

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗООАНТРОПОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИИ

**Хисматуллина З.Р. (зав. кафедрой),
Титова Т.Н. (доцент)*, Альхашаш Субхи
М.С. (аспирант), Титова А.А. (ассистент)**

Башкирский государственный медицинский
университет, Уфа, Россия

Представлен новый подход к оценке эффективности лечения трихофитии, включающий определение содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4) в венозной крови, в сравнении с микроскопическим и культуральным методами исследования. Применение последних способствовало установлению видовой принадлежности дерматомицетов с характерными фенотипическими признаками в клиническом материале от пациентов с низкой эффективностью лечения трихофитии, что коррелировало с результатами иммунологического обследования. В частности, значение концентрации ИЛ-4 превышало 160 пг/мл. Определение концентрации этого цитокина может быть использовано для точной оценки эффективности терапии трихофитии.

Ключевые слова: трихофития, микологическая диагностика, оценка эффективности лечения, интерлейкин-4

TO THE QUESTION OF ESTI- MATING THE EFFECTIVENESS OF ZOOANTROPONOZE TRI- CHOPHYTOSIS TREATMENT

**Khismatullina Z.R. (head of the depart-
ment), Titova T.N. (associate professor),
Alhashash Subhi M.S. (graduate student),
Titova A.A. (assistant of the department)**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

A new approach to assessing the effectiveness of trichophytosis treatment, including the determination of the content of interleukin-4 (IL-4) in venous blood, in comparison with microscopic and cultural methods of re-

search is presented. Using the methods of mycological diagnostics, the type of dermatomycetes with characteristic phenotypic signs in the clinical material from patients with low treatment efficacy of trichophytosis was established. This correlated with the results of an immunological examination of these patients. In particular, the concentration of IL-4 exceeded 160 pg / ml. Determining the concentration of this cytokine can be used to evaluate the effectiveness of trichophytosis treatment.

Key words: trichophytosis, mycological diagnostics, evaluation of treatment effectiveness, interleukin-4

ВВЕДЕНИЕ

Среди грибковых заболеваний дерматомикозы являются одной из серьёзных проблем клинической медицины во всем мире в связи высокими показателями и неуклонным ростом заболеваемости населения [1, 2]. Многие авторы отмечают, что эпидемиологическая ситуация по дерматомикозам, вызываемым зоофильными грибами рода *Trichophyton*, в России продолжает оставаться неблагоприятной. По частоте встречаемости среди микозов волосистой части головы трихофития занимает второе место, уступая лишь микроспории [3, 4]. В последние годы отмечена тенденция к постепенному росту заболеваемости [5]. Патология характерна для сельских жителей, среди городского населения она в разы ниже [6]. Своевременную диагностику зооантропонозных дерматомикозов, а также контроль эффективности лечения заболевания затрудняют клиническое многообразие, наличие атипичных и стертых форм, число которых за последние годы возросло [7, 8].

К регламентированным методам лабораторной диагностики трихофитии относятся микроскопическое и культуральное (микологическое) исследования [9-13]. Применение этих методов для оценки эффективности лечения дерматомикозов затрудняется тем, что посев на питательные среды с последующим определением вида возбудителя занимает до трех недель. В то же время микроскопическое исследование клинического материала, которое возможно использовать как экспресс-тест, не позволяет определить вид возбудителя дерматомикоза [4, 14]. Таким образом, перечисленные недостатки известных методов требуют подключения других способов оценки эффективности проведенной терапии.

Известно, что эффективность лечения трихофитии оценивают по клинической картине, при визуальном осмотре пораженных участков

* Контактное лицо: Титова Татьяна Николаевна,
e-mail: titova1971@mail.ru

[15-17], а также путем определения готовности к фагоцитозу нейтрофилов в капиллярной крови, взятой из пораженных участков. При этом эффективность терапии считают высокой, если на десятые сутки процент фагоцитов, готовых к фагоцитозу, больше 40%, а фагоцитарное число больше 4,0, как низкая – если эти показатели будут <20% и <3,3 соответственно [18].

Также эффективность лечения при трихофитии определяют с помощью функционального состояния фагоцитов (показателей фагоцитарной активности клеток венозной крови). Мы увидим, что в начальный период заболевания уровень значений снижается, а в период выздоровления – увеличивается [19]. Но данный метод не дает возможность выявить наличие воспалительной реакции в дерме у пациентов с трихофитией, индуцируемой образованием иммунорезистентных цитокинов и медиаторов.

Цель исследования – разработка новых подходов к оценке эффективности лечения трихофитии, включающих определение содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4) в венозной крови, в сравнении с микроскопическим и культуральным методами исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве клинического материала использовали волосы, волосяные фолликулы, соскобы с кожи, чешуйки, корочки, венозную кровь от 53 больных с диагнозом «трихофития», находящихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер №1» г. Уфы.

Микологическая диагностика включала микроскопию нативных препаратов. Для растворения ороговевших масс и просветления препаратов использовали 10% раствор КОН. Готовые препараты микроскопировали под малым ($\times 100$) и большим ($\times 400$) увеличением без иммерсии (AxioImager M1, Германия). Результат исследования считали положительным, если в препарате обнаруживали нити мицелия или цепочки конидий. Также учитывали расположение элементов гриба относительно стержня волоса.

На следующем этапе для выделения возбудителей трихофитии клинический материал засеивали на питательные среды. Основной средой послужила № 2 ГРМ (Сабуро) (ФБУГ ГНЦ ПМБ, Россия). Кроме этого, использовали селективную среду M188 для выделения дерматомицетов («HiMedia», Индия) и дифференциаль-

но-диагностическую питательную среду с экстрактом белого риса, позволяющую идентифицировать видовую принадлежность культур дерматомицетов M1026 («HiMedia», Индия). Затем инкубировали в течение двух-трех недель при температуре 25-30 °С. Видовую принадлежность возбудителя устанавливали с помощью определителя патогенных грибов Саттона (2001).

Концентрацию ИЛ-4 выявляли в сыворотке венозной крови с применением набора реагентов ProCon IL-4 (ООО «Протеиновый контур», Россия), предназначенного для количественного определения интерлейкинов в исследуемых образцах [20]. Отмечали концентрацию ИЛ-4 на десятые сутки терапии и оценивали ее эффективность: высокая – при значении концентрации цитокина менее 105 пг/мл и низкая – при его концентрации выше 160 пг/мл.

У каждого пациента все виды исследований проводили до начала, на десятый и в последний день лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании клинических образцов до начала лечения в чешуйках кожи наблюдали нити мицелия диаметром 2-4 мкм, плохо окрашивающегося, различной длины, прямые, иногда ветвящиеся и септированные. Также обнаруживали расположенные свободно или в виде цепочек полиморфные споры неправильной формы. Эти признаки затрудняли морфологическую идентификацию дерматомицетов, но все-таки подтверждали грибковое происхождение поражений. У пораженных волос отмечали расположение спор в виде параллельных цепочек снаружи волоса. Споры крупные, диаметром 5-7 мкм, что характерно для *Trichophyton ectothrix megasporon*.

В результате культурального исследования выделенные дерматомицеты были отнесены к виду *Trichophyton verrucosum*. Отметим, что данный вид сложно культивируется. Однако образования характерных морфологических признаков добились добавлением в среду тиамина и повышением температуры до 37 °С. Медленно-растущие колонии – в виде диска с порошковатой беловатой периферической зоной и серовато-желтым возвышающимся кожистым морщинистым центром. При микроскопии определяли много ветвящегося мицелия, изредка встречали микро- и макроконидии. Наблюдали образова-

ние концевых и интеркалярных хламидоспор в виде четок по ходу мицелия.

Применение микроскопического и культурального исследований на 10 день лечения способствовало установлению видовой принадлежности дерматомицетов с характерными фенотипическими признаками в клиническом материале от пациентов с низкой эффективностью лечения трихофитии, что коррелировало с результатами иммунологического обследования этих пациентов, т.е. показателями концентрации ИЛ-4 выше 160 пг/мл. Это соответствовало наличию воспалительной реакции в дерме, индуцируемой иммунозависимыми цитокинами и медиаторами.

При сравнении результатов измерения концентрации ИЛ-4 у больных трихофитией до начала, на десятый и в последний день терапии с разной степенью эффективности установлен достоверно более низкий уровень содержания ИЛ-4 (менее 105 пг/мл) на десятый день лечения у пациентов с высокой степенью эффективности и высокий уровень данного цитокина (более 160 пг/мл) – у больных с низкой степенью эффективности.

Пример 1. Больной И., 15 лет, находился на стационарном лечении с диагнозом «инфильтративная трихофития гладкой кожи (17 очагов), обусловленная *T. verrucosum*».

При определении концентрации ИЛ-4 в крови данного пациента выявили, что до начала лечения содержание цитокина составляло 97,3 пг/мл, к десятому дню – его уровень возрос до 166,6 пг/мл и на момент выписки (27 день) – снизился до 108,6 пг/мл. В процессе терапии наблюдали долгое разрешение очагов. На 19-й день терапии отмечали снижение гиперемии.

Контурирование очагов наблюдали вплоть до последнего дня терапии. В день выписки имело место легкое шелушение в очагах при физиологической окраске кожи. Таким образом, длительное разрешение заболевания, связанное с увеличением содержания ИЛ-4 на десятки суток и незначительным снижением этого показателя в конце терапии, оценили как низкую эффективность лечения.

Пример 2. Больной К., 14 лет, обратился с жалобами на непонятные бляшки в зоне роста волос головы. Провели полное обследование и выставили диагноз: инфильтративная трихофития волосистой части головы (5 очагов), обусловленная *T. verrucosum*.

На момент обращения содержание ИЛ-4 в крови составляло 97,6 пг/мл, через десять дней терапии – уменьшилось до 83,1 пг/мл. Выявлено, что при снижении уровня ИЛ-4 в крови пациента улучшалось его состояние. Визуально на десятки суток в очагах инфильтрация заметно уплостилась, контуры сгладились, гиперемии не наблюдали. Отмечен высокий уровень эффективности лечения. На 17-й день терапии (выписка) очаги не контурировались, кожа без особенностей. Таким образом, лечение оценено эффективным, т.к. снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови на десятки суток терапии способствовало ускоренному выздоровлению.

ВЫВОДЫ

Определение содержания интерлейкина-4 в сыворотке венозной крови может быть использовано для точной оценки эффективности проводимого лечения трихофитии.

ЛИТЕРАТУРА

- Kastelan M., Utjesinovic-Gudelj V., Prpic-Massari L., et al. Dermatophyte Infections in Primorsko-Goranska County, Croatia: a 21-year Survey. Acta Dermatovenereol. Croat. 2014; 22 (3): 175-179. PMID: 25230057
- Miyajima Y., Satoh K., Uchida T., et al. Rapid real-time diagnostic PCR for *Trichophyton mentagrophytes* in patients with tinea unguium and tinea pedis using specific fluorescent probes. J. Dermatol. Sci. 2013; 69 (3): 229-235. doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.589
- Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Титова Т.Н., Мухамадиева Р.Р. Эпидемиологически обоснованная сравнительная оценка информативности методов лабораторной диагностики зооантропонозной трихофитии. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (7): 58-62. [Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Titova T.N., Mukhamadieva R.R. Epidemiologically based comparative assessment of the informativeness of methods of zoonanthropozone trichophytosis laboratory diagnostics. Clinical Laboratory Diagnostics. 2015; 60 (7): 58-62 (In Russ)].
- Медведева Т.В., Леина Л.М., Чилина Г.А., Богомолова Т.С. Трихомикозы: история изучения, современные представления об эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечении. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 6: 16-22. [Medvedeva T.V., Leina L.M., Chilina G.A., Bogomolova T.S. Trichomycosis:

the history of the study, modern ideas about epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2011; 6: 16-22 (In Russ)].

Хисматуллина З.Р., Попова Д.Р., Мухамадеева О.Р., Мустафина Г.Р. Новые подходы к диагностике зооантропонозной трихофитии. *Практическая медицина*. 2012; 1 (56): 132-138. (URL: <http://pmarchive.ru/novye-podxody-k-diagnosticske-zooantroponoznoj-trichofitii>) [Khismatullina Z.R., Popova D.R., Mukhamadeeva O.R., Mustafina G.R. New approaches to the diagnosis of zoonanthroponose trichophytosis. *Practical medicine*. 2012; 1 (56): 132-138 (In Russ)].

Ерзина Е.И., Позднякова О.Н. Современные особенности эпидемиологии микроспории и трихофитии у детей. *Медицина и образование в Сибири*. 2012; 1: 29. [Erzina E. I., Pozdnyakova O. N. Modern features of the epidemiology of microsporia and trichophytosis in children. *Medicine and education in Siberia*. 2012; 1: 29 (In Russ)].

Ефимов Г.Е., Мавзютов А.Р., Титова Т.Н. и др. Оптимизация лабораторной составляющей диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за микроспорией. *Медицина в Кузбассе*. 2013; 12 (2): 53-58. [Efimov G.E., Mavzyutov A.R., Titova T.N., et al. Optimization of the laboratory component of the diagnostic subsystem of epidemiological surveillance of microsporia. *Medicine in Kuzbass*. 2013; 12 (2): 53-58 (In Russ)].

Feetham J.E., Sargant N. Kerion celsi: a misdiagnosed scalp infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2016; 101: 503. doi.org/10.1136/archdischild-2015-309756

Васильева Н.В., Елинов Н.П., Богомолова Т.С. и др. Микологические культуральные исследования: методические рекомендации. СПб., 2013. – 47 с. [Vasilyeva N.V., Yelinov N.P., Bogomolova T.S., et al. *Mycological cultural studies: methodological recommendations*. SPb., 2013. – 47 p. (In Russ)].

Ахмади М.С., Кухар Е.В. Классические методы диагностики дерматомикозов животных и человека. *Sworld: сборник научных трудов*. 2013; 38 (2): 87-95. [Ahmadi M.S., Kukhar E.V. Classical methods of diagnostics of animal and human dermatomycosis. *Sworld: a collection of scientific papers*. 2013; 38 (2): 87-95 (In Russ)].

Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: руководство для врачей. СПб., М., Харьков, Минск, 2000. [Rodionov A.N. *Fungal skin diseases: a guide for doctors*. SPb., M., Kharkov, Minsk, 2000 (In Russ)].

Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований. М.: Лабора, 2009. – 880 с. [Menshikov V.V. *Methods of clinical laboratory research*. Moscow: Labora, 2009. – 880 p. (In Russ)].

Лещенко В.М. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. М.: Медицина, 1982. – 144 с. [Leshchenko V.M. *Laboratory diagnostics of fungal diseases*. Moscow: Meditsina, 1982. – 144 p. (In Russ)].

Bennassar A., Grimalt R. Management of tinea capitis in childhood. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010; 3: 89-98. doi.org/10.2147/CCID.S7992

Пестерев П.Н. Трихофития зооантропонозная. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1998. – 124 с. [Pesterev P.N. *Trichophytosis zoonanthroponose*. Tomsk, 1998. – 124 p. (In Russ)].

Chen X., Jiang X., Yang M., et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. doi.org/10.1002/14651858.CD004685.pub3

John A.M., Schwartz R.A., Janniger C.K. The kerion: an angry tinea capitis. *International Journal of Dermatology*. 2016; 57: 3-9. doi.org/10.1111/ijd.13423

Азнабаева Л.Ф., Кильсенбаева Ф.А., Кузнецова Т.Н. и др. Способ оценки эффективности лечения трихофитии. Патент на изобретение RUS 2246113 10.02.2005 [Aznabayeva L.F., Kilsenbayeva F.A., Kuznetsova T.N., et al. Method for evaluating the effectiveness of treatment of trichophytosis. Patent for the invention RUS 2246113 10.02.2005 (In Russ)].

Медведев Ю.А. Молекулярно-клеточные механизмы иммуногенеза при зоонозной трихофитии: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988. – 36 с. [Medvedev Y.A. *Molecular-cellular mechanisms of immunogenesis in zoonotic trichophytosis: Abstract of MD dissertation*. M., 1988. – 36 p. (In Russ)].

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО, 1995. – 220 с. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov H.I. *Environmental immunology*. M.: VNIRO, 1995. – 220 p. (In Russ)].

Поступила в редакцию журнала 16.01.2020

Рецензент: Л.П. Котрехова