

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ

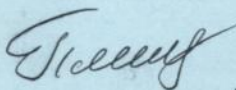
На правах рукопису
УДК 615.5-002.72.828

П'ЯТИКОП Інна Олександрівна

РОЗРОБКА МЕТОДУ ЗОВНІШНЬОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МІКО-
ЗИ ШКІРИ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМБІНОВАНИХ МАЗЕЙ НА
ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ, ЩО МІСТЯТЬ МІРАМІСТИН

(14.01.19 - шкірні та венеричні хвороби)

Автореферат
дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук



Харків - 1996

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00757073 (Т)

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Українському науковому інституті дерматології та венерології МОЗ України, м.Харків.

- Наукові керівники:
- доктор медичних наук, Кутасевич Яніна Францівна;
 - доктор фармацевтичних наук, професор Ляпунов Микола Олександрович.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор Федотов Валерій Павлович;
- кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Белозоров Олексій Павлович.

Провідна організація - Національний медичний університет ім.акад. О.О.Богомольця МОЗ України, м.Київ.

Захист відбудеться "18" xv 1996 р. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.02.04.01 при Українському науково-дослідному інституті дерматології та венерології за адресою: 310057, м.Харків, вул.Чернишевського 7/9 о 10^о год.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Українського науково-дослідного інституту дерматології та венерології (м.Харків, вул.Чернишевського 7/9).

Автореферат розіслано "16" xv 1996 р.

Вчений секретар спеціалізованої ради
кандидат медичних наук, доцент

Л.С.Тацька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

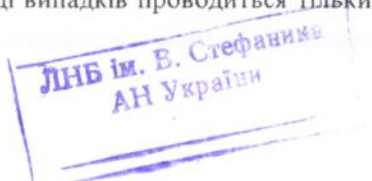
Актуальність роботи. Грибкові захворювання є вельми поширеною групою інфекційних захворювань. За даними ВООЗ, 1/5 населення земної кулі хворіє на мікози. Серед шкірних захворювань мікози в Україні посідають одне з перших місць. Дослідження УНДІДІВ в 1991-92 рр. показали, що майже 25% працівників промислових підприємств хворіють на мікози стоп.

Складність цієї проблеми зумовлено як частотою грибкових захворювань, що зросла на тлі широкого використання в медицині антибіотиків, кортикостероїдів та інших імунодепресантів, а також збільшенням кількості хворих з імунодефіцитами, так і з труднощами лікування мікозів у зв'язку з наявністю різних за властивостями видів грибів та різноманітністю локалізації патологічного процесу [Г.М.Беляєв із співавт., 1985; Ю.В.Коваленко, 1988; В.Г.Корнишева, 1992; І.Я. Шахтмейстер, Г.Я. Шварц, 1995].

Останнім часом відбулися зміни як в епідеміології [В.М. Рукавишнікова з співавт., 1991; М.С. Мокроусов, С.С. Мірзоян, 1992], так і в клінічній картині дерматомікозів, серед яких відзначається збільшення частоти й тяжкості грибкових інфекцій та почастішання захворюваності на системні грибкові інфекції [С.А. Гурова, Н.Н.Бірюкова, 1994].

Порівняно з минулим десятиріччям у 10 разів зросла кількість хворих із змішаною грибковою та грибково-бактеріальною флорою, яка визначається у 23-49% хворих на мікози стоп [С. В. Михасик, В. П. Федотов, 1988; В. М. Рукавишнікова з співавт., 1991; С.Г.Свирид, 1992].

Призначення антимікотичних засобів загальної дії нерідко ускладнюється різноманітними побічними реакціями і обмежено численими протипоказаннями, у зв'язку з чим у ряді випадків проводиться тільки



зовнішня терапія [М.Д.Шеклаков із співавт.,1985;В.М. Лещенко, В.М. Рукавишникова, 1986; R.Nay, L.Clayton, M.Moore, 1987].

Вітчизняна мікологія не має мазей комбінованої дії, а закупка закордонних матеріалів економічно не вигідна. Отже, потреба у вітчизняних препаратах у формі мазей, які характеризуються антимікотичною активністю, а також здатні вплинути на бактеріальну флору, дуже велика.

Мета роботи. Розробка методів та оцінка ефективності зовнішньої терапії мікозів шкіри за допомогою запропонованих нами фунгіцидних мазей комбінованої дії на гідрофільній основі, які містять мірамістин.

У відповідності з даною метою планувалися такі завдання:

- 1) розробити склад фунгіцидних мазей, що містять мірамістин, стосовно до різних клінічних форм мікозів шкіри;
- 2) за допомогою експериментальних мікробіологічних досліджень вибрати оптимальний склад мазі, а також дати оцінку антибактеріальних, та фунгіцидних властивостей мазей з мірамістином;
- 3) розробити методіку і вивчити терапевтичну ефективність мазей, що містять мірамістин, за різних форм мікозів шкіри;
- 4) дослідження динаміки стану імунологічної реактивності хворих на мікози шкіри;
- 5) для оцінки впливу мазей з мірамістином на стан перекисного окислення ліпідів вивчити динаміку рівня біохемілюмінесценції (БХЛ) сироватки крові.

Наукова новизна і теоретичне значення. Розроблено науково обгрунтований метод зовнішнього лікування мікозів шкіри за допомогою мазей на гідрофільній основі, що містять мірамістин. Розроблено й досліджено нові фунгіцидні засоби: мазь мірамістину 0,5% і мазь під умовною назвою "Сульфосаліцин" (містить поряд з мірамістином сірку

та саліцилову кислоту), на нових гідрофільних основах, які мають високу гіперосмолярну активність і не справляють пересушуючого впливу на шкіру. На склади основ отримано рішення про видачу патента України за заявкою N96062333 від 13.06.96р. і позитивне рішення від 21.03.96р. за заявкою "Спосіб лікування мікозів стоп за допомогою мазі мірамістину 0,5%" N96010264.

Уперше за допомогою методу біохемілюмінесценції вивчено стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на дерматомікози в залежності від клінічних проявів захворювання і вивчено вплив мазей, що містять мірамістин, на стан процесів ПОЛ та імунний статус у хворих на мікози шкіри.

Практичне значення і впровадження. Мазь мірамістину 0,5% зареєстровано в Україні (реєстр. N94/266/2). Виробництво її освоєно АТ "Фармацевтична фірма Дарниця". Сьогодні препарат широко впроваджується в медичну практику в Україні.

Розроблену мазь "Сульфосаліцин", яка проходить клінічні випробування, дозволено Фармакологічним комітетом МОЗ України (протокол N2 від 24.04.94р.).

Запропоновано новий метод зовнішнього лікування хворих на мікози шкіри, в т.ч. ускладнених екзематизацією та вторинною інфекцією, який викладено в Інструкції щодо медичного застосування препарату, затвердженій Фармакологічним комітетом МОЗ України (31.03.94р.). Завдяки цьому методу досягнуто 95,8% ефективності при застосуванні мазі мірамістину 0,5% і 96,2% - при використанні мазі "Сульфосаліцин".

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідалися на обласних науково-практичних конференціях лікарів дерматовенерологів Харківської області (1993, 1994, 1995), науковій конференції вчених

Харківського інституту удосконалення лікарів (1994), ювілейній конференції, присвяченій 70-річчю УНДДіВ (м.Харків,1994), Республіканській конференції з імунології (1995), науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю Української Фармацевтичної академії "Досягнення сучасної фармації - в медичну практику" (м.Харків, 1996)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 праць та інформаційний лист.

Зв'язок з основним планом науково-дослідних робіт. Дисертаційна робота є фрагментом НДР ОК 92.29.304 (№ держреєстрації 01930035083) "Розробка, дослідження та впровадження в медичну практику фунгіцидних комбінованих мазей для лікування мікозів шкіри".

Декларація особистого внеску дисертанта. Дисертант брала активну участь у розробці мазей мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин". Дисертантом самостійно проведено аналіз даних літератури, підбито необхідні підсумки й запропоновані практичні рекомендації. Автором проведено клініко-лабораторне обстеження, лікування та динамічне спостереження 144 осіб із різними грибковими захворюваннями. Автор брала участь у заборі та мікроскопуванні матеріалу при мікологічному дослідженні, визначенні антибактеріальної та антифунгальної чутливості мазей, що вивчаються, методом "колодязів", проведенні статистичної обробки.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Склад маzewої основи впливає на бактерицидні та фунгіцидні властивості мазей, що містять мірамістин.

2. Мазі, що містять мірамістин, на гідрофільній основі, на відміну від, інших широко застосовуваних фунгіцидних мазей ("Цинкундан", "Ундецин", "Мікозолон", "Канестен") мають більш виражену терапев-

тичну ефективність, високу бактерицидну активність і можуть використовуватися для лікування мікозів шкіри, ускладнених піодермією.

3. Мазі, що містять мірамістин, характеризуються широким спектром фунгіцидної дії та забезпечують досягнення клінічної ремісії у 95,8% (мазь мірамістину 0,5%) і у 96,2% (мазь "Сульфосаліцин").

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, описання методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, заключення, висновків, списку літератури - 123 вітчизняних 45 зарубіжних джерел і викладається на 119 сторінках машинопису, містить 22 таблиці і та 14 рисунків.

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження був катіонний антисептик мірамістин та різні варіанти мазевих основ, 144 хворих на різні грибові захворювання, а також сироватка крові, плазма крові, культури бактерій та грибів.

Для розв'язання поставлених завдань використовувалися:

- загальноклінічні, проведені за уніфікованою методикою;
- мікроскопія патологічного матеріалу з вогнищ грибового ураження шкіри, а також посів його на живильні середовища для ідентифікації виду грибів;
- визначення антифунгальної та антибактеріальної активності мазей методом дифузії в агар (метод "колодязів") та методом серійних розведень з установленням мінімальної фунгіцидної та бактерицидної концентрації у відповідності з методичними рекомендаціями [Б.М.Даценко з співавт., 1989];
- імунологічні тести першого рівня, для визначення Т та В ланки імунітету [Р.В.Петров із співавт., 1984; Л.А.Кожем'якін із співавт.,1987],

стан гуморального імунітету оцінювали шляхом визначення сироваткових імуноглобулінів основних класів імуноферментним методом [Д.Кетті, 1991];

-клініко - біохімічні показники визначали уніфікованим методом: [І.Тодоров, 1968];

-для оцінки стану ПОЛ хворих на мікози вивчалася активність індукованої перекисом водню над слабкого світіння сироватки крові на квантометричній установці "Малиш" (А.С. N1189225 В.М.Медведев із співавт., 1985);

-математична обробка здійснювалася методом математичної статистики із застосуванням комплексу обчислювальних програм "Densiti" (спільна розробка УНДІДіВ та ННЦ ХФТІ на ПЕОМ РС АТ 386 [М.П.Дикий із співавт., 1994].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для синтезованого в Україні катіонного антисептика мірамістину у формі мазей було розроблено нову гідрофільну основу-носій [М.О. Ляпунов, О.П. Безугла, Ю.М. Столпер, ..., І.О. П'ятикоп, 1996]. До її складу входять гідрофільні речовини: біоксополімер окисів етилену та пропілену, пропіленгліколь та поліетиленоксид - 400 (ПЕО-400). Сполучення в основі осмотично активних речовин, які легко проникають, напівпроникають і не проникають в середину клітин захищає здорові тканини від осмотичного шоку і робить її вживання безпечним.

Вплив допоміжних речовин на активність мірамістину визначали за відношенням до двох штамів бактерій *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Під впливом мірамістину на стафілокок допоміжні речовини зменшують його бактерицидну концентрацію в 1,9-7,6 раза, а під впливом на синьогнійну паличку - у 2 - 33 рази.

Про ступінь фунгіцидної та антибактеріальної активності мазі з різною концентрацією мірамістину судили за діаметрами зон затримки росту грибів та бактерій. Чутливість грибів та бактерій до мірамістину зростає із збільшенням його концентрації до 0,5%.

Проте дифузія мірамістину у щільне живильне середовище ускладнена навіть при використанні гідрофільних основ, що не дозволяє як слід проявитися його антимікробним властивостям. У зв'язку з цим до складу мазі було введено трилон Б, який посилює антифунгальний та бактерицидний вплив мірамістину і розширює спектр його дії.

Було вивчено антибактеріальну та антифунгальну активність мазі мірамістину у порівнянні з вітчизняними й закордонними аналогами "Цинкундан", "Ундецин", "Мікозолон", "Канестен". З метою підсилення бактерицидної та антигрибкової, а також кератолітичної та кератопластичної дії мазі мірамістину нами було запропоновано ввести до складу мазі сірку та саліцилову кислоту. Умовно ця мазь позначена як "Сульфосаліцин" (табл.1).

Таблиця 1

Протигрибкова активність мазі мірамістину 0,5% та мазі "Сульфосаліцин" у дослідях *in vitro* в порівнянні з аналогами

Штами грибів	Діаметр зон затримки росту грибів, мм					
	"Сульфосаліцин"	Мазь мірамістину 0,5%	"Цинкундан"	"Ундецин"	"Мікозолон"	"Канестен"
<i>Tr. rubrum</i> 783, 937, 171, 606, 527	41±2,0 p'<0,001	25±0,5 p<0,001	43±1,0 p'<0,001	40±1,5 p'<0,001	ріст	ріст
<i>Tr. mentagr. var interdigitale</i> 615, 1108, 415, 964, 1682	35±1,0 p'<0,001	28±1,0 p <0,001	30±0,7 p'=0,05	35±1,3 p'<0,001	17±1,0 p<0,001 p'<0,001	30±2,0 p<0,001
<i>Tr. mentagr. var gypseum</i> 4, 964	26±0,5 p'< 0,01	24±0,5 p <0,01	28±1,0 p< 0,01	27±2,0 p=0,05	25±1,0 p<0,001	26±1,0
<i>Candida albicans</i> 880, 358	25±1,0	23±0,5	15±0,5 p<0,001 p'<0,001	10±0,5 p<0,001 p'<0,001	19,5±0,5 p<0,001 p'<0,001	26±0,5 p'<0,01
<i>Epidermophyton floccosum</i> 237, 213	27±1,0	25±1,0	29±1,0	26±0,5	25,5±0,5	27±0,5

p - вірогідність щодо мазі "Сульфосаліцин";

p' - вірогідність щодо мазі мірамістину 0,5%.

Як видно з табл.1, мазі мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" мають діаметри зони затримки росту 23-40 мм, що за існуючими критеріями свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до них.

У мазей "Цинкундан" та "Ундецин" діаметри зони затримки знаходяться в діапазоні від 10 до 43 мм. Ці мазі мають перевагу в порівнянні з маззю мірамістину при дії на *Trichophyton rubrum*, проте вірогідно ($p < 0,001$) менш ефективні при дії на *Candida albicans*. Порівнюючи антифунгальні властивості мазі "Сульфосаліцин", можна відзначити, що вона менш ефективно затримує рост *Trichophyton mentagrophytes var gypseum* проти "Ундецину" та "Цинкундану", але вірогідно більш ефективна при дії на *Candida albicans* ($p < 0,001$) та *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* ($p < 0,001$).

Мазь "Мікозолон" не затримує росту *Trichophyton rubrum* і за антифунгальною активністю вірогідно поступається мазям мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин". Мазь "Канестен" не затримує росту *Trichophyton rubrum* і вірогідно менш ефективна при дії на *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* у порівнянні з маззю "Сульфосаліцин" ($p < 0,001$). Антифунгальна активність мазі "Канестен" перевершує мазь мірамістин у 0,5% лише щодо *Candida albicans*, але вірогідно не розрізняється при дії на інші гриби.

У процесі вивчення антибактеріальної активності (табл.2) визначено, що мазь мірамістину 0,5% виявила себе високоефективною при дії на бактерії *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* і значною мірою перевершує за силою і широтою спектру антибактеріальної дії аналоги, які виявилися неефективними при дії на протей та синьогнійну паличку.

Таким чином, *in vitro* мазі мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" мають більш широкий спектр антифунгальної та антибактеріальної дії,

при цьому переважна більшість грибів та бактерій високочутлива до препаратів мірамістину.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність мазі з 0,5% мірамістину
в досліджах *in vitro* у порівнянні з аналогами

Штами мікробів	Діаметр зон затримки росту, мм			
	Мазь мірамістину 0,5%	"Ундецин"	"Цинкундан"	"Канестен"
<i>St. aureus</i> 25923	24±1,8	24±1,5	24±0,9	12±0,6 p<0,001
<i>E. coli</i> 25922	20±1,2	17±1,2	18±1,4	ріст
<i>Pr. vulgaris</i> 4636	19±1,3	ріст	ріст	ріст
<i>Pr. aeruginosa</i> 7853	19±1,7	ріст	ріст	ріст
<i>Cl. perfringens</i> A28	29±2,8	26±1,6 p<0,05	22±1,9 p<0,001	16±0,7 p<0,001
<i>Cl. novyi</i> 277	27±2,1	23±1,7 p<0,01	20±1,4 p<0,001	12±0,4 p<0,001

p - вірогідність щодо мазі мірамістину 0,5%.

На підставі результатів експериментальних досліджень Фармакологічний комітет МОЗ України дозволив клінічні випробування мазі мірамістину (протокол №2 від 24.02.94р.) та "Сульфосаліцин" (протокол №2 від 24.02.94р.).

Під спостереженням було 124 хворих на мікози стоп та кистей, кандидоз, а також поширені дерматомікози -віком від 10 до 70 років. Діагноз мікозу в усіх випадках підтверджувався мікроскопічно. Культури виділено у 110 хворих (89%). Основним збудником був *Trichophyton rubrum* (76,5%). Клінічна картина і результати мікологічного дослідження у 77 хворих (62%) дали змогу визначити діагноз рубромікозу, з них у 8 (10,4%) -поширений рубромікоз, у58 (75,3%) - рубромікоз стоп, у 8(10,4%)-рубромікоз кистей та стоп, у 3 (3,9%) - рубромікоз стоп з ураженням крупних складок.У 16 хворих (12,9%) діагностовано мікоз, спричинений *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale*. У 4 хворих (3,2%) - пахова епідермофітія, у 11 (8,9%) - кандидоз. У 19 хворих

(15,3%) мікоз стоп перебігав з ускладненням екзематизацією та приєднанням вторинної інфекції. Найчастіше при мікозі стоп зустрічається еритематозно-сквамозна форма ураження (43,5%).

Обстежуваних хворих було поділено на дві групи. Першу склали особи, які отримували мазь мірамістину 0,5%, куди ввійшли хворі з поширеною формою рубромікозу, мікозу кистей та стоп з дисгидротичною та ексудативною формою мікозу, а також хворі з ускладненими формами дерматомікозу і з кандидозом. До другої групи віднесли хворих, які отримували мазь "Сульфосаліци"- з переважаючими проявами гіперкератозу та лущення.

Контроль виліковування проводили за допомогою візуального огляду шкіри у вогнищах ураження, а також мікологічного дослідження.

Вже на 6-8-й день лікування відзначалося значне поліпшення в перебігу патологічного процесу - усувалися неприємні суб'єктивні відчуття (сверблячка, сухість у вогнищах ураження), спостерігалася активна епітелізація тріщин.

При лікуванні хворих маззю мірамістину 0,5% (табл.3) найшвидше

Таблиця 3

Терміни регресу клінічних проявів та негативація результатів мікологічного дослідження у хворих, яких лікували маззю мірамістину

Клінічні форми захворювання	Всього хворих	Середні терміни лікування у днях до	
		регресу висипів	негативного результату мікологічних досліджень
Поширений рубромікоз	8	21,0±3,3	29,9±5,0
Неускладнений рубромікоз кистей та стоп	20	17,3±3,1	23,5±2,55
Ускладнений рубромікоз стоп	19	24,0±2,5	29,1±4,7
Мікоз стоп, зумовлений <i>Trichophyton mentagrophytes var interdigitale</i>	10	15,2±1,9	21,4±4,1
Пахова епідермофітія	4	15,2±2,4	20,3±3,7
Кандидоз	11	16,0±3,2	23,4±4,4

клінічне одужання наставало у хворих на мікоз, спричинений *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* та паховою епідермофітією. В середньому за цих форм мікозу наставало виліковування на 19-22-й день лікування. Дещо довше тривало лікування хворих з поширеною формою рубромікозу (до 29 днів).

Повне клінічне одужання хворих, включаючи й елімінацію грибів, відзначалося у 74% хворих на 2-3-му тижні після початку лікування, а у решти (26%) - на 4-6-му тижні лікування (рис.1). При лікуванні маззю мірамістину 0,5% алергічних ускладнень не спостерігалось. Повне виліковування наставало у 69 з 72 хворих (95,8%).

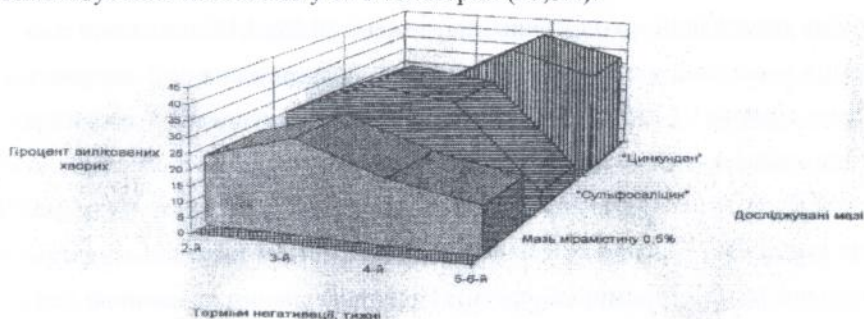


Рис 1. Негативація мікологічних досліджень при застосуванні мазей мірамістину 0,5%, "Сульфосаліцин" та "Цинкундан".

При лікуванні хворих, що отримували мазь "Сульфосаліцин" виліковування наставало в середньому на 19-21-й день лікування (табл.4).

Таблиця 4

Терміни регресу клінічних проявів захворювання та негативація результатів мікологічних досліджень у хворих, яких лікували маззю "Сульфосаліцин"

Клінічні форми захворювання	Всього хворих	Середні терміни лікування у днях до	
		регресу висипів	негативного результату мікологічних досліджень
Рубромікоз кистей та стоп	48	12,0±3,2	19,2±3,6
Мікоз стоп, зумовлений <i>Trichophyton mentagrophytes var interdigitale</i>	4	12,0±2,4	21,4±4,1

При цьому у 93% хворих повний клінічний регрес спостерігався на 3-4-му тижні, а у 7% - на 5-6-му тижнях лікування (рис.1). Слід зазначити, що при застосуванні мазі "Сульфосаліцин" у 2 хворих (3,8%) спостерігалася алергічна реакція у вигляді посилення сверблячки й почервоніння, що вимагало відміни препарату. Алергічна реакція, можливо, пов'язана з індивідуальною нестерпністю цих хворих щодо сірки, яка входить до складу мазі. Повне клінічне вилікування досягнуто у 50 з 52 хворих (96,2%).

У контрольній групі хворих (20 чоловік), яких лікували маззю "Цинкундан", терміни клінічного одужання становили $25,3 \pm 4,15$ дня, а терміни негативації мікологічних досліджень - $29,28 \pm 3,12$ дня. Алергічна реакція у вигляді еритематозних висипів спостерігалася у 2 хворих у ділянці гомілок і тилу стоп. При лікуванні "Цинкунданом" хворим з ексудативними та дисгідротичними формами мікозів, як виявилось, не можна було призначати препарат з перших днів лікування. Потрібно було попереднє тривале призначення індиферентної зовнішньої проти-запальної терапії (примочки, пасти). При ускладнених вторинною бактеріальною інфекцією мікозах стоп на 4-5-й день лікування продовжували з'являтися пустульозні елементи, що свідчить про відсутність терапевтичного ефекту препарату за цих форм захворювання. У 66% хворих негативація мікологічних досліджень реєструвалася на 3-4-му тижнях, а у 34% - на 5-6-му тижнях лікування, що продовжувало терміни лікування, якщо порівнювати зазначені випадки з такими, де вживалися запропоновані мазі (рис.1).

Таким чином, мазі мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" мають перевагу перед "Цинкунданом", на що вказує можливість застосування мазі мірамістину 0,5% за ексудативних та ускладнених форм мікозів стоп. Клінічне одужання, включаючи елімінацію грибів, при викори-

станні випробуваних мазей наставало в середньому на 6-7 днів раніше, ніж у хворих контрольної групи.

Для вивчення можливих імунних зрушень під впливом терапії мазями мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" проведено комплексне імунологічне обстеження 48 хворих.

Зміни в імунному статусі позначилися у 89% обстежених хворих. Вони виявилися передусім зміною Т-ланки імунітету, на що вказувало вірогідне щодо контрольної групи ($p < 0,001$) зниження Т-РУК, субпопуляції Т-хелперів ($p < 0,01$), а також зниження індексу співвідношення Тхелпери/Тсупресори ($p < 0,05$).

У переважної більшості хворих на мікози шкіри, ускладнених екзематизацією, та ексудативними формами мікозів, а також у хворих із супровідними алергодерматозами, мало місце зниження як абсолютного ($0,61 \pm 0,03 \times 10^9$, $p < 0,001$), так і відносного ($36,43 \pm 4,87\%$, $p < 0,01$) вмісту Т-РУК (при значенні в контрольній групі $1,05 \pm 0,05 \times 10^9$ і $53,6 \pm 1,7\%$ відповідно), активних Т-РУК ($21,86 \pm 4,07\%$, $p < 0,01$) у порівнянні з $30,8 \pm 1,1\%$ у контрольній групі. У деяких хворих цієї групи визначалася тенденція до підвищення Т-супресорів (до $34,2 \pm 0,02\%$) при значенні цього показника в контрольній групі $21,3 \pm 0,09\%$. Відзначалося також зниження Т-хелперів- $14,29 \pm 1,66\%$ ($p < 0,001$) при вираженому зниженні індексу співвідношення Т-хелпери/Т-супресори ($0,68 \pm 0,11$, $p < 0,01$).

У хворих із поширеним шкірним процесом, а також із множинним оніхомікозом, результати досліджень відтворюють глибші зміни імунного статусу (у порівнянні з хворими на обмежену форму мікозу), зокрема, окрім пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, відзначалося також зниження абсолютного і відносного значення В-РУК ($0,08 \pm 0,02 \times 10^9$ і $7 \pm 1,4\%$ відповідно) при значенні контрольної групи $0,21 \pm 0,03 \times 10^9$ і $10,6 \pm 1,2\%$.

Для хворих на сквамозно-гіперкератотичну форму захворювання була характерна тенденція до зниження абсолютного значення Т-РУК ($0,60 \pm 0,06$), підвищення Т-хелперів ($47,3 \pm 4,2\%$) і зниження Т-супресорів ($14,2 \pm 2,9$) і відповідно було підвищено індекс співвідношення Т-хелпери/Т-супресори до $6,24 \pm 1,32$, що, можливо, пов'язано з більш вираженою мікотичною сенсibilізацією хворих.

Показники гуморального імунітету у переважної більшості (72%) спостережуваних хворих були в межах норми.

Після лікування у переважної більшості хворих (82%) зберігалися зниженими показники Т-клітинної ланки імунітету. У групі хворих з ексудативними, ускладненими формами мікозів шкіри спостерігалася тенденція до підвищення Т-хелперів ($21,57 \pm 2,68\%$) і індексу співвідношення Т-хелпери/Т-супресори ($0,80 \pm 0,20$). У групі хворих на сквамозно-гіперкератотичні форми мікозу стоп також мала місце тенденція до нормалізації показників: Т-хелпери - $34,7 \pm 4,6\%$, Т-супресори - $18,0 \pm 1,75\%$, індекс співвідношення Т-хелпери/Т-супресори - $3,16 \pm 0,83$, що корелювало з клінікою захворювання, але більшість з цих показників не досягла норми.

Таким чином, здобуті результати досліджень підтверджують дані літератури [В.П.Федотов, 1983; А.Д. Дюдюн, А.Д. Юцковський, 1990] про виражене порушення Т-клітинної ланки імунітету у хворих на мікози шкіри. Стабільність порушень цієї ланки імунітету, очевидно, свідчить про те, що вона відіграє роль однієї з провідних ланок у патогенезі мікозів шкіри.

Кореляційна залежність між Т-хелперами і Т-супресорами має негативний знак до і після лікування (до лікування коефіцієнт кореляції (КК) = $-0,50$, після лікування КК = $-0,57$), що, очевидно, можна розглядати, як процес активації резистентності організму.

Аналіз динаміки імунного статусу в процесі терапії свідчить про те, що лікування мазями мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" не супроводжувалося проявами імунодепресивного ефекту.

При значній кількості захворювань змінюється інтенсивність вільнорадикального перекисного окислення (ВРПО). Ці зміни не мають специфічного характеру проте, є проявом порушення гомеостазу, обтяжують та ускладнюють перебіг захворювання. Інтенсивність БХЛ може бути одним з критеріїв тяжкості захворювання, ефективності та адекватності проводжуваної терапії.

У хворих на мікози шкіри показники максимального значення (МЗ) світіння перевищували контрольні на 28,2%, показники кінцевого значення (КЗ) та світлосуми (СС) світіння були нижчі за контрольні на 12,5% і 9,8% відповідно.

Вивчені показники зазнають зміни в залежності від форми захворювання. Найбільшої мірою це стосується показника МЗ світіння, який підвищується в групі хворих на ускладнений екзематизацією мікоз шкіри на 26,4%, на сквамозно-гіперкератотичну форму мікозу стоп на 25%, неускладнений мікоз шкіри на 19%. Це дозволяє скористатися показником МЗ світіння для оцінки ступеня тяжкості процесу.

Після лікування спостерігається тенденція до нормалізації, тобто зменшення цього показника у всіх групах хворих на мікоз шкіри (при ускладнених формах - на 1,9%, при сквамозно-гіперкератотичних - на 6,29%, неускладнених - на 11,6%). Показники КЗ і СС світіння практично не змінювалися.

Таким чином вираженіші відхилення від контрольного рівню БХЛ і, отже, порушення ПОЛ мають місце за ускладнених форм мікозів шкіри, що корелює з клінічною картиною перебігу захворювання.

Спостерігалися високі КК між всьома трьома параметрами БХЛ до та після лікування (до лікування МЗ та КЗ світіння $KK=0,69$, МЗ та СС світіння $KK=0,78$, СС та КЗ світіння $KK=0,94$, після лікування МЗ та КЗ світіння $KK=0,67$, МЗ та СС світіння $KK=0,74$, СС та КЗ світіння $KK=0,95$). Ці показники гомеостазу організму заданими БХЛ можна розглядати як досить стабільні при даному захворюванні в динаміці лікування, що відтворює стан достатньо високого ступеня збалансованості взаємодії ненасичених жирних кислот, кисню, каталізаторів, та антиоксидантів.

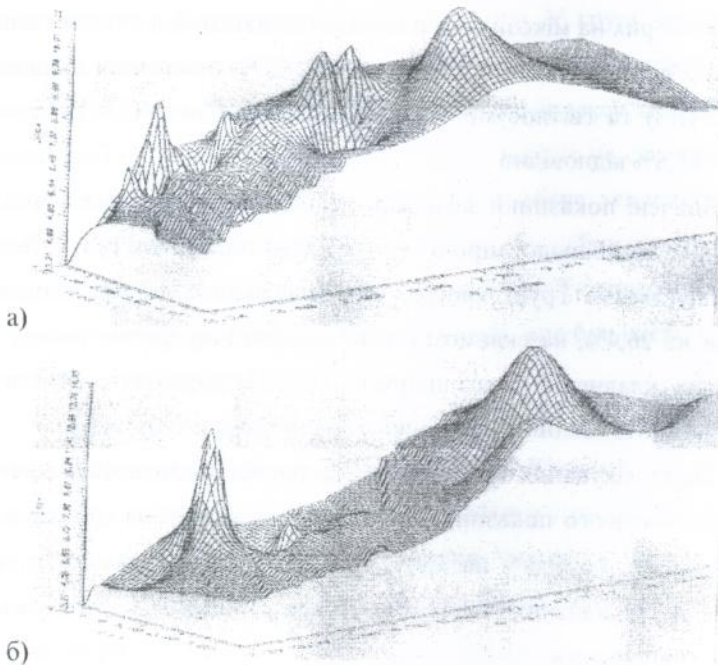


Рис. 2. Тримірні залежності між параметрами БХЛ (МЗ, КЗ, СС) а) до лікування б) після лікування маззю мірамістіна 0,5%.

Багатовимірні залежності трьох параметрів БХЛ до та після лікування хворих мірамістином 0,5% наведено на рис.2. Аналіз цих залежностей дає змогу побачити відмінність за функцією, тобто за поверхнею трьох змінних. Функція трьох змінних до лікування має вигляд опуклої поверхні з явною вершиною при значеннях $M3=11000$ імп./сек., $K3=3000$ імп./сек., $CC=8500$ імп./сек.і, очевидно, з трьома малозначущими вершинами при нижчих параметрах світіння. Після лікування ця тримірна функція має більш пологий характер. Аналізуючи описану багатомірну залежність, можна зазначити, що ефект лікування в даному випадку виявляється у більш плавній та упорядкованій поведінці цієї функції. Відсутність залежності цієї функції від такого параметра, як $K3$ після лікування, очевидно, зв'язана з ефектом збалансування антиоксидантних систем і з системами прооксидації. Інакше кажучи, при високих значеннях $M3$ спостерігається тенденція до нормалізації процесу ПОЛ.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено раціональні склади фунгіцидних мазей на гідрофільних основах при концентрації мірамістину 0,5% з доданням трилону Б (мазь мірамістину 0,5%) та "Сульфосаліцин", що містить також сірку і саліцилову кислоту.

2. Використання мазі мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" при зовнішній терапії хворих на мікози шкіри забезпечує досягнення клінічного та етіологічного виліковування відповідно у 95,8% і 96,2% хворих. При цьому терміни лікування скорочуються в середньому на 6-7 днів.

Мазь мірамістину 0,5% може бути застосована і в гострій стадії патологічного процесу, а також при ускладнених екзематизацією та вторинною інфекцією мікозах стоп. Мазь "Сульфосаліцин" показана при

мікозах стоп, що супроводжуються гіперкератозом та вираженим лущенням.

3. Мазі мірамістину 0,5% та "Сульфосаліцин" мають широкий спектр антифунгальної активності, найвираженіший при дії на *Trichophyton mentagrophytes var interdigitale* (діаметр зони затримки $28,0 \pm 1,0$ мм). Мазь "Сульфосаліцин" найефективніше затримує ріст *Trichophyton rubrum* (діаметр зони затримки $41,0 \pm 2,0$ мм). До випробуваних мазей високочутливі гриби *Trichophyton mentagrophytes var gypsum*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*. За ефективністю дії мазі перевищують антимікотики вітчизняного ("Цинкундан", "Ундецин") та закордонного ("Мікозолон", "Канестен") виробництва.

4. Мазь мірамістину 0,5% має широкий спектр антибактеріальної активності, найбільш виражений при дії на *Clostridium perfringens* (діаметр зон затримки росту $29 \pm 2,8$ мм). Тим часом найбільш використовувані фунгіцидні мазі "Цинкундан", "Ундецин" та "Канестен" не затримують росту *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* і за ефективністю бактерицидної дії поступаються випробуваним мазям.

5. Стан процесів перекисного окислення ліпідів корелює з тяжкістю перебігу захворювання, на що вказує вираженіша зміна інтенсивності ПОЛ у хворих на ускладнені форми мікозів шкіри.

6. У хворих на мікози шкіри спостерігаються порушення імунного статусу, переважно Т-клітинної ланки імунітету, що проявляється зниженням абсолютного й відносного числа Т-РУК, Т-хелперів та індексу співвідношення Т-хелпери/Т-супресори. Глибші порушення імунного статусу спостерігаються у хворих з поширеними формами мікозів шкіри, поширеним оніхомікозом. Аналіз динаміки імунного статусу в

процесі терапії показав, що лікування досліджуваними мазями не супроводжується імунодепресивним ефектом.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Экспериментальное исследование антибактериальных и фунгицидных препаратов: мази и аэрозоля мирамистина.- Харьков: Препринт ХМИ-93-2, 1993.- 90с. (співавт. М.О.Ляпунов, В.В.Мінухін, О.П.Безугла та ін.).

2. Применение комбинированного препарата мирамистин в дерматологической практике // Архив клинической и экспериментальной медицины.- 1995.- Т.4, N1.- С.60-63. (співавт. Я.Ф.Кутасевич, М.О.Ляпунов, В.М.Волкославська).

3. Применение мази сульфосалицин при гиперкератотических формах дерматомикозов // Актуальные вопросы дерматовенерологии.- Днепропетровск-Хмельницкий, 1996.- Вып.7.- С.97.

4. Динамика ПОЛ у больных хроническими распространенным и дерматозами в процессе лечения //Актуальные вопросы медицины и биологии (сборник статей). -Днепропетровск, 1995.-Вып.6.- С.115. (співавт. І.О.Олійник, І.О.Маштакова, О.П.Медведєва).

5. Экспериментальное изучение и терапевтическая эффективность мази сульфосалицин //Актуальные вопросы медицины и биологии (сборник статей).- Днепропетровск, 1995.- Вып.6.- С.123.(співавт. І.А.Безрученко).

6. Экспериментальная и клиническая оценка мази мирамистина 0,5% в наружной терапии больных дерматомикозами //Информационный бюллетень.- Харьков, 1996.- N1.- С.41-43.

7. Изучение фунгицидного спектра мази мирамистин // Современные проблемы в дермато-венерологии, косметологии и управлении здравоохранением. Аннотированная программа областной научно-

практической конференции. Вип. 8 С.53. Харьков 1996. (співавт. В.Н. Волкославская, И.А Безрученко., Я.Ф. Кутасевич)

8. Динамика индуцированной биохемиллюминесценции сыворотки крови у больных распространенными дерматозами в процессе терапии //Тез. докл. конференции молодых ученых УИУВ "Актуальные проблемы клинической медицины Харькова".- Харьков, 1994.-С.39.(співавт. І.О.Олійник, І.О.Маштакова, О.П.Медведева).

9. Изучение влияния 0,5% мази мирамистина на состояние клеточного и гуморального иммунитета // Современные проблемы в дерматовенерологии, косметологии и управлении здравоохранением. Аннотированная программа областной научно-практической конференции. Вип. 8 С.54. Харьков 1996 (співавт. Е. М. Солошенко)

10. О новых антифунгальных мазях мирамистин, сульфосалицин и клотридерм в лечении дерматомикозов //Матеріали науково-практичної конф., присвяченої 75-річчюУкраїнської Фармацевтичної академії "Досягнення сучасної фармації - в медичну практику". - Харьков, 1996.- Т.2.- С.307. (співавт. Я.Ф. Кутасевич, М.О. Ляпунов, В.М. Волкославська).

11. Основы для мазей и суппозиторийев. (Пріоритетна довідка №96062333 від 13 червня 1996 року).

12. Спосіб лікування мікозів стоп за допомогою мазі мірамістину 0,5%. (Пріоритетна довідка №96010264 від 23 січня 1996 року).

13. Метод наружной терапии дерматомикозов с применением фунгицидной комбинированной мази мирамистина 0,5%: Информационное письмо, 1996.- 2с.

АННОТАЦИЯ

Пятикоп И.А. Разработка метода наружной терапии больных микозами кожи с использованием комбинированных мазей на гидрофильной основе, содержащих мирамистин.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 - кожные и венерические болезни. Харьков, 1996.

Разработан оптимальный состав мазей на гидрофильной основе, содержащих мирамистин. Изучены фунгицидные и антибактериальные свойства предложенных мазей. Экспериментально доказано отсутствие иммунодепрессивного эффекта мази. Методом биохемилюминесценции изучено состояние ПОЛ у больных различными формами микозов кожи.

ABSTRACT

Pyatikop I.A. Work out of topical therapy method of treating patients with skin mycosis by using complex ointments on hydrophylic basis containing miramystin.

Thesis for the Candidate of Medical Science Degree in speciality 14.01.19. - Skin and Venereal Diseases. Ukrainian Research Institute for Dermatology and Venerology. Kharkov, 1996.

Optimum ointment compositions on hydrophylic basis have been worked out. Antifungal and antibacterial characteristics of the suggested ointments have been studied. Absence of immunodepressive effect has been experimentally proved. POL condition of patients with different forms of skin mycosis has been studied by biochemiluminescent method.

Ключові слова: мікози шкіри, мірамістин, комбінована антифунгальна мазь, зовнішня терапія, перекисне окислення ліпідів.

АВ 36.167

Підписано до друку 15.11.96 р. Формат 60x84/16. Друк. арк.1.0.
Тир. 100. ТОО "Лібра", м. Харків, вул. Чернишевського, 41.