

На правах рукописи

Щелкунова Ольга Александровна

**Клинико-эпидемиологические особенности микроспории и трихофитии,
подходы к лечению**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Решетникова Татьяна Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Русак Юрий Эдуардович

(Сургутский государственный университет, заведующий кафедрой дерматовенерологии)

кандидат медицинских наук, доцент

Коняхина Ирина Григорьевна

(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, заведующий кафедрой дерматовенерологии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 27 » марта 2013 года в « 15.00 » часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « _____ » февраля 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Т.Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Распространенность зооантропонозных дерматомикозов в популяции колеблется от 10 % до 20 % (Потекаев Н. Н., 2001; Разнатовский К. И., Котрехова Л. П., Ляшко А. К., 2005). Микроспория относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям грибковой этиологии в педиатрической практике на территории России. Заболеваемость микроспорией на 100 000 детей в 2008-2009 гг. составила 232,9 – 243,6. Наиболее часто микроспория регистрировалась в Южном федеральном округе (292,4 – 318,8) и Приволжском (299,3 – 316,0). Трихофития в настоящее время по частоте встречаемости в России уступает микроспории. Так, в 2009 году на территории Российской Федерации было зарегистрировано 1,8 случаев трихофитии на 100 000 населения. Наиболее часто трихофития встречается в Северо-Кавказском федеральном округе (14,7 на 100 000 населения в 2009г) (Иванова М. А., Гречко А. В., Мельниченко Н. Е., 2008).

Характерной особенностью всех дерматофитий является изменение видового состава возбудителей. Если раньше наиболее частыми возбудителями дерматофитий были антропофильные грибы, то сейчас на их долю приходится не более 1 %. Основными возбудителями микроспории и трихофитии стали зоофильные грибы. Для микроспории это *M. canis*, трихофитии – *T. gypseum* (Лупанова М. А., 1998; Фахретдинова Х. С. и соавт., 2004).

Дерматофитии, особенно вызываемые зоофильными возбудителями, характеризуются глубоким проникновением возбудителя в кожу и сопровождаются выраженным воспалением, носящим часто деструктивный характер. На первых этапах воспалительного процесса в очаге запускается синтез цитокинов, которые активируют функцию всех иммунных клеток (Хисматуллина З.Р., 2006). В связи с этим, протективным в отношении дерматофитов считается клеточный, Т-опосредованный вариант иммунного ответа на антигены возбудителя. Решить проблему инфекционной патологии при зооантропонозной микроспории помогает изучение молекулярно-клеточных механизмов иммунитета для его последующей направленной коррекции с лечебной целью (Фахретдинова Х. С. и соавт., 2004; Нуралиев М. Д., 2007).

Несмотря на имеющиеся успехи, многие вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения дерматомикозов остаются открытыми. В последние десятилетия все чаще регистрируются трудно диагностируемые, атипичные случаи дерматомикозов в результате изменения эпидемиологии различных возбудителей и клинического

течения заболевания и, как следствие этого, участились ошибки в диагностике и лечении. Длительность терапии и недостаточная ее эффективность вынуждают клиницистов отрабатывать новые методы лечения (Рукавишникова В. М., 2001; Малишевская Н. П., Нестеров С. Н., 2006; Адаскевич В. П., Тихоновская И. В., 2007).

Изложенное выше свидетельствует об актуальности изучения современных клинических, эпидемиологических и иммунологических особенностей дерматофитий волосистой части головы и гладкой кожи, что позволит оптимизировать их диагностику и лечение.

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности микроспории и трихофитии и усовершенствовать терапию больных микроспорией на основе оценки цитокинового профиля.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру возбудителей и динамику заболеваемости микроспорией и трихофитией в г. Новосибирске за 2007-2011 гг.
2. Изучить современные особенности клинических проявлений микроспории и трихофитии.
3. Сравнить эффективность лечения больных микроспорией системными антимикотиками гризеофульвином и итраконазолом.
4. Изучить показатели иммунного статуса у больных микроспорией и на фоне применения антимикотических препаратов.
5. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность комплексного лечения больных микроспорией с использованием системных антимикотиков гризеофульвина и итраконазола в сочетании с иммуномодулятором меглюмином акридонацетатом.

Научная новизна. Установлено, что в последние годы (2007 – 2011 гг.) в г. Новосибирске наблюдается благополучная эпидемиологическая ситуация, характеризующаяся снижением в 2011 году заболеваемости микроспорией в 1,7 раза и трихофитией в 1,5 раза по сравнению с 2007 годом. Выявлено, что видовой состав возбудителей микроспории представлен *Microsporum canis* в 100 % случаев, а трихофитии - *Trichophyton gypsum* - в 41,1 % случаев, *Tr. verrucosum* – в 1,8 % случаев, *Tr. tonsurans* – 37,5 % случаев и *Tr. violaceum* - 19,6 % случаев. Отмечено, увеличение случаев заболеваемости микроспорией у детей грудного возраста до 1 года с 3,6 % в 2009 году до 5,3 % в 2011 году.

Выявлено увеличение атипичных форм клинического течения микроспории:

эритематозно-отечная форма – 1 % пациентов, трихофитоидная форма – 3,3 %, нагноительная форма – 1,2 %, инфильтративная – 8,1 %, эксудативная – 2,9 %, псориазиподобная – 0,1 %, экзематозная форма – 0,1 % пациентов. У 1,7 % пациента инфильтративно-нагноительная трихофития волосистой части головы и гладкой кожи протекала по типу *kerion Celsi*.

Впервые определены повышенные концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и Г-КСФ в сыворотке крови больных микроспорией.

В результате изучения особенностей цитокинового профиля в сыворотке крови больных микроспорией были обнаружены изменения, указывающие на угнетение клеточного звена иммунной системы.

Впервые доказано, что применение комплексного лечения с использованием иммуностропного препарата меглюмина акридонацетата приводит к снижению воспалительного процесса, нормализации цитокинового профиля и сокращению сроков лечения на 3,4 – 4,1 дня.

Практическая значимость. В результате работы выявлены клинко-эпидемиологические особенности современного течения микроспории и трихофитии в г. Новосибирске с 2007 по 2011 гг.

Показано, что лечение микроспории итраконазолом эффективнее, чем гризеофульвином, срок лечения короче на 2,4 дня при отсутствии побочных явлений.

В результате исследования обнаружено достоверное повышение содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ в сыворотке крови больных микроспорией на фоне минимального повышения уровня ИНФ- γ , что указывает на угнетение клеточного звена иммунной системы.

Исследование показало высокую клиническую и иммунологическую эффективность комплексного лечения системными антимикотиками в сочетании с иммуностропным препаратом меглюмином акридонацетатом, что позволило сократить сроки лечения на 4,1 дня в сочетании с итраконазолом и на 3,4 дня в сочетании с гризеофульвином, способствовало повышению в сыворотке крови уровня ИНФ- γ в 3,3 и 3,5 раза, снижению продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, Г-КСФ в 2 и 2,7 раза соответственно.

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика заболеваемости зооантропонозными дерматомикозами по г. Новосибирску за период с 2007 по 2011 гг. остается стабильно низкой.

2. Видовой состав возбудителей микроспории был представлен - *Microsporum canis*, трихофитии - *Tr. gypsum*, *Tr. tonsurans*, *Tr. violaceum*, *Tr. verrucosum*.

3. Наряду с типичным клиническим течением трихомикозов, чаще стали встречаться атипичные формы микроспории.

4. В лечении микроспории эффективнее оказался системный антимикотический препарат итраконазол.

5. При микроспории имеются нарушения иммунитета, соответствующие начальному этапу воспалительного процесса.

6. Применение комплексного лечения с использованием иммуномодулирующего препарата меглюмина акридонацетата при микроспории способствовало нормализации цитокинового профиля и сокращению сроков лечения.

Апробация материалов работы. Результаты исследования были представлены на научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2010, 2011, 2012), на XVI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2012).

Апробация работы проведена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета в 2012 году.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в лечебном процессе Кемеровского областного клинического кожно-венерологического диспансера, в лечебно-диагностической деятельности Томского областного кожно-венерологического диспансера, внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. Основные положения диссертационной работы освещены в 9 публикациях, в том числе 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав, заключения (обсуждения результатов исследования), выводов. В рукописи 109 страниц, иллюстрирована 15 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель содержит 170 работ (107 источников на русском языке и 63 иностранных источника).

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран,

обработан и проанализирован лично автором.

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 19 от 18.12.2009).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения структуры трихомикозов был проведен ретроспективный анализ историй болезни 1300 больных с микроспорией и трихофитией за период с 2007 по 2011 гг., находившихся на лечении в Новосибирском областном кожно-венерологическом диспансере и Кожно-венерологическом диспансере № 1. Основными анализируемыми параметрами были пол, возраст, место жительства, сезонность, этиология возбудителя, источники заражения и клинические особенности течения заболеваний. Для анализа эпидемиологических аспектов микроспории и трихофитии были использованы официальные данные отдела статистики Новосибирского областного кожно-венерологического диспансера за 2007-2011 гг., регистрирующим учетную форму № 089/у-кв на основании приказа № 403 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.08.2003.

Порядок распределения больных микроспорией и трихофитией по полу и возрасту выглядел следующим образом: мужчин было – 739 (56,9 %) человек, женщин – 561 (43,1 %). Среди больных преобладала возрастная категория: от 2 до 14 лет – 1169 (89,8 %) человек, затем дети до 1 года – 67 (5,3 %) человек, а также лица от 15 – 60 лет 64 (4,9 %) человека. В структуре заболеваемости превалировала микроспория – 1244 (95,7 %) человек, реже встречалась трихофития – 56 (4,3 %) человек.

Из общего числа больных – 592 человек с микроспорией, находящихся в микологическом отделении Кожно-венерологического диспансера № 1 в период с 2009 по 2011 гг., было обследовано и отобрано 99 больных (основная группа) с микроспорией.

Критерии включения: возраст пациентов от 5 до 10 лет, диагноз микроспории подтвержден положительными результатами микроскопического и культурального исследования, пациенты, ранее не принимавшие системные антимикотики, информированное согласие родителей пациентов.

Критерии исключения: острые и хронические сопутствующие заболевания основных систем органов (респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, эндокринные, иммунные, нервные, психические, заболевания крови), инфекционные заболевания, гельминтозы, аллергодерматозы.

Таким образом, основную группу исследования составили 99 пациентов (53 мальчика и 46 девочек), среди них: с микроспорией волосистой части головы – 35 пациентов, с микроспорией гладкой кожи с поражением пушковых волос – 50 пациентов, с микроспорией волосистой части головы и гладкой кожи – 14 пациентов.

Группу контроля составили 27 здоровых детей в возрасте от 5 до 10 лет.

В зависимости от проводимого лечения все пациенты были рандомизированы методом случайной выборки на четыре группы сопоставимы по возрасту, полу и локализации процесса (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от проводимой терапии

1А группа	2А группа	1Б группа	2Б группа
n = 26	n = 25	n = 24	n = 24
1. Системная антимикотическая терапия гризеофульвином	1. Системная антимикотическая терапия итраконазолом	1. Системная антимикотическая терапия гризеофульвином 2. Иммуномодулирующая терапия меглюмином акридонатацетатом	1. Системная антимикотическая терапия итраконазолом 2. Иммуномодулирующая терапия меглюмином акридонатацетатом

Системный антимикотический препарат гризеофульвин назначался в дозе 22 мг/кг массы тела в сутки, в течение 30 дней. Суточную дозу делили на 3 приема и принимали во время еды с чайной ложкой растительного масла.

Системный антимикотический препарат итраконазол назначался в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки, 1 раз в день, после еды, в течение 30 дней.

Иммуномодулирующий препарат меглюмин акридонатацетат назначался в возрастной дозе: в возрасте 5-6 лет - по 150 мг (табл. 1), в возрасте 7–10 лет - по 300 мг (2 таб.), за 30 минут до еды. Препарат назначался по схеме: в первые 5 приемов на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки по суточной дозе препарата с учетом возраста и по половине суточной дозы в следующие 5 приемов на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-е сутки.

В качестве наружной терапии всем пациентам проводилась обработка очагов раствором фукорцина, а после обработки наносился крем сертаконазол на очаги на гладкой коже 2 раза в день и 10 % серно-дегтярная мазь на очаги на волосистой части головы 1 раз в сутки.

Во всех группах пациентов проводились следующие исследования:

Иммунологическое исследование выполнялось до и после лечения и включало

определение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ и Г-КСФ в сыворотке крови с использованием иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин», (Санкт-Петербург, Россия), по инструкции производителя.

Клиническое исследование проводилось до лечения, в динамике через 2 недели и после лечения, включало оценку клинической картины заболевания, ее особенностей и течения на фоне проводимой терапии.

Общеклинические лабораторные исследования и биохимические исследования крови проводились до лечения, в динамике через 10-14 дней и после лечения.

Микроскопическое исследование для подтверждения грибковой этиологии заболевания проводилось 4 раза, при поступлении и в динамике терапии после уменьшения свечения в лучах лампы Вуда с периодичностью через 3 дня при поражении гладкой кожи и через 5 дней при поражении волосистой части головы.

Культуральное исследование, проводимое при поступлении на среде Сабуро, позволило определить род и вид возбудителя.

Люминесцентное исследование проводилось через день для определения участков локализации пораженных волос, оценки результатов терапии.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием программных пакетов «Statistica 5.0» и «Microsoft Excel 7.0». Определяли среднюю арифметическую величину (М) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности (p) различий двух сравниваемых средних арифметических величин использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости микроспорией и трихофитией показал, что за период 2007 – 2011 гг. по городу Новосибирску наблюдается снижение динамики заболеваемости практически в 2 раза (рис. 1).

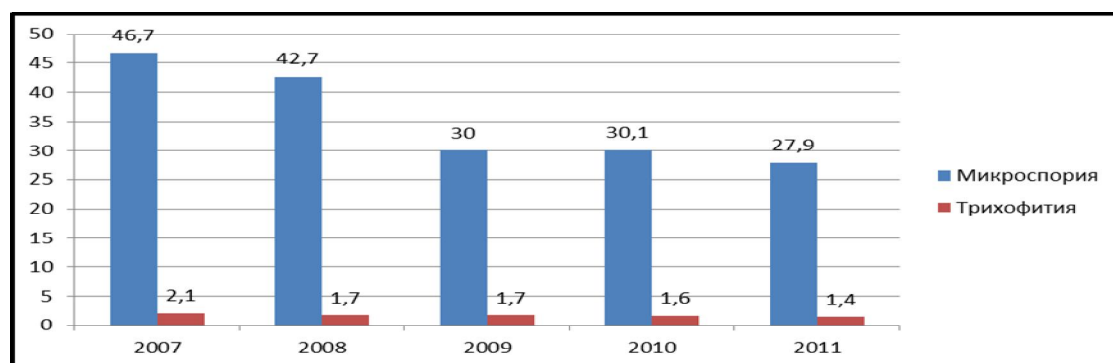


Рис. 1. Динамика заболеваемости микроспорией и трихофитией в г. Новосибирске за период 2007–2011 гг.

(относительные показатели, выраженные в количестве случаев на 100 000 населения)

Анализируя общую заболеваемость за период с 2006 по 2011 годы 1300 больных, находившихся на стационарном лечении в Новосибирском областном кожно-венерологическом диспансере и Кожно-венерологическом диспансере № 1, можно сделать вывод, что наибольший удельный вес в структуре заболеваемости принадлежал микроспории – 1244 (95,7 %), по сравнению с трихофитией – 56 (4,3 %). Среди больных преобладали лица мужского пола и составляли – 739 (56,9 %), а женского – 561 (43,1 %) (рис. 2).

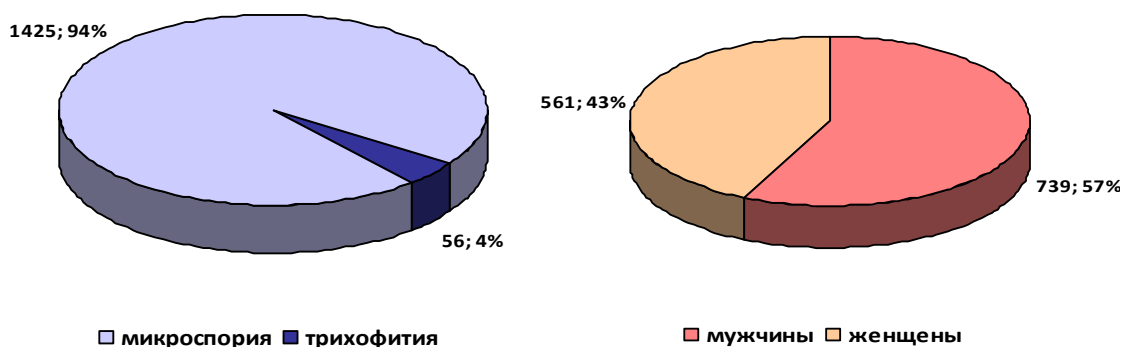


Рис. 2. Распределение больных по структуре заболеваемости и полу

Большинство больных микроспорией являлись жителями города – 878 (70,6 %) человек, меньше было сельских жителей – 366 (29,4 %). Больные с трихофитией – 44 (78,6 %) человека были городскими жителями и лишь 12 (21,4 %) – были сельскими. Пик роста заболеваемости пришелся на осенне-летний период при микроспории и весенне-летний при трихофитии.

Видовой состав возбудителей был представлен у больных микроспорией – *Microsporum canis* (100 %), у больных трихофитией зооантропофилами – *Tr. gypsum* (41,1 %), *Tr. verrucosum* (1,8 %) и антропофилами – *Tr. tonsurans* (37,5 %), *Tr. violaceum* (19,6 %).

За изучаемый период основным источником заражения микроспорией явились кошки в 94,5 % случаев, реже собаки в 1,8 % случаев, кролики в 0,2 % случаев и внутрисемейные контакты в 3,5 % случаев. Основными источниками заражения трихофитией явились люди, занимающиеся контактными видами спорта в 75,1 % случаев и кошки в 19,5 % случаев, реже собаки в 3,6 % случаев, телята в 1,8 % случаев.

В большинстве случаев болели дети (90 %) в возрасте от 2 до 14 лет, но в последнее время все чаще стали регистрировать случаи микроспории среди детей грудного возраста до 1 года (5,3 %) и у взрослых (4,7 %).

В структуре заболеваемости преобладала микроспория гладкой кожи у 580 (46,6 %) человек, из них с поражением пушковых волос у 468 (80,6 %) и без поражения пушковых волос у 112 (19,4 %). Микроспория волосистой части головы регистрировалась реже у 444 (35,7 %) человек, а микроспория гладкой кожи и волосистой части головы только у 220 (17,7 %) (рис. 3).

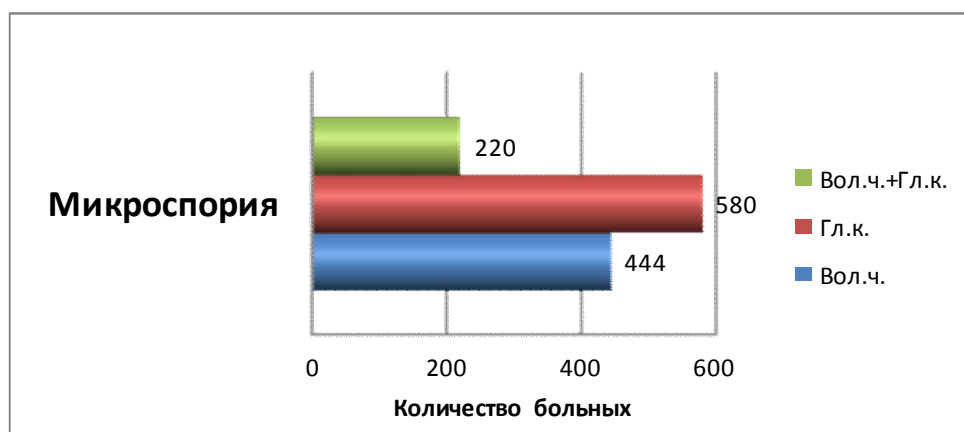


Рис. 3. Распределение больных микроспорией

При микроспории волосистой части головы в большинстве случаев наблюдалось изолированное поражение (81,9 %), в частности теменной области (45,4 %). При микроспории гладкой кожи наблюдалось сочетанное поражение (50,4 %), чаще двух областей (49,4), поражение верхних конечностей в сочетании с поражением туловища (37,7 %). Практически одинаково часто поражались открытые и закрытые участки кожного покрова. Множественные очаги поражения (более одного) наблюдались чаще (86 %) при микроспории гладкой кожи и реже (56,3 %) при микроспории волосистой части головы. Размер очагов в большинстве случаев не превышал 1-2 см в диаметре, но встречались и крупные очаги более 5 см. На фоне типичного клинического течения микроспории наблюдались и атипичные формы течения у 16,6 % пациентов. При микроспории волосистой части головы встречались такие формы, как нагноительная – 2,3 % пациентов, трихофитоидная – 2,7 %, инфильтративная – 7,8 %, экссудативная – 5,4 %. При микроспории гладкой кожи наблюдались следующие формы: эритематозно-отечная – 1,5 % пациентов, инфильтративная – 6,1 %, трихофитоидная – 2,9 %, псориазиформная – 0,1 %,

экзематоидная – 0,1 %.

В структуре заболеваемости трихофитией преобладала поверхностная форма у 32 (57,2 %) человек, инфильтративно-нагноительная форма встречалась только у 24 (42,8 %). Практически одинаково часто поражалась, как волосистая часть головы у 20 (35,7 %) человек, так и гладкая кожа у 19 (33,9 %), сочетанное поражение волосистой части головы и гладкой кожи наблюдалось у 17 (30,4 %).

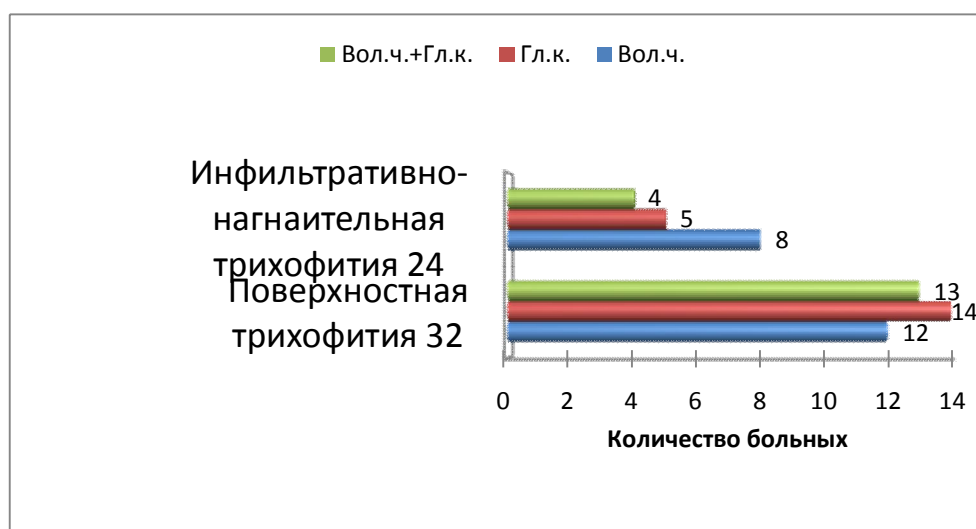


Рис. 4. Распределение больных трихофитией

В большинстве случаев (70,9 %) процесс протекал изолированно с преимущественным поражением височных областей и кожи туловища, верхних конечностей при поверхностной форме, теменной области и кожи лица при инфильтративно-нагноительной форме. В большинстве случаев (74 %) трихофития характеризовалась наличием 1-2 очагов поражения, в диаметре очаги не превышали 5-7 см. Множественные очаги поражения (более одного) наблюдались чаще (57,1 %) при поражении гладкой кожи и реже (42,3 %) при поражении волосистой части головы. Чаще поражались открытые участки кожного покрова (68,6 %). Поверхностная форма трихофитии протекала со слабовыраженными явлениями воспаления. Инфильтративно - нагноительная форма трихофитии у большинства (58,1 %) пациентов протекала в виде поверхностной формы с минимальными воспалительными явлениями. У одного человека инфильтративно-нагноительная трихофития волосистой части головы и гладкой кожи протекала по типу *kerion Celsi*. Не типичная локализация очага поражения в лобковой наблюдалась у 1 больной.

В проведенном исследовании при оценке цитокинового профиля у всех больных ($n = 99$) с микроспорией до лечения было обнаружено достоверное повышение уровня цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ в сыворотке крови. Уровень ИНФ- γ у этих больных был повышен незначительно и достоверно не отличался от контрольных значений, что указывает на угнетение клеточного и активацию гуморального звеньев иммунной системы, активацию процессов воспаления. Тогда как, по мнению ряда авторов, процесс выздоровления при данных инфекциях зависит от активации киллерного эффекта и усиления продукции лимфокинов при активации Т-звена (Королева Л. П., 1997; Khan J.A., Moretto M., 1999; Хисматуллина З.Р., 2006; Карибаева А. Т., 2010).

На фоне проведенной терапии гризеофульвином концентрация всех цитокинов снизилась незначительно, в среднем в 1,3 раза, что указывает на длительное течение воспалительного процесса. Тогда как на фоне лечения итраконазолом концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ , Г-КСФ снизилась в среднем в 1,5 раз, а ИЛ-8 в 3 раза и воспалительный процесс разрешился быстрее (табл. 2).

Таблица 2 – Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , Г-КСФ в сыворотки крови в динамике лечения гризеофульвином и итраконазолом (пг/мл)

Показатели	Контроль	1А (гризеофульвин)		2А (итраконазол)	
		До	После	До	После
ИЛ-1 β	38,2 $\pm$ 4,9	73,0 $\pm$ 5,5	54,4 $\pm$ 4,0*	70,1 $\pm$ 5,1	48,2 $\pm$ 4,3*
ИЛ-6	28,1 $\pm$ 4,8	84,7 $\pm$ 5,6	67,4 $\pm$ 4,9*	79,8 $\pm$ 5,2	47,7 $\pm$ 3,9*
ИЛ-8	17,3 $\pm$ 3,4	68,5 $\pm$ 5,0	43,5 $\pm$ 4,7*	64,2 $\pm$ 3,0	21,3 $\pm$ 0,9*
ИНФ- γ	30,7 $\pm$ 5,4	37,7 $\pm$ 4,8	29,2 $\pm$ 3,1	37,2 $\pm$ 2,6	36,7 $\pm$ 2,3
Г-КСФ	29,2 $\pm$ 4,6	90,8 $\pm$ 5,6	57,5 $\pm$ 2,9*	84,3 $\pm$ 4,2	44,7 $\pm$ 2,0*

Примечание: – * достоверное отличие от соответствующего показателя до лечения ($p < 0,05$)

Таким образом, у больных микроспорией после проведенного лечения системными антимикотическими препаратами уровень цитокинов стал ниже значений определяемых при поступлении, но при этом остался существенно выше контрольных значений, что указывает на длительное течение воспалительного процесса и является основанием для назначения иммунокорректирующей терапии.

После лечения системными антимикотиками с добавлением иммуномодулятора наблюдалось повышение ИНФ- γ в среднем в 2,5 раза и ингибирование продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и Г-КСФ со значительным их снижением в среднем в 2 раза на фоне

лечения гризеофульвином с меглюмином акридонацетатом и в 2,7 раза на фоне лечения итраконазолом с меглюмином акридонацетатом. В свою очередь, концентрация ИЛ-8 осталась практически на том же уровне, что и после лечения антимикотическими препаратами (табл. 3).

Таблица 3 – Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , Г-КСФ в сыворотки крови в динамике лечения гризеофульвином и итраконазолом в сочетании с меглюмином акридонацетатом (пг/мл)

Показатели	Контроль	1Б (гризеофульвин и меглюмин акридонацетат)		2Б (итраконазол и меглюмин акридонацетат)	
		до	после	до	после
ИЛ-1 β	38,2 $\pm$ 4,9	68,3 $\pm$ 4,0	34,6 $\pm$ 3,7*	71,1 $\pm$ 5,4	30,4 $\pm$ 2,5*
ИЛ-6	28,1 $\pm$ 4,8	77,1 $\pm$ 3,9	36,8 $\pm$ 2,6*	81,7 $\pm$ 4,9	24,6 $\pm$ 2,3*
ИЛ-8	17,3 $\pm$ 3,4	59,6 $\pm$ 3,0	36,6 $\pm$ 3,6*	65,2 $\pm$ 3,1	19,7 $\pm$ 1,5*
ИНФ- γ	30,7 $\pm$ 5,4	39,5 $\pm$ 2,1	102,6 $\pm$ 5,8*	37,5 $\pm$ 1,9	106,5 $\pm$ 5,5*
Г-КСФ	29,2 $\pm$ 4,6	87,1 $\pm$ 4,4	40,6 $\pm$ 1,7*	91,5 $\pm$ 4,6	34,7 $\pm$ 1,4*

Примечание: * достоверное отличие от соответствующего показателя до лечения (p < 0,05)

Таким образом, снижение медиаторов воспаления ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ наблюдаемое после лечения меглюмином акридонацетатом и повышение уровня ИНФ- γ привело к усилению клеточного звена иммунитета, выраженному противовоспалительному эффекту и быстрому выздоровлению.

В результате лечения микроsporии системными антимикотиками в группе 2А с применением итраконазола клиническое выздоровление отмечалось раньше на 1,8 дня при поражении волосистой части головы и на 4,3 дня раньше при поражении гладкой кожи, в сравнении с группой 1А при лечении гризеофульвином. В свою очередь, микологическое выздоровление в группе 2А наступило быстрее, чем в группе 1А на 2,2 дня при поражении волосистой части головы и на 3,0 дня при поражении гладкой кожи. При этом продолжительность лечения традиционным препаратом гризеофульвином в среднем составила 29,7 $\pm$ 0,7 дней, что на 2,4 дня больше, чем при лечении итраконазолом 27,3 $\pm$ 0,9 дней. Клиническое и микологическое выздоровление было зарегистрировано у всех 26 человек, не считая 1 пациента, у которого ввиду неэффективности гризеофульвина в дальнейшем было проведено успешное лечение тербинафином. Из побочных явлений у 1 больного на фоне лечения гризеофульвином отмечалось повышение АЛТ, АСТ, у 2 больных

диспепсические явления (рис. 5).

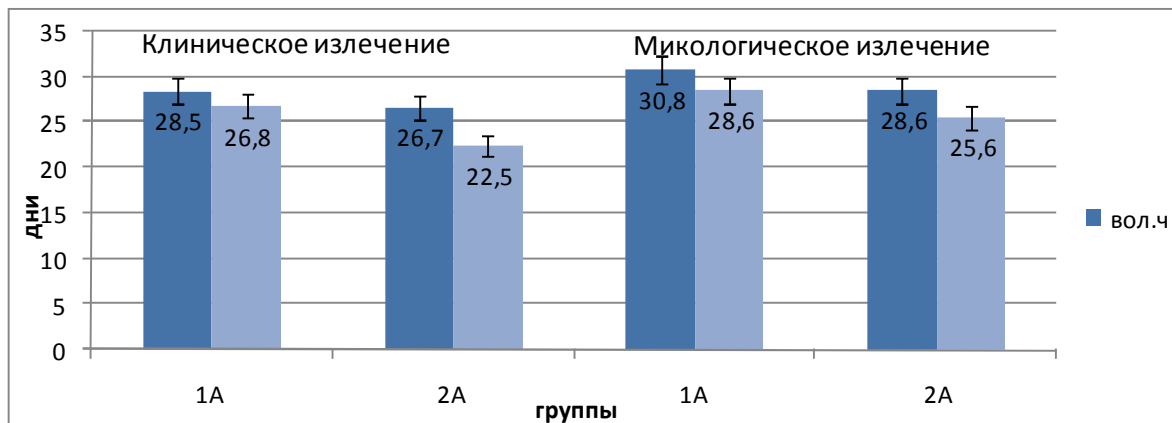


Рис. 5. Клиническое и микологическое излечение

Таким образом, в лечении микроспории большую клиническую эффективность показал системный антимикотик итраконазол, особенно при поражении гладкой кожи.

В результате комплексного лечения микроспории с использованием иммуномодулятора клиническое выздоровление в группе 2Б с применением итраконазола и меглюмина акридонацетата отмечалось раньше на 1,1 день при поражении волосистой части головы и на 3,6 дня раньше при поражении гладкой кожи, в отличие от группы 1Б, где в лечении применялись гризеофульвин и меглюмин акридонацетат. Микологическое выздоровление в группе 2Б также наступило раньше, чем в группе 1Б, на 2,8 дня при поражении волосистой части головы и на 3,1 дней при поражении гладкой кожи. Продолжительность лечения итраконазолом и меглюмином акридонацетатом в среднем составила $23,2 \pm 0,8$ дня, что оказалось меньше на 3,3 дня, чем при лечении гризеофульвином и меглюмином акридонацетатом $26,5 \pm 0,9$ дней. Клиническое и микологическое выздоровление зарегистрировано во всех случаях. Побочных явлений не отмечалось (рис. 6).

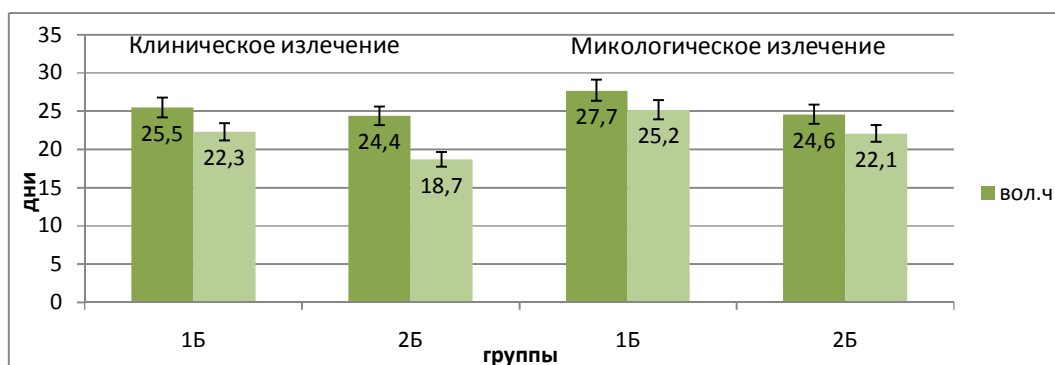


Рис. 6. Клиническое и микологическое излечение

Таким образом, на фоне комплексного лечения с применением меглюмина акридонацетата у больных с микроспорией наблюдалось сокращение сроков лечения, а также наступление более раннего клинического и микологического выздоровления по сравнению с монотерапией системными антимикотиками. Но более значимое уменьшение сроков лечения наблюдалось при лечении итраконазолом в сочетании с меглюмином акридонацетатом.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость трихомикозами по г. Новосибирску за период с 2007 по 2011 гг. остается стабильной, отмечено снижение заболеваемости микроспорией в 1,7 раза и трихофитией в 1,5 раза. В структуре заболеваемости преобладала микроспория – 95,7 %. Видовой состав возбудителей был представлен у больных микроспорией – *Microsporum canis* (100 %), у больных трихофитией зооантропофилами - *Tr. gypseum* (41,1 %), *Tr. verrucosum* (1,8 %) и антропофилами – *Tr. tonsurans* (37,5 %), *Tr. violaceum* (19,6 %).

2. Клиническая картина микроспории характеризовалась частым поражением гладкой кожи у 46,6 % и реже волосистой части головы у 35,7 %. Процесс носил распространенный характер у 50,4 % пациентов и характеризовался многоочаговостью поражений у 86,6 %. Клиническая картина трихофитии характеризовалась преобладанием поверхностной формы у 57,2 %. Поражались одинаково часто как гладкая кожа, так и волосистая часть головы. Атипичные формы микроспории наблюдались у 16,7 % человек.

3. При лечении микроспории системным антимикотическим препаратом итраконазолом срок лечения сократился в среднем на 2,4 дня, по сравнению гризеофульвинотерапией.

4. Обнаружено достоверно значимое повышение содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ в сыворотке крови больных микроспорией на фоне минимального повышения уровня ИНФ- γ . После проведенной антимикотической терапии концентрация всех цитокинов снизилась незначительно в среднем в 1,3 раза при лечении гризеофульвином и в 1,5 раза при лечении итраконазолом.

5. Использование при лечении микроспории комплексного метода с применением иммуномодулирующего препарата меглюмина акридонацетата позволило

сократить сроки лечения на 4,1 дня в сочетании с итраконазолом и на 3,4 дня в сочетании с гризеофульвином. Способствовало повышению в сыворотке крови больных микроспорией уровня ИНФ- γ в 3,3 и 3,5 раза, снижению продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, Г-КСФ в 2,0 и 2,7 раза соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В лечении микроспории рекомендуется применение системного антимикотического препарата итраконазола, что обеспечивает быстрое клиническое и этиологическое выздоровление в среднем на 3,0 и 2,6 дня соответственно при отсутствии побочных явлений.

2. Комплексную оценку показателей цитокинового профиля рекомендуется использовать с целью оценки иммунного статуса у больных с микроспорией и для оценки эффективности проводимой терапии.

3. Для лечения микроспории в детском возрасте рекомендуется включение в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата меглюмина акридонацетата в возрастной дозе: 4-6 лет – по 150 мг, 7-11 лет – по 300 мг, старше 12 лет – 450 мг один раз в сутки, перорально. По схеме: в первые 5 приемов на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки по суточной дозе препарата и по 1/2 суточной дозы в следующие 5 приемов на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-е сутки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б.** Современные клиничко-эпидемиологические особенности микроспории и трихофитии // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2012. – № 1. – С. 93-96, автора – 0,25 п.л.

2. **Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б.** Микроспория у ребенка грудного возраста // **Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал.** – 2012. – № 1. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=582, автора – 0, 19 п.л.

3. **Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б.** Особенности иммунного статуса у больных микроспорией и его коррекция // **Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал.** – 2012. – № 2. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=664, автора – 0,38 п.л.

4. **Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б.** Дерматофитии с поражением волос: этиология, эпидемиология, терапия // **Сибирский журнал дерматологии и**

венерологии. – 2010. – № 11. – С. 76-77, автора – 0,13 п.л.

5. **Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б.** Лечение трихофитий с использованием системных антимикотических препаратов // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2011. – № 12. – С. 62-66, автора – 0,31 п.л.

6. **Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б.** Клинико-эпидемиологические особенности микроспории // Сибирский журнал дерматологии и венерологии – 2012. – № 13. – С. 35-37, автора – 0,19 п.л.

7. **Щелкунова О.А.** Современные клинико-эпидемиологические особенности трихомикозов // Авиценна-2010 : материалы I Российской (итоговой) конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2010. – С.122-123, автора – 0,25 п.л.

8. **Щелкунова О.А.** Клинико-эпидемиологические аспекты зооантропонозных дерматофитий // Авиценна-2011 : материалы II Российской (итоговой) конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2011. С.170-171, автора – 0,25 п.л.

9. **Щелкунова О.А.** Клинико-эпидемиологические особенности трихофитии // Авиценна-2012 : материалы III Российской (итоговой) конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2012. – С.213-214, автора – 0,25 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ИЛ-1 β , 6, 8	интерлейкины 1 β , 6, 8
ИНФ- α	интерферон альфа
ИНФ- γ	интерферон гамма
М	среднее арифметическое выборки
m	ошибка средней арифметической выборки
пг/мл	пикограмм на миллилитр
p	уровень статистической значимости