

# Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия

Л.П.Котрехова<sup>1,2</sup>, К.И.Разнатовский<sup>1</sup>, А.А.Вашкевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России;

<sup>2</sup>НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина, Санкт-Петербург

Начало XXI в. ознаменовалось успехами в терапии многих ранее смертельных заболеваний. Широкое внедрение в медицинскую практику лекарственных препаратов с иммуносупрессивным действием привело, с одной стороны, к росту выживаемости, улучшению качества жизни больных, контролю над многими тяжелыми хроническими заболеваниями, а с другой стороны – к росту бактериальных и грибковых инфекций. Также этому способствовали ухудшение экологии и пандемия ВИЧ-инфекции. За последние два десятилетия в структуре дерматозов отмечается прогрессивное увеличение доли микозов кожи, обусловленных патогенными и, особенно, условно-патогенными микроорганизмами (микроскопическими грибами) [1].

Еще одна особенность современного периода – изменение спектра возбудителей, характера течения и

клиники микотического поражения кожи. Миграция населения, уменьшение доли сельских жителей, урбанизация привели к изменению соотношения микозов кожи, вызванных антропофильными и зоофильными грибами, за счет роста микозов кожи, обусловленных антропофильными грибами. *Trichophyton rubrum* в настоящее время стал основным возбудителем онихомикоза стоп, микозов стоп и кистей, крупных складок кожи, гладкой кожи. При микозах волосистой части головы все так же, как и раньше, чаще других выделяется зоофильный микромицет *Microsporium canis*, а при онихомикозе кистей – грибы рода *Candida* spp. В целом среди возбудителей микозов кожи и ее придатков наблюдается доминирование дерматомицетов над другими возбудителями: дрожжами и плесневыми микроорганизмами. Однако существуют ситуации, когда соотноше-

ние этих возбудителей изменяется в сторону увеличения доли условно-патогенных возбудителей: дрожжей и плесени. Так, например, у пациентов с сахарным диабетом, СПИДом, метаболическим синдромом, иммунодефицитными состояниями, вызванными приемом иммуносупрессивных препаратов (в том числе системных глюкокортикостероидов), часто развиваются микозы кожи, обусловленные *Candida* spp. и *Malassezia* spp., или дерматозы, ассоциированные с этими возбудителями [2]. Характер течения и клиническая картина микотического поражения у больных группы риска отличаются от классического течения появлением нетипичных для микозов кожи высыпаний, распространенностью процесса, высоким риском развития рецидивов и низкой эффективностью стандартных схем антифунгальной терапии [3]. У больных, принимающих системные глюкокортикостероиды, микотический процесс носит распространенный характер, воспалительная реакция в очагах поражения, как правило, выражена неярко, высыпания имеют нечеткие границы, их окраска бледная, явления экссудации незначительные (рис. 1).

В инфекционный процесс часто вовлекаются придатки кожи: волосы и ногти (рис. 2).

У некоторых больных могут развиваться редкие клинические формы микотического поражения: паразитарный сикоз (рис. 3), гранулемы Майокки.

Участились случаи развития малассезия-фолликулитов у иммунокомпрометированных больных (рис. 4).

Такие клинические формы микозов кожи бывает сложно распознать, поэтому часто постановка диагноза и назначение этиотропной терапии задерживаются. Разработка современных методов лабораторной диагностики микозов кожи и ее придатков, в том числе и молекулярно-генетических, позволяет быстро подтвердить диагноз и



Рис. 1. Очаг поражения кожи *T. rubrum* у больной 58 лет, страдающей дерматомиозитом и принимающей преднизолон в дозе 15 мг/сут.

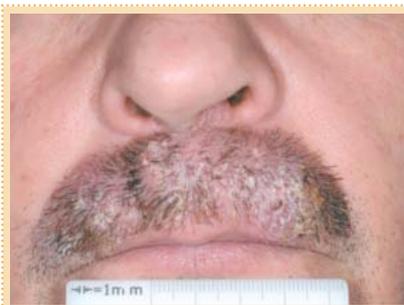


Рис. 3. Паразитарный сикоз, вызванный *T. rubrum*, у больного 63 лет, страдающего сахарным диабетом типа 1 и принимающего преднизолон в дозе 10 мг/сут по поводу ревматоидного полиартрита.



Рис. 2. Микотический очаг поражения волосистой части головы, вызванный *T. rubrum*, у больной 58 лет, страдающей дерматомиозитом и принимающей преднизолон в дозе 15 мг/сут.



Рис. 4. Малассезия-фолликулиты у больной 35 лет, принимающей по поводу вульгарной пузырчатки преднизолон в дозе 100 мг/сут.

идентифицировать возбудитель. Однако в повседневной практике дерматологов эти методы пока не нашли широкого применения. Все также актуальным остается микроскопический метод диагностики (КОН-тест) грибковых заболеваний кожи. Дешевизна, быстрота и относительно высокая чувствительность позволяют использовать его в качестве скринингового исследования. Несмотря на эти преимущества, микроскопия обладает низкой специфичностью и не позволяет идентифицировать видовой принадлежность возбудителя. Посев же (культуральный метод), обладая высокой специфичностью, позволяет получить положительные результаты только в 30–40% случаев от положительных результатов микроскопии.

На первый взгляд, лечение микозов кожи не должно представлять сложности при имеющемся на фармацевтическом рынке многообразии топических антифунгальных препаратов. В то же время антимикотики различаются между собой по механизму действия, фунгистатической и фунгицидной активности [4]. Не все антифунгальные средства оказывают противовоспалительное действие и обладают антибактериальной активностью. Именно поэтому часто для лечения микозов кожи, протекающих с выраженной воспалительной реакцией, а также в терапии дерматозов смешанной этиологии применяют двух- или трехкомпонентные комбинированные препараты. Как правило, в состав комбинированных препаратов входят глюкокортикостероиды (гидро-

кортизон, бетаметазон), антибиотиками (гентамицин, неомицин, тетрациклин) и противогрибковые средства (клотримазол, натамицин). Не всегда эти комбинации дают хороший результат. В некоторых случаях недостаточным оказывается именно противогрибковое действие препаратов, что приводит к низкой эффективности терапии и развитию рецидивов микозов кожи. В связи с этим оптимальным можно считать применение тех однокомпонентных антифунгальных средств, действующие вещества которых обладают как фунгицидным действием, позволяющим полностью уничтожить грибковые клетки, так и противовоспалительной и антибактериальной активностью. Известно, что этими свойствами обладает препарат группы аллиламинов – Экзодерил®, действующим веществом которого является нафтифин.

Около 15 лет назад врачи дерматологического отделения микологической клиники ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова начали применять препарат Экзодерил® для лечения больных разными клиническими формами микозов кожи. Две лекарственных формы Экзодерила – крем и раствор – позволили использовать его при разных клинических формах и локализациях микотического процесса. Так, лекарственную форму «крем» назначали больным, у которых были выражены симптомы сухости кожи, шелушения, гиперкератоза, имелись трещины. Лекарственную форму «раствор» использовали в терапии больных микозами кожи, протекавшими с выраженной экс-

судативной воспалительной реакцией, мокнутием, везикуляцией или мацерацией эпидермиса. Монаотерапия Экзодерилом (нафтифином) проводилась у больных микозами кожи с ограниченным, изолированным поражением кожного покрова без вовлечения в микотический процесс придатков кожи – волос и/или ногтей.

### Цель исследования

Оптимизация методов терапии больных разными клиническими формами микозов кожи.

### Методы и материалы

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности двух лекарственных форм препарата Экзодерил® (нафтифин) в терапии больных разными клиническими формами микозов кожи, лечившихся в микологической клинике ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова в 2012–2013 гг. Проводилась оценка данных по журналам результатов лабораторных исследований и амбулаторным картам больных. Критериями включения в исследование были:

- возраст больных от 18 лет и старше;
- лабораторное подтверждение диагноза «микоз кожи» и контроль излеченности двумя методами исследования (микроскопическим и культуральным);
- монотерапия одной из двух лекарственных форм препарата Экзодерил®.

Для оценки микологической эффективности терапии вычисляли долю отрицательных результатов лабораторных исследований. Кли-

**Таблица 1. Сравнительная эффективность (микологическая, клиническая, полная) лекарственных форм Экзодерила – крема и раствора – в терапии 359 больных микозами кожи**

Эффективность	Лекарственная форма Экзодерила (n=359)				$\chi^2$	p
	крем (n=221)		раствор (n=138)			
	абс.	%	абс.	%		
Микологическая	218	98,6	134	97,7	1,1	0,3
Клиническая	216	97,7	133	96,4	0,6	0,4
Полная	216	97,7	133	96,4	0,6	0,4

**Таблица 2. Сравнительная эффективность (микологическая, клиническая, полная) Экзодерила в терапии 359 больных микозами кожи с сопутствующими заболеваниями и без них**

Эффективность	Больные микозами кожи, которые лечились Экзодерилом (n=359)				$\chi^2$	p
	с сопутствующими заболеваниями (n=257)		без сопутствующих заболеваний (n=102)			
	абс.	%	абс.	%		
Микологическая	251	99,0	101	97,7	0,7	0,4
Клиническая	250	97,3	99	97,1	0,1	0,9
Полная	250	97,3	99	97,1	0,1	0,9

ническую эффективность оценивали на основании разрешения всех клинических симптомов (зуда, эритемы, шелушения) микоза кожи. За полную эффективность принимали отсутствие каких-либо клинических проявлений и отрицательные результаты лабораторных анализов. Критерием исключения являлось отсутствие результатов или непроведение контрольного лабораторного исследования после окончания лечения. Безопасность Экзодерила оценивали по частоте развития нежелательных явлений во время применения препарата. Сравнение эффективности терапии между группами проводилось с помощью метода максимального правдоподобия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при значении вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы ( $p$ ) < 0,05.

### Результаты исследования

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование были включены результаты обследования и лечения 359 больных. Из них было 190 (53%) женщин в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст 52,5±16,7 года; медиана – 53 года; 25–75% интерквартильный интервал: 41–66 лет) и 169 (47%) мужчин в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст 50,2±17,4 года; медиана – 50 лет; 25–75% интерквартильный интервал: 38–63 года).

Лекарственную форму – крем Экзодерил® – получал 221 (61%) больной микозами кожи. У больных этой группы микотический процесс на коже сопровождался развитием сухости, шелушения, гиперкератоза и трещин. Препарат наносили на чистую кожу тонким слоем 1 раз в сутки до полного разрешения процесса. Лекарственная форма – раствор Экзодерил® – была назначена 138 (39%) больным с интертригинозной формой микотического процесса, а также тем больным, у которых микоз кожи протекал с явлениями везикуляции, мацерации или мокнутия. Препарат наносили на кожу 1 раз в день до полного разрешения микотического поражения кожи.

Чаще, чем другие формы микозов кожи, у больных диагностировали микоз стоп. С микозом стоп в исследование вошли 262 человека, что составило 73% от общего числа больных. Далее клинические формы микозов кожи распределились следующим образом: отрубевидный лишай – 56 (16%) случаев; микоз крупных складок кожи – 38 (10%) случаев, микоз гладкой кожи – 3 (1%) случая. Культуральный

метод диагностики позволил идентифицировать следующих возбудителей микозов кожи и ее придатков: *T. rubrum* – 238 (66%) случаев, *Candida albicans* – 56 (16%) случаев, *Candida* spp. – 50 (14%) случаев, *M. canis* – 6 (2%) случаев, *Trichophyton mentagrophytes* – 6 (2%) случаев, *Trichophyton tonsurans* – 2 (менее 1%) случая, *Candida parapsilosis* – 1 (менее 1%) случай.

У 257 (72%) из 359 человек, кроме микотического поражения кожи, были выявлены сопутствующие заболевания. Чаще других встречалась патология сердечно-сосудистой системы, ее наблюдали в 181 (50%) случае. У 67 (17%) пациентов диагностирован метаболический синдром, а сахарный диабет – у 41 (11%) пациента, заболевания органов пищеварительной системы – у 36 (10%) пациентов, заболевания щитовидной железы – у 23 (6%) пациентов.

В результате проведенного лечения улучшение в развитии патологического процесса было достигнуто у всех больных микозами кожи, как у тех, кто применял крем Экзодерил®, так и у тех, кому был назначен для лечения раствор Экзодерил®. Полное излечение наблюдали у 133 (97,1%) из 138 больных микозами кожи, которые лечились раствором Экзодерил®, и у 216 (98,6%) из 221 пациента, которым терапия проводилась кремом Экзодерил®. Микологическая эффективность применения двух лекарственных форм была несколько выше, чем полная и клиническая. Так микологическая эффективность терапии кремом Экзодерил® составила 98,6% (218 из 221 случая), а раствором Экзодерил® – 97,1% (134 из 138 случаев). Статистический анализ результатов терапии показал, что эффективность терапии не зависела от лекарственной формы препарата Экзодерил® (нафтифин). Как в случае применения крема Экзодерил®, так и в случае применения раствора эффективность терапии была одинаково высокой (табл. 1).

Нами не было установлено связи между эффективностью применения лекарственных форм Экзодерила и наличием сопутствующих заболеваний. Экзодерил® показал одинаково высокую эффективность в терапии микозов кожи у больных с сопутствующими заболеваниями и без них (табл. 2).

Все больные отмечали хорошую переносимость препарата. Нежелательные явления развились только у 2 (0,6%) пациентов при использовании крема Экзодерил®. У 1 пациента на 5-й день от начала приме-

нения развился аллергический дерматит, а у другого на 7-й день от начала применения – токсикодермия. В обоих случаях лечение Экзодерилом было прекращено.

### Заключение и выводы

Результаты проведенного исследования наглядно подтверждают эффективность препарата Экзодерил®, действующим веществом которого является нафтифин. Эффективность нафтифина – представителя антимикотиков, относящихся к аллиламинам, – обеспечена его фунгицидной активностью по отношению к дерматомицетам, а также дрожжам и плесневым микромицетам. Противогрибковый механизм действия аллиламинов состоит в том, что они нарушают синтез эргостерола путем блокировки скваленовой эпоксидазы – фермента, который преобразует сквален в оксид сквалена [5]. Это, в свою очередь, приводит к нестабильности клеточной стенки гриба и ее гиперпроницаемости. Накопление внутриклеточного сквалена и повышенная проницаемость клеточной мембраны обеспечивают фунгицидное действие аллиламинов, в том числе и нафтифина. Нафтифин, кроме фунгицидного действия, обладает противовоспалительной активностью [6]. Нафтифин – действующее вещество Экзодерила – препятствует адгезии полиморфно-ядерных клеток к эндотелию, нарушает хемотаксис и ингибирует противовоспалительный механизм 5-липоксигеназы [7, 8]. Нафтифин также обладает антибактериальным действием по отношению к грамположительным бактериям (стрептококкам и стафилококкам), а также к возбудителю эритразмы [9]. Эти свойства позволяют успешно применять крем и раствор Экзодерил® (нафтифин) не только в терапии микозов кожи, но и при наличии бактериально-грибковых микстинфекций кожи, протекающих с выраженной воспалительной реакцией.

Многочисленные клинические исследования, проведенные отечественными и зарубежными дерматологами, доказали эффективность Экзодерила в терапии разных клинических форм микозов кожи [10–12].

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод, что препарат Экзодерил® высокоэффективен в терапии разных клинических форм микозов кожи, в том числе и протекающих с выраженной воспалительной реакцией кожи и/или присоединением бактериальной инфекции.

Литература

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Премьер МГ, 2007.
2. Пиотровская И.В., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. и др. Клинико-лабораторные предикторы и терапия фолликулита, обусловленного *Malassezia* spp. *Клин. дерматология и венерология*. 2011; 4: 79–83.
3. Гудкова Ю.И., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. и др. Микозы кожи и ее придатков у пациентов, длительно получающих системные глюкокортикостероиды. *Проблемы мед. микологии*. 2006; 8 (1): 11–5.
4. Сергеев Ю.В., Штигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех, 2003.
5. Petrayi G, Ryder NS, Stutz A. Allylamine derivatives: New class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science* 1984; 224: 1239–43.
6. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997; 36: 788–92.
7. Steinbilber D. Effects of novel antifungal azole derivatives on the 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathways. *Drug Res* 1990; 40: 1260–2.
8. Choi TS et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion. *Skin Pharmacol* 1996; 9: 190–3.
9. Burkhart CG, Burkhart CN, Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br J Dermatol* 2006; 154: 341–3.
10. Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Сергеев А.Ю. «Экзодерил» («Нафтифин») – клиническая эффективность при дерматомикозах и инфекциях смешанной этиологии. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2004; 1: 37–41.
11. Лыкова С.Г., Немчинова О.Б., Петренко О.С. Дерматологические аспекты метаболического синдрома. *Клин. дерматология и венерология*. 2006; 4: 73–6.
12. Rotta I, Sanchez A, GonHalves PR et al. Efficacy and Safety of Topical Antifungals in the Treatment of Dermatocycosis. *Br J Dermatol* 2012; 166 (5): 927–33.

# Комплексный подход к лечению осложненных форм урогенитальной хламидийной и хламидийно-микоплазменной инфекции

В.В.Чеботарев

ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

Урогенитальная хламидийная инфекция (УХИ) по распространенности занимает 3-е место среди инфекций, передаваемых половым путем, уступая лишь урогенитальной трихомонадной инфекции и сифилису [1]. Главной особенностью УХИ является высокий процент бессимптомного носительства, что нередко обусловлено иммунобиологическими свойствами возбудителя, особенностями взаимодействия с клетками-мишенями и другими факторами [2]. Имеет значение и реактивность организма. В связи с этим первичное инфицирование иногда заканчивается самоизлечением. При нарушении иммунной системы бессимптомное носительство или субъективно-асимптомный процесс, наблюдаемый у 15–30% пациентов, в дальнейшем может проявиться острым, подострым течением, нередко принимаемым врачами за первичное инфицирование. Назначение в этом случае коротких курсов терапии приводит к персистенции хламидий, а в дальнейшем к рецидиву заболевания и вовлечению в воспалительный процесс органов малого таза [3].

Необходимо помнить, что микроорганизмы *Chlamydia trachomatis*, располагаясь внутриклеточно во включениях, не всегда достигаемы для антихламидийных препаратов, ибо часть их, проникая внутриклеточно, может концентрироваться в лизосомах, «бездействуя» за трехслойной мембраной лизосом. Известно, что *C. trachomatis* имеют уникальные свойства блокировать механизм лизосомального слияния с мембраной включения, препятствуя таким образом и фагоцитарному киллингу, и воздействию антибиотиков [4]. Приводит к непродуктивному фагоцитозу и недостаточная выработка инфицированным организмом собственного интерферона, в частности  $\gamma$ -интерферона [5]. Указанное диктует необходимость назначения при УХИ не только антихламидийного препарата, но и патогенетической терапии.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения осложненных форм УХИ за счет комплексной терапии: азитромицин и тилорон (Лавомакс®) в сравнении с эффективностью стандартной терапии.

## Материалы и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное исследование, включающее 2 группы по 30 пациентов с хроническим хламидийным и хламидийно-микоплазменным уретритом, осложненным простатитом.

Основную группу (ОГ) составили 30 пациентов, которым назначали перорально азитромицин таблетки в дозе 1,0 г в 1, 7 и 14-е сутки и тилорон (Лавомакс®) в дозе 125 мг однократно в первые 2 сут, затем по 125 мг через 48 ч (курсовая доза 1,25 г). Группа сравнения (ГС) из 30 пациентов получала только азитромицин таблетки в дозе 1,0 г в 1, 7 и 14-е сутки (по методике ОГ).

Контроль клинического лечения оценивали по 2 визитам (15 и 30-й дни после его окончания), этиологического лечения – на 30-й день после окончания терапии. Исследовали мазки из уретры на наличие *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), *Ureaplasma* spp.,