

Терапия микозов кожи: ответы на актуальные вопросы

Для цитирования: Терапия микозов кожи: ответы на актуальные вопросы. Consilium Medicum. 2024;26(8):522–525.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202720

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

INTERVIEW

Therapy of skin mycoses: answers to pressing questions

For citation: Therapy of skin mycoses: answers to pressing questions. Consilium Medicum. 2024;26(8):522–525.

DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202720

Интервью с кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» **Касихиной Еленой Игоревной**.

Актуальность вопроса рациональной терапии микозов кожи связана не только с распространенностью микозов в популяции, но и с проблемой современной микологии – ростом устойчивости дерматомицетов к антимикотикам.

Елена Игоревна, поделитесь, пожалуйста, какие возбудители микозов кожи наиболее распространены на данный момент? Каковы общие принципы ведения микозов кожи?

Дерматомицеты являются наиболее распространенными грибковыми патогенами во всем мире [1]. Дерматомицеты (дерматофиты) – причина микозов гладкой кожи и ее придатков (волос и ногтей). Примерно 3% населения мира страдают микозом стоп (tinea pedis) [2]. Заболеваемость микозами выше среди подростков и взрослых, чем у детей. Пик заболеваемости микозами кожи приходится на возраст от 16 до 45 лет. Предположительный риск заражения грибковой инфекцией для любого человека в течение жизни составляет 10–20%, при этом наиболее распространены являются микозы стоп и головы [3]. Возбудителями микоза стоп чаще всего являются *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* [2].

T. rubrum долгое время являлся «космополитом» – одним из наиболее часто выявляемых видов поверхностных микозов во всем мире, составляя 50–90% всех дерматофитий. Однако в последние годы наблюдается постепенный рост числа случаев микозов кожи, вызванных *Trichophyton mentagrophytes*, который связывают с достижениями в области молекулярной идентификации грибов [4]. К другим популярным возбудителям микозов кожи относят *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* и *Trichophyton tonsurans* [5]. Кроме того, появившийся относительно недавно в Индии дерматофит *Trichophyton indotineae* вызвал значительный рост числа публикаций о резистентности и лекарственной устойчивости к традиционным противогрибковым препаратам. *T. indotineae* уже диагностируется в странах Европы, Америки и Азии и стал проблемой общественного здравоохранения из-за числа заболевших и причиняемых им страданий [6].

В связи с изменением видового состава возбудителей микозов в 2020 г. в Индии опубликовано Экспертное соглашение по лечению дерматофитий (ECTODERM), разработанное на основании мультицентрового исследования. В данном исследовании в течение 5 лет (2014–2018 гг.) в шести медицинских центрах собрано в общей сложности 498 изолятов комплекса *Trichophyton mentagrophytes interdigitale*. В рекомендации включены топические сертаконазол, циклопироксоламин, нафтифин и аморолфин, которые продемонстрировали сильную фунгицидную активность против видов *Trichophyton* spp. [7].

Вопросы своевременного и правильно назначенного лечения поднимаются в связи с нарастающим числом осложнений на фоне длительно существующих дерматофитий. Так, поверхностные микозы могут привести к инвазивным

инфекциям, заболеваемость которыми увеличивается по причине роста групп риска [5, 8]. Системные противогрибковые препараты являются наиболее эффективным средством лечения микозов, однако они связаны с серьезными, но редко встречающимися побочными эффектами, такими как гепатотоксичность и конкурентное взаимодействие с лекарственными средствами. Таким образом, при определенных обстоятельствах предпочтение может быть отдано эффективной наружной терапии [9, 10]. Лечение направлено на уничтожение патогенного гриба (микологическое излечение) и на возвращение коже и ее придаткам нормального, здорового вида (клиническое излечение) [10].

Проблема резистентности грибковых возбудителей к антимикотикам остается острой в ряде стран. Насколько эта проблема актуальна в России и по отношению к каким антимикотикам наиболее выражена?

В последние годы распространенность дерматофитий постоянно растет, особенно в тропических и субтропических странах [6, 7]. С учетом особенностей современной миграции населения и популяризации туризма в восточной части полушария проблема становится все более актуальной. За последние 5 лет интерес к дерматофитным инфекциям возобновился из-за появления устойчивых, высоковирулентных видов в Юго-Восточной Азии (*T. indotineae* относится к группе *T. mentagrophytes*) [6]. Учитывая быстрое распространение дерматофитов, потенциальная замена легкой формы *T. rubrum* вирулентной группой *T. mentagrophytes* представляет собой определенный риск для здравоохранения РФ.

В Китае *T. rubrum* по-прежнему является преобладающим видом среди дерматофитов [11]. Чтобы оценить целесообразность антимикотиков 1-й линии, используемых против *T. rubrum* в Китае, проведено исследование противогрибковой чувствительности китайских штаммов *T. rubrum* к девяти противогрибковым препаратам, таким как люликоназол, кетоконазол, итраконазол, тербинафин, миконазол, нафтифин, аморолфин, бифоназол, флуконазол. Для тестирования доступными являлись 62 клинических штамма *T. rubrum* из семи провинций Китая, полученные от пациентов, страдающих микозами кожи. Все 62 клинических изолята идентифицированы как *T. rubrum sensu stricto*. Все китайские штаммы показали низкую минимальную ингибирующую концентрацию к восьми из девяти противогрибковых препаратов за исключением флуконазола. Согласно предлагаемым пороговым значениям для дерматофитов, т.е. >2 мкг/мл для флуконазола и >1 мкг/мл для итраконазола, кетоконазола и тербинафина, протестированные штаммы *T. rubrum* из Китая следует рассматривать

как чувствительные *in vitro* ко всем противогрибковым препаратам. Аллиламины (тербинафин и нафтифин), которые можно применять в качестве наружных и/или системных средств, продемонстрировали более высокую активность с более низкими минимальными подавляющими концентрациями остальных групп антимикотиков ($p < 0,001$). Так, нафтифин обладал высокой активностью против *T. rubrum* с низкой минимальной ингибирующей концентрацией (UL-WT), составляющей -97,5% (0,06 мкг/мл) [11].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован широкий перечень различных наружных антимикотических препаратов. Одинаковые ли эффекты у всех наружных антимикотиков, применяемых для лечения микозов кожи?

Наружные противогрибковые препараты обычно считаются терапией 1-й линии при поверхностных дерматомикозах [10]. Топические антимикотики обычно назначаются с кратностью 1–2 раза в сутки в течение 1–6 нед (обычно 2–4 нед) в зависимости от тяжести поражения, типа используемого лекарственного препарата и скорости ответа на проводимое лечение. Для лечения микозов кожи доступны наружные противогрибковые препараты различных классов: полиены, азолы и аллиламин/бензиламины. В метаанализе, проведенном I. Rotta и соавт., дана оценка эффективности противогрибковой терапии с использованием 14 различных топических противогрибковых препаратов на основании результатов 65 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих противогрибковые препараты друг с другом или с плацебо. Эффективность оценивали по результатам микологического излечения в конце курса наружной терапии и стойкого клинического эффекта (клиническое излечение). Установлено, что при оценке клинического излечения аллиламины превосходят клотримазол. Сравнение местных противогрибковых препаратов по результатам микологического излечения показало, что бутенафин и тербинафин превосходят клотримазол, оксиконазол и сертаконазол, тербинафин – циклопирокс, а нафтифин – оксиконазол [12].

Эффективность терапии зависит от характера воспалительного процесса. Так, пациенты с интертригинозной формой микоза стоп отмечают положительный эффект на фоне терапии топическим аллиламином через неделю, тогда как больным с гиперкератотической формой может потребоваться лечение продолжительностью 4 нед [13].

Нафтифин (оригинальный препарат, который известен под торговым названием Экзодерил®) – фунгицидный аллиламин местного действия, эффективный в отношении дерматофитов, видов *Candida* и *Aspergillus*. Нафтифин показал свою эффективность в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Кроме того, нафтифин обладает противовоспалительной активностью, ингибируя действие простагландина, хемотаксис и эндотелиальную адгезию полиморфноядерных лейкоцитов [14]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрирована выраженная эффективность 2% геля нафтифина при дерматомикозе стоп по типу «мокасин» [15]. Однократное ежедневное применение 1% крема и раствора нафтифина используется для лечения дерматомикоза стоп, интертригинозных локализаций и кожи туловища, вызванных дерматомицетами у взрослых старше 18 лет. Крем нафтифин демонстрирует хорошие показатели микологического и клинического излечения после 2–8 нед использования [14].

Согласно метаанализу нистатин для местного применения не эффективен для лечения микоза кожи и стоп. Циклопирокс обладает противодерматофитной и противокандидозной эффективностью, поэтому рекомендован для лечения микозов дерматофитной и недерматофитной этиологии. К наружным противогрибковым препаратам,

обладающим в том числе антибактериальной активностью, относят миконазол, клотримазол и нафтифин [12]. В связи с этим оптимальным можно считать применение тех однокомпонентных антифунгальных средств, действующие вещества которых обладают как фунгицидным действием, позволяющим полностью уничтожить грибковые клетки, так и противовоспалительной и антибактериальной активностью. Известно, что этими свойствами обладает нафтифин.

Елена Игоревна, а каков профиль безопасности наружных противогрибковых препаратов?

Наружные противогрибковые препараты обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты встречаются редко и включают в основном зуд, покраснение и ощущение жжения в месте применения. Максимальный срок использования нафтифина в проведенных исследованиях составлял 6 мес. В этих исследованиях продемонстрированы высокая клиническая эффективность нафтифина и отсутствие системных нежелательных лекарственных реакций (системная абсорбция нафтифина очень низкая и составляет 4,2–6%) [16].

Точный диагноз имеет решающее значение для ведения пациентов и применения соответствующих методов лечения. Многие формы дерматофитий бывает трудно клинически отличить от других кожных заболеваний, поскольку клинические проявления совпадают. В результате пациенты самостоятельно назначают себе лечение. Этому способствует легкая доступность топических глюкокортикостероидов (ТГКС) или фиксированных комбинаций ТГКС + антимикотик + антибиотик для наружного применения, приобретаемых в аптеках без рецепта. ТГКС и их фиксированные комбинации способствуют кратковременному уменьшению симптомов, но их постоянное применение приводит к таким осложнениям, как атрофия эпидермиса, телеангиэктазии, которые более выражены, когда высыпания локализованы в сгибах, распространение патологического процесса. Наружные противогрибковые препараты с сильным противовоспалительным действием, такие как нафтифин, могут стать лучшим вариантом, чем комбинация противогрибковых средств и стероидов. При применении 1 раз в сутки крем нафтифин демонстрирует высокое противовоспалительное и антибактериальное действие. Противогрибковый эффект нафтифина выше, чем у комбинированного препарата [17].

Применение ТГКС провоцирует развитие осложнений при дерматомикозах. Бактериальные суперинфекции, такие как целлюлит (наиболее распространенный), пиодермия и лимфангит, могут осложнить течение дерматомикоза стоп, особенно у пациентов с везикулобуллезными проявлениями дерматомикоза стоп и язвенным дерматомикозом стоп при сахарном диабете. Микоз может распространяться на другие части тела, такие как ногти (онихомикоз), пах (*tinea cruris*), руки (*tinea manuum*), область бороды (*tinea barbae*) и лицо (*tinea faciei*). Проникновение дерматомицетов в волосяной фолликул приводит к формированию перифолликулярного гранулематозного воспаления (гранулемы Майокки). Антибактериальная активность нафтифина в отношении стафилококков и стрептококков в исследованиях оказалась сравнима с гентамицином [14].

Достаточно часто встречается ситуация, когда пациент ранее лечился от микоза самостоятельно, однако вынужден был обратиться за помощью к врачу по причине вновь возникших симптомов инфекции. Каковы подходы к ведению пациента в данном случае?

К проблеме самолечения поверхностных микозов дерматологи давно пытаются привлечь внимание, но пока безуспешно. Результаты анкетирования почти 6 тыс. пациентов продемонстрировали крайне негативную ситуацию с самодиагностикой и самолечением грибковых инфекций.

Так, 61,4% респондентов ответили, что независимо от локализации процесса микоз диагностирован ими самостоятельно. Большинство (55,5%) пациентов использовали противогрибковые препараты, отпускаемые без рецепта. О грибковой инфекции ногтей в этом исследовании сообщили 10% анкетированных, а 2,7% опрошенных заявили о наличии у них микоза кожи, что соответствует распространенности в других исследованиях (2–14%) [18].

Пациенты, прибегающие к самолечению, как правило, не анализируют факторы риска или причины, которые привели к заражению микозом. Факторы высокого риска, связанные с поверхностными грибковыми инфекциями, продемонстрированы многими исследованиями. К ним относятся возраст старше 65 лет [19]. Кроме того, мужчины также имеют более высокий риск развития микоза стоп, чем женщины, что также может быть связано с более частым воздействием влажной среды из-за ношения закрытой обуви и более частых интенсивных физических нагрузок. Ожирение, математически выраженное через индекс массы тела и окружность талии, является существенным фактором, способствующим развитию дерматофитий. Во-первых, при ожирении кожа становится более восприимчивой к росту грибов. Влажные и теплые условия важны для роста и выживания грибов. Толстые слои подкожного жира с глубокими кожными складками способствуют обильному потоотделению и мацерации, обеспечивая оптимальную среду для колонизации дерматофитов. Во-вторых, увеличение жировой ткани само по себе может способствовать повышению риска развития сахарного диабета, дислипидемии, гипертонии, что располагает к инфицированию дерматомицетами.

Таким образом, в ситуации самолечения пациенты считают, что в отсутствии клинического эффекта или рецидиве микоза виноват препарат. Задача врача – тщательно собрать анамнез и понять, являлся ли пациент комплаентным лечению. При назначении лечения больному обязательно следует сделать акцент на соблюдении корректности курса терапии. Низкая комплаентность лечению чаще является причиной рецидива, чем низкая эффективность антимикотика.

Как можно повысить приверженность пациента терапии микоза кожи?

Наружная терапия в отличие от системной позволяет применять высокие концентрации антимикотика, на 3–4 порядка превышающие эту же дозу для системных препаратов. Редко наблюдается развитие побочных реакций даже при длительном применении антимикотика. Назначение наружной терапии не ограничивается сопутствующей соматической патологией, возрастом пациента, возможным взаимодействием при одновременном приеме других лекарственных препаратов. Преимуществом является наличие разных лекарственных форм. Так, нафтифин (Экзодерил®) представлен в двух лекарственных формах – крем и раствор, что позволяет использовать его при разных клинических проявлениях и локализациях микотического процесса. Лекарственную форму «крем» рекомендуют больным, у которых выражены симптомы сухости кожи, шелушения, гиперкератоза, при наличии трещин. Крем Экзодерил® способен хорошо проникать в роговой слой эпидермиса и создавать там высокие концентрации действующего вещества. В состав крема Экзодерил® входят липофильные компоненты – сложные эфиры жирных кислот: сорбитана стеарат, цетилпальмитат, изопропилмиристат, которые обеспечивают проникновение препарата, способствуют увлажнению и смягчению кожи.

Большинство случаев рецидивов микозов являются результатом несоблюдения режима лечения, что чаще встречается у пациентов с ненормированным рабочим днем или среди лиц, принимающих несколько лекарств: эти люди

склонны преждевременно прекращать прием лекарства, если нет ответа (недостаточно времени, чтобы лекарство подействовало) или при частичном излечении. В этом отношении рекомендовано назначение противогрибковых препаратов, которые можно использовать 1 раз в день, например нафтифина, с целью облегчения соблюдения режима лечения.

Какие меры профилактики грибковой инфекции можно рекомендовать пациентам, особенно с низкой комплаентностью?

Поскольку идеальная среда для дерматомицетов – влажная и теплая, пациентам следует рекомендовать носить чистые носки и обувь из натурального волокна или хлопка (в идеале – сандалии) и тщательно высушивать ноги после купания. Следует избегать длительного ношения окклюзионной обуви. Невозможно переоценить важность правильного мытья ног, соблюдения правил личной гигиены, предотвращения совместного использования обуви и надлежащей дезинфекции обуви больных пациентов. Грибы рода *Trichophyton* spp. обнаружены в обуви 47% пациентов с дерматофитией стоп [19]. При необходимости обувь может быть обработана с помощью устройств для дезинфекции с источниками ультрафиолетового излучения С и озона. Стирка одежды и спортивной обуви в горячей воде губительна для грибка. Актуальны рекомендации по использованию антисептических порошков-адсорбентов для нанесения на кожу стоп (особенно между пальцами ног) и обработки обуви. Гипергидроз стоп следует лечить у специалиста-дерматовенеролога.

Микозом кожи можно инфицироваться в результате прямого контакта с больным человеком или животным. Риск обнаружения жизнеспособных артроконидий высок в местах проживания инфицированных людей, на предприятиях по выращиванию животных. Посещение мест с высоким уровнем риска, таких как бассейны, маникюрные салоны и борцовские маты, также может привести к инфицированию дерматомицетами. Хотя продолжительность инфекционности артроконидий в окружающей среде для индукции микоза у хозяина неизвестна, в лабораторных условиях артроконидии сохраняют жизнеспособность до 4,5 года в зависимости от вида дерматомицета.

В некоторых руководствах прописаны лечебно-профилактические мероприятия, включающие использование топических антимикотиков при регулярном посещении бань, бассейнов. Однако эти мероприятия в первую очередь касаются так называемой вторичной профилактики, т.е. у пациентов, уже перенесших ониомикоз. Использование противогрибковых препаратов для профилактики повышает как ненужный риск развития нежелательных лекарственных реакций, так и возможный риск развития резистентности.

Первичная профилактика грибковой инфекции у пациентов, ранее не болевших микозами кожи, включает соблюдение санитарно-гигиенических норм, к которым относятся ношение индивидуальной и удобной обуви, одежды и предметов обихода, соблюдение правил гигиены стоп, уход за ногтями, исключение интенсивной физической нагрузки. Однако поскольку избыточная масса тела имеет решающее значение для развития микозов кожи, а физические упражнения необходимы для поддержания здоровой массы тела, не следует исключать физическую нагрузку, чтобы снизить риск развития микоза. Вместо этого следует уделять особое внимание мерам самогигиены, направленным на поддержание чистоты и сухости тела после каждой тренировки, чтобы снизить риск микоза кожи. Исследованиями доказано, что коррекция образа жизни, направленная на контроль массы тела, снижение употребления алкоголя, поддержание чистоты и сухости тела после физических упражнений, может способствовать профилактике дерматофитий [19].

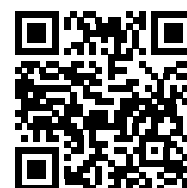
Литература / References

- Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the Epidemiology of Dermatophyte Infections. *Mycopathologia*. 2008;166:335-52. DOI:10.1007/s11046-008-9100-9
- Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Tinea pedis: an updated review. *Drugs Context*. 2023;12:2023-5-1. DOI:10.7573/dic.2023-5-1
- Nussipov Y, Markabayeva A, Gianfaldoni S, et al. Clinical and Epidemiological Features of Dermatophyte Infections in Almaty, Kazakhstan. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(4):409-13. DOI:10.3889/oamjms.2017.124
- Ziółkowska G, Nowakiewicz A, Gnat S, et al. Molecular identification and classification of Trichophyton mentagrophytes complex strains isolated from humans and selected animal species. *Mycoses*. 2015;58(3):119-26. DOI:10.1111/myc.12284
- Deng R, Wang X, Li R. Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses. *Front Immunol*. 2023;14:1285887. DOI:10.3389/fimmu.2023.1285887
- Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y, et al. Trichophyton indotineae – An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide – A Multidimensional Perspective. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(7):757. DOI:10.3390/jof8070757
- Shaw D, Singh S, Dogra S, et al. MIC and Upper Limit of Wild-Type Distribution for 13 Antifungal Agents against a Trichophyton mentagrophytes-Trichophyton interdigitale Complex of Indian Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e01964-19. DOI:10.1128/AAC.01964-19
- García-Rubio R, Cuenca-Estrella M, Mellado E. Triazole Resistance in Aspergillus Species: An Emerging Problem. *Drugs*. 2017;77(6):599-613. DOI:10.1007/s40265-017-0714-4
- Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1972-90. DOI:10.1111/jdv.16394
- Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(3):149-58. DOI:10.4103/idoj.IDOJ_281_17
- Jiang Y, Luo W, Verweij PE, et al. Regional Differences in Antifungal Susceptibility of the Prevalent Dermatophyte Trichophyton rubrum. *Mycopathologia*. 2021;186(1):53-70. DOI:10.1007/s11046-020-00515-z
- Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):341-9. DOI:10.1001/jamadermatol.2013
- Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(2):77-86. DOI:10.4103/2229-5178.178099
- Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: a review. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(2):51-8. DOI:10.2310/7750.2008.06009
- Vlahovic TC. The Role of Naftifine HCl 2% Gel and Cream in Treating Moccasin Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(2 Suppl.):s56-9.
- Матушевская Е.В., Свиричевская Е.В. Нафтифин в терапии грибковых инфекций кожи: 40 лет успеха. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;2:72-7 [Matushevskaja EV, Svirshchevskaia EV. Naftifin v terapii gribovykh infektsii kozhi: 40 let uspekha. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;2:72-7 (in Russian)].
- Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2014;1:31-4 [Kotrekova LP, Raznatovskii KI, Vashkevich AA. Osobennosti techeniya mikozov kozhi na sovremenno etape i ikh ratsional'naia terapiia. *Consilium Medicum. Dermatologija*. 2014;1:31-4 (in Russian)].
- Gold JAW, Wu K, Jackson BR, Benedict K. Opportunities to improve guideline adherence for the diagnosis and treatment of onychomycosis: Analysis of commercial insurance claims data, United States. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):683-6. DOI:10.1016/j.jaad.2022.06.1201
- Son JH, Doh JY, Han K, et al. Risk factors of dermatophytosis among Korean adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):13444. DOI:10.1038/s41598-022-17744-5

Подготовлено при поддержке АО «Сандоз»
RU2408131131

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU