином), за счет иммунотерапевтического эффекта комбинированной терапии (гризеофульвин + ликопад). В основной группе происходит повышение иммунологической реактивности организма больных, усиливается выработка провоспалительных цитокинов – ИЛ1 β , ИЛ4 и ИФН γ , что выразилось в быстром приросте большинства исследованных показателей гуморального иммунитета уже на 10-е сутки в сравнении с группой контроля. Все это способствовало более ранней положительной динамике в клинической картине болезни и может свидетельствовать о достаточной силе влияния метода лечения с применением ликопада в основной группе в сравнении с контролем. Предлагаемый метод лечения трихофитии (гризеофульвин + ликопад) в большинстве случаев оказывал влияние средней силы на последовательные изменения исследованных индикаторов состояния гуморального иммунитета.

Список литературы

1. Даниленко Р.У., Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Формы зооантропонозной трихофитии, резистентные к терапии гризеофульвином // Доктор.Ру. Аллергология Дерматология. 2015. № 7 (108). С. 39-41.
2. Ахмедова С.Д. Показатели гуморального иммунитета у пациентов с микотическим поражением кожи и ее придатков // Медицинские новости. 2014. № 3. С. 77-79.
3. Усубалиев М.Б., Койбагарова А.А., Ибраимова А.Д., Кадырова А.И., Нурмаматова Б.Н. Комплексное лечение больных инфильтративно-нагноительной трихофитией волосистой части головы с учетом иммунного статуса // Вестник КГМА Им. И.К.Ахунбаева. 2018. № 1. С. 49-52.

4. Зинченко С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. 2014. № 1. С. 57-64.
5. Земскова В.А., Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Актуальные проблемы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний // Российский медицинский журнал. 2016. № 22 (2). С. 70-74.