



из практики

ПРЕПАРАТ ГАЛАВИТ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗООАНТРОПОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИЕЙ

Р. Даниленко¹,

З. Хисматуллина¹, доктор медицинских наук, профессор,

Ю. Медведев², доктор медицинских наук, профессор

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений

с опытно-экспериментальным производством, Уфа

E-mail: hzr07@mail.ru

При введении препарата Галавит® в комплексную терапию больных зооантропонозной трихофитией инфльтративной и нагноительной форм сроки лечения меньше, чем при традиционном подходе.

Ключевые слова: дерматология, зооантропонозная трихофития, инфльтративная форма, нагноительная форма, иммунитет, Галавит®.

Общеизвестно, что защитные реакции от зоофильных дерматофитов с участием мононуклеарных фагоцитов уступают по эффективности таковым с участием полиморфно-ядерных лейкоцитов лишь в условиях интактного организма. В условиях инфекции (в том числе микотической) при любых вариантах антиген-стимулирующих воздействий фунгицидное действие макрофагов значительно выраженнее действия полиморфно-ядерных лейкоцитов [1]. У полиморфно-ядерных фагоцитов эффекторные механизмы киллинга возбудителя в основном связаны с активацией оксидантных микробицидных факторов и систем и направлены на условно-патогенные грибы. Активированные клетки моноцитарно-макрофагальной системы способны реализовывать как неоксидантный, так и оксидантный киллинг грибов-возбудителей, причем неоксидантные формы фунгицидного эффекта макрофагов наиболее характерны для киллинга патогенных грибов-возбудителей, в частности зооантропонозной трихофитии (ЗАТ) [2]. В связи с этим при лечении больных ЗАТ предпочтительным направлением активации эффекторных фунгицидных реакций является стимуляция механизмов неоксидантного умерщвления фагоцитами клеток гриба-возбудителя [1, 3]. Такой подход может обеспечить преобладание более эффективного киллинга грибов-дерматофитов макрофагальными фагоцитами.

Кроме того, инактивация гриба преимущественно неоксидантными механизмами может способствовать снижению генерации фагоцитами микробицидных биооксидантов, активно участвующих в индукции острых воспалительных явлений в очаге поражения, что ярко выражено при нагноительной трихофитии (НТ). Подобный подход к патогенетической терапии реализуется при использовании препаратов с преимущественной направленностью на активацию фагоцитарных клеток моноцитарно-макрофагального происхождения

[3], что обуславливает естественную активацию всех компонентов иммунной системы, т.е. такую, которая имеет место в ходе развития обычного иммунного ответа.

Наше внимание привлек иммуномодулятор Галавит® противовоспалительного действия, которое реализуется влестствие модуляции синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ6, фактора некроза опухоли-α (ФНОα) – и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ4, ИЛ10 гиперактивными макрофагами. Галавит® по механизму действия способен как ускорять иммунную реакцию при недостаточной ее активности, так и супрессировать избыточные проявления иммунного ответа в обратной форме (ингибирование гиперактивированных макрофагов на 6–8 ч) [4].

Спектр действия препарата Галавит® как иммуномодулятора – разнонаправленный. Он способен регулировать активность макрофагов и синтез цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНОα), повышать неспецифическую защиту организма, усиливая фагоцитарную активность нейтрофилов, а также увеличивать уровень иммуноглобулинов при его недостаточности, регулировать пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры) и НК-клеток.

Оказывая антиоксидантное действие, препарат Галавит® способен ингибировать избыточный синтез активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, определяющими степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации, что важно при НТ. Поскольку препарат Галавит® способен стимулировать бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов и предотвращать развитие патологического процесса, интересно его применение и в комплексном лечении больных с инфильтративной трихофитией (ИТ), так как он препятствует трансформации ИТ в НТ [5–7]. Эти данные послужили основанием для попытки применения препарата Галавит® в качестве средства патогенетической терапии больных ИТ и НТ.

Нашей целью было разработать метод патогенетической терапии больных ЗАТ, обеспечивающий оптимальную модуляцию активности антифунгальных реакций с участием фагоцитов.

В исследование были включены 70 больных ЗАТ. Инфильтративное поражение волосистой части головы было диагностировано у 45 больных, нагноительное – у 25. У 15 больных поражение волосистой части головы сочеталось с инфильтративным поражением гладкой кожи. У всех пациентов диагноз был подтвержден микроскопически, выделены культуры *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes var. gypsum*. Клиническая эффективность препарата Галавит® в лечении ЗАТ оценивалась у 45 человек (основная группа): 30 лиц мужского пола и 15 – женского. По возрасту больные распределились так: от 6 до 12 лет – 5 человек, от 12 до 18 лет – 20; взрослых пациентов было 20.

Распределение больных по клиническим вариантам микоза представлено в табл. 1. У больных ИТ имелись островоспалительные, инфильтрированные бляшки с резкими границами округло-овальной формы. Периферия очагов поражения представляла собой бордюр из фолликулярных папул, единичных пустул, серозно-гнойных корочек. При НТ наблюдались единичные, порой обширные (у 6 больных) опухлевидные инфильтраты с расширенными воспаленными устьями волосяных фолликул, из которых при надавливании обильно выделялся гной. У 10 больных основной группы с НТ

при поступлении в стационар отмечалось нарушение общего состояния (слабость, головная боль, повышение температуры тела до 38°C), были увеличены регионарные лимфатические узлы. Поражения гладкой кожи (у 15 пациентов) представляли собой множественные, воспалительные, инфильтрированные бляшки с фолликулярными папулами и пустулами по периферии очагов.

Для сравнительной оценки результатов лечения (с препаратом Галавит® и без него) была подобрана контрольная группа больных ЗАТ (n=25): 13 лиц мужского пола и 12 – женского. По возрасту они распределились так: от 6 до 12 лет – 5 человек, от 12 до 18 лет – 10; взрослых пациентов было 10. В контрольной группе ЗАТ также была представлена инфильтративным и нагноительным поражением волосистой части головы (см. табл. 1). Нарушение общего состояния отмечалось у 5 больных контрольной группы с НТ.

Группы были сопоставимы по возрасту пациентов и характеру клинической картины. Больные были тщательно обследованы с использованием стандартных клинических, лабораторных, функциональных и морфологических методов.

У 12% больных детей ЗАТ протекала на фоне гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей (20% случаев), кариеса зубов (9%). Сопутствующая патология у взрослых больных была представлена хроническими панкреатитами (у 14%), колитами (у 9%), холециститами (у 6%), гастродуоденитами (у 12%). Частота сопутствующей патологии не отличалась от таковой у детей и взрослых, не страдающих дерматофитиями.

Все больные основной группы (n=45) получали гризеофульвин в дозе 18 мг/кг и одновременно – препарат Галавит® внутримышечно в возрастных дозировках: дети с 6 лет до 12 лет – 50 мг/сут, дети ≥12 лет – 100 мг/сут. Наружное лечение начиналось со смазывания очагов поражения 1–2% растворами анилиновых красителей (2–3 дня). Далее использовали серные 10 и 33% мази. На очаги НТ накладывали 20% пепсиновую мазь (1–2 дня), затем производили эпиляцию волос в очаге и применяли 10% ихтиоловую мазь.

При лечении больных контрольной группы использовали те же препараты, за исключением препарата Галавит®.

Основными критериями эффективности указанных методов лечения были характер изменений морфологических элементов в очагах поражения и скорость ликвидации воспалительных явлений.

Фунгицидную активность лейкоцитов крови больных ЗАТ (n=50) оценивали по следующей методике. С учетом данных об отсутствии существенной разницы в резистентности разных видов возбудителей ЗАТ к действию фагоцитов [1, 8] использовали конидии, выделенные из культуры *T. mentagrophytes var. granulosum* штамм 182. Микроконидии выделяли из влажной биомассы 30-суточной культуры гриба методом фильтрации, описанным Ю.А. Медведевым [1]. Ко-

Таблица 1
Клинические формы ЗАТ волосистой части головы у обследованных больных

Группа	ИТ	НТ	Всего
Основная	25	20	45
Контрольная	15	10	25

нидии использовали в реакциях с фагоцитами в соответствии с рекомендациями Г.А. Терегуловой (соотношение с фагоцитами – не менее 1:10 при плотности суспензий фагоцитов не менее $2 \cdot 10^7$ в 1 мл, что позволяет получить данные о защитном потенциале этой популяции фагоцитов в отношении конкретного возбудителя) [9]. Реакции для оценки фунгицидной активности ставились в стерильных планшетах (конечный объем реакционной смеси – 0,2 мл). После совместной 3-часовой инкубации фагоцитов с микроконидиями гриба при 37°C фагоциты лизировали осмотическим шоком в 5 мл стерильной дистиллированной воды и выделяли живые конидии методом мерного высева на плотные среды Сабуро. В качестве контроля использовали конидии из реакционной среды, не содержащей фагоцитов, а фунгицидность популяции фагоцитов выражали в % от контроля. При изучении механизмов фагоцитарного киллинга гриба для блокады оксидантных микробицидных факторов в реакционную среду добавляли натрия азид (1 мл) [10, 11], а для стимуляции слияния фаго- и лизосом – далагил (10 мкг/мл) [1].

Активность оксидантных микробицидных факторов лейкоцитов исследовали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [12]. Результаты НСТ-теста – спонтанного и индуцированного добавлением микроконидий трихофитона – оценивали морфологически после 30-минутной инкубации при 37°C в фиксированных окрашенных мазках, вычисляя индекс активации (уровень активации в расчете на 1 потенциальный фагоцит).

Для определения иммунного ответа использовали цитоплазматические антигенные комплексы *T. mentagrophytes var. granulosum* штамм 182 [1]. Антитела сыворотки крови выявляли в реакции связывания комплемента и реакции пассивной

гемагглютинации (РПГА) с эритроцитами, сенсibilизированными антигенами гриба и обработанными хлористым хромом [12]. Реакцию бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ) проводили с цельной кровью больных в ее макроварианте [12] с добавлением в реакционную среду антигена гриба в концентрации 500–1000 мкг/мл. Результаты реакций оценивали морфологически после 3 сут инкубации в фиксированных окрашенных мазках, вычисляя индекс пролиферации по формуле: $0-K/K$, где K – % лимфобластов в контроле без антигена; 0 – % лимфобластов в опыте в присутствии антигена. Клеточно-опосредованный и гуморальный иммунный ответ на цитоплазматические антигены трихофитонов в реакциях торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и РПГА у больных ЗАТ исследовали в обеих группах до лечения, на 10-е сутки терапии и после лечения.

Все образцы биологического материала при клинико-лабораторных исследованиях проверялись в ≥ 3 параллельных реакциях (тестах); результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Динамика клинических проявлений у больных ЗАТ в ходе лечения отражала регресс морфологических элементов. В основной группе регресс воспалительных явлений в очагах поражения (исчезновение гиперемии, отека, рассасывание инфильтратов) наступал в среднем на 10-й день лечения. К 12-му дню прекращалась пустулизация, к 14-му дню сохранялись незначительная инфильтрация и шелушение. Полное выздоровление больных ИТ, леченных гризеофульвином и препаратом Галавит®, достигалось в среднем к 16-му дню, больных НТ – в среднем к 15-му дню. В контрольной группе (гризеофульвин – 18 мг/кг, наружное лечение) клиническое выздоровление наступало в среднем лишь на 24-й день лечения.

Для более углубленного исследования влияния разработанного метода терапии на процессы иммунной защиты организма хозяина от грибов-возбудителей трихофитии из общего числа больных, включенных в исследование, были отобраны 50, распределенных на контрольную (n=25) и основную (n=25) группы. В обеих группах в момент поступления (на 8–25-й день от начала заболевания) у 20 пациентов клинически отмечались проявления ИТ волосистой части головы, а у 5 больных каждой группы – явления суппурации в очагах поражения (НТ).

Как видно из приведенных данных (табл. 2), при НТ в сравнении с ИТ отмечена тенденция к увеличению показате-

Таблица 2

Показатели иммунного ответа на возбудитель до начала лечения

Показатели иммунного ответа	Больные ЗАТ	
	ИТ	НТ
Резкоположительные результаты РБТЛ с антигенами гриба, % от числа обследованных	71	100
Антитела в крови в РПГА со специфическим диагностикумом, % от числа обследованных	21	50

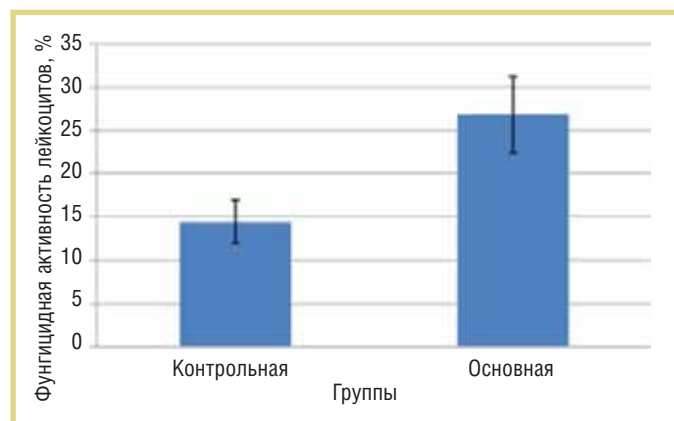


Рис. 1. Показатели фунгицидной активности в опытной и контрольной группах

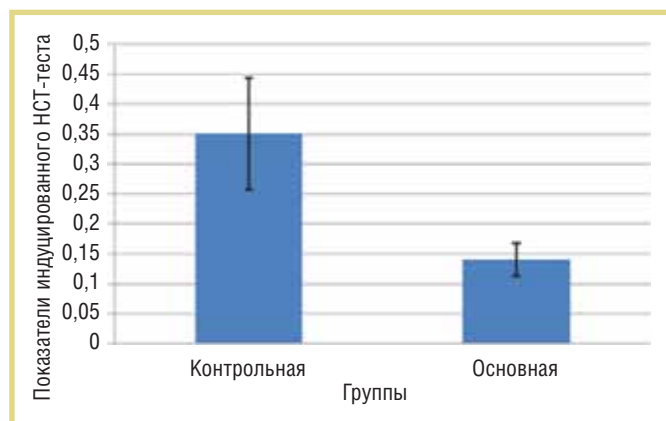


Рис. 2. Показатели активации кислородзависимого метаболизма по данным НСТ-теста

лей (РБТЛ) с антигенами гриба (индекс пролиферации – >4) и уровня антител против антигенов возбудителя (РПГА в разведениях 1:2–1:4).

Показатели функциональной активности фагоцитов крови больных до начала лечения приведены на рис. 1. После 1-го клинического и иммунологического обследования пациентов контрольной группы (n=25) начали лечить по традиционной схеме, а основной (n=25) – с использованием препарата Галавит®. Повторное иммунологическое обследование было проведено сразу после окончания курса лечения. Как видно из рис. 1, у всех больных после лечения достоверно увеличилась фунгицидная активность лейкоцитов (различия между группами недостоверны). Однако если увеличение фунгицидности фагоцитов в группе контроля обеспечивалось оксидантными механизмами киллинга, то в основной группе – благодаря большей активности кислороднезависимых микробицидных факторов (фунгицидность в условиях блокады оксидантных антимикробных факторов в контрольной и основной группах – соответственно $14,41 \pm 2,50$ и $26,82 \pm 4,42\%$; $p < 0,05$).

Последнее косвенно подтверждается результатами НСТ-теста (рис. 2). У всех больных после лечения нормализовались показатели спонтанного НСТ-теста (индекс активации – <0,1), которые при наличии в организме активной воспалительной реакции бывают повышенными. В то же время показатели индуцированного НСТ-теста, отражающие интенсивность генерации фагоцитов оксидантных микробицидных факторов при взаимодействии с клетками гриба, составляли в контрольной группе $0,350 \pm 0,093$, а в основной – $0,140 \pm 0,027$ ($p < 0,05$).

Приведенные данные позволяют заключить, что дополнение терапии больных ЗАТ назначением препарата Галавит® обеспечивает дополнительную стимуляцию кислороднезависимых микробицидных полиморфно-ядерных фагоцитов крови и превалирование при фагоцитарном киллинге клеток возбудителя неоксидантных механизмов.

Сроки лечения больных ИТ и НТ при использовании препарата Галавит® сокращаются. Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Галавит® в качестве иммунокорректора с противовоспалительным действием при лечении больных ЗАТ.

Литература

1. Медведев Ю.А. Молекулярно-клеточные механизмы иммуногенеза при зоонозной трихофитии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988; с. 240.
2. Wolf J., Abegg A., Travis S. et al. Effects of *Histoplasma capsulatum* on Murine Macrophage Priming, Oxidative Burst and Antifungal Activities // *Infect. Immun.* – 1998; 57 (2): 513–9.
3. Хисматуллина З.Р. Зооантропонозная трихофития в РБ (этиология, клиника, диагностика, лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007; с. 184.
4. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // *РМЖ.* – 2013; 1: 13–20.
5. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора Галавит // *Рос. аллергол. журн.* – 2004; 1: 77–81.
6. Шалпыгин Л.В., Клопот А.М. Эффективность препарата «Галавит» в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы // *Военно-медицинский журнал.* – 2006; 3: 29–34.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // *Иммунология.* – 2000; 5: 47–50.
8. Calderon R., Hay R.-J. Fungicidal activity of human fundi, *Trichophyton guinea* and *Trichophyton rubrum* // *Immunology.* – 1987; 61 (3): 289–95.
9. Терегулова Г.А. Клинико-патогенетическое обоснование рациональной терапии больных микозами стоп с осложненным течением. Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1994; с. 100.
10. Долгушин И.И., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С. Методы обнаружения нейтрофильных ловушек // *Аллергология и иммунология.* – 2009; 10 (3): 458–62.
11. Муфазалова Л.Ф. Фармакологическая коррекция иммуно- и гепатотоксических эффектов тетрахлорметана. Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2012; с. 120.
12. Фримель Х. Иммунологические методы / М.: Мир, 1979; с. 173.

GALAVIT® IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH ZOONOTHROPOTIC TRICHOPHYTOSIS

R. Danilenko¹; Professor Z. Khismatullina¹, MD; Professor Yu. Medvedev²; MD
¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Research Technological Institute of Herbicides and Plant Growth Regulators with Pilot Production, Ufa

When Galavit® is incorporated into combination therapy for patients with the infiltrative and suppurative forms of zoonothropotic trichophytosis, the treatment is shorter than that when the conventional approach is applied.

Key words: dermatology, zoonothropotic trichophytosis, infiltrative form, suppurative form, immunity, Galavit®.