УДК 616-002.828:617.586

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МИКОЗОМ СТОП С ПРИМЕНЕНИЕМ ВОБЭНЗИМА®

Абидова З.М. (ведущий научный сотрудник), Икрамова Н.Д. (научный сотрудник)*

Республиканский Специализированный научно-практический медицинский Центр Дерматологии и Венерологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент

© Абидова З.М., Икрамова Н.Д., 2009

Исследовали состояние иммунной системы у больных микозом стоп в зависимости от клинической формы заболевания. При этом дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также снижение функции неспецифической защиты организма. Для восстановления выявленных нарушений в иммунной системе применение энзимного препарата Вобэнзим® оказывает более выраженный положительный эффект в восстановлении баланса в системе иммунитета, чем при традиционном лечении.

Ключевые слова: Вобэнзим®, иммунная система, микоз стоп, онихомикоз

IMMUNOCORRECTION THERAPY OF PATIENTS WITH FEET MYCOSIS BY APPLICATION OF WOBENZYM®

Abidova Z.M. (leading researcher), Ikramova N.D. (research worker)

© Abidova Z.M., Ikramova N.D., 2009

In research of immune system condition in the patients with feet mycoses depends from clinical forms of disease. In all clinical forms have been revealed disturbance of immune system — disbalance of cell and humoral parts, and decrease of function non-specific protection of the body. For restoration of revealed disturbance of immune system implementation Wobenzym® have more positive effect than the traditional treatment.

Key words: feet mycosis, immune system, onychomycosis, Wobenzyme®

* Контактное лицо: Икрамова Наргиза Джурабаевна
Тел.: (371- 2) — 214-50-98

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции являются одной из ведущих причин патологии кожи, и частота их продолжает возрастать. По современным данным, грибковыми заболеваниями кожи страдают 20–25% населения земного шара [1–4]. Климатические условия Узбекистана — одна из важных причин высокой заболеваемости населения микозами. Жаркий климат — постоянно действующий фактор, что является неблагоприятным экологическим фоном, способствующим высокому проценту заражаемости дерматомицетами.

В общей структуре заболеваемости микозами ведущие позиции занимают поверхностные микозы, а среди них — грибковые поражения стоп.

Известно, что у большинства больных микозами стоп значительно ослаблены неспецифические факторы естественной защиты: барьерная функция эпителия, выработка медиаторов воспаления — цитокинов, функциональная активность клеток крови, системы комплемента и др. Наряду с дефицитом факторов естественной защиты, имеет место также выраженная недостаточность клеточных и гуморальных факторов иммунитета [5,6].

В работе Абидовой З.М. [7] показано, что у больных микозами стоп иммунная реакция протекает на фоне снижения активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов и показателей неспецифической резистентности. Это, по мнению автора, создает условия для развития стойкой иммунологической недостаточности.

Однако ряд патогенетических аспектов микоза стоп остается неизученным, особенно — механизмы развития вторичной иммунологической недостаточности при различных клинических формах микоза стоп.

В этой связи цель нашего исследования — изучить некоторые показатели иммунного статуса у больных с различными клиническими формами микоза стоп и провести коррекцию выявленных нарушений препаратом Вобэнзим®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 55 больных с различными клиническими формами микоза стоп (44 мужчины и 11 женщин) в возрасте от 18 до 61 года. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет (10 мужчин и 8 женщин).

Возраст больных составил: от 18 до 30 лет — 15 (27,3%) человек, 31-40 лет — 6 (10,9%), 41-50 лет — 19 (34,5%), 51-60 лет — 11 (20,0%) и старше 60 лет — 4 (7,3%). Большинство пациентов из числа обследованных были в возрасте активной трудоспособности — 51 (92,7%).

Всем больным в обязательном порядке проводили микроскопическое и культуральное исследования на грибы. У всех пациентов диагноз микоза стоп подтверждали микроскопическим обнаружением гри-

бов в патологическом материале с очагов поражения (чешуйки кожи, покрышки пузырей). В посевах в 92% случаях был получен рост грибов *Trichophyton rubrum*, в 4% — *T. interdigitale* и в 4% — ассоциация дерматомицетов (*T. rubrum, T. interdigitale*) с *Candida albicans.*

По клиническим формам все больные были распределены следующим образом: 15 человек (27,3%) — со сквамозной формой микоза стоп, 15 (27,3%) — с интертригинозной, 11 (20,0%) — с дисгидротической и 14 (25,4%) — с онихомикозом.

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD-дифференцировочных и активационных. Маркеры иммунокомпетентных клеток определяли методом непрямого розеткообразования с использованием иммунореагента — эритроцитов человека 0 (I) группы Rh^-, нагруженных через 3% раствор хрома хлорида моноклональными антителами (производство ООО «Сорбент», Москва, РФ) специфичности: CD3 — для рецепторов Т-лимфоцитов, CD4 — для Т-хелперов/индукторов, CD8 — для Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, CD20 — для В-лимфоцитов, CD16 — для естественных киллеров [8].

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G определяли по Mancini G. et al. [9], фагоцитарную активность нейтрофилов крови — по Herscowitz H.B. et al. [10], количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови — по Digeon M. [11].

Результаты исследования обрабатывали с помощью методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента, по прикладной программе «Excel-Office-2003» на компьютере Pentium IV.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены результаты исследования иммунного статуса больных с микозом стоп. Так, у больных общей группы до начала лечения отмечали снижение относительного количества CD3-клеток в 1,2 раза, CD4-клеток — в 1,3 раза, тогда как количество CD20-клеток повышалось в 1,5 раза и CD16-клеток — в 1,6 раза по отношению к данным контрольной группы. Уровень CD8-клеток оставался в пределах нормы.

При исследовании концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных данной группы наблюдали достоверное снижение уровня IgA, IgM и IgG ($p<0,05$).

Наиболее выраженные изменения выявили при определении в сыворотке крови количества ЦИК. В данной группе отмечали более чем двукратное увеличение уровня ЦИК по сравнению с контрольной группой.

Известно, что определённую роль в борьбе с инфекционным агентом играют клетки неспецифической защиты организма. В этой связи представляет интерес изучение фагоцитарной активности нейтрофилов у больных микозом стоп.

При анализе результатов исследования показано, что если у здоровых лиц каждый отдельно взятый нейтрофил поглощает, в среднем, 7,02±0,39 фагоцитарных частиц (ФЧ), то у больных микозом стоп этот показатель был снижен и, в среднем, составил 5,39 ± 0,07. Наряду с этим, фагоцитарный индекс (ФИ) у больных с микозом стоп также был снижен в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. В целом, у больных микозом стоп наблюдали нарушение в иммунной системе, а также снижение функции неспецифической защитной системы организма.

При анализе иммунологических показателей у больных с различными клиническими формами микоза стоп выявили иммунную недостаточность, характерную для всех клинических форм заболевания.

Из таблицы 1 следует, что у всех пациентов во всех обследованных группах имело место достоверное снижение относительного количества CD3-клеток и CD4-клеток ($p<0,05$), поглотительной способности нейтрофилов и фагоцитарного индекса. Более выраженное снижение отмечали у больных дисгидротической формой микоза стоп и онихомикозом. Количество CD8-клеток во всех обследованных группах больных оставалось на уровне контрольных значений. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был низким независимо от формы болезни.

При всех клинических формах микоза стоп наблюдали достоверное увеличение относительного содержания CD20- и CD16-клеток, ЦИК ($p<0,05$), а концентрации IgA, IgM и IgG были снижены ($p<0,05$).

Из вышеизложенного следует, что при всех клинических формах микоза стоп имело место нарушение в работе иммунной системы, выражающееся дисбалансом клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также снижением функции неспецифической защиты организма. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе отмечали у больных дисгидротической формой микоза стоп и онихомикозом.

Исходя из того, что у больных микозом стоп выявили изменения в иммунной системе, мы попытались корригировать эти нарушения препаратом Вобэнзим® в комплексе с базисной терапией.

Вобэнзим® представляет собой комбинацию высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения с иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и вторично анальгезирующим действием. Иммуномодулирующие свойства энзимных препаратов, в частности Вобэнзима®, отмечены в работах некоторых авторов [12-13]. Вобэнзим® оказывает положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивает патологическое проявление аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма; осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной

активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует фагоцитарную активность клеток. Под воздействием этого препарата снижается количество циркулирующих иммунных комплексов и происходит выведение мембранных депозитов иммунных комплексов из тканей.

Поскольку все вышеуказанные показания Вобэнзима® необходимы для устранения патологических процессов и восстановления выявленных нарушений в иммунной системе при микозе стоп, мы сочли целесообразным применение препарата при лечении данной патологии.

Вобэнзим® назначали по 5 таблеток per os 3 раза в день в течение 15-20 дней. На 40-ой день лечения больным микозом стоп повторно исследовали иммунный статус для выявления эффективности проводимой терапии на показатели системы иммунитета.

Для сопоставления полученных данных больные были разделены на две группы: первая — 24 пациента, получавших традиционное лечение (группа сравнения), включавшее назначение противогрибковых препаратов (из ряда тербинафина или итраконазола), антигистаминных и десенсибилизирующих средств, биогенных стимуляторов и местно — анилиновых красителей, антимикотических мазей и кремов; вторая группа — 31 пациент, (основная группа), которым на фоне традиционной терапии для восстановления нарушений в иммунной системе и неспецифической защиты организма назначали Вобэнзим®.

Критериями клинической эффективности лечения микозов стоп явились: исчезновение воспалительных явлений, шелушения, зуда, сроки элиминации грибов с очагов поражения.

У больных микозом стоп во всех клинических формах после традиционной терапии отмечали увеличение относительного количества CD3-клеток и CD4-клеток, но только при интертригинозной форме заболевания, а у больных онихомикозом уровень CD4-клеток был достоверно выше, чем до лечения ($p<0,05$) (табл.2). Содержание CD8-клеток особо не изменялось. Количество CD20-клеток у больных онихомикозом достоверно увеличилось, а в остальных группах была тенденция к снижению. Содержание CD16-клеток во всех группах имело тенденцию к повышению. В сыворотке крови концентрация IgA была достоверна повышена у больных интертригинозной формой микоза стоп и онихомикозом, IgM — у больных интертригинозной формой и IgG — у больных дисгидротической формой заболевания, а в остальных группах обследованных больных изученные иммуноглобулины на фоне традиционной терапии были склонны к возрастанию. Содержание ЦИК во всех группах достоверно снижалось по сравнению с данными до лечения ($p<0,05$). Применительно к фагоцитарной активности нейтрофилов после традиционного метода лечения во всех клинических формах микоза стоп также отмечали положительные сдвиги. Однако следует отметить, что после данного метода лечения показатели иммунитета не доходили до уровня контроля.

Из вышеизложенных данных следует, что на фоне традиционной терапии у больных микозом стоп со стороны иммунной системы и неспецифической защиты организма имеют место некоторые положительные сдвиги в сторону восстановления, однако выявленный дисбаланс в иммунной системе сохраняется.

При использовании разработанного нами комплексного метода лечения больных микозом стоп, по сравнению с традиционной терапией, в иммунной системе больных отмечали более выраженные сдвиги в сторону ее нормализации.

После окончания комплексного лечения у больных данных групп наблюдали достоверное повышение количества CD3-клеток, CD4-клеток и снижение содержания CD20-клеток, CD16-клеток и ЦИК по сравнению с показателями до лечения ($p<0,05$). Наиболее выраженные положительные сдвиги выявили у больных сквамозной формой микоза стоп.

При данном методе лечения у больных сквамозной формой заболевания и онихомикозом в сыворотке крови концентрация IgA достоверно увеличилась ($p<0,05$), а у больных интертригинозной и дисгидротической формой — была склонна к повышению. Уровень IgM у больных сквамозной и интертригинозной формой был достоверно выше чем до лечения, а у больных дисгидротической формой и онихомикозом — склонен к увеличению. Содержание IgG у больных сквамозной и интертригинозной формами микоза стоп и онихомикозом после лечения достоверно повысилось ($p<0,05$), а у больных дисгидротической формой было с тенденцией к увеличению по сравнению с показателями до лечения.

На фоне проведенного лечения в обследованных группах наблюдали усиление поглотительной способности нейтрофилов и достоверное увеличение фагоцитарного индекса по сравнению с показателями при поступлении ($p<0,05$). Отметим, что при данном методе лечения у больных сквамозной формой микоза стоп некоторые показатели иммунитета после лечения полностью восстанавливаются.

Таким образом, разработанный комплексный метод лечения больных микозом стоп во всех клинических формах заболевания оказывает более выраженный положительный эффект в восстановлении иммунной системы, чем при традиционном лечении. Это свидетельствует о целесообразности применения Вобэнзима® в комплексной терапии больных микозом стоп, у которых имеются нарушения в иммунной системе.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у больных различными клиническими формами микоза стоп (M±m)

Показатели иммунитета	Контрольная группа, n=18	Больные микозом стоп, n=55	Клинические формы микоза стоп			
			Сквамозная, n=15	Интертригинозная, n=15	Дисгидротическая, n=11	Онихомикоз, n=14
CD3, %	58,39 ± 0,81	47,49 ± 0,61*	52,20 ± 0,57*	49,40 ± 0,48*	44,64 ± 0,88*	42,64 ± 0,74*
CD20, %	16,61 ± 0,39	24,82 ± 0,74*	19,13 ± 0,43*	21,47 ± 0,62*	29,36 ± 0,70*	30,93 ± 0,61*
CD4, %	38,55 ± 0,36	30,38 ± 0,42*	33,93 ± 0,54*	29,93 ± 0,56*	28,18 ± 0,71*	28,78 ± 0,62*
CD8, %	18,72 ± 0,44	18,98 ± 0,23	18,20 ± 0,47	19,00 ± 0,46	19,36 ± 0,51	19,50 ± 0,39
ИРИ	2,07 ± 0,05	1,60 ± 0,03*	1,88 ± 0,06*	1,56 ± 0,05*	1,45 ± 0,04*	1,48 ± 0,05*
CD16, %	9,39 ± 0,46	15,56 ± 0,38*	12,80 ± 0,39*	15,20 ± 0,54*	17,27 ± 0,67*	17,57 ± 0,63*
ФЧ	7,02 ± 0,39	5,39 ± 0,07*	6,03 ± 0,08*	5,54 ± 0,07*	4,99 ± 0,08*	4,84 ± 0,08*
ФИ, %	63,94 ± 0,67	49,45 ± 0,55*	53,40 ± 0,72*	50,80 ± 0,51*	48,00 ± 0,77*	44,93 ± 0,77*
IgA, г/л	2,35 ± 0,05	1,08 ± 0,04*	1,23 ± 0,09*	1,01 ± 0,09*	1,13 ± 0,10*	0,94 ± 0,06*
IgM, г/л	1,42 ± 0,06	1,05 ± 0,04*	1,05 ± 0,08*	0,85 ± 0,04*	1,31 ± 0,07*	1,06 ± 0,12*
IgG, г/л	12,12 ± 0,30	8,24 ± 0,20*	9,08 ± 0,25*	8,27 ± 0,24*	7,80 ± 0,65*	7,64 ± 0,37*
ЦИК, у.е.	14,05 ± 0,50	29,31 ± 0,99*	21,27 ± 0,70*	26,13 ± 0,83*	35,00 ± 1,36*	36,86 ± 1,09*

Примечание: * — достоверность данных по отношению к контролю (p<0.05)

Таблица 2

Влияние проводимой терапии на иммунный статус у больных различными клиническими формами микоза стоп (M±m)

Показатели иммунитета	Клинические формы микоза стоп							
	Сквамозная		Интертригинозная		Дисгидротическая		Онихомикоз	
	Традиционная терапия, n=6	Комплексная терапия, n=9	Традиционная терапия, n=7	Комплексная терапия, n=8	Традиционная терапия, n=5	Комплексная терапия, n=6	Традиционная терапия, n=6	Комплексная терапия, n=8
CD3, %	52,17±0,94	52,22±0,76	49,57±0,72	49,25±0,67	45,00±1,30	44,33±1,28	42,17±1,14	43,00±1,03
	54,50±0,76	56,55±0,67*	52,00±0,53*	54,37±0,56*	48,60±0,87	51,00±0,97*	46,17±0,94*	50,75±0,65*
CD20, %	18,83±0,70	19,33±0,58	21,28±0,97	21,62±0,84	29,60±1,08	29,17±1,01	31,00±0,97	30,87±0,83
	17,67±0,71	15,44±0,47*	19,00±0,62	17,25±0,65*	26,20±0,86	21,67±1,05*	26,50±0,85*	23,37±1,05*
CD4, %	33,83±0,91	34,00±0,71	29,43±0,78	30,37±0,80	28,20±1,20	28,17±0,94	29,17±0,94	28,50±0,87
	35,67±0,67	37,89±0,65*	32,00±0,75*	34,87±0,67*	31,00±0,89	33,00±0,58*	31,83±0,87	33,75±0,59*
CD8, %	17,50±0,76	18,67±0,58	19,00±0,62	19,00±0,71	19,20±0,86	19,50±0,67	19,17±0,48	19,75±0,59
	17,67±0,42	17,33±0,47	17,86±0,34	17,62±0,37	18,60±0,68	18,50±0,56	18,00±0,36	18,25±0,36
ИРИ	1,93±0,09	1,84±0,08	1,50±0,08	1,61±0,07	1,44±0,02	1,47±0,08	1,52±0,09	1,45±0,06
	2,02±0,05	2,20±0,08*	1,78±0,04*	1,97±0,06*	1,68±0,04*	1,78±0,08*	1,78±0,08	1,84±0,04*
CD16, %	12,67±0,67	12,89±0,51	14,86±0,86	15,50±0,73	17,20±1,16	17,33±0,88	17,50±0,99	17,62±0,88
	11,00±0,36	9,89±0,45*	12,86±0,67	12,12±0,64*	14,80±0,97	13,50±0,76*	15,00±0,73	13,87±0,64*
ФЧ	6,00±0,12	6,05±0,10	5,47±0,11	5,60±0,10	4,96±0,13	5,02±0,12	4,82±0,13	4,86±0,12
	6,27±0,12	7,04±0,13*	5,88±0,07*	6,31±0,15*	5,42±0,14	6,07±0,14*	5,35±0,09*	6,12±0,13*
ФИ, %	53,67±1,14	53,22±0,98	50,86±0,74	50,75±0,75	48,20±1,24	47,83±1,08	45,17±1,25	44,75±1,05
	56,33±0,88	59,89±1,11*	53,43±0,68*	55,75±0,67*	51,60±0,75	53,67±0,76*	49,33±0,88*	52,37±0,68*
IgA, г/л	1,08±0,11	1,33±0,12	0,90±0,06	1,10±0,17	1,07±0,08	1,17±0,17	0,99±0,07	0,90±0,10
	1,35±0,09	2,10±0,07*	1,12±0,06*	1,59±0,14	1,29±0,07	1,64±0,16	1,22±0,06*	1,33±0,10*
IgM, г/л	0,95±0,09	1,11±0,12	0,85±0,05	0,86±0,07	1,33±0,07	1,29±0,12	1,09±0,17	1,03±0,17
	1,18±0,06	1,47±0,05*	1,12±0,04*	1,25±0,07*	1,43±0,07	1,51±0,06	1,24±0,11	1,35±0,10
IgG, г/л	8,91±0,34	9,19±0,36	8,36±0,35	8,19±0,35	8,50±0,19	9,28±0,91	8,13±0,64	7,28±0,42
	9,87±0,35	11,74±0,40*	9,27±0,35	9,79±0,28*	9,34±0,24*	10,60±0,59	9,10±0,59	9,50±0,32*
ЦИК, у.е.	21,00±0,97	21,44±1,01	25,14±1,14	27,00±1,16	33,80±1,65	36,00±2,13	36,83±1,74	36,87±1,50
	17,17±0,70*	15,22±0,97*	19,86±0,91*	18,50±0,87*	27,80±1,16*	21,83±1,05*	30,17±1,25*	23,62±1,00*

Примечание: в числителе — данные до лечения; в знаменатели — данные после лечения; * — достоверность данных по отношению к показателям до лечения (p<0,05)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н.* Руководство по практической микологии. — М., 2001. –144 с.
2. *Бойко С.Ю.* Опыт применения препарата Экзифин в комплексном лечении микозов стоп //Здоровье Украины. — 2002. — №10-11.
3. *Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Сергеев А.Ю.* Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. //Вест. дерматологии и венерологии. — 2002. — №3. — С. 31-35.
4. *Васенова В.Ю.Сергеев Ю.В., Бутов Ю.С.* Некоторые аспекты эпидемиологии онихомикозов. Материалы II Всероссийского Конгресса по медицинской микологии. — М., 2004. — T.IV. — С. 23-24.
5. *Свирщевская Е.В., Карпенкова С.В., Матушевская Е.В. и др.* Иммунный статус у больных рубромикозом ногтей // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2008. — №2. –С. 43-48.
6. *Васенова В.Ю., Пичугин А.В., Бутов Ю.С., Атауллаханов Р.И.* Влияние комплексной терапии онихомикоза на клинико-иммунологические параметры //Российский журнал кожн. и вен. болезней. –2008. — №2. — С. 48-51.
7. *Абидова З.М.* Микозы стоп в аридном регионе: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. … докт. мед. наук. — Ташкент, 2007. — 37 с.
8. *Залялиева М.В.* Методы оценки субпопуляций лимфоцитов периферической крови у человека. Метод. рекомендации. — Ташкент, 2004. –15 с.
9. *Mancini I., Carbonara A.O., Aeromans J.F.* Immunochemical guarantiration of antigen by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. — 1965. — №2. — P. 235-248.
10. *Herscowitz H.B., Holden H.T., Bellanti J.A. et all.* Manual of macrophage methodology. Collection, characterization and function //Immunol. Ser. 13, Marcel Dekker, New York and Basel. –1981. — P. 215-224.
11. *Digeon M., Zaver M., Riza I., Bach I.F.* Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays whit polyethylene glycol //J. Immunol. Metods. — 1977.–Vol.16.–P.165-183.
12. *Касенова Э.Н.* Совершенствование терапии микозов стоп системными энземопрепаратами: Автореф. дис. … канд. мед. Наук. — Алматы, 2003. –19 с.
13. *Смирнова Н.С.* Новые аспекты терапевтического действия системной энзимотерапии //«Новые аспекты системной энзимотерапии». Мат-лы научно-практ. конф-ции. — М., –1999. –С.29-35.

Поступила в редакцию журнала 15.10.09
Рецензент: Н.В.Шабашова