

УДК 616.5-002.828:615.282

ВЛИЯНИЕ МИКОТИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ОРГАНИЗМА НА РАЗВИТИЕ ГРИБКОВОЙ ЭКЗЕМЫ. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРБИНАФИНОМ («ЛАМИЗИЛОМ»)

М.Н. Лебедюк, И.С. Фучижи, М.Э. Запольский, К.Г. Лобановский, В.И. Бойко

Одесский государственный медицинский университет
Областной кожно-венерологический диспансер, Одесса

Ключевые слова: микотическая сенсibilизация организма, микотическая экзема, онихомикоз, «Ламизил».

В последние годы помимо роста количества микозов наблюдается изменение их характерных клинических проявлений. При участившихся в настоящее время случаях снижения иммунитета в процесс нередко вовлекается не только кожа кистей, стоп и ногтевые пластинки, встречаются и микотические эритродермии, поражения волос, половых органов, лимфатических узлов. При проведении последних исследований отмечена способность дерматофитов поражать при онихомикозах не только ногтевую пластинку, но и прилежащие костные ткани [8].

Тенденция роста числа грибковых заболеваний среди населения обусловлена целым рядом объективных причин: снижением сопротивляемости макроорганизма, появлением в рационе питания людей большого количества продуктов, содержащих консерванты, гормоны роста, антибактериальные вещества, другие компоненты, способные нарушать гомеостаз организма, изменять pH кожи, количественное содержание сапрофитов на коже и слизистых оболочках человека. Защитные свойства макроорганизма зависят от целостности барьера кожа/слизистые оболочки.

В последние годы учеными установлено, что к основным механизмам реализации патологического процесса микромицетами следует отнести их способность продуцировать токсины, ферменты, гормоны [5].

Длительно существующие грибковые заболевания ведут к увеличению частоты аллергических и экзематозных осложнений, усилению аллергизации организма. Еще Э. Фейер, Д. Олах, Ш. Сатмари в 1966 г. доказали, что дерматофиты и плесневые грибы влияют на развитие общей сенсibilизации организма [2].

В результате патологического воздействия микотической инфекции на организм человека образуются токсические вещества — «биополимеры», характерные только для жизнедеятельности гриба, которые принимают участие в биодеструкции клеток макроорганизма. К известным токсинам микромицетов относятся: углеводородные арсенаты, селенаты, теллулаты. Их токсическое воздействие сводится к торможению окислительного фосфорилирования, разрушению дисульфидных связей в

кератиновых волокнах, нарушению белковых мембранных компонентов, что, в свою очередь, ведет к угнетению транспорта веществ через мембрану. Доказана роль грибов в формировании целого ряда ферментативных веществ: α -амилазы, глюкозооксидазы, фибролезиндекстроназы, пептидогидролазы, коллагеназы. Патологическое воздействие грибковых ферментов способствует расщеплению гликогена и амилопектина до сахаров, распаду белков на пептиды и аминокислоты, разрушению связей во вторичной структуре коллагеновых волокон, нарушению процессов свертываемости крови [6].

Длительно протекающий микотический процесс оказывает серьезное системное воздействие на организм человека. Все чаще в литературе встречаются сведения о развитии у людей тяжелых микотоксикозов на фоне диссеминации грибковой инфекции. Становится очевидным, что последствия локального микотического процесса могут быть самыми разнообразными вплоть до развития системного поражения [1, 3].

Механизмы генерализации грибкового процесса, его трансформация в экзематозную реакцию сложны и многофакторны, они зависят от состояния клеточного и гуморального иммунитета, активности цитокинов (особенно интерферонов), фактора некроза опухоли. Чрезвычайно важна защитная функция фагоцитарного звена, способного инактивировать возбудителя на первых этапах заболевания. Здесь важное место отводится макрофагам — наиболее совершенным эффекторным клеткам иммунитета, обладающим наибольшим количеством фунгицидных факторов и являющихся чувствительными к иммунной регуляции. Только макрофаги имеют рецепторы, позволяющие проводить прямую адгезию грибов и способствующие ускорению синтеза оксида азота в организме. Именно система оксида азота макрофагов, по мнению многих авторов, является одним из основных фунгицидных механизмов в организме человека [7, 9].

Важным моментом является наличие в крови циркулирующих противогрибковых факторов, секретирующихся на поверхность кожи и слизистых оболочек. К ним относятся трансферин и лак-

тоферин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы воспаления. Недостаточность каких-либо из перечисленных выше факторов также способствует развитию грибковой инфекции.

Под нашим наблюдением находилось 37 больных, получавших системную терапию тербинафином по поводу онихомикоза. Причем у всех пациентов помимо грибкового поражения в анамнезе неоднократно наблюдалась микотическая экзема. Всем больным назначали «Ламизил» по 250 мг/сут. Эффективность лечения оценивали по 20-балльной шкале в зависимости от формы поражения ногтевых пластинок, сопутствующего микоза кожи, подногтевых изменений. Каждый критерий оценивался 1—4 баллами. Ониходистрофическую форму с вовлечением в патологический процесс матрикса, наличием подногтевого гиперкератоза, поражением более 10 ногтевых пластинок, сопровождающуюся распространенным микозом кожи, оценивали в 20 баллов.

Исходя из приведенной шкалы, пациентов распределили в зависимости от клинико-морфологической формы заболевания на 4 группы:

- легкая форма (5—9 баллов) — 7 больных;
- умеренной тяжести (10—15 баллов) — 11;
- средней тяжести (16—20 баллов) — 13;
- тяжелая форма (более 20 баллов) — 6.

Эффективность лечения подтверждалась как клиническим наблюдением, так и лабораторными исследованиями. Отмечена полная элиминация возбудителя из очагов поражения в сроки от 8 до 14 недель (табл. 1).

Хроническая интоксикация организма под воздействием длительно протекающего микотического процесса, несомненно, ведет к дисбалансу меха-

низмов защиты макроорганизма и способствует развитию патологических реакций с последующей грибковой сенсibilизацией. Мы попытались уточнить характер иммунологических сдвигов при хронических грибковых инфекциях и выявить крайние точки отклонений иммунной системы, при которых возможно развитие микотической экземы.

В качестве косвенных признаков аллергической напряженности иммунной системы на фоне хронической интоксикации рассмотрены такие показатели иммунограммы, как: лейкотоксический индекс (ЛТИ), процентное содержание эозинофилов, нейтрофилов, соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами ($T_{хл}/T_{сп}$), уровень иммуноглобулинов крови и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Проведен детальный анализ иммунограмм пациентов, находившихся под нашим наблюдением, до и после лечения тербинафином. До терапии увеличение ЛТИ (более 7,1) отмечалось у 34 (91,8%) больных, уровня эозинофилов (больше 4%) — у 18 (53,1%), количества ЦИК с молекулярной массой более 300 нм — у 27 (73%), уровня иммуноглобулина G (более 19 мг/мл) — у 23 (62%), нарушение соотношения в сторону увеличения Т-хелперов — у 31 (83%).

При повторном обследовании пациентов через 6—8 месяцев после лечения «Ламизилом» увеличение ЛТИ зафиксировано у 17 (45,9%) пациентов, уровня эозинофилов — у 12 (32,4%), количества ЦИК с молекулярной массой более 300 нм — у 16 (43,2%), увеличение уровня иммуноглобулина G (более 19 мг/л) — у 15 (40%), нарушение соотношения $T_{хл}/T_{сп}$ сохранялось у 21 (56,7%) больного (табл. 2).

Таблица 1. Скорость элиминации микромицетов из очагов поражения при лечении «Ламизилом»

Степень тяжести заболевания	Количество больных			
	через 8 недель	через 10 недель	через 12 недель	через 14 недель
Легкая форма	2	4	1	—
Умеренной тяжести	—	7	4	—
Средней тяжести	—	1	9	3
Тяжелая форма	—	—	2	4
Всего	2 (5,4%)	12 (32,4%)	16 (43,2%)	7 (19%)

Таблица 2. Количество больных с иммунными нарушениями крови до и после лечения «Ламизилом»

Иммунный показатель	До лечения	Через 6 мес после лечения
Лейкотоксический индекс (увеличение)	34 (91,8%)	17 (45,9%)
Эозинофилы	18 (53,1%)	12 (32,4%)
Циркулирующие иммунные комплексы (более 300 нм)	27 (73%)	16 (43,2%)
Нарушение соотношения $T_{хл}/T_{сп}$	31 (83%)	21 (56,7%)
Увеличение иммуноглобулина G (более 18,9 мг/мл)	23 (62%)	15 (40%)

Сравнительный анализ иммунных показателей крови у больных с микотической экземой на фоне онихомикоза (37 пациентов) до лечения и через 6 месяцев после лечения «Ламизилом» и у 15 больных, получавших традиционное лечение микотической экземы без использования системных антимикотиков представлен в табл. 3.

Клинический случай

Больной Н., 55 лет, обратился в октябре 2001 года в областной кожно-венерологический диспансер по поводу часто рецидивирующей микотической экземы (до 9 раз в год). Более 10 лет страдает онихомикозом ногтей стоп. Ранее неоднократно получал лечение по поводу микотической экземы традиционными методами (антигистаминные, гипосенсибилизирующие, энтеросорбенты и др.), при этом отмечалось кратковременное улучшение. При обследовании до лечения установлено: увеличение лейкотоксического индекса до 7,3 условных единиц, эозинофилия до 6%, нарушение соотношения T_{HL}/T_{SP} соответственно 14:2, увеличение уровня иммуноглобулина G до 21,6 мг/мл, снижение адгезивной способности фагоцитов до 12%.

Больному был назначен 3-месячный курс лечения «Ламизилом» по 250 мг в сутки с параллельной коррекцией иммунологической патологии. Через 5 месяцев отмечено восстановление ногтевых пластинок. После лечения онихомикоза частота рецидивов экзематозных реакций (в 2002—2003 гг.) снизилась до 1—2 раз в год. Отмечено улучшение иммунных показателей крови: снижение лейкотоксического индекса до 6,1 у. е., эозинофилии до 4%, стабилизация соотношения между T_{HL}/T_{SP} соответственно 3:1, уменьшение уровня иммуноглобулина G до 17,2 мг/мл, увеличение адгезивной способности фагоцитов до 44%.

Исходя из вышеприведенных данных, становится очевидным, что при элиминации возбудителя микоза из организма человека в ходе лечения тербинафином уменьшается аллергическая напряженность иммунной системы в целом, что подтверждается клинически исчезновением рецидивов грибковой экземы у 21 (56,7%) пациента в течение двух лет и у 9 (24,3%) — в течение трех. У 7 больных отмечено снижение частоты экзематозных реак-

ций в среднем в 2,7 раза, а продолжительность рецидивов сократилась до 6—7 дней.

Таким образом, чрезвычайно важно учитывать иммунные показатели крови на ранних стадиях грибкового процесса с целью своевременного назначения антимикотиков и предупреждения трансформации процесса в микотическую экзему. В качестве антифунгицидного средства при этом наиболее оправдано использовать «Ламизил».

Тербинафин («Ламизил») был синтезирован в 1983 г. в Швейцарии (Novartis). В Украине в качестве системного антимикотика используется с 1994 г. Препарат относится к принципиально новому классу синтетических противогрибковых препаратов алиламиновой группы [10]. По сравнению с другими антимикотиками тербинафин действует на самых ранних стадиях стерольного метаболизма цитоплазматической мембраны грибковых клеток — на уровне скваленового эпоксидазного цикла, подавляя фермент скваленаэпоксидазу. «Ламизил» действует на клетки грибов двояко — фунгистатически и в большей степени фунгицидно, в связи с чем saniрующий эффект достигается меньшей концентрацией препарата.

К неоспоримым преимуществам «Ламизила» относятся его высокая специфичность и избирательность действия именно на грибковые клетки, так как скваленовая эпоксидаза грибов в 10 000 раз чувствительнее к «Ламизилу», чем аналогичный фермент человека. Тербинафин не действует на синтез стероидогенных структур человека, так как не взаимодействует с ферментом 14 α -диметилазой. Из-за того, что скваленовая эпоксидаза не относится к энзимам цитохрома P450, «Ламизил» мало взаимодействует с медикаментами, метаболизирующимися этой энзимной системой. Поэтому препарат может назначаться пациентам, имеющим сопутствующую соматическую патологию и принимающим другие медикаменты. «Ламизил» хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, не требуя никаких условий приема.

Выраженная липофильность «Ламизила» обеспечивает накопление в тканях, богатых кератином и/или липидами: дерме, роговом слое кожи, волосяных фолликулах, ногтях и волосах. Через 2 недели от начала лечения концентрация «Ламизила» в

Таблица 3. Иммунные показатели крови больных микотической экземой с явлениями онихомикоза до и после лечения «Ламизилом»

Показатель	«Ламизил» (n = 37)		Контроль (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЛТИ (6—7)	7,3 ± 0,2	5,9 ± 0,2	7,4 ± 0,2	7,3 ± 0,2
IgM, мг/л	3,4 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,5 ± 0,1
IgG, мг/л	18,7 ± 0,5	15,8 ± 0,5	18,3 ± 0,5	17,4 ± 0,5
АСФ, 10 ⁹ /л	3,1 ± 0,01	4,3 ± 0,02	2,9 ± 0,01	3,1 ± 0,02
КН, 10 ⁹ /л	4,8 ± 0,2	6,1 ± 0,2	4,9 ± 0,2	5,3 ± 0,2

Примечание. Изменения до и после лечения достоверны ($P < 0,02$). ЛТИ — лейкотоксический индекс; АСФ — адгезивная способность фагоцитов; КН — количество нейтрофилов.

роговом слое значительно превышает терапевтические значения и длительно сохраняется на высоком уровне после прекращения приема.

Применение «Ламизила» в наших клиниках (около 300 больных за последние 10 лет) показало, что при назначении фунгицидного антимикотика в дозе 250 мг в сутки в течение 2 недель у 100% пациентов регрессировали микотические очаги на коже, через 6—8 недель у 92,6—94% больных излечивался онихомикоз кистей, а через 9—12 недель — онихомикоз стоп. Мы отметили также высокие терапевтические возможности «Ламизила» у больных трихомикозами.

При артропозной и зоофильной трихофитиях, инфильтративно-нагноительной микроспории при 4—8-недельных курсах лечения санация очагов наблюдалась у 90—93% больных. Повышение суточной дозы «Ламизила» на 50% [4] по сравнению с традиционной позволило достичь клинко-микологического излечения у 86% пациентов с микроспорией волосистой части головы против 77,8% при использовании традиционной схемы лечения.

«Ламизил» относится к щадящим противогрибковым препаратам системного действия. При длительной терапии в стандартном режиме по 250 мг в сутки побочные реакции и осложнения отмечаются в 5—10,4% случаев. Наиболее часто (у 4,9% больных) они представлены нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта в виде дискомфорта и болей в животе, тошноты, рвоты, диспепсии. Большинство этих симптомов имеют аллергический характер и значительно уменьшаются при назначении гипоаллергенной диеты.

Таким образом, высокая терапевтическая эффективность, особенно в отношении основных возбудителей микозов кожи, волос, ногтей, высокий профиль безопасности, высокий уровень адсорбции, превосходные фармакокинетические свойства, практическое отсутствие резистентности грибов к антимикотику, возможность использования вместе с другими лекарствами, удобный для пациента режим приема делают «Ламизил» препаратом первого выбора для лечения больных с дерматомикозами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кашкин П.Н. Дерматомикозы.— Л., Медгиз, 1970.— С. 226—227.
2. Коляденко В.Г., Глухенький Б.Т. Значення лікування мікотичних уражень шкіри і нігтів у системі оздоровчих заходів / Тези доп. 7-го з'їзду дерматологів України.— К., 1999.— С. 77.
3. Лефковитса И., Пернуса Б. Методы исследования в иммунологии.— М.: Мир, 1981.— 485 с.
4. Потекаев Н.С., Курдина М.И., Потекаев Н.Н. Ламизил при микроспории // Вестн. дерматол.— 1997.— № 5.— С. 69—71.
5. Романиук Ф.П. Респираторные микозы и микоаллер-

- гозы у детей // Проблемы медицинской микологии.— 2000.— Т. 2, № 2.— С. 34—38.
6. Руденко А.В. и др. Онихомикозы у жителей Украины: Эпидемиология, клиника, лечение.— К., 2001.— С. 26—28.
7. Соколова Е.И. Клиническая иммунология.— М.: Медицина, 1998.— 270 с.
8. Сурмашева О.В. Проблема микозов на современном этапе // Инфекционные болезни.— 1999.— № 3.— С. 70—72.
9. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П. Генетика иммунного ответа // Журн. теор. и клин. медицины.— 1999.— № 1.— С. 21—23.
10. Malcolm J.M.D., Lesley J.S., Karen L.G. Тербинафин (Ламизил). Лечение онихомикоза у взрослых. Обзор // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— N 4 (1).— P. 693—719.

ВПЛИВ МІКОТИЧНОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ОРГАНІЗМУ НА РОЗВИТОК ГРИБКОВОЇ ЕКЗЕМИ. АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТЕРБІНАФІНОМ («ЛАМІЗИЛОМ»)

М.М. Лебедюк, І.С. Фучижі, М.Е. Запольський, К.Г. Лобановський, В.І. Бойко

Наведено досвід застосування «Ламізилу» для лікування хворих з дерматомикозами. Висока терапевтична ефективність препарату щодо основних збудників мікозів шкіри, волосся, нігтів, відсутність резистентності грибів до «Ламізилу», можливість застосування препарату разом з іншими лікарськими засобами роблять «Ламізил» препаратом першого вибору для лікування цієї категорії хворих.

IMPACT OF FUNGAL SENSIBILISATION OF HOST'S ORGANISM ON FUNGAL ECZEMA DEVELOPMENT. ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT WITH TERBINAFINE (LAMISIL)

M.N. Lebediuk, I.S. Fuchizhi, M.E. Zapolsky, K.G. Lobanovsky, V.I. Boiko

Experience of Lamisil use in treatment of patients with dermatomycoses is described. Lamisil is considered to be the medicine of the 1st-line treatment for the above-mentioned patients because of it's high efficacy against main fungal pathogens causing skin, nail or hair mycosis, absence of fungal resistance and good ability to be used in combination with other medicines.