

# ОНИХОМИКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ЭКЗЕМОЙ – ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ

*Барабанов А.Л.<sup>1</sup>, Шикалов Р.Ю.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», <sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*

## **Онихомикозы у пациентов с псориазом и экземой – возможности местной терапии**

**Барабанов А.Л., Шикалов Р.Ю.**

Был предложен новый метод местного лечения онихомикоза у пациентов с псориазом и экземой, основанный на сочетанном применении отечественного топического раствора тербинафина и аппаратного удаления пораженных частей ногтевых пластинок. Были пролечены 19 пациентов с распространенным псориазом и 11 с распространенной экземой. Все включенные в обследование были инфицированы патогенными грибами. По окончании лечения микологическое выздоровление было достигнуто у 42,1% пациентов с псориазом и 45,5% - с экземой. Значительное улучшение состояния ногтевых пластинок отмечалось у 86,7% пациентов. Изначально высокая степень микогенной сенсibilизации также несколько уменьшилась. Во время курса лечения не было случаев ухудшения состояния пациентов, осложнений или побочных эффектов.

### **Summary**

#### **Onychomycoses in patients with psoriasis and eczema – ability of topical treatment**

**Barabanau A.L., Shikalov R.Yu.**

There was developed new method of onychomycosis topical treatment in patients with psoriasis and eczema based on combined use of Belarusian made topical terbinafine solution with apparatus removal of damaged part of nail plate. 19 patients with widespread psoriasis and 11 with widespread eczema underwent such a treatment. Every investigated person was infected by pathogenic fungi. Upon completion of treatment mycological recovery was achieved in 42,1% of patients with psoriasis and 45,5% - with eczema. Considerable clinical improvement of nail condition was observed in 86,7% of patients. The initially high extent of mycotic sensitization was also reduced. During the therapy course there occurred no cases of worsening of patient condition, no complications or side effects of treatment.

### **Введение**

Известно, что грибковая инфекция, обусловленная, в основном, дерматофитами является одной из самых частых медицинских проблем в мировом масштабе, преимущественно поражая людей пожилого возраста, а также лиц со снижением общего и местного иммунитета, нарушениями трофики, целостности кожи и ее придатков, с воспалительными изменениями кожи, в том числе – с псориазом и экземой. При указанных кожных заболеваниях клиника микоза

может как маскироваться основным процессом, так и ошибочно приниматься за его проявления. Возбудители микозов способны усугублять трофические нарушения, усиливать сухость кожи и нарушать ее целостность, стимулировать деление клеток эпидермиса, они также обладают выраженным сенсибилизирующим действием, могут вызывать аутоенсибилизацию и повышать интенсивность воспаления проявлений дерматозов на коже. В итоге упомянутые дерматозы на фоне микоза отличаются склонностью к более частому рецидивированию, большей площади поражения кожи и степени выраженности клинических проявлений, резистентностью к лечению [1, 2].

По нашим собственным данным, при обследовании 124 пациентов с псориазом и 34 с экземой при наличии сопутствующих онихопатий выявлено значительное преобладание мужчин, причем сопутствующая грибковая инфекция была выявлена у 46,8% лиц с псориазом, и у 59% пациентов с экземой, то есть значительно чаще, чем в популяции в целом. Микозами у подавляющего большинства пациентов были поражены ногти стоп, возбудители представлены *Tr. rubrum* и недерматофитными плесенями. *Tr. interdigitale* выявлялся в единичных случаях только методом ПЦР. Лишь в половине случаев результаты микроскопического и культурального исследования совпадали, независимо от основного дерматоза, что предполагает необходимость лабораторной диагностики микоза несколькими методами одновременно. Установлено, что при наличии сопутствующего микоза уменьшается средняя длительность ремиссии и увеличивается тяжесть течения псориаза, а при экземе возрастает площадь высыпаний, средняя длительность обострения и количество пораженных ногтей. Общее количество измененных ногтевых пластин и тяжесть их поражения при псориазе с онихопатиями не зависели от наличия сопутствующего микоза. Была выявлена сенсибилизация, от легкой до умеренной степени, к дерматофитам и плесневым грибкам *A. niger* при сочетании псориаза с микозом и к *Tr. rubrum* и *A. fumigatus* при сочетании экземы и микоза. Сопутствующая грибковая инфекция не влияла на частоту встречаемости отдельных клинических характеристик поражения ногтей ни при псориазе, ни при экземе, то есть подтверждение онихомикоза только на основании клинических признаков, без лабораторной верификации, при псориазе и экземе маловероятно [3].

Таким образом, микоз и онихомикоз на фоне псориаза и экземы является состоянием, требующим тщательного выявления и лечения. По существующим стандартам терапия онихомикоза проводится системными противогрибковыми препаратами, однако как псориаз, так и экзема являются ограничениями к их применению, поскольку существует возможность их обострения и перехода в более тяжелые формы на фоне приема данной группы препаратов [4, 5, 6, 7]. Таким образом, предпочтение стоит отдавать вариантам местного лечения онихомикозов, общим недостатком которых является низкая эффективность и необходимость длительного проведения. Для повышения эффективности местной терапии онихомикоза рекомендуется удаление измененных частей ногтевых пластинок, причем наиболее быстрым способом удаления является аппаратный [4]. На основании всего изложенного был разработан способ местного лечения онихомикозов у пациентов с хроническими дерматозами, основанный на аппа-

ратном удалении пораженных ногтевых пластинок с повторной их ежемесячной обработкой в сочетании с нанесением на обнаженное ногтевое ложе 1% раствора тербинафина отечественного производства ежедневно 2 раза в день на протяжении 16 недель.

**Целью** данного исследования являлось изучение эффективности предложенного метода лечения онихомикоза у пациентов с псориазом и экземой.

#### **Материалы и методы исследования**

Были обследованы 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины, средний возраст  $60,4 \pm 3,4$  лет), находившихся на лечении в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска по поводу псориаза и экземы.

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлялось изменение ногтевых пластинок, диагноз онихомикоза подтверждался микроскопически (КОН-микроскопия) и/или культурально (посев на среду Сабуро) [4]. Ногти стоп были поражены микозом у всех обследованных, ногти кистей – только у 1 пациента с экземой; всвязи с чем в динамике оценивалось только состояние ногтей стоп. Средние характеристики пораженных ногтей: длительность –  $12,2 \pm 2,2$  лет, общее количество (на стопах) –  $7,1 \pm 0,87$ , степень вовлечения ногтя –  $0,7 \pm 0,03$  (где 1,0 – поражение всей ногтевой пластинки).

При клиническом обследовании оценивалась длительность псориаза и экземы, продолжительность ремиссий и рецидивов, частота обострений, площадь поражения кожи. Тяжесть псориаза и экземы оценивалась путем расчета индексов Psoriasis Area and Severity Index (PASI) и Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD), соответственно, по стандартным формулам. Степень поражения ногтевых пластинок при псориазе оценивалась с помощью индекса Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI – учитывалось наличие либо отсутствие 8 определенных признаков поражения ногтевого ложа и ногтевой матрицы в 4 квадрантах каждого ногтя) [8]. При экземе использовался индекс тяжести поражения ногтей, разработанный нами по аналогии с NAPSI: ногтевая пластинка разделялась на 4 сектора, в каждом из которых оценивалось наличие любого из проявлений, наиболее характерных для поражения ногтей при экземе: изменения цвета, растрескивания ногтевой пластинки, ее утолщения, подногтевого гиперкератоза, онихолизиса, крошения, желтых полос, паронихий; наличие одного из признаков соответствовало 1 баллу индекса. Оценку степени поражения ногтевых пластин проводили непосредственно перед их аппаратной обработкой и ежемесячно в течение 4 месяцев.

В группу пациентов с псориазом входило 5 женщин и 14 мужчин (средний возраст  $60,0 \pm 3,6$  лет), страдающих распространенным вульгарным псориазом (13 – зимним типом, 6 – недифференцированным). Средняя длительность заболевания составляла  $25,0 \pm 4,1$  лет, настоящего обострения –  $3,5 \pm 0,4$  месяцев, ремиссии –  $4,7 \pm 0,6$  месяцев, средняя частота рецидивов в год –  $2,3 \pm 0,1$ . Площадь поражения кожи составила в среднем  $30,6 \pm 4,9\%$ . Тяжесть заболевания по баллам PASI составила от 12,5 до 27,9 (средняя  $18,0 \pm 0,6$ ). Средняя длительность поражения ногтей составила  $11,1 \pm 1,4$  лет. Средняя тяжесть поражения ногтей стоп составила  $86,6 \pm 11,5$  баллов NAPSI, количество пораженных ногтей стоп –  $7,5 \pm 0,8$ , средняя степень вовлечения ногтей –  $0,7 \pm 0,04$ . Наиболее часты-

ми (более 50%) проявлениями онихопатий у обследованных являлись: изменение цвета (100%), подногтевой гиперкератоз (100%), растрескивание (89,5%). При культуральном исследовании у 5 пациентов выявлен *Tr. rubrum*, у 14 посев роста не дал.

В группу пациентов с экземой входило 2 женщины и 9 мужчин (средний возраст  $61,5 \pm 3,0$  лет). У 6 пациентов была диагностирована распространенная истинная экзема, у 2 – монетовидная, у 3 – монетовидная и варикозная экзема. Средняя длительность заболевания составила  $4,3 \pm 1,6$  лет, настоящего обострения –  $1,3 \pm 0,3$  месяца, ремиссии –  $2,6 \pm 0,6$  месяцев, средняя частота рецидивов в год  $2,4 \pm 0,18$ . Средняя площадь поражения кожи  $21,3 \pm 2,9\%$ . Средняя тяжесть заболевания по баллам SCORAD составила  $55,6 \pm 1,7$ , средняя выраженность зуда по 10-балльной системе –  $7,0 \pm 0,7$  балла. Средняя длительность поражения ногтей составила  $14,1 \pm 3,6$  лет, тяжесть поражения ногтей стоп по баллам Индекса тяжести поражения ногтей –  $90,3 \pm 10,9$ , количество пораженных ногтей стоп –  $6,5 \pm 0,7$ , средняя степень вовлечения ногтей –  $0,7 \pm 0,02$ . Наиболее частыми проявлениями онихопатий у обследованных являлись: изменение цвета (100%), подногтевой гиперкератоз (100%), утолщение ногтевой пластинки (81,8%), растрескивание (72,7%). При культуральном исследовании у 5 пациентов выявлен *Tr. rubrum*, у 6 – посев роста не дал.

При поступлении в стационар и по окончании курса лечения в сыворотке крови всех пациентов, на базе НИЛ БелМАПО методом ИФА исследовались уровни общего иммуноглобулина Е (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), аллергенспецифических IgE к красному и межпальцевому трихофитонам (дисковые тест-системы Dr. Foocke, Германия), IgE к кандидам и основным плесневым грибкам рода *Aspergillus* (ООО НПО «Иммунотекс», Россия). Уровень аллергизации в каждом случае оценивался согласно инструкции к соответствующему набору [9].

Обработка ногтевых пластин проводилась при помощи аппарата «ESCORT-II» (SaeyangMicrotechCo. Ltd., Республика Корея), с использованием фрез зуботехнических твердосплавных («Ф-Фреза», Россия). Проводилось послойное удаление пораженных участков ногтей и подногтевого гиперкератоза. Для лечения ногтевого ложа использовался 1% раствор тербинафина (ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь). Пациентам рекомендовалось наносить по 2 капли раствора на каждый пораженный ноготь 2 раза в день в течение 4 месяцев и посещать лечащего врача 1 раз в месяц для контроля над ходом лечения, во время которого проводился осмотр ногтевых пластин, при необходимости, осуществлялась повторная аппаратная обработка, а также проводилось лабораторное исследование ногтей на наличие микотической инфекции. Получение отрицательного результата лабораторного исследования являлось критерием окончания лечения, однако наблюдение за пациентами продолжалось в течение 4 месяцев от начала лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel XP. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p$  менее 0,05.

### **Результаты и обсуждение**

В ходе проведенного лечения не было отмечено случаев ухудшения состояния пациентов, осложнений и побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость раствора тербинафина, не зафиксировано случаев местного раздражающего действия раствора и аллергических реакций, повлекших необходимость прекращения лечения.

Аппаратная обработка позволяла за короткий срок устранить основные клинические проявления онихомикоза и значительно улучшить внешний вид ногтевых пластинок.

Клинические результаты применения метода представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Показатели микологического выздоровления у пациентов исследуемых групп на разных сроках лечения

Группы пациентов	Количество и доля (%) пациентов с микологическим выздоровлением			
	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
Пациенты с псориазом, n=19	0	0	3 (15,8%)	8 (42,1%)
Пациенты с экземой, n=11	0	0	2 (18,2%)	5 (45,5%)
Все пациенты, n=30	0	0	5 (16,7%)	13 (43,3%)

После 4 месяцев лечения микологическое выздоровление (грибы не выявлялись ни одним из методов) было достигнуто у 42,1% пациентов с псориазом и 45,5% пациентов с экземой (таблица 1).

Динамика значений индексов, характеризующих состояние ногтей стоп, в зависимости от сроков лечения приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Средняя тяжесть поражения ногтей стоп у пациентов исследуемых групп на разных сроках лечения

Группы пациентов	Средние значения индекса NAPSI и Индекса тяжести поражения ногтей при псориазе и экземе, соответственно, М±m, баллы				
	до лечения	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
Пациенты с псориазом, n=19	86,6±11,5	77,2±11,4	66,7±10,8	53,6±11,2*	44,8±10,6*
Пациенты с экземой, n=11	90,3±10,9	79,6±11,7	63,4±10,2	47,9±9,4*	31,5±8,3*

Примечание: \* - достоверность различий с показателем «до лечения»,  $p < 0,05$ .

Клиническое улучшение состояния ногтевых пластинок (снижение NAPSI и Индекса тяжести поражения ногтей при экземе) отмечено у 86,7% пациентов; уже на 3 месяце лечения отмечалось достоверное снижение показателей тяжести в обеих группах.

При контроле динамики кожного процесса к моменту окончания лечения клиническая ремиссия была выявлена у 6 из 19 пациентов с псориазом (остались вторичная гиперпигментация и невыраженное шелушение), у остальных пациентов средняя площадь составила  $6,2 \pm 1,24\%$ , средняя тяжесть по PASI –  $7,4 \pm 2,98$ ; рецидив на фоне временного начального улучшения отмечался у 1 пациента, который не следовал данным при выписке рекомендациям. В группе

пациентов с экземой к моменту завершения курса лечения онихомикоза у 10 человек отмечалась стойкая ремиссия основного заболевания, у 1 отмечался рецидив, связанный с контактным раздражением.

Изменения выраженности микогенной сенсибилизации в ходе лечения по уровням общего и аллергоспецифических иммуноглобулинов Е представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Уровень общего и аллергоспецифических иммуноглобулинов Е у пациентов исследуемых групп до и после лечения

Показатель	Пациенты с псориазом (n=19)		Пациенты с экземой (n=11)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий Ig E, МЕ/мл	298±76,5	303±103,8	508±115,2	340±103,6
Ig E к <i>Tr. interdigitale</i> , МЕ/мл	0,34±0,012	0,31±0,050	0,45±0,095	0,37±0,092
Ig E к <i>Tr. rubrum</i> , МЕ/мл	0,40±0,036	0,33±0,012	0,75±0,172	0,39±0,084
Ig E к <i>A. fumigatus</i> , КЕ/мл	90,1±17,94	71,4±16,25	138±35,4	79,8±21,85
Ig E к <i>A. niger</i> , КЕ/мл	96,1±14,15	60,2±15,28	154±46,0	50,4±18,93*
Ig E к <i>A. flavus</i> , КЕ/мл	398±12,2	236±45,7*	348±28,2	220±31,1*
Ig E к <i>Cand. albicans</i> , КЕ/мл	276±36,2	91,7±25,64*	202±40,6	127±59,8

\* - достоверность различий признака между группами «до» и «после лечения», при уровне значимости  $p < 0,05$

Средний уровень общего иммуноглобулина Е в обеих группах соответствовал высокой степени аллергизации как при поступлении, так и после окончания курса лечения, однако в группе пациентов с экземой была выражена тенденция к снижению. Содержание аллергоспецифических иммуноглобулинов Е к дерматофитам в группе пациентов с сочетанием псориаза и онихомикоза при поступлении соответствовал низкой степени аллергизации к красному трихофитону и ее отсутствию – к межпальцевому; в процессе лечения содержание иммуноглобулинов к *Tr. interdigitale* осталось на прежнем уровне, а к *Tr. rubrum* – снизилось до соответствующего отсутствию аллергии. В группе пациентов с экземой до начала лечения уровень IgE к *Tr. interdigitale* соответствовал низкой степени аллергизации, а к *Tr. rubrum* – средней, после окончания лечения достоверного снижения концентрации ни одного из упомянутых иммуноглобулинов не наблюдалось, однако среднее содержание IgE к *Tr. rubrum* уже соответствовало аллергизации низкой степени. Концентрация иммуноглобулинов Е к *A. fumigatus* в группе пациентов с псориазом в процессе лечения не менялась, соответствуя аллергической реакции легкой степени, при экземе уровень того же иммуноглобулина до лечения соответствовал умеренной степени аллергизации, а после курса терапии – легкой. В ходе терапии сходная тенденция отмечалась в отношении IgE к *A. niger* в группе пациентов с псориазом, тогда как у пациентов с экземой при поступлении содержание IgE к *A. niger* соответствовало умеренной степени аллергизации, а по окончании лечения достоверно снижалось до легкой. В процессе лечения наблюдалось достоверное снижение уровня IgE к *A. flavus* как у пациентов с псориазом, так и у пациентов с

экземой страдающих сопутствующим онихомикозом, однако в обоих случаях пониженный в итоге уровень данного иммуноглобулина соответствовал высокой степени аллергизации. Средний уровень IgE к *C. albicans* при поступлении соответствовал сенсibilизации высокой степени в обеих исследуемых группах; в ходе лечения у пациентов с псориазом отмечалось достоверное его падение до уровня легкой аллергизации, а в группе пациентов с экземой – тенденция к снижению до умеренной степени.

Таким образом, можно заключить, что предложенный метод, основанный на применении отечественного препарата, является безопасным, приводит к микологическому излечению и клиническому улучшению у значительного процента больных, уменьшает степень микогенной сенсibilизации за счет устранения основных аллергенов, может быть предложен к использованию для лечения онихомикозов у пациентов с хроническими дерматозами и другими ограничениями к системному применению антимикотиков.

### **Выводы:**

Существует необходимость своевременного выявления и лечения сопутствующего микоза у пациентов с псориазом и экземой, однако при данных дерматозах имеются ограничения к применению системных антимикотиков.

Применявшийся способ местного лечения онихомикоза у пациентов с хроническими дерматозами, основанный на сочетании аппаратного удаления измененных частей ногтевых пластинок и применении местного антимикотика, позволял быстро достичь хорошего клинического результата, не сопровождался ухудшением состояния пациентов, осложнением основного кожного заболевания, побочными действиями.

В результате использования способа местного лечения микологическое выздоровление было достигнуто у 43,3% включенных в исследование пациентов, клиническое улучшение состояния ногтевых пластин – у 86,7%.

В ходе применения предложенного метода, вероятно – за счет устранения источника сенсibilизации, в группе пациентов с псориазом и сопутствующим микозом отмечено снижение уровня аллергоспецифического IgE к *Tr. rubrum* (от уровня низкой аллергизации до ее отсутствия), достоверное падение уровней IgE к *A. flavus* и *C. albicans*; в группе пациентов с экземой – снижение уровня аллергоспецифического IgE к *Tr. rubrum* (от уровня умеренной до низкой аллергизации), уровня IgE к *A. fumigatus* (от уровня умеренной до легкой аллергизации), достоверное падение уровней IgE к *A. niger* и *A. flavus*, уменьшение содержания IgE к *C. albicans* от высокого до умеренного уровня.

### **Литература**

1. Барабанов, А.Л. Особенности течения некоторых дерматозов, сочетанных с грибковой инфекцией / А.Л. Барабанов // Медицинская панорама. – 2008. – №11(94). – С. 43-48.
2. Рукавишникова, В.М. Микозы стоп / В.М. Рукавишникова – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва: ЭликсКом, 2003. – 332 с.: ил.
3. Микотическая инфекция и микогенная сенсibilизация у пациентов с псориазом и экземой / Барабанов А.Л. [и др.] // ArsMedica. - № 8(78). – 2013. – С. 88-94.

4. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции. Рук-во для врачей. 2 изд. / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев – М.:Издательство БИНОМ, 2008. – 480 с.:ил.
5. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and a review of the literature / AK Gupta [et al] // Br. J. Dermatol. – 1998. – № 138 (3). – P. 529-532.
6. Gupta, A.K. Hypersensitivity reaction to terbinafine / A.K. Gupta, J.B. Kopstein, N.H. Shear // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – № 36 (6 Pt 1). – P. 1018-1019.
7. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis / A.K. Gupta [et al] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – № 36 (5 Pt 2). – P. 858-862.
8. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич – М.: Медицинская книга, 2004. – 165 с.
9. Микотическая сенсibilизация с участием IgE у пациентов, страдающих дерматозами с поражением ногтевых пластин / А.В. Русакович [и др.] // Мед. панорама. – № 4 (130). – 2012. – С. 49-54.