

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНОЙ ТРИХОФИТИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Хисматуллина З.Р. (зав. кафедрой)*, Альхаш Субхи М.С. (аспирант), Мустафина Г.Р. (доцент)

Башкирский Государственный медицинский университет (кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО), Уфа, Россия

Проведено сравнительное исследование моно- и комбинированной терапии инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы с оценкой изменений показателей иммунного статуса.

Ключевые слова: трихофития, нагноительная форма, гризеофульвин, ликопид

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GLUCOSAMINYLMURAMYLDIPEPTIDE USING IN IN THE COMPLEX TREATMENT OF INFILTRATIVE-SUPPURATIVE TRICHOPHYTOSIS OF THE SCALP

Khismatullina Z.R. (head of the department), Alkhash Subhi M.S. (postgraduate student), Mustafina G.R. (associate professor)

Bashkir State Medical University (department of dermatovenerology with courses of dermatovenereology and cosmetology IDPO), Ufa, Russia

A comparative study of mono- and combination therapy of infiltrative suppurative trichophytosis of the scalp with an assessment of changes in the immune status indicators was conducted.

Key words: trichophytosis, suppurative trichophytosis, griseofulvin, lycopid

Зооантропонозная трихофития на территории Республики Башкортостан (РБ) является наиболее часто встречающимся заболеванием. В общем числе больных трихофитией доля выявления инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части

головы за 2014-2019 гг. в РБ составляет в среднем 5,7 на 100 тыс. населения. В лечении основным антимикотическим препаратом остается гризеофульвин. По данным научной литературы, а также результатам собственных исследований, в процессе терапии встречаются резистентные к данному препарату формы инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы, при этом увеличение длительности его приема (как и курсовых доз) не приводит к элиминации возбудителя в очагах поражения [1].

При данном заболевании возбудители, проникая в кожу, вызывают выраженное воспаление, носящее деструктивный характер. Как результат воспалительного процесса в очаге происходит запуск синтеза цитокинов, которые активизируют функцию всех иммунных клеток, что ведет к изменениям как в клеточном, так и гуморальном иммунитете [2].

Изложенное выше свидетельствует об актуальности оптимизации метода лечения инфильтративно-нагноительных форм трихофитии с использованием иммуномодулирующих средств в комплексной терапии. Одним из таких препаратов является глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Согласно данным литературы, при оценке клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии с применением ГМДП наблюдали положительную динамику в лечении больных с кожной патологией [3].

Глюкозаминилмурамилдипептид в организме главным образом активирует макрофагально-фагоцитарное звено, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и др. [4].

В этой связи анализ эффективности использования глюкозаминилмурамилдипептида в комплексной терапии инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы представляет определенный интерес.

Цель исследования – изучение показателей врожденного иммунитета в ходе комплексного лечения инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 61 пациент в возрасте от 5 до 18 лет. Всем больным было проведено комплексное иммунологическое обследование. Контрольную группу составили 28 человек, опытную – 33. У всех пациентов констатирована инфильтративно-нагноительная трихофития волосистой части головы (ИНТБГ).

Исследование общего анализа крови осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex KX – 21» (Япония) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Япония). НСТ-тест в планшетах выполняли по методу Rook J.A.W. et al. (1985). Фагоцитоз нейтрофилов

* Контактное лицо: Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: hzr07@mail.ru

оценивали с использованием опсонизированных дрожжей в качестве объекта фагоцитоза (Root R.K. et al., 1975) с модификациями. Результаты реакции учитывали под микроскопом с применением масляной иммерсии. Подсчитывали фагоцитарный индекс (процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз) и фагоцитарное число (среднее количество дрожжевых клеток, поглощенное одним нейтрофилом, которое выражали в условных единицах). Исследованные показатели больных ИНТВГ (лейкоциты, нейтрофилы, в том числе фагоцитарный индекс, фагоцитарный показатель, НСТ) были подвергнуты двухфакторному и однофакторному дисперсионному анализу. В качестве контролируемых факторов выступали «этапы наблюдения» и «способ лечения». Первый фактор отражал изменения показателей пациентов в процессе болезни, ее терапии и в отдаленный период: до начала лечения, на 10-й день от его начала, при выписке, а также через месяц и полгода после завершения терапии. Под способом лечения подразумевалась принадлежность больного к группе с применением гризеофульвина (контрольная группа – 28 чел.) и гризеофульвина в сочетании с ГМДП (основная группа – 33 чел.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе STATISTIKA 6, 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 ИССЛЕДОВАНИЙ

В процессе изучения отмечали последовательные изменения некоторых показателей врожденного иммунитета. Так, двухфакторный дисперсионный анализ показал, что число лейкоцитов в обеих группах в основном зависит от «этапов наблюдения», т.е. самого факта заболевания, его лечения и отдаленных последствий терапии – $\eta^2=64\%$, $F=68$, $p < 0,0001$. Зависимость изменения уровня лейкоцитов от «способа лечения» оказалась статистически значимой, хотя и несколько слабее ($\eta^2=15\%$, $F=14,8$, $p < 0,0002$), влияние фактора лечения было средней силы в соответствии с оценочной шкалой. Корреляционная взаимосвязь между методикой применяемой терапии и изменениями уровня лейкоцитов крови в динамике – средняя ($r^* = 0,59$). Последнее означает, что при некоторой близости численности лейкоцитов на определенных этапах наблюдения в обеих группах имело место существенное межгрупповое различие. Несмотря на то, что динамика числа лейкоцитов по периодам мониторинга в обеих группах оказалась однонаправленной, в контрольной группе изменение показателя было более выраженным ($\eta^2=89\%$, $F=75$, $p < 0,0001$), чем в основной группе ($\eta^2=56\%$, $F=18$, $p < 0,0001$).

Как видно на рисунке 1, среднее число лейкоцитов в основной и контрольной группах до начала лечения значимо не различалось ($p > 0,52$). На 10 день терапии отмечали некоторое незначимое повышение показателя как в основной ($p > 0,07$), так и в контрольной группах ($p > 0,21$); межгрупповые различия также были статистически не значимыми ($p > 0,30$).

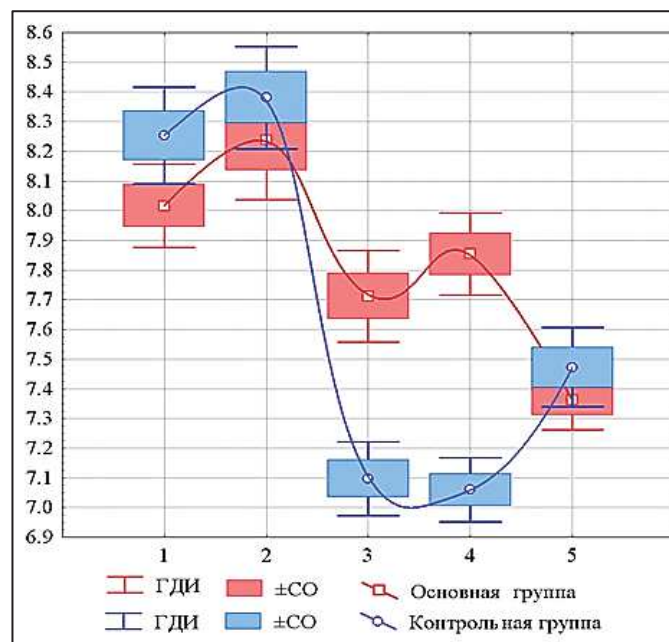


Рис.1. Динамика изменения лейкоцитов в крови больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения.

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.

Далее наблюдали снижение числа лейкоцитов в обеих группах пациентов. К моменту выписки и через 1 месяц после выписки в основной группе произошло небольшое снижение уровня лейкоцитов ($7,71 \pm 0,45 \times 10^9/л$ и $7,85 \pm 0,41 \times 10^9/л$ соответственно) в отличие от контрольной группы, где снижение показателя было значимо ниже ($7,04 \pm 0,33 \times 10^9/л$ и $7,06 \pm 0,29 \times 10^9/л$ соответственно, $p < 0,05$). Отметим, что через 3 месяца после выписки из стационара средний уровень лейкоцитов в обеих группах стабилизировался и не имел значимых различий ($p > 0,19$) (Рис.2).

При исследовании последовательного изменения лимфоцитов не выявили статистически значимых межгрупповых различий. В ходе дисперсионного анализа установлено, что средний уровень лимфоцитов в обеих группах зависел в основном от фактора «этапы наблюдения» – $\eta^2=86\%$, $F=185$, $p < 0,0001$. Влияние же «способов лечения» и сочетанного действия обоих факторов в данном случае оказалось ме-

нее незначимым ($p>0,15$). Корреляционная взаимосвязь между методикой применяемой терапии и изменениями уровня лимфоцитов крови в динамике была средней ($r^*=0,59$).

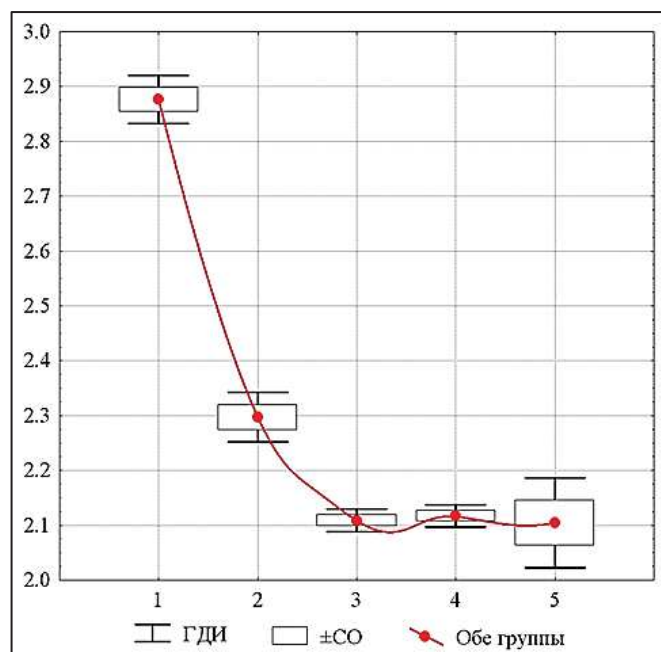


Рис. 2. Динамика лимфоцитов в крови больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения.

По оси ординат – численность лимфоцитов ($10^9/л$). 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. ГДИ и $\pm CO$ – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

Схожесть последовательных динамических изменений лимфоцитов в группах наблюдения позволила рассматривать данные, полученные в обеих группах, как одну совокупность. Как видно на рисунке 2, с момента поступления до выписки пациентов средняя численность лимфоцитов при обоих способах лечения существенно и статистически значимо снижалась (до $2,10 \pm 0,08 \times 10^9/л$), удерживалась на том же самом уровне в течение 3-х месяцев после выписки из стационара ($p>0,80$). Однако через 3 месяца после выписки межиндивидуальная вариабельность среднего числа лимфоцитов возрастала четырехкратно при отсутствии значимой разницы между группами ($p>0,34$). Причиной этого, скорее всего, было усиление неоднородности по числу лимфоцитов внутри каждой группы.

Анализ динамики среднего уровня нейтрофилов в группах сравнения (Рис. 3) показал, что она во многом была аналогичной изменению уровня лейкоцитов крови, рассмотренному нами выше (Рис. 1).

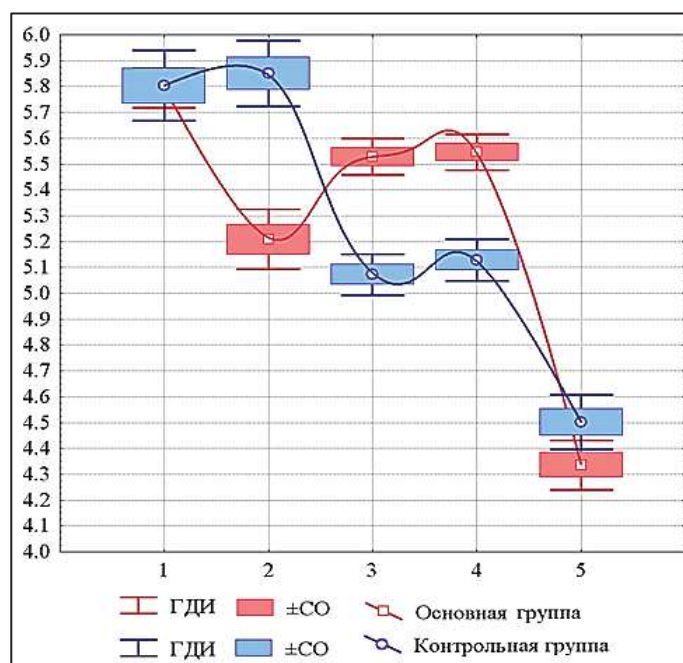


Рис. 3. Изменения средней численности нейтрофилов в крови больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения.

По оси ординат – численность нейтрофилов ($10^9/л$). 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. ГДИ и $\pm CO$ – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

Так, численность нейтрофилов в обеих группах менялась разнонаправленно и была тесно связана с «этапами наблюдения» ($p<<0,0001$). В каждой группе зависимость числа нейтрофилов от данного фактора была достаточно высокой и равноценной ($p<<0,0001$). До начала лечения среднее число нейтрофилов в обеих группах фактически совпадало: $5,80 \pm 0,36 \times 10^9/л$ – в контрольной и $5,79 \pm 0,23 \times 10^9/л$ – в основной.

Однако на следующих трех этапах наблюдения выявлены статистически значимые межгрупповые различия среднего уровня показателя. Так, на 10-й день от начала лечения в контрольной группе средняя численность нейтрофилов практически не изменилась ($p>0,57$), а в основной – значимо снизилась до $5,21 \pm 0,34 \times 10^9/л$. К концу терапии в стационаре и через месяц в основной группе средний уровень численности нейтрофилов значимо возрос до $5,52 \pm 0,28 \times 10^9/л$ и $5,55 \pm 0,20 \times 10^9/л$ соответственно. В контрольной группе в то же время имело место снижение средней численности нейтрофилов. Через 3 месяца после лечения выявленные различия нивелировались, и численность нейтрофилов в основной и контрольной группе уже практически совпала ($p<0,02$).

Подчеркнем, что влияние метода терапии на уровень нейтрофилов оказалось средней силы ($\eta^2=19\%$, $F=68$, $p<<0,001$); взаимосвязь уровня

нейтрофилов и лечебного фактора – средняя ($r^*=0,43$).

Совсем иную картину отмечали при рассмотрении динамики среднего значения фагоцитарного индекса (ФИ). Последовательные изменения характеризовались значительным повышением ФИ, что обусловило высокую степень зависимости от «этапов наблюдения» как в целом ($p<<0,0001$), так и в каждой группе по отдельности ($p<<0,0001$). Статистически значимым, хотя мало выраженным, оказалось влияние на уровень ФИ «способа лечения» ($p<0,0001$) со слабой корреляцией ($r^*=0,24$). Существенной была сила влияния сочетания изучаемых факторов на динамику ФИ ($p<<0,0001$).

Как показано на рисунке 4, до начала лечения средний уровень ФИ в основной и контрольной группах был достаточно одинаков ($p>0,05$). В дальнейшем средний уровень ФИ в обеих группах резко возрос. Отметим, что в основной группе максимальное повышение ФИ наблюдали уже на 10-й день лечения. При этом в контрольной группе повышение ФИ зафиксировано только при выписке пациентов и сохранялось в течение месяца после их госпитализации ($p>0,65$).

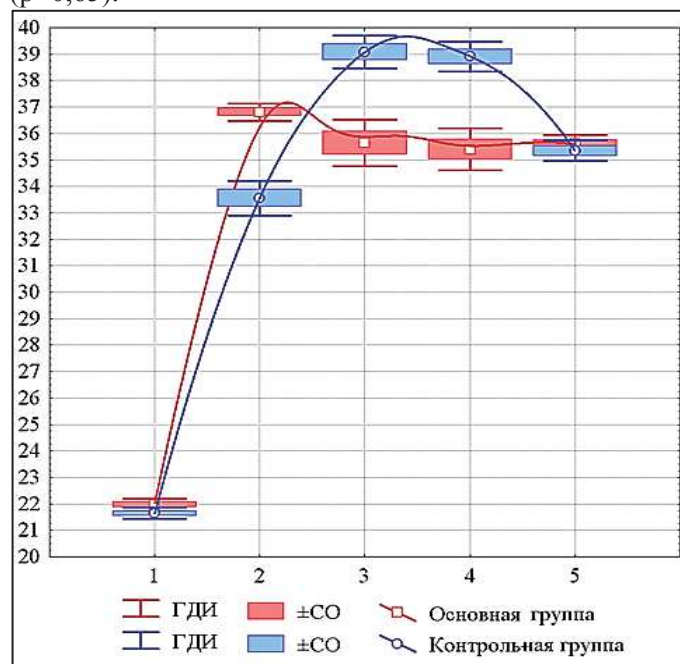


Рис. 4. Изменения среднего значения фагоцитарного индекса (ФИ) у больных ИНТВГ на различных этапах наблюдения. По оси ординат – ФИ в %. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – до начала лечения, 2 – на 10-й день с начала лечения, 3 – через 1 месяц после завершения лечения, 4 – через 3 месяца после выписки. ГДИ и $\pm$ СО – границы доверительного интервала и стандартная ошибка среднего значения (m). Аппроксимация непрерывных изменений получена методом наименьших квадратов.

При исследовании ФИ через 3 месяца после выписки больных из стационара не выявили значимых межгрупповых различий в контроле и в основной группе ($p>0,33$). При этом в основной группе достиг-

нутый средний уровень ФИ практически оставался стабильно высоким и в наблюдаемый катамнестический период.

Несколько иная картина имела место в динамике фагоцитарного показателя (ФП). На протяжении всего периода стационарного лечения до выписки отмечали резкий подъем показателя ФП. Его величина также была жестко связана с фактором «этапы наблюдения» как в целом, так и в каждой группе по отдельности ($p<<0,0001$).

Зависимость от «способа лечения» и взаимодействия обоих факторов оказалась существенной ($p<<0,0001$); корреляционная взаимосвязь – средняя ($r^*=0,49$ и $r^*=0,44$ соответственно).

Начальные значения ФП в основной и контрольной группах фактически совпадали ($p>0,82$). К моменту завершения лечения пациентов средний уровень ФП в обеих группах повысился до наивысших значений: $4,79\pm0,20$ у.е. – в основной и $4,2\pm0,21$ у.е. – в контрольной ($p<0,04$). К моменту контрольного осмотра больных, проведенного через 3 месяца после завершения терапии, средние уровни ФП в обеих группах несколько снизились, при этом оставаясь выше первоначальных данных почти в 1,4 раза, и, как до начала лечения, фактически совпали ($p>0,89$). Характеризуя в целом последовательные изменения фагоцитарного показателя, отметим, что интенсивность иммунологических процессов на фоне применения препарата ГМДП в основной группе была статистически значимо выше. Так, к моменту выписки из стационара ФП увеличился в основной группе в 1,7 раза, а в контрольной – в 1,5 раза.

Рассмотрим далее динамику изменений двух показателей бактерицидной активности нейтрофилов – «нитросиний тетразолий-спонтанный» (НСТ-сп) и «нитросиний тетразолий-индуцированный» (НСТ-инд).

В динамике НСТ-сп в обеих типологических группах картина изменений была практически идентичной, что нашло отражение в результатах дисперсионного анализа. Уровень НСТ-сп оказался в жесткой, практически функциональной зависимости от «этапов наблюдения» как в целом, так и в каждой группе по отдельности ($p<<0,0001$). Зависимость от способа лечения и сочетанного действия этих факторов была хотя и статистически значимой, но фактически несущественной ($p<0,001$ и $p<0,03$); корреляционная зависимость была слабой ($r^*=0,24$ и $r^*=0,22$ соответственно).

Это означает, что последовательные изменения уровня НСТ-сп очень существенны, но в каждой группе происходят однотипно. Начальные средние значения НСТ-сп практически совпадали ($11,49\pm0,38\%$ – в основной группе и $11,54\pm0,47\%$ – в контрольной) и значимо не различались ($p>0,65$). На 10-й день лечения пациентов средний уровень НСТ-

сп в обеих группах значимо возрастал: до $12,69 \pm 1,07\%$ – в основной группе и $13,18 \pm 0,93\%$ – в контрольной ($p < 0,05$). К моменту выписки больных средний уровень НСТ-сп в обеих группах снижался практически в 1,6 раза по сравнению с исходными данными и оставался на этом уровне через месяц после завершения терапии. При этом на отрезке времени от 10-ти дней лечения до 1 месяца после его завершения средний уровень НСТ-сп в основной группе незначительно, но статистически значимо ($p < 0,05$) был ниже, чем в контрольной. Через 3 месяца средние уровни НСТ-сп в обеих группах становились еще ниже и опять начинали практически совпадать: $4,65 \pm 0,58\%$ – в основной группе и $4,68 \pm 0,63\%$ – в контрольной ($p > 0,82$).

Изменения НСТ-инд в высокой степени зависели от «этапов наблюдения» как в целом ($\eta^2=95\%$, $F=2092$, $p < 0,0001$), так и в каждой группе по отдельности ($\eta^2=98\%$, $F=1563$, $p < 0,0001$ – в основной и $\eta^2=97\%$, $F=1040$, $p < 0,0001$ – в группе контроля). Зависимость от способа лечения и сочетанного действия изучаемых нами факторов оказалась средней, значимой ($\eta^2=17\%$, $F=321$, $p < 0,0001$ и $\eta^2=15\%$, $F=69,4$, $p < 0,0001$), как и корреляционная взаимосвязь ($r^*=0,41$ и $r^*=0,39$).

Средние уровни НСТ-инд, как и у других индикаторов клеточного иммунитета, практически совпадали и значимо не различались до начала лечения ($30,24 \pm 1,8\%$ – в основной группе и $29,6 \pm 1,28\%$ – в контрольной, $p > 0,15$) и через 3 месяца после его завершения ($35,27 \pm 4,3\%$ – в основной и $35,2 \pm 4,1\%$ – в контрольной, $p > 0,95$). Рост среднего уровня НСТ-инд в обеих группах фиксировали к 10-му дню после начала терапии пациентов, а максимально высокие значения имел к моменту его завершения ($75,4 \pm 2,3\%$ – в основной группе и $68,3 \pm 2,8\%$ – в контрольной). Через месяц после завершения лечения начиналось снижение уровня НСТ-инд. На всех этих трех этапах наблюдения уровень НСТ-инд в основной группе оказался выше, чем в контрольной.

ВЫВОД

В ходе исследования было установлено, что сочетание гризеофульвина с иммуномодулирующей терапией оказывало положительное влияние на показатели врожденного иммунитета.

В основной группе пациентов выявлены достоверно более высокие значения числа лейкоцитов, нейтрофилов, ФП и НСТ-инд на 10-е сутки от момента назначения терапии, по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниленко Р.У., Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Формы зооантропонозной трихофитии, резистентные к терапии гризеофульвином. Доктор. Ру. Аллергология Дерматология. 2015; 7 (108): 39-41. [Danilenko R.U., Hismatullina Z.R., Mukhamadeeva O.R. Forms of zooanthropous trichophytosis resistant to griseofulvin therapy. Doctor.ru. Allergology Dermatology. 2015; 7 (108): 39-41 (In Russ)].
2. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. Экология человека. Фундаментальная медицина. 2008; 5: 31-35. [Makarova V.I., Makarov A.I. the Role of cytokines in the implementation of the inflammatory response. Human ecology. Fundamental medicine. 2008; 5: 31-35 (In Russ)].
3. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. Медицинская иммунология. 2016; 18 (1): 15-20. [Kolesnikova N.V., Kozlov I.G., Guryanova S.V., et al. Clinical and immunological efficacy and prospects for the use of muramyldipeptides in the treatment of atopic diseases. Medical immunology. 2016; 18 (1): 15-20 (In Russ)].
4. Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. Вестник оториноларингологии 2019; 84 (6): 118-131. [Burkin A.V., Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Dukhanin A.S. Glucosaminylmuramyldipeptide in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract. Bulletin of otorhinolaryngology 2019; 84 (6): 118-131 (In Russ)].

Поступила в редакцию журнала 11.09.2020

Рецензент: Е.В. Фролова