

Новое понимание и подходы к диагностике и терапии микозов как осложняющего фактора при ряде дерматозов. Отечественный препарат итраконазола как альтернативный антимикотик комплексной терапии

Федотов В. П.[†], Дюдюн А. Д.[†], Горбунцов В. В.[†], Корецкая Е. Ю.[‡], Веретельник К. А.[‡], Макаrchук А. А.[†]

[†] ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

[‡] Запорожский государственный медицинский университет

НОВЕ РОЗУМІННЯ ТА ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ МІКОЗІВ ЯК УСКЛАДНЮЮЧОГО ФАКТОРУ ПРИ РЯДІ ДЕРМАТОЗІВ. ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРЕПЕРАТ ІТРАКОНАЗОЛУ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНИЙ АНТИМІКОТИК КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Федотов В. П., Дюдюн А. Д., Горбунцов В. В., Корецька О. Ю., Веретельник К. О., Макаrchук А. О.

Представлено сучасний стан питання про грибкову інфекцію у людини, її патогенез, методи діагностики дерматомікозів, кандидозу, плісеневих мікозів. Вивчено 125 хворих на розацеа, 238 – на вугри звичайні, 80 – на червоний плоский лишай, 153 – на псоріатичну хворобу з наявністю супутнього маласезіозу, мікозу стоп, оніхомікозу, кандидозу; відмічені особливості клінічних проявів, стан імунного статусу у досліджених хворих. Розроблені методи комплексної терапії, що включає прийом вітчизняного препарату ітраконазолу, а також імуностимуляторів, патогенетичних засобів та зовнішніх препаратів; це дозволило отримати відмінні результати лікування.

THE NEW UNDERSTANDING AND APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FUNGAL INFECTIONS AS COMPLICATING FACTORS OF SOME DERMATOSES. THE DOMESTIC ITRACONAZOLE MEDICATION AS AN ALTERNATIVE ANTIMICOTIC IN THE COMPLEX THERAPY

Fedotov V. P., Dyudyun A. D., Gorbuntsov V. V., Koretska O. Yu., Veretelnik K. O., Makarchuk A. O.

The modern state of the problem of fungal infection in humans, its pathogenesis, methods of diagnostics of dermatomycoses, candidiasis, fungal mycosis have been presented. 125 patients suffering from rosacea, 238 – acne, 80 – lichen planus 153 – from psoriatic disease complicated with the presence of malasseziosis, foot mycosis, onychomycosis, candidiasis have been examined, their particular clinical manifestations, the condition of the immune status have been pointed out. The treatment methods including taking the domestic itraconazole medication as well as immunomodulators, pathogenetic therapeutic medicines and external agents have been developed. Good results have been obtained.

По данным ВОЗ, дерматомикозами болеет 20-25 % населения Земли; причем в отдельных странах этот показатель достигает 50-70 %. Так, результаты «Ахиллес-проекта», охватившего обследованием 92492 пациентов в 16 областях Украины, показали, что более 31 % населения нашей страны страдает микозами, обусловлен-

ными дерматомицетами, из них 52 % – онихомикозом. Особое внимание обращает на себя то, что у большинства больных была выявлена грибковая микст-инфекция. Следует также отметить и то, что среди всех воспалительных урогенитальных заболеваний микозы составляют 30-45 %. В ряде исследований было уста-

новлено, что колонизация слизистых оболочек грибом *Candida* у практически здоровых людей колеблется от 15 до 40 % и даже может увеличиваться до 80 %, – особенно при наличии коморбидной патологии. Известно, что около 75 % женщин в течении жизни имеют хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита. Обращает на себя внимание и то, что, по данным ведущих микологов мира, около 85-90 % населения Земли страдает малассезиозом кожи [18, 19, 24].

Современной наукой насчитывается около 1,5 млн различных видов грибов, из которых изучено только 4 %. Считается, что патогенными для человека является более 500 видов грибов. С тех пор, когда Виттакер в 1969 г. выделил грибы в самостоятельное царство, и *Regnum* (царство) *Fungi* обоснованно заняло подобающее ему место среди других Царств, – линнеевская группа «Низшие растения» в Царстве растений в рамках Международного кода ботанической номенклатуры была упразднена. Однако, как существенный недостаток, следует отметить, что это кардинальное положение, к сожалению, не всегда имеет должное отражение в выступлениях ученых, монографиях, учебниках, научных и научно-исследовательских публикациях в Украине и в других странах.

По мнению практически всех авторов, грибковые заболевания представляют собой серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему, решение которой зависит не только от медицинских работников, но и в значительной мере от уровня жизни населения, экономических факторов и др. Существенную роль играет уровень научных достижений в дерматовенерологии и использование их результатов в деятельности медицинских учреждений [8, 23, 25].

Можно считать также, что большое значение в распространенности грибковых заболеваний кожи имеет ухудшение социально-экономической и экологической обстановки в Украине, снижение иммунитета и увеличение агрессивных штаммов грибов. Следует отметить снижение должного внимания к этой патологии, плохая осведомленность врачей, что влечет за собой ошибки в диагностике.

Обращает на себя внимание и то, что за последние десятилетия снизилась санитарная культура населения; это приводит к поздней обращаемости за медицинской помощью и росту хронических форм дерматозов. По существу не проводится эффективная комплексная терапия из-за высокой стоимости медицинских препаратов. Не проводится профилактика заболеваний кожи, особенно среди таких лиц, как спортсмены, военнослужащие, студенты, рабочие горячих цехов, шахтеры и др. [5, 13].

Общеизвестно, что для внедрения гриба в

кожу или слизистые оболочки и развития микоза определенное значение имеет патогенность и вирулентность возбудителя, место его обитания, микроскопические и культуральные особенности, его биохимическая активность и иммуногенные свойства. Существенная роль в развитии микоза отводится возрасту больного, снижению его реактивности, иммуносупрессии, нарушению обменных процессов, авитаминозу, эндокринопатиям, функциональным нарушениям и др.; нельзя не учитывать и состояние кожи (трещины, мацерация, потертости, травмы, порезы и др.) [2, 9, 21].

Не подлежит дискуссии странный вопрос о необходимости лечения микозов; это объясняется тем, что существенно нарушается функция пораженных органов, возникает угроза диссеминации грибного процесса с развитием даже эритродермии, осложнений вторичной бактериальной флорой. Грибы способствуют формированию аллергических реакций с развитием экземы, нейродермита, бронхиальной астмы, васкулитов и др. патологии. При грибковой инфекции часто регистрируется лекарственная непереносимость, и даже формируется вторичный иммунодефицит; возможно инфицирование окружающих [3, 12, 17].

Принимая во внимание актуальность современных проблем клинической микологии, широкую распространенность грибковых инфекций, а также возможное влияние их на возникновение, течение и прогноз многих дерматозов, нами было проведено комплексное разноплановое исследование по изучению особенностей развития, клинических проявлений и терапии ряда дерматозов с сопутствующими микозами.

В данном сообщении сделана попытка уделить особое внимание также и современной диагностике грибковых поражений кожи, – поскольку помимо клинических проявлений микоза, его течения, особое место занимает лабораторная диагностика. Это чрезвычайно важно, поскольку необходимо не только микроскопическое обнаружение элементов гриба, но и получение его культуры, что позволит назначить в дальнейшем рациональную этиотропную терапию.

Диагностика грибковых поражений кожи и волос, обусловленных дерматомицетами, не представляет сложностей. При достаточной квалификации лабораторных работников, наличии посуды и реактивов проводят микроскопию патологического материала, предварительно заливая его раствором *KOH* или *NaOH*; при этом обнаруживают мицелий или споры гриба. Окончательный вид гриба определяется при посеве патологического материала на питательную среду Сабуро.

В последние годы были разработаны но-

вые методы диагностики дерматомикозов. Так, М. Ghannoum (2001) предлагает, как более специфический и информативный тест, использовать флуоресцентные методы обнаружения гриба. Этот автор предлагает использовать метод ДНК-диагностики гриба, что позволяет выделить 4 типа *T. rubrum*. Конечно, ПЦР представляет собой довольно сложную диагностическую проблему из-за своей дороговизны, и она больше используется для научных целей.

Определенные сложности возникают при диагностике онихомикозов; здесь важно первоначально проводить дифференциальный диагноз клинически от псориазических нарушений ногтей, изменений ногтевой пластины при красном плоском лишае (КПЛ), экземе, генодерматозах и различных ониходистрофиях и других системных общих заболеваниях организма. Однако для постановки диагноза онихомикоза необходимо обязательное микроскопическое и микологическое исследование на грибы. Недопустимо лечение больных с поражением ногтей системными антимикотиками без лабораторного подтверждения диагноза.

Поскольку выбор системного антимикотика во многом зависит от возбудителя онихомикоза, необходимо точно знать вид и род гриба; а возбудителями онихомикозов в 80-94 % случаев являются *T. rubrum* и *T. mentagrophytes interdigitale*, реже – *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. gypseum*, *T. verrucosum*, *C. albicans*.

Крайне редко, чаще как казуистике описывают плесневые грибы в качестве возбудителей онихомикозов. Однако, как известно, плесневые грибы являются условно патогенными и у них отсутствуют достаточные факторы агрессии, особенно наличие кератолитических ферментов. В связи с этим, внедриться в ноготь и вызвать онихомикоз они не могут, исключая *Scopulariopsis brevicaulis*, который содержит кератолитические ферменты. Они чаще поражают ногти на первых пальцах стоп и у лиц старше 60-70 лет, нередко вторично, с изменением цвета ногтевой пластины (на желтый, зеленый, синий, коричневый, черный).

Мы проводили, как и требует мировая литература, тщательную помывку конечностей и ногтевой пластинки физиологическим раствором или 70-градусным спиртом. Материал брали на границе пораженного и здорового участков, используя стерильное сверло минимального размера, насаженное на специальный карандаш от стоматологической бормашины. Выращивание на среде Сабуро проводили при 20-30°C, но не более.

Диагностическим критерием плесневого микоза является повторное получение одного и того же вида плесневого гриба, но для большей

убедительности следует сделать парный посев на пробирки со средой Сабуро. В одну часть среды следует добавить актидион (циклогексамид) в расчете на 0,1-0,5 мл среды. Другая часть материала засеивается на среду без актидиона. Если на среде с актидионом, который подавляет рост плесневых грибов, вырастают дерматомицеты (*T. rubrum* или *T. interdigitale*), то плесени как возбудитель исключаются, независимо от наличия роста их на среде без актидиона.

Как известно, рост плесневых грибов на любой среде будет всегда, поскольку они попадают из воздуха, споры их находятся в виде «грязи» и на здоровых ногтях, на коже и тем более в разрыхленных пораженных дерматомицетами ногтях. Поэтому если не выполнять все вышесказанное, рост плесневых грибов можно получить в 100 %, особенно в предварительно измененных ногтевых пластинках. Помимо роста плесневого гриба (чаще всего *Scopulariopsis brevicaulis*), имеются и характерные признаки патогенности его микроскопически. В препарате из ногтевой пластинки должны быть видны крупные споры (2-5 мкм), собранные в изогнутые цепочки, имеющие шероховатую поверхность, цвет – от сероватого до коричневого.

Диагностика малассезиоза кожи проводится комплексно, используя клинические, патогистологические и иммунологические методы:

- данные клинического осмотра и наблюдения;
- люминесцентная диагностика (золотисто-желтое или буроватое свечение очагов в лучах люминесцентной лампы Вуда);
- микроскопическое исследование чешуек кожи в неокрашенном препарате, обработанном 10-30-процентным раствором калийной щелочи;
- микроскопическое исследование чешуек кожи, содержимого устья фолликула или гноя в окрашенных (раствором метиленового синего в смеси с бурой, чернилами Parker и др.) препаратах; с окраской очагов поражения *in situ* или забором материала при помощи клейкой ленты;
- микроскопическое исследование чешуек кожи или гистологических срезов, окрашенных:
 - 1) по Грокоту и Гомори (YMS);
 - 2) по Грамму в модификации Велша;
 - 3) окраской PAS (ШИК) и др.;
- посев на стандартные среды Dixon, *Mucolitic*, *Mycoses* или среду Сабуро, покрытую слоем оливкового масла для определения рода малассезии;
- метод количественных культур при диагностике малосимптомных форм:
 - 1) фрикционная техника;
 - 2) метод отпечатков;
 - 3) метод контактных пластин (у здоровых и носителей – около $5 \cdot 10^5$ на 1 см^2 ; у больных – более $8 \cdot 10^5$ на 1 см^2);

- общие и локальные иммунологические исследования:

- 1) определение титра антител;
- 2) кожные пробы с аллергенами;
- 3) метод ДНК-диагностики.

Диагностика кандидоза представляет собой сложную проблему, поскольку дрожжеподобные грибы являются нормальной микрофлорой организма и обнаружение грибов при отсутствии симптомов не является показанием к назначению лечения. Необходимо проводить комплексное обследование, учитывая при этом ряд факторов:

- наличие клинических проявлений кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- микроскопия отделяемого с окраской по Грамму или нативных мазков с обнаружением при кандидозе большого количества псевдомицелия и почкующихся форм гриба;
- посев отделяемого на среду Сабуро и подсчет КОЕ (колониеобразующих единиц); при кандидозе КОЕ должно быть более 10^3 /мл;
- определение вида гриба по характеру колоний, типам роста (филаментация на картофельном агаре и ферментативная активность на сахарах – глюкозе, мальтозе, сахарозе, галактозе);
- обнаружение (стерильно взятой катетером) грибов рода *Candida* в органах, где их в норме не бывает, в частности, в:

- 1) крови;
- 2) легких;
- 3) спинномозговой жидкости;
- 4) тканях;
- 5) моче;

- наличие положительных клеточных и гуморальных реакций, кожных тестов с кандида-антигеном;

- обнаружение *Candida* в ткани с помощью биопсии с соответствующей специфической тканевой реакцией при окраске по Хочкипу–Мак Манусу;

- заражение животных (заражают внутрибрюшно белых мышей с последующим развитием перитонита и обязательным получением ретрокультуры).

Для диагностики кандидоза в последние годы мы широко используем диагностику фирм [1, 14-16, 25]:

- *Sanofi Diagnostic Pasteur (France)*:

1) *Auxacolor* (тест для выделения 99 % встречающихся в практике врача грибов);

2) *Fungiscreen 4H* (для определения в течение четырех часов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и др.);

- *Becton Dickinson; Quntum Abbot*:

1) «*Minitex Yeast*»;

2) «*Mycotube*»;

- *Finland* («*Oricult N*»);

- *Bio Merieux*:

1) «*API 20 с AUX*»;

2) «*API 32 ATB*» .

Принципы рациональной противогрибковой терапии состоят из:

- общих компонентов;
- фармакотерапевтических компонентов;
- фармакодинамических компонентов;
- фармакокинетических компонентов.

Общие принципы включают:

- как можно ранее начало лечения;
- установление микологического диагноза;
- состояние иммунитета;
- сопутствующую патологию и её лечение.

Фармакотерапевтическими принципами являются:

- обоснование показаний для назначения антимикотика;
- выбор наиболее активного и наименее токсического препарата;
- назначение адекватных доз;
- установление продолжительности курса;
- профилактика осложнений и побочных реакций;
- необходимость комбинированной терапии.

Фармакодинамические принципы требуют:

- иметь общую направленность и единый конечный результат;
- предусмотреть различные точки приложения и механизмы действия;
- расширения спектра действия при смешанной инфекции.

Фармакокинетические принципы включают:

- форму выпуска и способ назначения препарата;
- скорость всасывания;
- степень связывания с белками крови;
- способ проникать и накапливаться в очагах микоза;
- пути и сроки элиминации из организма;
- возможность фармацевтического взаимодействия с другими препаратами.

По химической структуре среди противогрибковых препаратов встречаются:

- производные азола (имидазолы):

1) кетоконазол;

2) клотримазол;

3) миконазол;

4) эконазол и др.;

- триазолы:

1) итраконазол;

2) флуконазол и др.

Противогрибковые препараты группируют следующим образом:

- группа аллиламинов:

1) тербинафин;

2) нафтизин;

- группа антибиотиков:

- 1) амфотерицин В;
- 2) амфоглюкамин;
- 3) гризеофульвин;
- 4) леворин;
- 5) натамицин;
- морфолины – аморолфин;
- группа фенола:
 - 1) триклозан;
 - 2) 8-оксихинолин-клиохинол;
- группа тиокарбаматов:
 - 1) толнафтат;
 - 2) толциклат;
- группа противогрибковых средств:
 - 1) салициловая кислота и её соли;
 - 2) ундециленовая кислота и её соли;

в эту же группу входят вещества различной клинической структуры – декамин, мирамистин, 2-меркантобензтиазол, препараты йода и др.

По механизму противогрибкового действия все антимикотики подразделяются на три группы:

- антимикотики, которые нарушают структуру и функцию клеточной стенки грибов за счёт связывания с эргостеролом и нарушают функцию клеточной мембраны (полиеновые антибиотики), блокируют синтез эргостерола (азолы, аллиламины); кроме того, только аллиламины ещё и подавляют сквалэнэпоксидазу – фермент, необходимый для развития (фунгицидный эффект);
- антимикотики, которые нарушают синтез нуклеиновых кислот и деление клетки гриба (флюцитозин, гризеофульвин);
- антимикотики, которые тормозят процессы трансмембранного обмена в клетках грибов.

Мы попытались проанализировать количество противогрибковых препаратов, выпускаемых в различных странах мира фармацевтическими фирмами. Оказалось, что в мире выпускается более 200 препаратов и лекарственных форм для этиотропного лечения микозов, – как общего, так и местного действия.

Из препаратов общего (системного) действия в последние годы определились два основных лидера в лечении микозов: итраконазолы и тербинафины.

Наше внимание привлек отечественный антимикотик, препарат итраконазола Споргал, содержащий 100 мг итраконазола, обладающего широким спектром действия практически на все виды грибов, включая и плесневые грибы, а также возбудителей глубоких микозов [6, 11, 14].

Спорагал, выпускаемый фирмой ООО «Фарма Старт», содержит итраконазол в капсулах по 100 мг. Это синтетический противогрибковый препарат, активный относительно:

- *Trichophyton spp.*;
- *Epidermophyton floccosum*;
- *Microsporum spp.*;
- *Candida spp.*;

- *Cryptococcus neoformans*;
- *Sporothrix schenckii*;
- *Aspergillus*;
- *Fonsecaia spp.*;
- *Cladosporium spp.*;
- *Blastomyces dermatidis*, –

а также некоторых других микроорганизмов.

Спорагал показан при кандидозе, малассезиозе, микозах кожи, онихомикозе и ряде глубоких и плесневых микозов; отличается самым широким спектром действия *in vivo* и *in vitro* среди всех системных противогрибковых средств.

Это лекарственное средство обладает высокой липофильностью, накапливается в ногте в концентрациях, намного превышающих МПК всех возбудителей микозов, которое после отмены препарата сохраняет свою активность в коже и ногтях в течение 3-9 месяцев.

Противопоказанием является только повышенная чувствительность к итраконазолу или другому компоненту препарата. Детям и беременным это средство рекомендовано назначать только в исключительных случаях [7, 10, 20-22].

В данном исследовании представлен большой материал, накопленный в клинике по изучению особенностей развития, течения, клинических проявлений отдельных дерматозов, осложненных грибковой инфекцией, а также методы адекватной патогенетически обоснованной их комплексной терапии. В ряде работ уже были указания о возможном влиянии грибковой инфекции на течение других дерматозов, поскольку грибы обладают выраженной иммуногенной активностью, вызывают микогенную аллергию. Это не может не оказывать определенное влияние на формирование и течение других дерматозов неинфекционного происхождения, изменяя характер патогенеза, и как результат – накладывая отпечатки на клинические проявления этих кожных заболеваний, вызывая резистентность к проводимой терапии. Поэтому выявление и ликвидация грибковой инфекции при этих дерматозах имеет, на наш взгляд, существенное значение, способствуя получению благоприятных результатов терапии, удлиняя ремиссии, сокращая число рецидивов, поскольку мы имеем дело с хроническими длительно протекающими дерматозами. Наше внимание привлекли такие дерматозы, как розацеа, угревая болезнь, КПЛ, псориаз и др.

Нами исследовано 125 больных **розацеа, сочетающегося с малассезиозом кожи**. У больных розацеа с малассезиозом кожи выявлены особенности клинических проявлений:

- отсутствие эритемато-телеангиэктатической стадии;
- рост числа семейных случаев в возрасте 32-45 лет с офтальморозацеа;

- наличие комедонов, кист – милиум;
- часто рецидивирующее и прогрессирующее течение;
- отсутствие ремиссий;
- резистентность к терапии.

Выявлены особенности сдвига иммунного статуса:

- во второй стадии:
 - 1) увеличение $CD4+$, $CD22+$;
 - 2) снижение $CD8+$;
 - 3) увеличение коэффициента $CD4+/CD8+$;
- в третьей стадии:
 - 1) снижение $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$;
 - 2) гиперфункция $CD22+$;
 - 3) угнетение фагоцитоза.

Было отмечено, что малассезиоз кожи обычно проявляется в нескольких, одновременно существующих клинических формах, методы лечения которых имеют значительные различия; это затрудняет проведение комплексной терапии таких больных. С учётом наличия различных уровней клинико-лабораторных нарушений и иммунных сдвигов у исследованных больных, были разработаны общие принципы терапии больных малассезиозом кожи, предполагающие распределение их в четыре клинико-патогенетические группы [3].

В комплексном лечении малассезиоза кожи использовали:

- Споргал – по 100 мг дважды в сутки 30 дней;
- наружно – паста «Сульсена 2 %», первая неделя – ежедневно, вторая – через день, а затем 2 раза в неделю на протяжении 30-45 дней; пасту слегка втирали вечером в увлажненную кожу лица, шеи, волосистой части головы, а утром смывали водой с мылом (*Dove*).

Одновременно со Споргалом рекомендовали принимать в общепринятых дозировках:

- иммуномодуляторы Циклоферон или Протекфлазид;
- гепатопротекторы;
- ферменты;
- йогурт.

С целью терапии розацеа назначали по показаниям:

- антигистаминные препараты;
- кальций и магний;
- аутогемотерапию;
- нимесулид;
- Глицирам, –

в традиционных терапевтических дозах.

Во всех случаях были устранены проявления малассезиоза кожи; наряду с этим, на 18-20 день лечения был отмечен выраженный терапевтический эффект в лечении розацеа, увеличена длительность ремиссии до 9 месяцев, устранено прогрессирование болезни.

На протяжении ряда лет нами разрабатывалась проблема лечения и профилактики **угревой болезни, осложненной малассезиозом кожи и кандидозом**. В современных руководствах и публикациях проблема взаимосвязи и взаимообусловленности этих патологических состояний либо не рассматриваются, либо приводятся отрывочные неполные данные.

Под наблюдением находилось 238 больных угревой болезнью (128 женщин и 110 мужчин). Средний возраст составил у женщин 21,4 года, у мужчин – 19,3 года.

У всех больных отмечены различные комбинации малассезиоза кожи:

- педикулез волосистой части головы;
- кероз Дарье;
- комедоны;
- гнойный фолликулит;
- разноцветный лишай;
- себорейный дерматит.

Возбудителями заболеваний были:

- *M. furfur*;
- *M. pachidermatis*;
- *M. globosa*;
- *M. obtusa*.

У 28 больных диагностирован микоз стоп, онихомироз, паховый эпидермомироз.

Гиперкератозу в устьях скопления, на наш взгляд, способствуют скопления грибов рода *Malassezia* в устьях фолликулов и развитие кератоза, педикулеза и др. Они вызывают нарушения пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса. Возникновение «кероза» и начальных проявлений фолликулярного гиперкератоза способствует развитию угревой болезни.

Формированию черных комедонов, по нашему мнению, способствует развитие колоний гриба рода *Malassezia* и изменение окраски головки комедона с черного, коричневого на оранжевый и белый (а не попадание «грязи», как считали раньше), как при росте культуры гриба на питательной среде.

Появление белых пятен при разноцветном лишае связано с нарушением пигментобразования в пораженной коже, поскольку грибы вырабатывают азелаиновую кислоту, блокируя *L*-тирозидазу (азелаиновая кислота используется в препарате Скинорен).

Нагноение кист, появление осложнений и хроническое течение следует рассматривать, как вариант хронической пиодермии с наличием микст-инфекции (*B. acne*, стафилококк, стрептококк, *Candida*, условно патогенная флора).

Необходимо помнить, что угревая болезнь напоминает гнойный малассезиозный фолликулит.

Всё это побудило нас разработать оригинальную методику лечения больных угревой болезнью в сочетании с малассезиозом, кандидозом,

дерматомикозами.

В диете исключали орехи, шоколад, морепродукты, йодированную соль, бром.

Основным препаратом мы считали назначение Споррагала. Препарат оказывает губительное действие на *Malassezia*, дрожжеподобные грибы, дерматомицеты, а также на микробную флору и другие микроорганизмы, поскольку он обладает широким спектром действия. Его назначали в виде пульс-терапии по 0,2 г 2 раза в сутки 7 дней в зависимости от тяжести кожного процесса: 1-2 цикла с интервалом в 3-4 недели. В особо тяжелых случаях в промежутках пульс-терапии рекомендовали доксициклин.

При наличии аллергических реакций рекомендовали короткие курсы глюкокортикоидов (до 5 мг в сутки), а также нимесулид – по 1 табл. в сутки. Из иммуномодуляторов мы отдавали предпочтение Амиксину – по 1 табл. два дня подряд, а затем по 1 табл. в сутки через день, N 9. Также рекомендовали инъекции 2,5-процентного раствора Тиотриазолина, внутримышечно, ежедневно, N 10, прием витаминов группы B, аскорбиновой кислоты, Аевита и др.

Наружная терапия заключалась в обработке кожи волосистой части головы, лица, шеи, верхних конечностей и туловища пастой «Сульсена 2 %» по указанной ранее методике. Затем кожу обрабатывали Зинеритом. При акне келоид назначали Фузидин на димексиде, криотерапию, лазеротерапию, обкалывание лидазой. Широко использовали УФО кожи лица.

На стопы рекомендовали мыльно-содовые ванночки 5-процентного раствора йода, крем Теобон-дителиомикоцид.

Проведенная терапия с использованием отечественного антимикотика системного действия Споррагала, в отличие от традиционного лечения, во всех случаях давала выраженный клинический эффект как в отношении грибковой инфекции, так и угревой болезни уже на 7-10 дни лечения. Значительное улучшение отмечено у подавляющего числа больных к 30-40 дню лечения. Ремиссия продолжалась 9-12 месяцев, а у 30 % – 2 года.

Мы также наблюдали 80 больных **красным плоским лишаем, осложненным микозами** (малассезиоз кожи, микоз стоп, онихомикоз, кандидоз). У этих больных, в отличие от больных КПЛ без микоза, чаще всего встречались диссеминированные и атипичные формы, поражения слизистых оболочек, рецидивирующие и прогрессивное прогрессирующее течение со значительно менее продолжительными ремиссиями. У этих больных установлено увеличение количества T-лимфоцитов с наличием на их поверхности рецепторов *Fas* (*CD95+*), в дифференцировке которых предполагается апоп-

тоз. Также отмечено снижение активированных T-лимфоцитов, которые имеют фенотип *HLA-DR*, угнетение функциональной активности фагоцитов, увеличение уровня ЦИК [4].

Все больные по поводу КПЛ получали:

- валериану;
- Нейровитан;
- Делагил;
- Панкреатин;
- витамины C и PP;
- Карсил.

Также больным рекомендовали прием Споррагала – по 0,1 г два раза в сутки до 1 месяца, а потом по необходимости (при онихомикозе) 2-3 курса пульс-терапии.

Из иммуномодуляторов, по показателям, рекомендовали Циклоферон или Амиксин, Тиотриазолин – в общепринятых дозировках.

Наружно назначали пасту «Сульсена 2 %», Теобон-дителиомикоцид, спиртовой раствор йода и др.

У всех больных удалось полностью устранить грибковую инфекцию и получить:

- выздоровление от КПЛ – у 52 больных;
- значительное улучшение – у 20;
- улучшение – у 8 больных.

Эффект терапии уже наступал на 10 день лечения, ремиссия длилась до 6 месяцев, рецидивы зарегистрированы у 6 из 80 больных при наблюдении за ними в течение 1-2 лет.

Мы наблюдали 153 больных **псориазической болезнью с сопутствующим малассезиозом** у всех исследованных и микозом стоп – у 38. Особенности клинических проявлений псориаза у больных с грибковой инфекцией заключались в:

- хроническом часто рецидивирующем течении дерматоза;
- более выраженной воспалительной реакцией в очагах высыпаний;
- обильном шелушении мелкотрубевидными чешуйками;
- обязательном поражении волосистой части головы, крупных кожных складок, ногтевых пластинок (подногтевой гиперкератоз, истерченность, разрушение ногтя, наличие онихомадезиса, крупноточечной истыканности и др.).

Изменения иммунного статуса у этих пациентов сводились к:

- дисиммуноглобулинемии;
- увеличению ЦИК;
- угнетению макрофагальных реакций, комплементарной активности;
- снижению *CD4+*;
- росту *CD8+*;
- уменьшению индекса *CD4+/CD8+*.

На первом этапе мы рекомендовали этим больным прием Споррагала – по 100 мг два

раза в сутки, 1 месяц, а затем 1-2 курса пульс-терапии, а в дальнейшем в течение 30 дней – по 100 мг один раз в сутки, после еды. Одновременно больные принимали:

- Карсил – по 1 табл. три раза в день;
- Аевит – по 1 капс. три раза в день;
- Лавомакс – по 1 табл. два дня подряд, а затем по 1 табл. через день.

Из наружной терапии отдавали предпочтение использованию пасты «Сульсена 2 %» на волосистую часть головы, лицо, шею, туловище и все очаги поражения, вечером, а утром смывание с использованием мыла *Dove* – первую неделю ежедневно, вторую – через день, а затем два раза в неделю 1-2 месяца. В последующем можно применять пасту «Сульсена 2%» или шампунь с дисульфидом серы 1 раз в неделю.

Со второго месяца к применению Споррагала присоединяли:

- Эссенциале-форте;
- Вобензим или Флогензим;
- Амитриптиллин;
- поливитамины;
- нестероидные противовоспалительные препараты (мефенаминовая кислота, ибупрофен, нимесулид и др.);
- наружно – Элоком С, мази и кремы с глюкокортикоидными препаратами, салициловой кислотой, на очаги микоза – Теобон-дителиомикоцид.

Следует отметить, что уже на первом этапе лечения значительно быстрее регрессировали проявления псориазической болезни (уже на 7-8 день лечения), а также микотические поражения; в итоге:

- клиническое излечение наступило на 22-38 день (в зависимости от исходных клинических проявлений) у 98 из 153 наблюдаемых больных;
- значительное улучшение – у 42;
- улучшение – у 13 больных.

Отмечалась довольно стойкая ремиссия (6-8 месяцев и больше). Рецидивы наступали, как правило, после нерациональной терапии, ви-

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васім Абдуллах Фарес Джебріл*. Комплексна терапія хворих на розацеа, яке поєднується з маласезіозом. – Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20. – Шкірні та венеричні хвороби / В. А. Ф. Джебріл. – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2004. – 175 с.
2. *Глухенький Б. Т., Заруцька Н. П., Волосюк І. В.* Дерматофиты – основные возбудите-

русных инфекций и психотравм у 22 больных при наблюдении за больными в течение 1-2 лет. Индекс *Pasi* снизился в $3,1 \pm 0,1$ раза.

В настоящее время нами проводятся дальнейшие исследования и накапливаются материалы о роли грибковой инфекции и методах терапии при атопическом дерматите, склеродермии, витилиго, круговидном выпадении волос, экземе, этиологически связанной с грибковой инфекцией, нейродермите и др., что будет представлено в ближайшем будущем в виде статей, методических рекомендаций, информационных писем.

Изложенные выше материалы исследования позволяют нам сделать ряд **выводов**, на которых хотелось бы обратить внимание практикующих врачей.

1. При любом дерматозе необходимо тщательное углубленное клинико-лабораторное обследование на предмет выявления грибковых инфекций.

2. Любая грибковая инфекция существенно влияет на развитие и течение дерматоза, осложняя его, способствуя развитию аллергического компонента, вызывает резистентность к терапии, являясь одним из факторов возникновения рецидива заболевания.

3. Обязательно на первом этапе, наряду с лечением основного заболевания, проводить противогрибковую терапию (системную и наружную).

4. Наиболее приемлема, учитывая терапевтическую эффективность, переносимость, отсутствие осложнений, на наш взгляд, является Споррагал, применяемый по предложенной нами методике, и наружно – теобон-дителиомикоцид с использованием по адекватным показаниям иммуномодуляторов: тиотриозалин, Амиксин, Циклоферон, Бемитил, Протефлазид.

5. Всё это позволяет существенно повысить эффективность терапии дерматозов, устранить грибковую инфекцию, удлинить ремиссию и избежать ранних рецидивов.

ли онихомикозов // Проблемы медицины. – 1999. – № 5. – С. 44-45

3. *Горбунцов В. В.* – Комплексна таргетна терапія маласезіозу шкіри / В. В. Горбунцов. – Дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2009. – 336 с.
4. *Димо В. М.* Особливості механізмів розвитку,

- клінічних проявів, перебігу і терапія червоного плоского лишая з супутніми мікотичними ураженнями. – Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків, 2008. – 205 с.
5. Коляденко В. Г. Современный подход к лечению онихомикозов // Журнал дерматовенерологии, косметологии и сексопатологии. – 2002. – № 1. – С. 172-174.
 6. Коляденко В. Г., Степаненко В. І. Плісєневі гриби – етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мікозів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 1. – С. 41-48.
 7. Кубась В. Г., Федотов В. П. Некоторые аспекты патогенеза кандидоза // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – № 2-3 (4). – С. 461-466
 8. Кубанова А. А., Потєкаєв Н. С., Потєкаєв Н. Н. Руководство по практической микологии. – М., 2001. – 320 с.
 9. Кутасєвич Я. Ф. Современная стратегия лечения онихомикозов // Журнал дерматологии и венерологии. – 2000. – № 1 (9). – С. 58-61
 10. Куцинский М. Г. Урогенитальный кандидоз // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2003. – № 1-4 (6). – С. 15-21.
 11. Лещенко В. М., Лещенко Г. М. Отрубевидный лишай – место ламизила в его терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 2. – С. 54-56.
 12. Митрофанов В. С. Системные антифунгальные препараты // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3, №2. – С. 6-14.
 13. Руденко А. В., Коваль А. З., Рыжко П. П., Залиневская Е. А. Онихомикозы у жителей Украины (диагностика, этиология, эпидемиология, лечение). – К.: ООО «ГСК», 2001. – 248 с.
 14. Рукавишников В. М. Современные методы лечения больных микозами стоп // Лечащий врач. – 1999. – № 10. – С. 1-4.
 15. Рукавишников В. М., Суколин Г. И., Куклин В. Т. Лечение и профилактика микозов стоп. – Казань, 1994. – 281 с.
 16. Родионов А. Н. Грибковые заболевания кожи. – СПб.: Питер, 1998. – 288 с.
 17. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции: Руковод. для врачей. – М.: Бинопресс, 2008. – 480 с.
 18. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Основы медицинской микологии. – Витебск, 2002. – 325 с.
 19. Сергеев Ю. В., Шнигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. – М.: «Медицина для всех», 2003. – 200 с.
 20. Сергеев А. Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 11 (130). – С. 461-466.
 21. Сергеев Ю. В., Потєкаєв Н. С., Лещенко В. М., Ларионова В. Н. Ламизил: совершенствование терапии онихомикозов, вызванных дерматофитами // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 5. – С. 54-56.
 22. Степанова Ж. В. Анализ микрофлоры при онихомикозах и микозах гладкой кожи // Дерма. – 2001. – № 2. – С. 20-21
 23. Федотов В. П., Кубась В. Г. Актуальные вопросы дерматологии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2000. – № 2 (3). – С. 6-11
 24. Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Степаненко В. И. Дерматовенерология. – Днепропетровск. Изво «Свидлер А.Л.», 2011. – 691 с.
 25. Kibler C. C., Mackenzie D. W. R., Odds F. C. Principles and practice of clinical mycology. – 1995. – 320 p.