

Современная топическая терапия дерматофитии

Микотическое поражение кожи, волос и ногтей является серьезной дерматологической проблемой. Около половины (48%) аномалий ногтя приходится на онихомикоз. С этим диагнозом сталкиваются 5% населения по всему миру (Murray S.C. et al., 2002). Помимо косметических дефектов онихомикоз может вызывать болезненные ощущения и значительно снижать качество жизни пациентов, вплоть до последствий для психического здоровья (Aditya K. Gupta, Rachel R. Mays, 2018). Это влияние усиливается с течением болезни, ее прогрессированием и количеством вовлеченных ногтей. Спонтанное выздоровление бывает крайне редко, а продолжительность болезни часто превышает 5 лет. Старение населения, рост заболеваемости диабетом, широкое применение иммуносупрессивных препаратов и возросшая популярность занятий спортом с посещением спортзала и бассейна должны привести к увеличению распространенности онихомикоза во всех возрастных группах. Исходя из всего вышеперечисленного, крайне важно повышать осведомленность о клинических проявлениях, диагностике и лечении данной патологии. Этой теме был посвящен доклад канд. мед. наук **Екатерины Ивановны Безверщенко** «Современные подходы к лечению микозов различной этиологии», который был представлен в рамках международной конференции **Киевские дерматологические дни 2019**, которая состоялась 18–20 апреля 2019 г. в Киеве.



Е.И. Безверщенко

Впервые дерматофитии были описаны в Древнем Риме, тогда же появилось название *tinea*. В середине XIX в. были открыты плесневые грибы и возбудители дерматофитий и кандидоза. На рубеже XIX–XX вв. были описаны практически все виды основных микозов человека и их возбудители.

На сегодняшний день количество потенциальных возбудителей микозов превышает 400 видов грибов. Дерматофитии преимущественно вызывают *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, у детей – *Trichophyton tonsurans*, недерматофиты – *Scytalidium*, *Candida*. Дерматофиты используют кератины для проникновения в эпителий и не выходят за его пределы, но возможно проникновение в волосяной фолликул и волосяной стержень с развитием атипичной формы заболевания. Стенка клеток дерматофитов содержит маннаны, которые препятствуют иммунному ответу организма, приводя к рецидивирующему, затяжному либо атипичному течению. Они также уменьшают пролиферацию кератиноцитов, что снижает скорость отслоения и приводит к хронизации процесса. Кожное сало ингибирует рост дерматофитов, поэтому наиболее частая локализация – стопы и ладони, где нет сальных желез.

В зависимости от среды обитания выделяют антропофильные, зоофильные и геофильные дерматофиты. Происхождение возбудителя влияет на выраженность клинической картины: наиболее яркую симптоматику вызывают зоофильные дерматофиты.

В зависимости от локализации выделяют:

- микоз стопы (*tinea pedis*);
- онихомикоз (*tinea unguium*);
- микоз туловища и конечностей (*tinea corporis*);
- микоз волосистой части головы (*tinea capitis*);
- микоз области бороды и усов (*tinea barbae*) и др.

Tinea corporis изредка клинически проявляется пурпурными пятнами, что может затруднять установление

диагноза. На клинические проявления также влияет происхождение возбудителя и наличие иммунодефицитных состояний, в том числе ВИЧ-инфекции, которые вызывают атипичную картину (диссеминированные кожные инфекции и глубокие поражения).

Частым случаем *tinea corporis* является гранулема Майокки, впервые описанная итальянским дерматологом Domenico Majocchi в 1883 г., которая представляет собой грибковое поражение волоса, волосяного фолликула и прилегающей дермы. Обычно вызывается *T. rubrum*, но изредка и другими видами *Trichophyton* и *Epidermophyton*. Проявляется в виде перифолликулярных гранулематозных узелков и сочетается с гранулематозной реакцией. Наиболее частая локализация – нижние две трети голени у женщин, так как зачастую провоцируется использованием бритвенного станка для депиляции этого участка кожи.

Существуют две формы: фолликулярная и подкожная узелковая. Фолликулярная у женщин на голени – наиболее частая. Гистологически она является гранулемой инородного тела, которым выступает *T. rubrum*. Подкожная узелковая возникает у пациентов с иммуносупрессией, вызванной ВИЧ-инфекцией, длительным приемом цитостатиков, глюкокортикостероидов (ГКС).

На одной из дерматологических конференций был представлен случай пациентки, которая длительный период принимала терапию системными ГКС, с диссеминированной гранулемой Майокки, которая была диагностирована только после гистологического исследования, показавшего наличие гранулемы инородного тела, а позитивная ШИК-реакция подтвердила наличие дерматофита. Гранулема Майокки отличается от остальной дерматофитной инфекции тем, что не может быть следствием приема антибиотиков. Микроскопия с КОН, как правило, отрицательна, диагноз устанавливается после гистологического исследования, которое выявляет глубокий гнойный и гранулематозный фолликулит и инвазию в кератиноциты волосяного фолликула с последующим его некрозом и прорывом содержимого.

Еще один редкий вид дерматофитной инфекции – *tinea barbae*. Она ограничена волосистой частью лица и встречается исключительно у мужчин. Исторически считается болезнью скотоводов, возбудители которой преимущественно зоофильной природы, но может быть результатом

аутоинокуляції от мікоза стоп і онихомікоза. Після появи електричних бритв і безпечних лезвій заболіваність різко скоротилася до спорадических випадків. Тем не менше, з ростом популярності барбершопів і бритви небезпечної бритви дерматологи повинні бути готові до повернення цієї патології.

Визивається як антропофільними, так і зоофільними видами *T. rubrum*, *Trichophyton erinacei*, *Trichophyton violaceum*, *Arthroderma benhamiae*. Існує декілька гіпотез патогенеза *tinea barbae*: реакція на дифузію метаболітів гриба або імунний відповідь на дерматофільні антигени. Гістологічески виявляють фолікуліт або перифолікуліт з змішаним клітинним інфільтратом і спонгіозом в фолікулярному епітелії. Гіфи візуалізуються в стержні волоса і волосяному фолікулі при Шифф-окрашенні. Обстеження: пряма мікроскопія (депіліровані волоски, гнійничкові маси) і культуральне дослідження з використанням спеціальних дерматофільних серед, які можуть застосовуватися безпосередньо в клініці. Соскоб береться з межі ураження, де найбільш виражена запальна реакція.

Лікування дерматофитії включає призначення пероральних протигрибкових препаратів (при розповсюджених ураженнях, імуносупресії, гранулемі Майокки, *tinea barbae*, резистентності до місцевої терапії, цукровому діабеті, супутньому онхомікозі) і місцевої терапії. В останнє час часто виникає необхідність в більшій тривалості терапії: 7–8 нед – при онхомікозах і 4–6 нед – при топіческій терапії.

Препарат при топіческій терапії наноситься на уражені ділянки і прилегальні 2 см здорової шкіри в період 1–6 нед. Вибір препарату повинен залежати від здатності проникати в волосяний фолікул. Алліламіни легко проникають в епідерміс і волосяний фолікул завдяки своїй ліпофільності. Одним з представителів алліламінів є нафтіфін в формі крему 1% (Екзодерил, крем). Має не тільки антимікотический, але і протизапальний і антимікробний дієвий ефект, це дозволяє скоротити кількість призначуваних препаратів і уникнути призначення топіческих ГКС. Препарат наноситься раз в день, а мінімальна терапевтична доза зберігається в шкірі в період 4 днів.

За останні роки в етіології онхомікоза проізожили змінені дерматофільні пліселі витіснили *Candida*. Дерматофити складають 80–90% (*E. floccosum*, *Microsporum species*, *Trichophyton interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*), недерматофільні пліселі – 10% (*Acremonium* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium carrionii*) і *Candida*. Грибковий збудитель руйнує кератин, створює умови для свого розмноження – утворює грибкову колонію. Діагностика онхомікоза здійснюється в проведенні культурального дослідження.

Існують середовища для дерматофитів (з циклогексимідом, селективно подавляючим ріст недерматофільних грибкових збудителів) і середовища для культивування дрожжевих грибів і недерматофільних пліселей (глюкозний агар Сабуро, середовище Літгалла і інгібує агар з плісенью). Ріст останніх частіше пов'язаний з контамінацією самих нігтів або досліджуваного матеріалу в лабораторії, при цьому мікроскопія залишається негативною. Важливо враховувати можливість псевдопозитивних результатів культуральних досліджень у пацієнтів

з псоріатическим ураженням нігтів і посттравматическою онходистрофією в уникнення неефективної тривалої системної терапії протигрибковими препаратами. Тем не менше, деякі геофільні недерматофільні пліселі здатні викликати ураження нігтя (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*). Ці інфекції, як правило, не заразні, рідко піддаються стандартному ліченню і виникають при постійній травматизації і порушенні структури нігтя. Тому повинні розглядатися як етіологіческий збудитель після 2 позитивних бактеріологіческих посевів з визначенням не менше 5 ізолюваних колоній і гістологіческого дослідження.

Актуальність грибкової інфекції на сучасному етапі диктує необхідність в розширенні арсеналу лікарських протигрибкових препаратів, нових формул, а також форм випуску, які будуть демонструвати ефективність терапії і покращувати комплаєнтність в процесі лікування. До таких можна віднести новий препарат для місцевої терапії онхомікозів – аморолфін. Механізм його дії полягає в порушенні синтезу мембрани гриба на двох рівнях: блокування ферментів Δ -14-редуктази і Δ -7-8-ізомераз, в результаті чого накопичуються атипическі сферическі стероли, токсичні для грибкової клітки; зменшення кількості ергостерола, який бере участь в розвитку грибкової клітки.

Препарат представлений на фармацевтическому ринку в формі лака: Екзодерил® лак (дієвий ефект – аморолфін) проникає в нігтьову пластину і дифундує крізь неї, тому здатний ерадикавати гриби, знаходячись в ложі нігтя і до яких важко дістатися. Плівка лака тривале час утримує препарат в товщі нігтя. Ефективна концентрація зберігається в нігтьовій пластині в період 7–10 днів. Системне всасування дієвого ефекту при такому нанесенні дуже низьке.

Також в топіческій терапії онхомікоза застосовують Екзодерил® розчин (дієвий ефект – нафтіфін гідрохлорид). В товщі нігтьової пластинки розположені продольні (від вільного краю до матриксу) бороздки, саме по них грибкова інфекція проникає в товщу нігтя. При нанесенні Екзодерил® розчину з дистальної сторони нігтя нафтіфін по градієнту концентрації проникає безпосередньо в очаг грибкової інфекції – під нігтьову пластину, створює максимальну концентрацію в очагах.

В межах доповіді був представлений ряд клініческих випадків успішного застосування комбінованої місцевої терапії онхомікоза: Екзодерил® лак і Екзодерил® розчин при дистальному онхомікозі великого пальця стопи (збудитель – *Trichophyton*); Екзодерил® лак і Екзодерил® крем при дрожжевої пароніхії (збудитель – *Candida*); Екзодерил® розчин і Екзодерил® крем при дистальному онхомікозі великого пальця стопи (збудитель – грибок *Dermatophyte*).

Підготувала **Татьяна Потехина**

«Інформація для спеціалістів
в сфері охорони здоров'я.
4-33-ЕКЗ-ОТС-1119»

①