

## **Лечение зооантропонозных дерматофитий**

Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Даниленко Р.У.

Mukhamsdeeva O.R., Hismatullina Z.R., Danilenko R.U.

Мухамадеева О.Р. Башкирский государственный медицинский университет, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ, к.м.н.

Хисматуллина З.Р. Башкирский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ, д.м.н., профессор

Даниленко Р.У. Башкирский государственный медицинский университет, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ

Мухамадеева Ольга Ринатовна

450006, Республика Башкортостан, г. Уфа, Индустриальное шоссе, 42

тел. (347) 242 97 55

тел. сот. 8 927 63 808 36

E-mail: [Mukhamadeevs@gmail.com](mailto:Mukhamadeevs@gmail.com)

Резюме:

Лечение зооантропонозных дерматофитий включает в себя назначение этиотропных антимикотических средств, патогенетической терапии и локальной (наружной) терапии. Патогенетическое лечение проводится с использованием системных иммуномодулирующих, противовоспалительных, пробиотических и других препаратов, корректирующих в организме больного различные нарушения, вызываемые микотической инфекцией либо проводимой антимикотической терапией. Объем лечебных мероприятий зависит от клинической формы заболевания, состояния иммунной реактивности организма и наличия сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: лечение дерматофитий, трихофития, микроспория.

### **Zooanthroponotic dermatophytosis treatment**

Abstract. Treatment of zooanthroponotic dermatophytosis involves prescription of etiotropic antifungal medications, pathogenetic and topical therapy. Pathogenetic therapy is carried out using systemic immunomodulatory, anti-inflammatory, probiotic and other medications, that correct patient's various disturbances caused by mycotic infection or by antimycotic therapy. The volume of medical arrangements depends on the clinical form of the disease, the immune reactivity and the presence of concomitant diseases.

Keywords: dermatophytosis treatment, trichophytia, microsporia.

Дерматофитии – заболевания волос и гладкой кожи, обусловленные патогенными или условно-патогенными грибами [1]. Основные возбудители зооантропонозных дерматофитий – грибы рода *Microsporium* и *Trichophyton*. В нашей стране преобладающими являются *M. canis* – возбудитель зооантропонозной микроспории, *Tr. verrucosum* и *Tr. mentagrophytes var. gypseum* – возбудители зооантропоножной трихофитии. Несмотря на то, что этиология, патогенез, клиника и методы лечения данных заболеваний изучаются много лет, уровень заболеваемости, длительность лечения, побочные явления антимикотической терапии делают актуальным дальнейшее проведение изучения дерматофитий.

Виды лечения зооантропонозных дерматофитий, можно подразделить на этиотропную терапию антимикотическими средствами, патогенетическое лечение и локальную (наружную) терапию. Патогенетическое лечение включает в себя использование системных иммуномодулирующих, противовоспалительных, пробиотических и других препаратов, корректирующих в организме больного различные нарушения, вызываемые микотической инфекцией либо проводимой антимикотической терапией. Объем лечебных мероприятий зависит от клинической формы заболевания.

В настоящее время ведущими препаратами используемыми в этиотропной терапии зооантропонозных дерматофитий являются системные антимикотики – гризеофульвин (препарат выбора) и тербинафин (альтернативная схема) [2].

При лечении микроспории гризеофульвин назначается из расчета 22 мг на кг массы тела, при трихофитии – 18 мг на кг массы тела, но не более 1 г в день. Для улучшения всасывания и большего накопления препарата рекомендуют применять его с растительным маслом, разделяя суточную дозу на 3-4 приема [3]. С учетом высокой эффективности, общедоступности и относительной дешевизны гризеофульвин является основным системным антимикотическим препаратом, применяемым при лечении зооантропонозных трихомикозов. Однако наличие побочных явлений и

серьезных противопоказаний к назначению препарата зачастую ограничивает его применение. В процессе лечения у некоторых больных могут появиться побочные явления в виде кратковременной головной боли, головокружения, желудочно-кишечных расстройств, аллергических высыпаний на коже в виде папулезной, везикулезной или уртикарной сыпей. После проводимой терапии гризеофульвином у ряда больных наблюдается кишечный дисбиоз, изменения со стороны гепатобилиарной системы [4]. Также, гризеофульвин обладает иммунодепрессивным действием вследствие угнетения дифференцировки стволовых клеток, нарушения взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, снижения числа антителосинтезирующих клеток [5, 6]. Применение гризеофульвина не приводит к выздоровлению пациентов с дерматофитиями, обусловленными штаммами, резистентными к этому антимикотику. Попытки увеличить дозы и длительность приема гризеофульвина в таких случаях также не ведут к выздоровлению больных [7].

Альтернативным препаратом в лечении зооантропонозных микозов является тербинафин. При лечении трихофитии и микроспории он применяется в дозе 62,5 мг в сутки при весе менее 20 кг (начиная с двухлетнего возраста), при весе от 20 до 40 кг суточная доза составляет 125 мг в сутки, при весе 40 кг и выше суточная доза – 250 мг [2]. Различными авторами показана высокая эффективность тербинафина в лечении микозов волосистой части головы (излечение в 93% случаев) при длительности приема один месяц. В двойном слепом, рандомизированном, проспективном исследовании у 50 детей с микозами волосистой части головы изучалась сравнительная эффективность тербинафина и гризеофульвина. Через 8 недель от начала терапии в группе, получавшей гризеофульвин, излеченность составила 76%, а в группе, леченной тербинафином, – 72%. Через 12 недель эффективность гризеофульвина снизилась до 44 %, тогда как в группе, получавшей тербинафин, она составила 76 %. Британскими учеными показано, что эффективность тербинафина при лечении микозов волосистой

части головы в течение 4 недель равна эффективности при лечении гризеофульвином в течение 8 недель [9].

Из системных азольных антимикотиков в лечении больных дерматофитий могут применяться итраконазол и флюконазол. По терапевтической эффективности у больных трихофитией эти препараты превосходят гризеофульвин, хотя опыт применения флюконазола при дерматофитиях волосистой части головы ограничен. Имеются сообщения об излечении 94-98 % больных зооантропонозной трихофитией при применении итраконазола или флюконазола в суточной дозе 50-100 мг ежедневно или через день (терапевтическая концентрация сохраняется 72 ч) в течение 20-73 дней. Удобной для лечения детей является лекарственная форма в виде пероральной суспензии, имеющейся у итраконазола и флюконазола [5, 10] .

Особое место в лечении зооантропонозных микроспории и трихофитии занимает патогенетическая терапия. Ее применение обусловлено необходимостью коррекции нарушений, вызванных проводимой системной антифунгальной терапией, самой микотической инфекцией, сопровождающейся нарушениями на разных этапах иммунного ответа организма пациента, либо сопутствующими соматическими заболеваниями. Так, Давыдовой И.Р. и Норманнской Т.М. (2002) при обследовании больных микроспорией выявлены ферментопатии у 69 %, у 41 % - патология гепато-билиарной системы, у 20 % - реактивный панкреатит, у 12 % - патология мочевыводящей системы, у 29 % - дисбактериоз кишечника 2-3 степени, у 65% - паразитозы [11]. Больные трихофитией в 12 % случаев страдают гастродуоденитом, в 20 % - дискинезией желчевыводящих путей [6]. При данной патологии, преимущественно проявляющейся в нарушении функции желудочно-кишечного тракта, наблюдается относительная резистентность к терапии гризеофульвином, обусловленная нарушениями белкового, липидного и ферментного обмена [8]. На основании проведенных исследований авторами показано, что наличие сопутствующей патологии способствует утяжелению течения болезни, удлинению сроков пребывания в

стационаре, срывам в лечении и возникновению рецидивов в последующем [12]. Поэтому, с целью повышения эффективности терапии, целесообразно включение в комплексную терапию средств, направленных на лечение сопутствующей патологии при наличии признаков ее обострения [13].

Согласно проведенным нами исследованиям, среди всех больных, поступающих на лечение с диагнозом зооантропонозная трихофития, у 25,5% еще до начала лечения наблюдается дисбиоз кишечника. У 56 % из них на фоне традиционного лечения гризеофульвином имеющиеся нарушения усугубляются. С целью коррекции дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры в комплексной терапии в качестве средств сопроводительного лечения целесообразно применять препараты пробиотики. Наиболее эффективны препараты из бактерий рода *Bacillus*, например Бактиспорин. Основой Бактиспорина является антагонистически активный и антибиотикоустойчивый штамм *Bacillus subtilis* 3Н, продуцирующий большое количество биологически активных веществ (ферментов различных групп, антибиотиков, иммуномодуляторов и др.), в том числе с антифунгальной активностью. Помимо пробиотических свойств у Бактиспорина выявлено наличие иммунокорректирующей и ферментативной активности. Препарат применяется параллельно с системным антимикотиком по схеме: 3 дня по 3 дозы 3 раза в день, затем 3 дня по 2 дозы 3 раза в день и 14 дней по 2 дозы 2 раза в день. Общий курс лечения – 20 дней [4].

Течение инфильтративных и нагноительных форм дерматофитий часто осложняется присоединением вторичной пиогенной инфекции, вызываемой условно-патогенными бактериями – факультативными и транзиторными обитателями кожи. Наиболее часто таковыми выступают пиогенные грамположительные кокки из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus* и реже – грамотрицательные условно-патогенные представители кишечной группы микробов, представляющие роды *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia* и ряд других. Вторичное инфицирование пиогенными бактериями сопровождается резким утяжелением местного процесса. Поэтому у этих

больных для профилактики и лечения вторичного пиогенного инфицирования очагов рекомендуется использование комбинированной терапии с препаратом Пиополифаг перорально по 30-50 мл 2 раза в день (жидкая форма), или по 1-2 таблетки 2 раза в день (таблетки с кислотоустойчивым покрытием), в течение 14 дней [14].

В последние годы уделяется большое внимание изучению вопросов иммунной реактивности у пациентов с зооантропонозными дерматофитиями и возможностей иммуномодулирующей терапии. Особенности иммуногенеза при дерматофитиях обуславливают необходимость постоянного поиска адекватных средств иммунокоррекции для их лечения. Широко апробированные в прошлом методы антигенспецифической иммунотерапии – использование вакцин, лизатов и очищенных антигенных препаратов дерматофитов - в настоящее время у людей практически не используются. Метод вакцинотерапии зооантропонозной трихофитии сохранился только в ветеринарной практике как способ лечения сельскохозяйственных животных. Для коррекции иммунологических нарушений у наблюдаемых пациентов с дерматофитиями ранее предлагалось использование ряда собственно иммуномодуляторов - продигиозана, левамизола и других [15]. Однако их применение ограничено ввиду того, что многие из классических иммуномодуляторов оказывают свое иммунокорректирующее действие через процесс активации воспалительных явлений в очаге, что может провоцировать трансформацию инфильтративного процесса в нагноительный и вызывать ряд других негативных явлений [16]. Ввиду этого для лечения зооантропонозной трихофитии в качестве иммуномодулирующих средств предложено использовать такие препараты, как дибазол и фурадозолин в комбинации [15], комплексного использования делагила и витамина Е [6]. Особо актуален вопрос выбора иммуномодулятора в отношении подходов к терапии больных микозом детей, так как применение иммуномодуляторов в детском возрасте имеет существенные ограничения (ввиду их реактогенности и возможности развития тяжелых осложнений в ходе иммунотерапии) [17]. В

настоящее время в лечении зооантропонозной трихофитии наиболее оправдано применение при зооантропонозной трихофитии у детей лекарственного препарата «Анаферон детский», специально разработанного для использования в педиатрической практике, обладающего стимулирующим влиянием на синтез эндогенных гамма- и альфа-интерферонов, обеспечивающих активацию лимфоцитарно-фагоцитарных механизмов иммунитета [18], протективных в отношении дерматофитов [19]. Анаферон детский назначается по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально в течение 14 дней, параллельно с системным антимикотиком.

При зооантропонозной микроспории у детей предложена схема комплексного лечения, включающая в себя назначение системного антимикотика и иммуномодулятора Циклоферон в возрастной дозе в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 22-е сутки лечения. Применение Циклоферона основано на полученных авторами результатах исследований динамики концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сыворотке крови у больных различными формами микроспории. Выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$  и Г-КСФ, свидетельствующее о развитии воспалительной реакции в очаге поражения, незначительное повышение продукции ИНФ- $\gamma$  и резкое увеличение уровня ИЛ-6, что свидетельствует об ослаблении функции Т-хелперов 1 типа в формировании местного противогрибкового иммунитета [20].

При исследовании у больных микроспорией структуры циркулирующего пула лимфоцитов выявлены нарушения в виде снижения относительного количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов и показателей неспецифической резистентности (фагоцитарного индекса), активизации гуморального звена иммунитета. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе отмечены у больных с атипичными формами заболевания [21, 22]. Включение иммунокорректирующего препарата Имунофан (в/м по 1,0 мл 1 раз в 3 дня, на курс – 10 инъекций) в схему



лечения больных микроспорией способствует повышению эффекта проводимой терапии и нормализации иммунного статуса пациентов [22]. Препарат Имунофан также показан при лечении больных зоантропонозной трихофитией. Отмечено, что включение в схему традиционной терапии препарата Имунофан, повышает функциональные свойства нейтрофилов периферической крови, снижение которых наблюдается у больных до начала лечения и получающих терапию только гризеофульвином, и, более того, способствует активации кислородозависимых метаболических процессов (НСТ-тест). В очаге воспаления иммуномодулирующий эффект Имунофана более выражен. Наблюдается активация как фагоцитарных, так и метаболических свойств нейтрофилов [23].

Наружная терапия всегда являлась важной составной частью комплексного лечения всех форм дерматофитий.

Наружное лечение нагноительной формы зоантропонозной трихофитии должно сопровождаться эпиляцией волос в очаге поражения. Для упрощения процедуры эпиляции применяются повязки с кератолитическими мазями с салициловой или молочной кислотами, которые способствуют отхождению гнойных корок в очаге. Однако их применение в малых концентрациях не позволяет обеспечить быстрое отторжение некротических тканей, а использование кератолитических мазей в больших концентрациях на волосистой части головы может привести к интоксикации вследствие всасывания этих препаратов. Поэтому применение данных лекарственных средств должно быть ограничено по площади нанесения и времени экспозиции [2, 10].

При инфильтративной и поверхностной формах микроспории и трихофитии волосистой части головы волосы в очагах и вокруг них еженедельно сбривают. Для наружной терапии данных форм чаще всего используются противомикотические средства смешанных групп действия. Как правило, утром очаги поражения смазывают анилиновыми красителями – 5-7 дней до снятия воспалительных явлений, а вечером применяют

фунгицидные мази – серную 10%, 20%, 33% и серно-дегтярную 5%, а по показаниям – другие серосодержащие мази (серно-салициловая мазь, сульфодекортэм, мазь Вилькинсона) [24].

В последнее время широкое применение нашли антимикотики для наружного применения в форме крема. Хорошо зарекомендовали себя препараты в виде крема, спрея на основе тербинафина. Различными исследователями было показано, что тербинафин является высокоэффективным средством в терапии различных форм микозов, в том числе и зооантропонозных дерматофитий [1].

Особые трудности представляет выбор наружных средств при инфильтративно-нагноительных формах трихофитии, поскольку последние сопровождаются островоспалительными явлениями.

В качестве этапного местного противовоспалительного средства при лечении инфильтративно-нагноительных форм трихофитии раньше применялись наружные кортикостероидные препараты [25]. Однако наличие весьма серьезных побочных явлений при использовании данных препаратов (к примеру, атрофия кожи) едва ли оправдывает применение наружных кортикостероидов у детей при инфильтративно-нагноительных формах трихофитии. Как указывалось выше, терапия нагноительных форм трихофитии волосистой части головы должна сопровождаться эпиляцией волос в очаге поражения. После эпиляции волос и очищения очага применяют дезинфицирующие и противовоспалительные примочки для освобождения гнойного отделяемого из волосяных фолликулов. В дальнейшем – рассасывающие и фунгицидные мази [10]. Ввиду частого формирования в процессе разрешения на месте нагноительных очагов на волосистой части головы рубцовой атрофии, целесообразно применение ферментных препаратов в наружном лечении данной формы микоза. Предложено использование трехслойных салфеток Дальцекс-трипсин, широко применяемых в настоящее время при лечении гнойно-некротических ран с большим количеством раневого отделяемого в стадии гидратации. При

применении препарата Дальцекс-трипсин у больных с инфильтративно-нагноительной формой трихофитии наступает быстрое купирование воспалительного процесса в очагах поражения. Это способствует облегчению доступа к волосяным фолликулам фунгицидных средств, применяемых при дальнейшем наружном лечении [24]. Также с целью быстрого купирования воспалительного процесса рекомендуется нанесение фузидовой кислоты в виде 2% мази Фуцидин, которую накладывают на инфильтративно-нагноительные очаги 2 раза в день в течение 2-х дней, с последующим применением наружных противогрибковых мазей. Применение данного наружного средства у больных с инфильтративно-нагноительной зооантропонозной трихофитией уже через 48 часов лечения способствует значительному уплощению инфильтратов, очищению от гноя и серозно-гнойных корок, что значительно облегчает последующее лечение [26].

Таким образом, в настоящее время возможности системной и наружной терапии зооантропонозных дерматофитий значительно расширены большим количеством антимикотических, иммуномодулирующих, антисептических и других лекарственных средств. Однако, одновременный прием большого количества препаратов разнонаправленного действия, хотя и ускоряет лечение, нежелателен в связи с большой нагрузкой на организм больного, что может повлиять на развитие у пациентов осложнений. Поэтому поиск новых безопасных препаратов, сочетающих в себе несколько разнонаправленных лечебных эффектов и разработка схем их применения является актуальной задачей.

## Список литературы

1. Медведева Т.В., Леина Л.М., Богомолова Т.С. Ошибки в диагностике и лечении трихомикозов // Клиническая дерматология и венерология – 2010. – №3. – С. 87-92.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005; 882 с.
3. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии. – М.: Медицина, 1978. – 325 с.
4. Мухамадеева О.Р. Антимикотическая активность препарата-пробиотика «Бактиспорин» *in vitro* и его использование в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2005. – 134с.
5. Степанова Ж.В. Современные методы терапии микозов у детей // Материалы Первого Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2003. – С. 178-179.
6. Хисматуллина З.Р. Клинико-иммунологическое своеобразие трихофитии, обусловленной *T.verrucosum*, *T.mentagrophytes* var. *gypseum*, *T.quinckeanum*: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1995. – 124с.
7. Кашкин П.Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии. – Л.: Медицина, 1983. – 190 с.
8. Тарануха Н.Н. Комплексное лечение больных зооантропонозной микроспорией волосистой части головы гризеофульвином и гепатопротекторами (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 24 с.
9. Медведева Т.В., Антонов В.Б., Леина Л.М., Богомолова Т.С. Трихофития: современные представления об этиологии, клинической картине, особенностях диагностики и терапии // Клиническая дерматология и венерология: научно-практический журнал – 2007. –

№4 . – С. 70-74.

10. Степанова Ж.В. Грибковые заболевания. – М.: Миклом – 2005. –124 с.
11. Давыдова И.Р., Норманнская Т.М. Комплексный подход к лечению больных микроспорией в стационаре областного КВД // Современные проблемы детской дерматовенерологии и микологии: Мат. Всерос. конф. – М., 2002. – С. 34-35.
12. Будумян, Т.М. Панова Е.О. Этиология и терапия зооантропонозной микроспории // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 6. – С. 33-35.
13. Полятыкина, О.В., Сучкова Г.Д., Кормилина Н.И. Течение и лечение микроспории у детей с аскаридозом // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 109.
14. Медведев Ю.А., Хисматуллина З.Р., Прокшина М.И., Симонова Э.С. Лечение и профилактика вторичной пиогенной инфекции у больных зооантропонозной трихофитией препаратом «Пиополифаг» // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №2 – С. 66.
15. Хамзина О.Ш. Ферментативная активность нейтрофилов у больных дерматофитиями // Вестн. дерматол. – 1996. – №1. – С. 36-37.
16. King R.D. Nutritional immunity in cutaneous fungous infection // Int. J. Dermatol. – 1986. – Vol. 15, №5. – P. 358-359.
17. Сибиряк С.В., Садыков Р.Ф., Магазов Р.Ш., Сергеева С.А. Иммуномодуляторы: Справочник для врачей. - Уфа: ГУП "Иммунопрепарат", 1999. – 145 с.
18. Шерстобоев У.Ю., Масная Н.В., Чурин А.А. и др. Иммуотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека // Бюлл. exper. биол. – 2001. Приложение 3. – С. 79-82.
19. Медведев Ю.А., Алсынбаев М.М. Основы иммунных и иммунонаправленных методов терапии и профилактики. – Уфа: РИО ГУП «Иммунопрепарат», 2000. – 81 с.

20. Щелкунова О.А., Решетникова Т.Б. Особенности иммунного статуса у больных микроспорией и его коррекция // Медицина и образование в Сибири. – 2012. - № 2. URL: <http://ngmu.ru>
21. Абидова З.М., Карабаева И.Т., Извекова О.В. Состояние иммунной реактивности у больных микроспорией // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 20-23.
22. Кутасевич Я.Ф., Кадыгроб И.В., Сербин И.В. Трихомикозы – проблема не только детей // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – №12. – С.45-48.
23. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Функциональная активность нейтрофилов у детей больных зооантропонозной трихофитией при комплексном лечении с использованием препарата Имунофан // Практическая медицина. – 2012. – №5 (60). – С. 205-207.
24. Хисматуллина З.Р. Зооантропонозная трихофития в Республике Башкортостан (этиология, клиника, диагностика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук. - Уфа, 2007. - 158с.
25. Медведева Е.А., Чистякова Э.В., Выговская Т.Л., Фахретдинова Х.С. Особенности эпидемиологии, клиники, терапии и профилактики зоонозной трихофитии: методические рекомендации для студентов медицинских институтов и врачей-интернов. – Уфа: Изд-во БГМИ, 1989. – 17 с.
26. Пат. № 2372090 Российская Федерация. Средство для наружного лечения инфильтративно-нагноительных форм трихофитии волосистой части головы / Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Биккулова Г.Х., Алиева Г.А.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ. – №2008138786/15; заявл. 29.09.2008; опубл. 10.11.2009, Бюл. №31. – 5 с.