

І.А. Іваніщева

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Імунотерапевтичні аспекти мікозів стоп: стан проблеми та подальші шляхи її розв'язання

У статті описано сучасні погляди на роль імунологічних механізмів у розвитку мікозів стоп.

Сучасні підходи щодо ролі імунологічних механізмів у розвитку мікозів стоп потребують поглибленого вивчення стану місцевого імунітету та його можливого впливу на подальший клінічний перебіг захворювання. На підставі результатів показників стану місцевого імунітету можна зробити висновок про наявність чи відсутність тісного взаємозв'язку між місцевим імунітетом і окремими ланками загального імунітету. Крім того, подальше дослідження деяких імунологічних механізмів дає змогу вдосконалити підходи до терапії хворих на мікози стоп та вивчити доцільність поєднання імунотропної та місцевої терапії.

Важливою складовою терапії хворих на мікози стоп є включення імунотропних препаратів до схем комплексного лікування. Призначаючи імунотропні препарати, слід віддавати перевагу препаратам, ефективність і безпеку яких доведено з позиції доказової медицини.

### Ключові слова

Мікози стоп, місцевий імунітет, загальний імунітет, імунотропні препарати.

### Сучасні погляди на етіологію і патогенез мікозів стоп

Актуальність вивчення мікозів стоп зумовлена їх значним поширенням, діагностичними труднощами, поліетіологічністю, нез'ясованістю багатьох патогенетичних механізмів, поліморфізмом клінічних виявів, хронічним рецидивуючим перебігом, розвитком ускладнень і частою резистентністю до терапії [2].

Слід зазначити, що вплив грибкової інфекції на організм не обмежений лише косметичними дефектами шкіри, її придатків і неприємними суб'єктивними відчуттями. Грибкова інфекція може ініціювати виразні імунологічні та алергійні реакції. Мікози стоп у кілька разів підвищують ризик розвитку сенсibilізаційних і бактеріальних ускладнень, гіперкератотичних і папіломатозних змін шкіри, лімфостазу [14, 50].

Домінуючу роль у патогенезі та особливостях клінічного перебігу мікозів стоп відіграють як специфічні, так і неспецифічні механізми резистентності макроорганізму. Провідною ланкою захисту вважають клітинно-опосередковані імунологічні реакції. Крім того, у відповіді макроор-

ганізму беруть участь імуноглобулінозалежні чинники та фагоцитоз гіфів грибів поліморфно-ядерними лейкоцитами. До неспецифічних факторів резистентності належать також здатність до регенерації епідермісу та швидкість росту нігтьових пластин. Імунологічні реакції, що розвиваються у відповідь на хронічний запальний процес при мікозах стоп, виступають передумовою для формування сенсibilізації до збудників і призводять до появи елементів висипки поза межами грибкових вогнищ ураження. Ці ефлоресценції носять здебільшого поширені і поліморфний характер. Вони можуть буди представлені еритематозно-сквамозними, везикульозними, скарлатино- та уртикоподібними, псоріазіформними елементами висипки. Оскільки грибів у них немає, такі вияви ідентифікуються як токсико-алергійні ознаки мікозів стоп [13, 14]. Нерідко збудники фунгальної інфекції стоп можуть індукувати мікогенну сенсibilізацію з формуванням нового патологічного процесу: екземи, нейродерміту, бронхіальної астми, вазомоторного риніту та призводити до вторинного імунодефіциту [24, 29]. Тому цілком обґрунтованим є застосування при мікозах стоп імунотропних

засобів. Однак розгалуженість імунологічних механізмів розвитку патологічного процесу ускладнює пошук раціонального шляху терапевтичної корекції та призводить до численних випадків недосягнення бажаної ефективності терапії [35, 44].

Імунологічні механізми розвитку мікозів стоп вивчено недостатньо. Зокрема, немає досліджень щодо визначення ролі місцевого імунітету в патогенезі грибової інфекції, не окреслено доцільності вивчення його окремих ланок, бракує даних про їх інформативність, не встановлено взаємозв'язку між загальним і місцевим імунітетом. Відкритим лишається питання вибору засобів корекції локальних імунологічних змін.

Тому чільне місце у розвитку мікозів стоп відведено саме вивченню імунологічних механізмів [8]. Адже ця патологія супроводжується запальною реакцією за участю імунокомпетентних клітин. При маніфестній інфекції у таких пацієнтів розвивається гіперчутливість негайного типу (з домінуванням Т-хелперів) без гіперчутливості сповільненого типу та послаблення лімфоцитарної відповіді на дерматофітні антигени (зі збереженими реакціями на неспецифічні мітогени та інші антигени). Вважається, що мананові компоненти клітинної стінки збудників мають імуномодулювальні властивості та пригнічують функціональну активність лімфоцитів. *Trichophyton rubrum* відрізняється меншою, ніж у *Trichophyton mentagrophytes*, агресивністю стосовно кератину та рогового шару епідермісу, але він значно частіше викликає мікоз стоп. Це пояснюється меншою імуногенністю *T. rubrum*, завдяки якій грибок виживає як на поверхні шкіри, так і інтраепітеліально [10].

Однак слід визнати, що дослідження, присвячені вивченню стану імунної системи у хворих на мікози стоп, носять розрізнений характер, а результати бувають доволі суперечливими. Так, дані про зменшення вмісту CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у пацієнтів з інтертригінозною та дисгідротичною формами інфекції [16] чергуються з твердженням про зростання рівня цих клітин [30].

Встановлено, що збільшення тривалості захворювання призводить до сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів *T. rubrum* і пригнічення рецепторної здатності моноцитів та нейтрофілів до С5-компонента комплементу. Але водночас у пацієнтів реєструється інтенсифікація киснево-залежних механізмів бактерицидності цих клітин [16].

При мікозах стоп реєструється пригнічення кількості CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, хелперно-супресорного співвідношення, що поєднується зі зростанням вмісту CD16<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup>-клітин [30].

Дослідження цитокинового спектра виявили в таких пацієнтів зменшення рівнів інтерлейкіну (IL) 2 і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) при збільшенні IL-4 [35, 44].

Однак слід зауважити, що дані, отримані під час вивчення імунологічних механізмів розвитку мікозів стоп, нерідко мають певні недоліки. Зокрема, не враховується, що кожна з таких субпопуляцій Т-лімфоцитів, як CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>, складається з клонів із хелперною, супресорною та цитотоксичною активністю. Водночас на основі визначення кількісного співвідношення між CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитами обчислюється регуляторний індекс, що використовується як критерій оцінки імунологічних змін. Однак залишається нез'ясованим рівень регуляції, який він відображає [1].

Встановлено, що імунологічні зміни при дерматофітній інфекції стоп носять переважно місцевий характер [10]. Це цілком узгоджується з концепцією домінуючого значення рівнів sIgA та М, IgA як критеріїв оцінки стану імунологічних механізмів розвитку інфекційної та запально-алергійної патології епітелію [18].

sIgA представлений димером, що складається з двох молекул IgA, j-ланцюга, який їх з'єднує, та поліпептиду (секреторного компонента). Останній закриває Fc-кінцеві ділянки димера, що різко підвищує резистентність sIgA до несприятливих чинників. Доволі цікавими є синтез і функціонування sIgA. Секреторний компонент утворюється в епітеліальних клітинах і виходить на їх поверхню, де заявляє про свою присутність як рецептора. IgA, виходячи з кровообігу через капілярні петлі та проникаючи крізь епітеліальний шар, з'єднується із секреторним компонентом. Утворений sIgA залишається на поверхні епітеліальної клітини і виконує свою основну ефекторну функцію, що полягає в агрегації мікроорганізмів та подальшій їх сорбції з одночасним пригніченням розмноження. У процесі відшарування епітелію ці агрегати мікроорганізмів видаляються. Водночас до власної мікрофлори зберігається толерантність, вона розмножується, оскільки антитіла до неї не утворюються [15].

Важливою особливістю sIgA визнається його здатність зв'язувати антигенні детермінанти, не фіксуючи компонент. Тобто елімінація патологічного матеріалу відбувається без явищ тканинної альтерації, що стає наслідком дії протеолітичних ферментів, які входять до складу комплементу. Крім того, одночасно з прямим розпізнаванням антигенних детермінант sIgA може взаємодіяти і з клітинами, що експресують рецептор до Fc-фрагмента зазначеного IgA. Цей чинник має неабияке значення для трансцелюлярного тран-

спорту IgA та регуляції імунної відповіді. За допомогою цього механізму sIgA здатні посилювати активність фагоцитуючих клітин, контролювати антитілозалежну цитотоксичність епітеліальних лімфоцитів, впливати на рівень цитолітичного потенціалу Cd8<sup>+</sup>-елементів [18].

Доведено, що підвищення рівнів колонізації мікроорганізмів і їх ензимної активності може викликати розщеплення структури sIgA на окремі фрагменти, які не здатні викликати аглютинацію інфекційних агентів [19]. Висловлюється припущення, що це MIgA. Адже при загостренні хронічних запальних процесів у секретах значно зростає вміст MIgA за зменшення рівня sIgA. Зазначається, що антимікробна активність секреторної форми у кілька десятків разів перевищує ефективність мономерної [49].

Серед інших складових, що формують місцевий імунітет і створюють уявлення про його стан, привертають увагу IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$  і циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Це пояснюється їх широким спектром дії. Так, IL-1 $\beta$  безпосередньо бере участь у презентації антигену в епідермісі. Також він стимулює Т-хелпери до продукції ними IL-2 та, відповідно, Т-клітинної проліферації. Більшість імуноотропних засобів реалізують свій вплив через нього. Характерними властивостями IL-1 $\beta$  виступають проліферація В-лімфоцитів, посилення макрофагального фагоцитозу, хемотаксису, цитотоксичності, індукція вивільнення гістаміну з базофілів і тучних клітин [48].

IL-10 є одним з найважливіших регуляторних цитокінів, що визначають спрямованість алергійної відповіді, яка нерідко розвивається при мікозах стоп. Під його впливом пригнічується клітинна ланка імунітету, що регулюється Th1-клітинами і стимулюється гуморальна Th2-відповідь. Тому IL-10 визначається плейотропним цитокіном, що має як імуносупресивні, так і імуностимулювальні ефекти на різні типи клітин. Він продукується CD4<sup>+</sup> Т-клітинними клонами, головним чином Th2-підтипом. Мають здатність продукувати IL-10 також цитостатичні Т-клітини, активовані моноцити та тканинні базофіли. Протизапальні ефекти IL-10 проявляються пригніченням функціональних можливостей Th1-клітин, натуральних кілерів, моноцитів, супресією продукції багатьох прозапальних цитокінів. Він також посилює проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів [51].

TNF- $\alpha$  визнається цитокіном з виразною прозапальною активністю, що безпосередньо бере участь у розвитку хронічних захворювань, до яких належать і мікози стоп [38]. Вміст TNF- $\alpha$  може використовуватися для прогнозування перебігу інфекційних процесів і терапевтичного моніторин-

гу імунопатологічних станів [11]. З огляду на значну активність циркулюючий TNF- $\alpha$  блокований багаторазовим надлишком розчинних форм рецепторів, що, зв'язуючи його, стабілізують біоактивну форму факіора та захищають від дії протеаз і автодеградації. Цей цитокін виробляють головним чином моноцити та макрофаги [36].

Окрім зв'язування з рецепторами, TNF- $\alpha$  володіє прямою цитотоксичною дією на окремі мікроорганізми. Цей феномен зщеплення зі структурними компонентами їх оболонок опосередковується доволі специфічним, цілком незалежним від рецепторзв'язувальної ділянки лектинподібним сайтом молекули цитокіну. Літична дія TNF- $\alpha$  на культури мікроорганізмів не блокується розчинними формами його рецепторів, але пригнічується пептидами інфекційних агентів, що мають діацетилхітобіозу.

І навпаки, цитотоксичність TNF- $\alpha$  щодо клітин фібросаркоми не залежить від вуглеводного компонента мікроорганізмів, але підпадає під повне рецепторне пригнічення. Іншою рисою, що зближує цитокін з окремими токсинами, є здатність вбудовуватися і проникати через клітинні мембрани інфекційних агентів при певних значеннях рН. Так, доведено пряму літичну дію на ліпосоми в цих умовах саме TNF- $\alpha$ , а не INF- $\gamma$ . Але слід зазначити, що пошкодження органел виявляється лише при високих концентраціях цитокіну. Його фізіологічний рівень викликає стабілізацію мембран за рахунок проникнення у ліпідний бішар [37].

Загальноновизнано, що необхідною складовою оцінки стану В-системи імунітету виступає визначення рівнів базових класів Ig: М і G. Регулювальний (як пригнічувальний, так і стимулювальний) вплив на клітинну та гуморальну ланки природної резистентності притаманний ЦІК. Вважається, що їх тривала циркуляція та фіксація у тканинах може призводити до органної патології [6].

Нез'ясованим залишається діагностичне та прогностичне значення ЦІК. Вони беруть активну участь у всіх механізмах клітинного і гуморального імунного пошкодження, а їх якісний склад суттєво впливає на вияви патологічного процесу. Агресивні властивості ЦІК визначаються сукупністю фізико-хімічних параметрів, насамперед розмірами, складовими, концентрацією, здатністю фіксувати комплемент і швидкість елімінації з організму. Високомолекулярні ЦІК швидко виводяться та порівняно малопатогенні. Низькомолекулярні ЦІК повільно ерадикуються, можуть відкладатися субендотеліально та нездатні активувати систему комплементу. ЦІК середнього розміру мають значний комплемент-

зв'язувальний потенціал і є найбільш патогенними. Склад Ig впливає на їх розміри, патофізіологічні та імунологічні властивості, кліренс [20].

Отже, наведені дані свідчать про розгалуженість імунологічних механізмів розвитку мікозів стоп. Але відсутні дослідження щодо ролі місцевого імунітету у їх патогенезі. Поза увагою залишається вивчення сироваткових IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ , Ig і ЦІК. Невизначеним залишається взаємозв'язок між ними та складовими місцевого імунітету. Не проаналізовано залежності імунологічних змін від клінічного перебігу патологічного процесу. Це створює певні труднощі під час вибору терапевтичної тактики.

### Системна та місцева терапія різних клінічних форм мікозів стоп

Поліетиологічність, розгалуженість механізмів розвитку, поліморфізм клінічних виявів, хронічно-рецидивний перебіг перешкоджають розробленню уніфікованих підходів до лікування хворих на мікози стоп.

Системні протигрибкові препарати високо-ефективні, проте мають низку протипоказань до застосування: печінкова та ниркова недостатність, захворювання крові, онкологічна патологія, метаболічні хвороби, судинні розлади кінцівок. Але навіть за умови відсутності супутньої соматичної патології їх прийом нерідко призводить до розвитку таких побічних ефектів як реактивні гепатити, порушення травлення, алергійні реакції, гіпокаліємія, набряки [9, 25]. Тому особлива увага приділяється імунотропній терапії та зовнішньому лікуванню [7, 12, 42, 45]. Є поодинокі повідомлення [28, 31] про досить успішне застосування аміксину, тіотриазоліну, екстракту алое, ФіБС, циклоферону, протефлазиду. Крім того, не досліджено їхнього впливу на місцевий імунітет. Перспективним є застосування «Рибомунілу». Цей препарат поєднує властивості пероральної вакцини та неспецифічного імуномодулятора. До складу «Рибомунілу» входять мікробні рибосомальні фракції. Під дією препарату активуються як чинники неспецифічної резистентності, так і специфічний протиінфекційний імунітет, зокрема синтез секреторних Ig. Стимуляція за допомогою «Рибомунілу», насамперед механізмів локального захисту, запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу. Препарат активує дендритні клітини та регулює продукцію цитокінів. Стимулюючи натуральні кілери, він індукує продукцію інтерферону [39, 40, 41, 52]. Однак дані стосовно застосування «Рибомунілу» в дерматологічній практиці носять епізодичний характер. Зокрема, описано високу ефективність

препарату у дітей із хронічною стрептодермією. Наголошується, що препарат має добру переносність. Побічні ефекти спостерігаються лише в поодиноких випадках у вигляді короткочасного підвищення температури тіла та нудоти, що носять транзиторний характер і не потребують змін або доповнень до терапії. «Рибомунілу» має мінімальну небажану дію, схожу з плацебо.

Невід'ємною складовою терапії хворих на мікози стоп є місцеве лікування, що можна застосовувати як монотерапію, наприклад, при грибковій інфекції без ураження нігтьових пластин, або поєднувати з системними антимікотиками при оніхомікозах. Топічні засоби рідко супроводжуються розвитком побічних ефектів, не мають обмежень, пов'язаних із супутньою соматичною патологією, віком пацієнтів, можливим розвитком реакції взаємодії при одночасному прийомі інших лікарських препаратів [3].

Критеріями вибору оптимального протигрибкового засобу зовнішньої дії є: широкий спектр антимікотичної, бажано фунгіцидної, активності діючої речовини, наявність додаткових антибактеріального та протизапального ефектів і кількох лікарських форм, відсутність формування стійких штамів мікроорганізмів та імуносупресивних властивостей, безпечність (низька вірогідність виникнення загальних і місцевих побічних реакцій), мінімальна кратність застосування та відносно короткий термін використання [21, 53].

Діючі субстанції топічних препаратів належать до різних хімічних класів і поколінь, випускаються під різними комерційними назвами. Відрізняються протигрибкові місцеві засоби й за кратністю застосування. Більшість азолів (міконазол, клотримазол, кетоконазол) потрібно використовувати кілька разів на добу, а тривалість терапії має становити 3–4 тижні, що створює додаткові незручності пацієнтам, оскільки порушується графік призначень та знижується ефективність лікування [4, 26]. Аліламіни також не завжди володіють бажаною терапевтичною активністю [23, 34, 47]. Тому основна увага приділяється розширенню діапазону засобів місцевого лікування. І в цьому аспекті привабливими виглядають похідні карбамінової кислоти.

Карбомати за типом і спектром дії подібні до аліламінів. Вони порушують біосинтез стеролів, особливо ергостеролу, внаслідок пригнічення активності сквален-2,3-еоксидази, що призводить до фунгіцидного і фунгістатичного ефектів. З препарату цього ряду перспективним є застосування теобон-дитіомікоциду [22, 27]. Цей антимікотик містить 99,5 % діючої речовини — N-(1,1-диоксотіолан-3-іл)дитіокарбонату калію. Випускається у вигляді 5 % мазі в тубах по 15 г та

порошку у флаконах по 3 г для приготування 3 % розчину для зовнішнього застосування.

Препарат успішно пройшов доклінічні дослідження за загально визнаними стандартами [32]. Так, встановлено, що місцеве нанесення теобондитіомікоциду на шкіру білим щурам, морським свинкам і кролям у вигляді 30 % розчину та 5 % мазі не має токсичного ефекту. Доведено, що препарат не має місцевих подразливих, алергізуючих, канцерогенних, мутагенних, тератогенних, ембріотоксичних, гонадотоксичних властивостей.

Дослідження кумулятивності, проведене шляхом внутрішньо-шлункового введення та нашкірного застосування теобондитіомікоциду щурам, не виявило ознак інтоксикації. Також не змінювалися значення інтегральних показників стану організму (склад периферичної крові, активності АЛТ і АСТ, лужної фосфатази, холінестерази, вміст загального білка холестерину в сироватці крові, білка в сечі, хлоридів та інших параметрів). Експериментальні дослідження не виявили негативного впливу препарату на імунітетні органи та клітини. Алергенних властивостей теобондитіомікоциду не підтвердили імунітологічні тести після внутрішньо- та нашкірної сенсibiliзації. Доведено, що в терапевтичних дозах препарат не впливає на серцево-судинну, дихальну та нервову системи. Патоморфологічні дослідження не виявили порушень функцій внутрішніх органів.

Теобондитіомікоцид володіє широким спектром як антифунгальної, так і антибактеріальної дії. Зокрема, до нього чутливі: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* (Var. *Interdigitale*), *M. canis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. faecalis*, *Bacillus cerens*, *Escherihia coli*, *Shigella sonnei*, *Schigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*.

Клінічні дослідження продемонстрували більшу ефективність теобондитіомікоциду порівняно з референтними препаратами. Критеріями слугували чотири ступені оцінки: перший — повне клінічне та мікологічне одужання; другий — мікологічне одужання (немає міцелію грибів у полі зору під час мікроскопії або негативні результати культурального дослідження) за умови деяких залишкових клінічних симптомів або ознак; третій — поліпшення (зменшення кількості міцелію грибів у полі зору під час мікроскопії за умови незначного клінічного поліпшення стану); четвертий — немає ефекту [17].

Призначали теобондитіомікоцид у вигляді примочок із 3 % водним розчином, приготованим

*extempore*, або 5 % мазі. Встановлено, що ефективність його застосування в середньому на 18–20 % вища порівняно з тербінафіном при «добрій» або «дуже добрій» переносності [33].

Теобондитіомікоцид також добре переносять пацієнти [17]. Лише 2 із 50 хворих скаржилися на незначний свербіж і відчуття стягування шкіри, що розцінювалося як ознаки гіперчутливості. Цей антимікотик як у вигляді 3 % водного розчину, так і 5 % мазі переважає протигрибкові властивості клотримазолу та комбінації мазипредон + міконазол, про що свідчить вірогідна різниця в оцінках ефективності. Крім того, теобондитіомікоцид виявляє найбільшу активність саме при мікозах стоп, зумовлених *T. rubrum* і *T. mentagrophytes* (Var. *interdigitale*), зокрема ускладнених бактеріальною суперінфекцією. Також встановлено, що використання препарату порівняно з призначенням клотримазолу мазипредону + міконазол скорочує в середньому більше ніж на 25 % (з 17 до 12–13 діб) тривалість лікування за досягнення суттєвого клінічного ефекту на 5–6-ту добу терапії [17].

Потрібно зазначити, що запропоновані на сьогодні численні методи і засоби для лікування мікозів стоп часто є недостатньо ефективними, що потребує розроблення нових і вдосконалених підходів до терапії.

### **Перспективні шляхи дослідження імунітологічних механізмів розвитку мікозів стоп**

Аналіз наведеного вище огляду спеціальної літератури свідчить, що у більшості наукових досліджень останнього десятиліття з проблем мікозів стоп, зокрема і в Україні, не окреслено доцільності вивчення ролі місцевого імунітету в патогенезі грибової інфекції, немає даних про його інформативність.

У зв'язку з цим потребують подальшого дослідження деякі імунітологічні механізми розвитку мікозів стоп. Доцільним є вивчення стану місцевого імунітету, його впливу на подальший клінічний перебіг захворювання. Крім того, потребує поглибленого вивчення взаємозв'язок між місцевим імунітетом і окремими ланками загального імунітету. Не розкрито доцільності поєднаного застосування імунотропної та місцевої терапії.

Результати цих досліджень сприятимуть розробленню удосконалених комплексних методів лікування хворих на мікози стоп з індивідуалізованим урахуванням стану місцевого та загального імунітетів і клінічних форм дерматозу.

## Список літератури

- Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса // Иммунология.— 2006.— Т. 27, № 1.— С. 18—23.
- Битиева Ф.Э. Опыт лечения тербинафином стоп и онихомикозов // Матер. науч.-практ. конф. «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ППСШ».— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2012.— С. 22—23.
- Болотная Л.А. Роль тербинафина в терапии грибковых поражений кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4 (47).— С. 108—115.
- Болотная Л.А., Шмелева Е.С. Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 87—92.
- Гаевська М.Ю. R-білки та циркулюючі імунні комплекси у хворих на псоріаз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук спец.: 14.01.20 — шкірні та венеричні хвороби.— К., 2001.— 20 с.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: Астропринт, 1999.— 603 с.
- Дюдю А.Д., Салій О.А., Полюн Н.Н. Сучасні аспекти лікування хворих на оніхомікоз // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 201—205.
- Дюдю А.Д., Полюн Н.Н., Лозенко О.В. Современные аспекты в лечении больных онихомикозом // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 3—4 (11).— С. 206—210.
- Іванина О.В. Мікози ступень: роль лікування супутніх хвороб у видужуванні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 3 (30).— С. 87—89.
- Караулов А.В., Земсков В.М., Земсков А.М. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие— М.: МИА, 2002 — 651 с.
- Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология.— 1995.— № 3.— С. 30—44.
- Королева Ж.В. Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 2 (49).— С. 171—175.
- Короленко В.В. Сучасний стан проблеми мікозів та застоювання сертаконазолу в їх лікуванні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 3 (38).— С. 109—115.
- Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Перспективы применения новых азолов в лечении микозов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 4 (35).— С. 65—68.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение).— М.: Медицинская книга, 2003.— 443 с.
- Марван Ікін Нажи Марака. Оптимізація комплексного лікування хворих на мікози стоп з урахуванням дисбалансу систем імунітету, гемостазу та неспецифічної резистентності: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби».— Харків, 2006.— 19 с.
- Медведь О.В., Коляденко В.Г., Шкарапуца Л.М. Антимикотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42).— С. 83—86.
- Мельников О.Ф., Заболотний Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах.— К., 2003.— 28 с.
- Мельников О.Ф., Шматко В.И., Кищук В.В. Дефицит секретного иммуноглобулина А как компонент общей иммунологической недостаточности // Иммунология та аллергология.— 2002.— № 1.— С. 16—19.
- Милевская С.Г., Потапова Г.В. Характеристика иммунных комплексов у больных псориазом // Вестник дерматол. и венерол.— 1998.— № 5.— С. 35—37.
- Михийлець Н.В., Святненко Т.В. Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 70—75.
- Носонова А.В. Комплексная дифференцированная терапия больных инфекциями крупных складок кожи с применением этиотропных препаратов и иммуномодуляторов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 297—302.
- Позднякова О.Н. Клиническая и микологическая эффективность препарата «Ламизил Уно» в наружной терапии микозов стоп // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 76—79.
- Прутуло О.А., Прохоров Д.В. Лечение поверхностных микозов гладкой кожи кремом «Экзодерил» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 77—79.
- Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г. Мікотичні ураження шкіри: новітні можливості зовнішнього лікування // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2011.— № 1—4.— С. 160—166.
- Сергеев Ю.В. Микозы кожи и слизистых оболочек. Клиническая микология.— 2007.— Т. 3, № 1.— С. 105—106.
- Степанов А.В. Доклинические испытания лекарственных средств: методические рекомендации.— К.: Авиценна, 2002.— 568 с.
- Ткач В.Є., Ткач І.Я., Ставрова Л.П. Дослід клінічного застоювання Ітракону при оніхомікозі // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2008.— № 1—2 (11).— С. 365—367.
- Федотов В.П., Дюдю А.Д., Горбунцов В.В. Особенности терапии осложненных форм онихомикозов у больных с ВИЧ-инфекцией и другой сопутствующей патологией // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 2 (37).— С. 71—76.
- Федотов В.П., Дюдю А.Д. Терапия осложненных форм онихомикозов у больных с сопутствующей патологией // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2010.— № 1—2.— С. 34—40.
- Федотов В.П., Горбунцов В.В., Макаручук А.А. Новое понимание патогенеза и терапии ряда дерматозов, осложненных грибковой инфекцией. Отечественный антимикотический препарат «Спорагал» как альтернативное средство в комплексной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 3 (46).— С. 102—107.
- Федотов В.П., Горбунцов В.В. Новое понимание и подходы к диагностике и терапии микозов, как осложняющего фактора при ряде дерматозов. Отечественный препарат итраконазола как альтернативный антимикотик комплексной терапии // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 221—229.
- Федотов В.П., Носонова А.В. Отечественный антимикотик дитиомикозид в наружной терапии дерматомикозов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2012.— № 1—4.— С. 269—272.
- Халдин А.А., Илюмова И.М. Клинико-этиологическая эффективность 1 % спрея Ламизил при лечении грибковых поражений крупных складок кожи // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2007.— № 1.— С. 56—61.
- Шамсиева Г.И., Ибрагимов Ш.И., Халидова Х.Р. Состояние цитокинового статуса у больных онихомикозом различных форм // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 4 (39).— С. 67—70.
- Aderka D., Engelmann H. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors // J. Exp. Med.— 2002.— Vol. 185, N 2.— P. 323—329.
- Amiri P, Locksley R.M., Parslow T.G. Tumor necrosis factor alpha restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosoma — infected SCID mice // Nature-2002.— Vol. 366, N 3.— P. 604—607.
- Barbara J.A.J., Lopez A.F. Tumor-necrosis factor-alpha (TNF-alpha): The good, the bad and potentially very effective // Immunol. Cell. Biol.— 2006.— Vol. 84, N 1.— P. 434—443.
- Bellant J.A., Oliverly D., Seranno E. Ribosomal immunostimulation. Evaluating its clinical relevance in prevention of upper and lower respiratory tract infection in children and adults // Bio. Drags.— 2003.— Vol. 17, N 2.— P. 355—367.
- Bystron J., Hermanova Z. Effect of ribosomal immunotherapy on the clinical condition and plasma levels of cytokines: IL-4, IL-5, IL-12, IFN and total Ig E in patients with seasonal

- allergy during the pollen season // Clin. Drug. Invest.— 2004.— Vol. 24, N 3.— P. 761–764.
41. Chalifour A., Jeannin P. Direct bacterial protein PAMPs recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production // Blood-2004.— Vol. 104, N 1.— P. 1778–1783.
  42. Chauvin M.F., Kienzler J.L. Novel, single-dose, topical treatment of tinea pedis using terbinafin: results of a dose-finding clinical trial // Mycoses.— 2008.— Vol. 51.— N 1.— P. 1–6.
  43. Dictar M.O., Maiolo E. Mycosis in the transplanted patients // Med. Mycol.— 2010.— Vol. 48, N 1.— P. 251–258.
  44. Dictar M.O., Alexandr C., Maiolo E. Mycoses in the transplanted patient // Med. Mycol.— 2010.— Vol. 38, N 1.— P. 251–258.
  45. Kozting H.Chr., Kieneke P., Nelles S. Сравнимые эффективность и безопасность различных топических препаратов тербинафина в лечении грибковых заболеваний стоп, независимо от режима терапии. Результаты метаанализа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— N 1 (48).— С. 151–156.
  46. Nelson J.D. Tinea Pedis // Ped. Infect. Dis. J. Newsletter.— 2010.— Vol. 29, N 2.— P. 89–95.
  47. Nolting S., Brautigam M. The Clinical meaning of terbinafine's antimicrobial activity // Brit. J. Dermatol.— 2012.— Vol. 146, N 3.— P. 56–60.
  48. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocyte response and cytokines // Cell.— 2004.— Vol. 86, N 3.— P. 241–251.
  49. Renegar K., Jackson G., Metecky J. In vitro comparison of the biologic activities of monoclonal monomeric IGA, polymeric IgA, and secretory IgA // J. Immunol.— 1998.— N 1.— Vol. 160, N 3.— P. 1219–1223.
  50. Roberts D.T. Onychomycosis: current treatment and future challenges // Brit. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 153, N 2.— P. 11–14.
  51. Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases // Clin. Immunol. Immunopathol.— 2006.— Vol. 90, N 1.— P. 225–235.
  52. Spiser R., Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators // Vaccine.— 2004.— Vol. 22, N 1.— P. 2761–2768.
  53. Watanabe S., Takahashi H., Nishirawa T. A comparative clinical study between 2 weeks, of luliconazole 1 % cream treatment and 4 weeks of bifonazole 1 % cream treatment for tinea pedis // Mycoses.— 2006.— Vol. 49, N 3.— P. 236–241.

И.А. Иванищева

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев*

## Иммунотерапевтические аспекты микозов ступней: состояние проблемы и последующие пути ее решения

В статье описаны современные взгляды на роль иммунологических механизмов в развитии микозов ступней.

Современные подходы о роли иммунологических механизмов в развитии микозов ступней нуждаются в более углубленном изучении состояния местного иммунитета и его возможного влияния на последующее клиническое течение заболевания. На основании результатов показателей состояния местного иммунитета можно сделать вывод о наличии или отсутствии тесной взаимосвязи между местным иммунитетом и отдельными звеньями общего иммунитета. Кроме того, дальнейшее исследование некоторых иммунологических механизмов дает возможность усовершенствовать подходы к терапии больных на микозы ступней и изучить целесообразность совместного применения иммуностропной и местной терапии.

Важной составляющей терапии больных на микозы ступней является включение иммуностропных препаратов в схемы комплексного лечения. При назначении иммуностропных препаратов следует отдавать предпочтение препаратам, эффективность и безопасность которых доказана с позиции доказательной медицины.

**Ключевые слова:** микозы стоп, местный иммунитет, общий иммунитет, иммуностропные препараты.

I.A. Ivanischeva

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Immunotherapeutic aspects of tinea pedis: the status of problem and possible decisions

The article describes the current views on the role of immunological mechanisms in the development of tinea pedis.

Current views on the role of immunological mechanisms in the development of tinea pedis need a more in-depth study of the condition of the local immunity and its possible influence on the subsequent clinical course of the disease. On the basis of indicators of local immunity, we can infer the presence or absence of a close relationship between the local immunity and individual links of the general immunity. In addition, further investigation of some immunological mechanisms makes it possible to develop new and improved approaches to the treatment of patients with tinea pedis and study the feasibility of combined application of immunotropic and local therapy.

An important component of therapy of tinea pedis is immunotropic medicines. While administering immunotropic drugs preference should be given to drugs whose efficacy and safety has been proven by evidence-based medicine.

**Key words:** tinea pedis, local immunity, general immunity, immunotropic drugs.

### Дані про автора:

**Иванищева Ирина Анатоліївна**, лікар-дерматовенеролог, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. E-mail: Xomvionervin@i.ua