



Л.А. Болотная, Е.С. Шмелькова
Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Оптимизация местной терапии при дерматофитиях

Ключевые слова

Дерматофития, микоз стоп, эпидермофития паховая, лечение, эффективность, «Ламикон» крем и спрей.

Грибковые заболевания составляют значительную часть инфекционной патологии человека и представляют собой важную проблему клинической медицины. По данным ВОЗ, каждый пятый житель нашей планеты страдает каким-либо грибковым заболеванием, среди которых лидируют микозы стоп и кистей с поражением ногтевых пластинок. Для грибковой инфекции кожи на современном этапе характерна большая распространенность, тенденция к хроническому течению и устойчивость даже к самым современным методам терапии [3, 6, 15]. Большому распространению микотической инфекции способствуют увеличение в популяции количества лиц с иммунодефицитными состояниями, ухудшение экологической обстановки, материальных и социальных условий жизни населения.

Основными возбудителями грибковых заболеваний кожи и ее придатков являются дерматофиты (около 85 % случаев), которые вызывают аллергизацию организма антигенами мицелия и токсинами [2, 4, 9]. Известно около 30 видов дерматомицетов, наиболее распространены *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum* [5, 8, 11]. В Украине наблюдается рост заболеваемости дерматофитиями, в частности микозами стоп и кистей, обусловленными *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*. Снижение защитных сил организма, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания, избыточная потливость, некоторые анатомические дефекты, нарушения кровообращения, ВИЧ-инфекция создают условия для бурного развития паразитических гри-

бов и протекания заболевания в более тяжелой форме [3, 10, 11].

Дерматофиты широко распространены в природе и встречаются повсюду (земля, песок, камни, старые деревья, деревянные предметы). Имея богатый набор ферментов («факторов агрессии»), грибы приспособились к различным условиям существования и преодолению защитных барьеров организма. Так, протеолитические ферменты, особенно кератиназа, разлагая белки до пептонов и аминокислот, не только обеспечивают их ассимиляцию клетками грибов, но и способствуют отторжению эпидермиса от дермы и расплавлению тканей хозяина, способствуя проникновению гриба между слоями кератина волос, эпидермиса и ногтей. Липолитические ферменты расщепляют кожное сало, которое является одним из защитных механизмов. Оптимальная температура для развития дерматофитов — 25–30 °С. В этих пределах находится колебание температуры кожи головы и стоп у здорового человека, что и объясняет излюбленную локализацию грибковых поражений кожи [4, 5, 14].

Проникновение патогенных грибов в кожу зависит от массивности их инфицирующей дозы, сроков выживаемости в окружающей среде, наличия у грибов рецепторов, способствующих прилипанию к рецепторам кератиноцитов кожи и слизистой оболочки, рН кожи, сывороточных факторов ингибиции грибов, содержания органических жирных кислот в кожном сале, фагоцитарной активности макрофагов, активности Т-лимфоцитов и других факторов.

Вирулентность дерматофитов неодинакова. Первое место по распространенности и степени

контагиозности для человека занимает *T. rubrum*, второе в различной степени выраженности в определенных условиях — *M. canis*, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes* и *T. tonsurans*. Дерматофиты имеют различную способность избирательно поражать те или иные кератинсодержащие структуры кожи человека [8, 11, 16]. Трихофитоны в равной степени поражают роговой слой эпидермиса, волосы, ногти; микроспорумы предпочитают кожу и волосы, изредка повреждают ногти; эпидермофитон инфицирует только гладкую кожу.

Клиническая картина вызываемых дерматофитами микозов также весьма разнообразна. Она определяется местом инокуляции гриба, особенностями его расположения в волосе, характером воспалительной реакции со стороны кожи в ответ на внедрение гриба, экологическими особенностями возбудителя, его родом и видом гриба. Удобной, но не лишенной недостатков является признанная специалистами большинства стран мира классификация грибковых заболеваний кожи в зависимости от этиологии: микозы, обусловленные дерматофитами; микозы, обусловленные дрожжеподобными грибами и микозы, обусловленные плесенями [1, 17, 18].

Терапия при дерматофитиях должна быть направлена на элиминацию патогенного гриба из пораженных зон кожи, а также, по возможности, устранение предрасполагающих факторов. Этиотропная терапия является единственно эффективной и заключается в назначении противогрибковых средств внутрь (по показаниям) и наружно. Выбор противогрибковых препаратов для местной терапии дерматомикозов является актуальной проблемой фармакотерапии и непростой задачей для дерматовенеролога, который должен выбрать высокоэффективный антимикотический препарат широкого спектра противогрибковой активности в оптимальной лекарственной форме (мазь, крем, спрей), с минимальным риском развития побочных эффектов и учетом фармакоэкономических особенностей лечения [7, 13, 18].

Сегодня арсенал местных противогрибковых средств весьма разнообразен. Фармацевтический рынок Украины насчитывает около 150 наименований препаратов для лечения грибковых инфекций. Среди них около 90 % — генерические средства. Лекарственные субстанции, входящие в их состав, относятся к разным химическим классам и поколениям, выпускаются под разными коммерческими названиями и нередко в виде нескольких лекарственных форм. Отличаются противогрибковые топические препараты и по эффективности. Большинство азолов (миконазол, клотримазол, кетоконазол) необходимо ис-

пользовать несколько раз в день, продолжительность терапии иногда достигает 3–4 недель, что создает дополнительные неудобства пациенту, нарушается график применения препарата и, как следствие, снижается эффективность лечения. При местной терапии следует также учесть и тот факт, что к грибковому поражению присоединяется бактериальная флора, которая усиливает выраженность воспалительной реакции и значительно снижает эффективность лечения. Таким образом, препарат для эффективной местной терапии при микозах должен отвечать следующим требованиям: обладать первичным фунгицидным действием; широким спектром антимикотической активности действующего вещества; дополнительным антибактериальным и противовоспалительным свойствами. Сегодня эти критерии оптимальны для выбора антимикотика с позиции современной фармакотерапии микозов. Вышеуказанным требованиям в полной мере отвечает препарат из группы аллиаминов тербинафина гидрохлорид. Он обладает широким спектром противогрибковой активности и оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *E. floccosum*), плесневых (*C. albicans*, *Aspergillus spp.*) и определенных диморфных грибов (*Pityrosporum orbiculare*). Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) тербинафина для этих возбудителей составляет около 0,06 мг/мл, в то время как, например, итраконазол менее активен (средняя МИК — на уровне 0,1 мг/мл) [7, 16]. В основе механизма фунгистатического действия тербинафина лежит воздействие на цитоплазматическую мембрану клеток грибов, подавление роста и деления грибковых клеток. Специфическое фунгицидное действие тербинафина заключается в ингибировании скваленэпоксидазы клеточной мембраны, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и вызывает гибель клетки [12, 17]. Более низкая подавляющая концентрация у препаратов тербинафина по отношению к возбудителям дерматомикозов, а также разнообразие лекарственных форм для наружного применения делает их использование удобным и позволяет при необходимости дополнить системную терапию. Сравнение активности 17 антимикотиков, в том числе тербинафина и итраконазола, *in vitro* по отношению к панели из 20 наиболее распространенных дерматофитов показало, что наибольшей антимикотической активностью обладает тербинафина гидрохлорид [16]. Кроме того, он имеет дополнительные фармакологические эффекты — противовоспалительный и антибактериальный,

что в значительной степени ускоряет процесс санации в очагах поражения и приводит к более быстрому регрессу субъективных симптомов поражения кожи (отека, зуда, жжения, покалывания). В частности, содержание в молекуле тербинафина ненасыщенного аллиаминаового фрагмента обуславливает его антиоксидантные свойства — способность улавливать агрессивные пероксидные радикалы, продуцируемые клетками грибов, например, *C. albicans*.

На украинском рынке тербинафина гидрохлорид представлен в двух лекарственных формах (крем и спрей 1 %) под торговым названием «Ламикон» (компания «Фармак», Украина). «Ламикон» разрешен к применению у взрослых и детей старше 12 лет. Крем содержит осмотически активную эмульсионную основу и поэтому хорошо смягчает кожу, умеренно поглощает экссудат. Смягчающий эффект эмульсионной основы крема дополняется мягким кератолитическим действием натрия гидроксида, который размягчает кератин огрубевших участков кожи, облегчая проникновение тербинафина в очаги поражения. Поэтому его следует рекомендовать при грибковых поражениях с сухими трещинами, эрозиями, мацерацией кожи (в области груди, паха, перианальной области), а также в острую стадию процесса, когда пациентов беспокоят местная эритема, боль, микротрещины, мокнутие. Применение кремов более предпочтительно по сравнению с мазями на жирных основах, так как микотические поражения сочетаются с кокковой флорой, а мази плохо абсорбируются кожей и создают «пленку», способствующую развитию патогенной флоры.

Спрей «Ламикон» рекомендован при поражениях волосистой части головы, стоп, межпальцевых складок, крупных складок кожи у тучных людей, при необходимости нанесения в труднодоступных местах и для быстрой обработки большой поверхности кожи. Он содержит бензойную кислоту и осмоактивные компоненты (пропиленгликоль и цетомакрогол), поэтому оказывает подсушивающее действие, что с успехом может быть использовано при микозах стоп с гипергидрозом кожи (повышенной потливостью). Простота и быстрота нанесения спрея «Ламикон» позволяет рекомендовать его для профилактики грибковых инфекций при посещении общественных мест, что особенно актуально в летний период. При использовании спрея в течение недели концентрация тербинафина в клетках эпидермиса остается достаточной для гибели возбудителей дерматомикозов еще 7 дней, что уменьшает частоту рецидивов грибковой инфекции, а значит, снижает затраты на лечение.

Цель исследования — изучение клинической эффективности тербинафина (препарата «Ламикон» в форме спрея и крема) в лечении больных микозом стоп и паховой эпидермофитией.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 45 больных (22 мужчин и 23 женщины в возрасте от 19 до 67 лет). Давность заболевания составляла от 4 мес до 6 лет. Большинство пациентов не смогли достоверно указать источник заражения, тогда как 6 человек проследили заражение в семье, 5 обследованных связали начало заболевания со службой в армии. Клинический диагноз микоза устанавливали при обнаружении методом микроскопии мицелия в кожных чешуйках, полученных из очага поражения и предварительно обработанных раствором КОН. С целью идентификации возбудителя проводили культуральное исследование, *T. rubrum* выявлен у 17 пациентов, *T. rubrum* и *C. albicans* — у 2, *T. menthagrophites* var. *interdigitale* — у 5, *E. floccosum* — у 5. Патологических изменений в клинических анализах крови и мочи (до и после лечения) не выявлено. Клинические проявления дерматофитий с учетом различных симптомов представлены в табл. 1, рис. 1.

Сквамозная форма микоза стоп, проявляющаяся шелушением преимущественно в межпальцевых складках, под пальцами, на своде стоп диагностирована у 11 пациентов. Признаки воспаления выявлены у 6 пациентов, микротрещины кожи обнаружены между первым и вторым и/или четвертым и пятым пальцами стоп. Зуд той или иной степени выраженности беспокоил 10 больных.

Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп, зарегистрированная у 16 пациентов, протекала с развитием эритемы на подошвенной части стопы и выраженного мелкопластинчатого шелушения, от легкой степени до диффузного гиперкератоза, особенно проявившегося в кож-

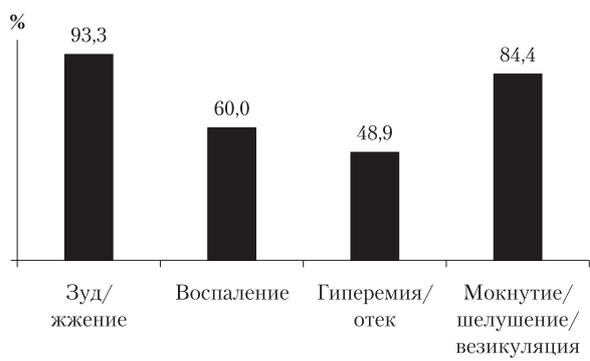


Рис. 1. Частота клинических проявлений у обследованных пациентов

Таблица 1. Симптоматика клинических проявлений у больных микозом стоп и паховой эпидермофитией до лечения

Клиническая форма	Зуд/ жжение	Воспаление	Гиперемия/ отек	Мокнутие/шелушение/ везикуляция
Сквамозная форма (n = 11)	10	6	3	11
Сквамозно-гиперкератотическая (n = 16)	14	7	6	16
Интертригинозная форма (n = 8)	8	7	6	4
Дисгидротическая форма (n = 5)	5	3	3	5
Паховая эпидермофития (n = 5)	5	4	4	2
Всего (n = 45)	42 (93,3 %)	27 (60 %)	22 (48,9 %)	31 (68,9 %)

ных бороздках. У 2 больных поражение захватывало межпальцевые складки, пальцы, боковые и тыльные поверхности стопы. У части больных дерматоз сопровождался развитием глубоких болезненных трещин в области пяток. Зуд не отмечался или беспокоил незначительно. В большинстве случаев были поражены обе стопы одновременно. У 3 пациентов в патологический процесс вовлечены и кисти.

Интертригинозная форма микоза стоп диагностирована у 8 больных. Проявлялась эритемой, трещинами, мацерацией эпидермиса, шелушением, поражением кожи межпальцевых складок, сопровождалась зудом и жжением. Чаще были поражены складки между III и IV, IV и V пальцами. Тыльная поверхность стоп оставалась здоровой, на стопе у 3 больных отмечены гиперемия и шелушение. У 2 пациентов в патологический процесс были вовлечены кисти.

Дисгидротическая форма проявлялась многочисленными зудящими пузырьками с толстой крышкой, преимущественно на своде стопы, и была выявлена у 5 пациентов. Высыпания захватывали обширные участки стоп, а также межпальцевые складки и кожу пальцев, сливаясь, они образовывали крупные многокамерные пузыри, при вскрытии которых образовывались влажные эрозии розово-красного цвета. Пузырьки распола-

гались на неизменной коже у 2 больных, у 3 — присоединилась гиперемия и отечность кожи.

Паховая эпидермофития диагностирована у 5 пациентов. Высыпания представлены резко отграниченными, иногда слегка возвышающимися округлыми или овальными пятнами розовато-коричневатого цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности, полициклическими фестончатыми краями. В 3 случаях очаги распространились на кожу бедер, ягодиц. По периферии очага у 2 пациентов выявлены мелкие пузырьки, папулы, корочки. Всех беспокоил зуд, жжение, болезненность, особенно при ходьбе.

Всем пациентам был назначен «Ламикон» в виде спрея и/или крема в зависимости от клинической картины заболевания. При шелушении и сухости кожи предпочтение отдано крему, при мокнутии, везикуляции — спрею. Следует отметить, что в летнее время форма спрея более удобна для применения. «Ламикон» наносили на чистую подсушенную кожу 1–2 раза в сутки в течение 7–14 дней. Предшествующая терапия была прекращена за 2 месяца до включения пациента в исследование. Больным с дисгидротической формой микоза дополнительно назначили системную десенсибилизирующую терапию (препараты кальция, антигистаминные препараты). Побочные явления и осложнения в процес-

Таблица 2. Симптоматика клинических проявлений у больных микозом стоп и паховой эпидермофитией на 4-й день местной терапии кремом или спреем «Ламикон»

Клиническая форма	Зуд/ жжение	Воспаление	Гиперемия/ отек	Мокнутие/шелушение/ везикуляция
Сквамозная форма (n = 11)	6	4	2	7
Сквамозно-гиперкератотическая (n = 16)	8	5	4	10
Интертригинозная форма (n = 8)	6	5	4	5
Дисгидротическая форма (n = 5)	4	3	2	4
Паховая эпидермофития (n = 5)	3	2	2	2
Всего (n = 45)	27 (60 %)	19 (42 %)	14 (31 %)	28 (62 %)

Таблиця 3. Симптоматика клінічних проявів у больних микозом стоп и пахової епідермофитією на 8-й день місцевої терапії кремом или спреєм «Ламікон»

Клінічна форма	Зуд/жження	Воспалення	Гіперемія/отек	Мокнутіє/шелушення/везикуляція
Сквамозна форма (n = 11)	2	2	0	4
Сквамно-гіперкератотическа (n = 16)	2	2	1	5
Інтертригінозна форма (n = 8)	2	1	2	1
Дисгідротическа форма (n = 5)	2	1	0	1
Пахова епідермофитія (n = 5)	0	1	0	1
Всього (n = 45)	8 (18%)	7 (16%)	3 (6,7%)	12 (27%)

се терапії не отмечены. Ефективність терапії представлена в табл. 2, рис. 2.

У больних микозом стоп и пахової епідермофитією уже на 4-й день лічення отмечалась положительная динаміка кожного процесу: уменьшились зуд, жження, а также гіперемія и шелушення, особенно при сквамозной и сквамоз-

но-гіперкератотическої формах. У больних с інтертригінозної формою микоза наблюдалась начальная епітелізація тріщин, значительное уменьшение зуда. При дисгідротическої формі появлення нових бульбашок прекратилось в первые дни терапії, а имеющиеся ранее елементи подсыхали и уплощались (см. табл. 2).

К 8-му дню лічення у большинства больних полностью исчез зуд или беспокоил эпизодический незначительный зуд, епітелізовались тріщини и эрозии. Незначительная гіперемія и шелушення отмечены у части пациентов с дисгідротическої и інтертригінозної формами дерматоза. Клінічне выздоровление наступило у 5 пациентов со сквамозной формой, у 10 – сквамозно-гіперкератотическої, у 6 – інтертригінозної, 4 – дисгідротическої, у 2 – пахової епідермофитією. Обращает внимание противовоспалительный эффект «Ламикона» – на 4-й день терапії воспалительная реакция была у 37,8% пациентов, а на 8-й – только у 13,3% (табл. 3).

К 14-му дню терапії у большинства больних наступала клінічна ремісія. Только в двух случаях інтертригінозної формі и у двух пациентов с гіперкератотическим микозом стоп сохранялось шелушение, у одной больной дисгідротическої формою – легкая гіперемія стоп.

Полная клінічна и епідеміологічна ремісія патологічного процесу наступила на $(11,9 \pm 2,2)$ дня місцевої терапії «Ламиконом» при сквамозной формі; на $(12,4 \pm 2,6)$ дня – при сквамозно-гіперкератотическої формі; на $(10,2 \pm 1,4)$ – при інтертригінозной формі; на $(11,3 \pm 2,1)$ – при дисгідротическої формі; на $(9,3 \pm 1,4)$ – при пахової епідермофитією.

Выводы

Полученные данные подтверждают высокую эффективность местных форм «Ламикона» при дерматофитиях кожи. Подтверждено, что использование в течение 1–2 нед 1% спрея «Ла-

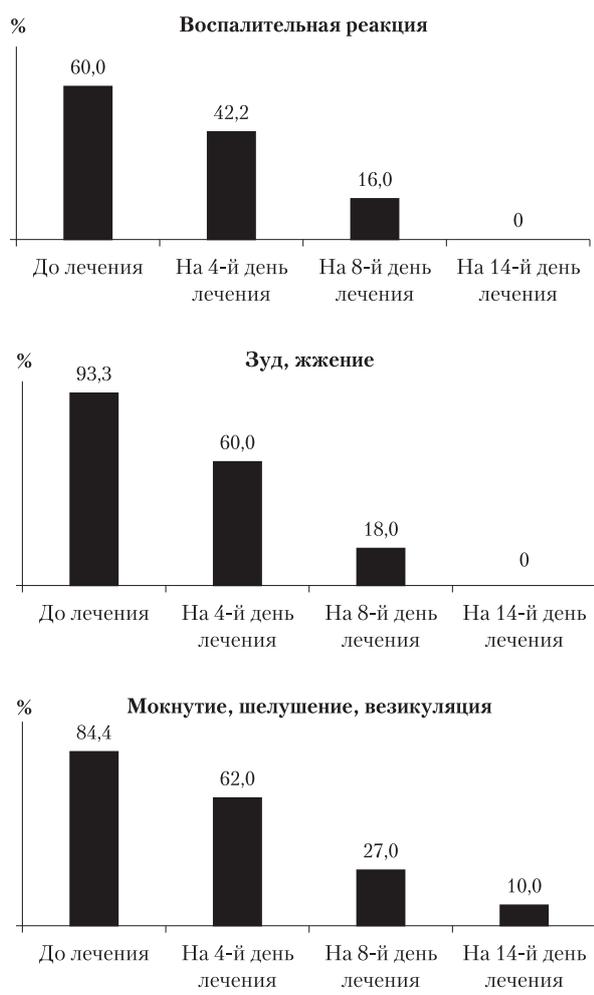


Рис. 2. Динаміка клінічної картини у больних микозом стоп и пахової епідермофитією при місцевої терапії кремом или спреєм «Ламікон»

микон» и/или 1 % крема «Ламикон» достаточно для полной санации гладкой кожи от микотической инфекции при микозе стоп и крупных складок.

Быстрое исчезновение в процессе наружной терапии таких симптомов, как зуд, воспаление и гиперемия, свидетельствует о противовоспалительном эффекте «Ламикона», что позволяет применять наружные формы препарата без дополнительной терапии топическими стероидами.

Спрей и крем «Ламикон» обладают широким спектром антимикотической активности, кото-

рая распространяется как на дерматофитные, так и на кандидозные поражения, что подтверждается 100 % этиологическим излечением больных. Исследования свидетельствуют также о клинической эффективности и безопасности «Ламикона» (спрей и крем 1 %).

«Ламикон» (спрей и крем 1 %) является сегодня одним из наиболее эффективных и доступных с фармакоэкономической точки зрения наружных антимикотиков и может быть рекомендован для лечения дерматофитий как в виде монотерапии, так и в сочетании с системной терапией.

Список литературы

1. Антонов В.Б. Лечение микозов стоп и онихомикозов: Рекомендации для врачей.— М., 2006.
2. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков — волос и ногтей. Лабораторная диагностика // Проблемы медицинской микологии.— 2008.— Т. 10, № 1.— С. 27—34.
3. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Этиология, клиника, лечение дерматомикозов у больных сахарным диабетом. Проблемы медицинской микологии.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 13—18.
4. Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии.— М., 2001.— С. 21—25.
5. Лещенко В.М. Морфология, физиология, экология грибов (принципиальные положения) // *Materia medica*.— 1997.— № 2.— С. 5—9.
6. Потекаев Н.С., Плиева А.Р., Шкребец С.В. Микроспория взрослых // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2008.— № 4.— С. 19—21.
7. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Рукавишников В.М. Ламизил: 10 лет в России.— М.: Медицинская книга, 2003.
8. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы.— СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2003.— 159 с.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей.— М.: Бинош, 2008.
10. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека // *Consilium medicum. Дерматология*.— 2008.— № 1.— С. 30—35.
11. Сергеев Ю.В. Микозы кожи и слизистых оболочек // *Клин. микология*.— 2007.— Т. 3, № 103.— С. 105—106.
12. Степанова Ж.В., Новоселов А.Ю., Воробьев И.А. и др. Результаты клинического изучения 1 % крема «Тербизил» при лечении микозов гладкой кожи // *Consilium medicum. Приложение «Дерматовенерология»*.— 2004.— С. 5—7.
13. Тарасенко Г.Н. Современные аспекты практической микологии // *Рос. журн. кожн. и венер. болезней*.— 2006.— № 6.— С. 49—61.
14. Халдин А.А., Цыкин А.А., Изюмова И.М. Клинико-этиологическая эффективность 1 % спрея Ламизил при лечении грибковых поражений крупных складок кожи // *Рос. журн. кожн. и венер. болезней*.— 2007.— № 1.— С. 56—61.
15. Garcia-Martos P, Ruiz-Aragon J, Garcia-Aguado L, Lanares V. Dermatophytoses due to *Microsporum gypsum*: report of eight cases and literature review // *Rev. Iberoam. Micol.*— 2004.— Vol. 21.— P. 147—149.
16. Hill S, Thomas R, Smith S, Finlay A. Pharmacokinetic study of 1 % cream Lamisil // *Br. J. Dermatol.*— 1992.— Vol. 127.— P. 396—400.
17. Kienzler J.L, Queille-Roussel C, Mugglstone C. et al. Stratum corneum pharmacokinetics of a novel formulation for single dose treatment in dermatophytosis // *JEADV*.— 2005.— Vol. 19, suppl. 2.— P. 24—27.
18. Nolting S, Brautigam M. The clinical meaning of terbinafine's antimicrobial activity // *Br. J. Dermatol.*— 1992.— Vol. 126, suppl. 39.— P. 56—60.

Л.А. Болотна, К.С. Шмелькова

Оптимізація місцевої терапії при дерматофітіях

У статті представлено короткі дані про етіологію, патогенез дерматомикозів, обґрунтовано вибір тербінафіну в зовнішньому лікуванні, проаналізовано позитивний досвід місцевого застосування крему і спрею «Ламікон» у хворих на різні форми мікозу ступень і пахову епідермофітію.

L.A. Bolotnaya, E.S. Shmelkova

Optimization of the topical treatment of dermatomycoses

A short data about etiology, pathogenesis of dermatomycoses is presented. Necessity of terbinafin using in the topical treatment of dermatomycoses is grounded. Positive experience of the topical application of cream and spray *Lamicon* in patients with different forms of the feet mycoses and inguinal epidermophytia is analyzed.