

# КОМПЛЕКСНА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ ІЗ РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ МАЛАСЕЗІОЗУ ШКІРИ

Горбунцов В. В.

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчення грибкових захворювань людини на цей час є однією з актуальніших проблем сучасної медицини та, зокрема, наукової та практичної дерматології. Головне місце у структурі захворюваності на цей час посідають мікози із ураженням шкіри, її придатків та слизових оболонок. Поява нових методів дослідження та антимікотичних лікарських засобів, освоєння їх практичною медициною ставлять нові стандарти у діагностиці та лікуванні хворих на мікози. Численні дослідження особливостей етіології, епідеміології, патогенезу та клініки кандидозу, дерматомікозів, глибоких мікозів дозволили розробити та впровадити ефективні методи комплексної терапії таких хворих. Але сучасній дерматології бракує відомостей про ефективні методи комплексного лікування такого досить розповсюдженого мікозу, як маласезіоз шкіри [2, 3, 6,8,9,12,13].

Маласезіоз шкіри — відносно нове поняття медичної мікології [2], яке об'єднує ряд захворювань шкіри та її придатків, обумовлених дріжджеподібними ліпофільними грибами роду *Malassezia* (які відомі більшості лікарів під старою назвою *Pityrosporum*). Відповідно до результатів останньої таксономічної ревізії 1996 року, род *Malassezia* об'єднує 7 видів: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*.

На цей час їх кількість доповнилася до дев'яти за рахунок *Malassezia dermatis* та *Malassezia equi* [1,5,8,10].

Гриби роду *Malassezia* мають значні біологічні особливості, які відрізняють їх від багатьох інших грибів; вони:

- не гинуть у екстремальних умовах;
- переносять ліофілізацію (усі, окрім *M. globosa*);
- адаптовані до умов гіпоксії;
- екстремально галотолерантні (наприклад, розмножуються навіть при концентрації NaCl до 16 %);
- стійкі до більшості антисептиків.

Стосовно *M. furfur* відомо явище диморфізму [1,4,5].

Визначені та описані різноманітні клінічні прояви маласезійної інфекції шкіри. Вони обумовлені та залежать не стільки від виду гриба, скільки від реакції (ступеню та виду реактивності) організму хворого, варіюючи у широких межах – від безсимптомного носійства до системних проявів інфекції. Найбільш частими клінічними проявами маласезіозу шкіри є:

- комедони;
- лупа;
- пітиріаз шкіри обличчя, тулуба та кінцівок;
- кероз Дар'є;
- негнійний специфічний фолікуліт шкіри тулуба та кінцівок;
- себорейний дерматит;
- екзематиди.

Рідше ця інфекція проявляється як різнокольоровий лишай у дорослих, пустульоз (гнійний фолікуліт) - у дітей. „Недерматологічні“ прояви маласезіозу, частіше, - це явища сухого отиту, блефарокон'юнктивіту, хейліту. У літературі описані як спорадичні, так і епідемічні випадки уражень внутрішніх органів, слизових рота, очей та геніталій, явища системної інфекції при наявності у хворих сприяючих факторів (імуносупресія при хіміотерапії, масивна антибіотикотерапія, гормонотерапія, парентеральне харчування ліпідними розчинами) [1, 4, 6-9, 11, 13].

Маласезіоз шкіри звичайно протікає хронічно, часто - з перших років життя хворого; рецидивуючи та стадійно трансформуючись. Прояви його мають, так би мовити, характер „хвороб віку“. Практично завжди маласезійна інфекція у хворих водночас представлена декількома різними формами уражень шкіри, які мають виражену схильність до визначеної локалізації.

Багато праць присвячено дослідженню епідеміології, патогенезу, лікуванню та профілактиці захворювань, що обумовлені грибами роду *Malassezia*. Але треба зазначити, що до цього часу дослідження проводилися для окремих локальних клінічних форм без урахування їхнього розвитку та сполучень [1,4. 7-9, 11, 13].

Фактори патогенності грибів *Malassezia* та патогенез маласезіозу шкіри досліджені мало. Відомо, що життєдіяльність *Malassezia* у організмі людини супроводжується серйозними проліферативними, імунологічними, обмінними порушеннями. Стосовно патогенної дії грибів *Malassezia*, встановлено їх роль [1, 4, 5, 11]:

- у порушеннях проліферації та диференціації епітеліоцитів, меланоцитів, імунокомпетентних клітин;
- у розвитку специфічної сенсibilізації та індукування ними високого рівню специфічних Ig -E антитіл у хворих з явищами дерматиту;
- в активації альтернативного шляху активації комплементу;
- у резистентності до механізмів фагоцитарного кілінгу макрофагами.

Споживаючи у якості субстрату олеїнову кислоту та спричиняючи тим дефіцит ненасичених жирних кислот у організмі людини, гриби виділяють, окрім інших метаболітів, азелаїнову кислоту, яка впливає на механізми проліферації та диференціації клітин людини. Дослідження явищ депігментації шкіри у хворих на таку форму маласезіозу шкіри, як різнокольоровий лишай, дозволило німецьким хімічним концернам випустити препарати азелаїнової кислоти, призначені для лікування таких порушень проліферації та диференціації, як меланома та себорейний дерматит [1, 5, 7].

Точних даних щодо сучасної поширеності маласезіозу шкіри серед населення немає, але аналіз поширеності його окремих форм дає можливість розглядати його як пандемічний процес.

До цього часу загальноприйнятим, стосовно маласезійної інфекції шкіри, був підхід, при якому визначалися окремі локальні її клінічні форми. Лікування маласезійної інфекції у хворих проводилося також відносно таких

окремих її клінічних форм [3, 4, 6-9, 11-13]. Нехтування при цьому іншими проявами маласезіозу призводило до скорого розвитку рецидивів та подальшої прогресії інфекційного процесу у хворих; ускладнювало подальше лікування.

Сучасна фармакологія має багато випробуваних засобів етіологічної дії на ці гриби. Але, як і відносно кандидозу, наявність ефективних засобів етіологічної терапії не дає повноцінного лікування. Необхідним є комплексне лікування, яке включає, окрім етіотропної терапії:

- патогенетичну медикаментозну терапію;
- фізіотерапевтичну загальну та місцеву (імунокоригуючу, обмінну тощо) терапію.

**Метою роботи** було підвищення ефективності лікування хворих із маласезіозом шкіри шляхом розробки метода комплексної індивідуалізованої диференційованої терапії цього дерматомікозу.

Нами було досліджено 124 хворих віком від одного до 84 років, які мали прояви таких найбільш поширених клінічних форм маласезіозу шкіри:

а) поверхневі (лускуваті) незапальні:

- кероз Дар'є;
- простий поширений та обмежений пітиріаз шкіри тулуба та кінцівок;
- простий пітиріаз волосистої частини голови новонароджених (гнейс, а у дорослих - лупа);

б) фолікулярні:

- комедони;
- негнійний фолікуліт шкіри тулуба та кінцівок;
- фолікулярний екзематид Дар'є;
- гнійний фолікуліт (пустульоз);

в) запальні (запально-алергічні):

- різнокольоровий лишай;
- екзематиди Дар'є гладенької шкіри пітиріазиформні та псоріазиформні;
- себорейний дерматит шкіри голови, тулуба та кінцівок.

Маласезійна інфекція шкіри у досліджених хворих проявлялася у вигляді не однієї лише нозологічної форми маласезіозу, а як комбінація двох, трьох і навіть чотирьох нозологічних форм. Найчастіше нами відмічалися такі комбінації:

- керозу Дар'є, простого пітиріазу волосистої частини голови та комедонів;
- керозу, комедонів, простого пітиріазу волосистої частини голови та себорейного дерматиту волосистої частини голови;

- керозу, простого пітиріазу волосистої частини голови, комедонів та фолікулярних екзематидів;
- керозу, фолікулярних екзематидів та інших клінічних форм екзематидів Дар'є.

Різнокольоровий лишай найчастіше був сполучений із керозом, комедонами та фолікулярними екзематидами.

Діагноз установлювався:

- при наявності у хворих типової клінічної картини дерматозу, виявленні псевдоміцеліальної або дріжджеподібної форм гриба у непофарбованих, просвітлених калійним лугом, чи пофарбованих метиленовою синькою або чорнилами Parkeg препаратом, із ідентифікацією роду у посівах на живильне середовище Сабуро під шар оливкової олії, або на середовище Dixon agar;

- при наявності достатньо великого (не менш  $8 \cdot 10^5$  на см. кв.) числа КУО у кількісних посівах (в контролі у здорових –  $5 \cdot 10^4$  КУО на см. кв.).

Окрім досліджень, які звичайно проводять за нормативами МОЗ України, усім хворим також було проведено:

- а) комплексне імунологічне дослідження (також відповідно до методичних рекомендацій МОЗ України):
- визначення абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин різного типу через реакцію непрямой поверхневої імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл (CD3 – Т-активні лімфоцити; CD4 – Т-хелпери; CD8 – Т-супресори; CD16 – NK-клітини; CD22 – В-лімфоцити) та їх функціональних властивостей (визначення бактеріцидної активності фагоцитуючих клітин за допомогою НСТ-тесту, фагоцитоз);

- визначення вмісту імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), ЦІК крові;

- визначення рівню комплекменту гемолітичним методом (фотометричним методом по 50-відсотковому гемолізу) у капілярній крові, взятої безпосередньо із ураженої шкіри, та ділянок здорової шкіри;

- б) визначення вмісту статевих та кортикостероїдних гормонів у крові радіоімунологічним методом із використанням стандартних комерційних наборів;

- в) визначення вмісту ліпідів (також - жирних кислот) у сироватці крові та шкірному салі;

г) визначення вмісту:

- іонів натрію, калію, кальцію в еритроцитах (уніфікованим методом полум'яної фотометрії);
- загального кальцію сироватки крові (уніфікованим методом через кольорову реакцію з крезолфталеїнкомплексоном);

- магнію у сироватці крові та у еритроцитах (уніфікованим методом через кольорову реакцію з титановим жовтим).

Проведене нами таке комплексне дослідження з подальшим застосуванням методів математичної статистики, загальноприйнятих для обробки даних біологічних досліджень (багатофакторного кореляційного та кластерного аналізу), показало наявність різних рівнів клініко-лабораторних порушень у досліджених хворих та доцільність розподілу їх на чотири клінікотерапевтичні групи:

- 1-а група містить 43 хворих переважно із поверхневими (лускатими) незапальними (простим пітиріазом) шкіри волосистої частини голови - лупою, гнейсом, простим поширеним та обмеженим пітиріазом шкіри тулуба та

кінцівок, керозом Дар'є) та негнійними фолікулярними (комедонами, негнійним фолікулітом шкіри тулуба та кінцівок та фолікулярним екзематидом Дар'є) формами маласезіозу шкіри, без значних загальних та локальних змін імунологічної реактивності та неспецифічних факторів захисту, або із незначним зменшенням імунорегуляторного індексу (IPI) Th/Ts за рахунок збільшення Т-супресорів; незначним зниженням вмісту імуноглобулінів (Ig); незначними зниженнями ФАЛ та показників НСТ-тесту, - більш у крові ураженої шкіри; без ознак порушень гормонального стану, обміну ліпідів та електролітів крові;

- 2-а група містить 38 хворих переважно із непоширеними запальними та запально-алергічними формами маласезіозу шкіри (себорейним дерматитом шкіри волосистої частини голови, тулуба та кінцівок, псоріазиформним та пітіриазиформним екзематидами Дар'є, лускатим лишаєм); із дисоціацією Т-лімфоцити/В-лімфоцити за рахунок зменшення кількості Т-лімфоцитів при нормальному числі В-лімфоцитів; зменшенням IPI (із зменшенням Th та збільшенням Ts); помірним загальним зниженням показників неспецифічних факторів захисту, помірним чи непостійним зниженням вмісту НЖК та збільшенням ЛПНП, але без ознак порушень гормонального стану та електролітів крові;

- 3-я група містить 31 хворого переважно із поширеними чи швидко прогресуючими запальними та запально-алергічними формами маласезіозу шкіри, або при наявності у хворих інших супутніх алергічних чи псевдоалергічних захворювань; із значною дисоціацією Т-лімфоцити/В-лімфоцити (зменшенням Т- та збільшенням В-лімфоцитів); збільшенням IPI за рахунок зменшення Ts; збільшенням вмісту Ig; ознаками абсолютної чи відносної недостатності надниркових залоз, проявами порушень обміну статевих (переважно андрогенних) гормонів, ліпідів (значним або тривалим зниженням вмісту НЖК та збільшенням ЛПНП) та електролітів крові (зменшення концентрації кальцію сироватки та еритроцитів, та магнію сироватки);

- 4-та група містить 12 хворих із гнійно-запальними формами маласезіозу шкіри (маласезійним пустульозом) або ускладненими на піодермії, чи при наявності у них інших супутніх хронічних інфекційно-запальних захворювань, із лейкопенією, лімфопенією, зменшенням Th та Ts; значним зменшенням вмісту Ig; значними загальними зниженнями показників неспецифічних факторів захисту, проявами порушень обміну статевих гормонів (абсолютне чи відносне підвищення концентрації андрогенів).

Незалежно від належності хворих до тієї чи іншої групи, призначали загальну етіотропну протигрибкову терапію:

а) пероральний прийом антимікотиків групи азолів:

- Флюконазол (Мікосист® GR, Угорщина) –50 мг один раз на добу 2-4 тижні, чи 150-300 мг один раз на тиждень 2-8 тижнів;

- або ітраконазол - 100 мг один раз на добу 28 днів, чи по 200 мг 14 днів;

- або кетоконазол - 200 мг один раз на добу один місяць та місцевої етіотропної терапії;

б) нанесення 1% пасти «Сульсена» на вологу шкіру та волосся на 1-8 годин щоденно 10-14 днів, а потім - щотижня; або крему чи шампуню з кетоконазолом, чи з піритіоном цинку, чи з октопіроксом, або крему з трібінафіном (Екзифін® Dr.Reddy's Lab., Індія) за загальноприйнятими дозуваннями, подібним курсом.

Також рекомендували неспецифічну стимулюючу терапію:

- Бемітил® («Київський вітамінний завод», Україна) - усередину по 0,25-0,5 2 рази на добу 14-28 днів;

- адаптогени; вітаміни (А, В1, В6, В12, С, Е, РР), стимулятори тканинного обміну за загально-прийнятими методиками.

Медикаментозне лікування всім дослідженим хворим проводилося в комбінації із фізіотерапією загальним УФО у слабоеритемних чи еритемних дозах, з призначенням дієти із зниженням у раціоні жирів, збільшенням білків, вітамінів, мікроелементів та ліпотропних харчових продуктів. Додатково, від належності хворих до тієї чи іншої групи, було призначено:

- 32 хворим першої групи - Протефлазід® (Екофарм, Україна) усередину за схемою: 5 крапель 3 рази на добу один тиждень, потім по 10 крапель 3 рази на добу 2 тижні, та 8 крапель 3 рази на добу один тиждень; з повторенням курсу через місяць за необхідністю; чи локально у вигляді примочок або зрошень (із розрахунку: 1.5 мл Протефлазиду на 10 мл фізіологічного розчину NaCl) 3 рази на добу 14 днів, або лінімент Циклоферону® (Полісан, Росія) локально 2 рази на добу 2-3 курсами по 14 днів;

- 30 хворим другої групи - Протефлазід усередину, як наведено вище, або Циклоферон внутрішньом'язово по 2 мл 12,5 % розчину один раз на добу у 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19-й день курсу лікування, чи внутрішньо у таблетках по 2-4 табл. один раз на добу у 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 та 23 день лікування; Есенціале Форте Н внутрішньо по 2 капсули 2-3 рази на добу, а також АУФОК (аутоультрафіолетове опромінювання крові) 2 рази на тиждень 12-14 процедур;

- 23 хворим третьої групи - неспецифічна гіпосенсибілізуюча терапія з використанням антигістамінних протиалергічних засобів, кортикостероїдів (дексаметазону, тріамциналону, бета-метазону чи дифлукортолону) системно та локально за загальноприйнятими схемами; препарати кальцію та магнію у комбінації із аутогемотерапією (3, 5, 7, 9, 12, 15, 15 мл крові внутрішньом'язово через день); Циклоферон внутрішньом'язово чи внутрішньо у таблетках та Есенціале Форте Н, як наведено вище;

- 9 хворим четвертої групи - Протефлазід усередину чи локально, як наведено вище, або Циклоферон внутрішньом'язово, чи внутрішньо у таблетках, чи локально; нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак натрію 100 мг, чи німесулід по 200 мг на добу внутрішньо), антимікробні препарати (антибіотики чи фторхінолони) за визначенням чутливості збудників супутньої інфекції, як загально прийнято, а також АУФОК — як наведено вище.

Одинадцять пацієнтів першої групи, вісім – другої, вісім – третьої та три – четвертої склали групу порівняння. Усім їм було проведено звичайну загальноприйнятую комплексну терапію:

-при наявності різнокольорового лишая – з використанням загальноприйнятого короткого курсу загальної чи місцевої антимікотичної терапії згаданими вище антимікотиками;

- при наявності запально-алергічних проявів (себореїного дерматиту, екзематидів тощо) -комплексну патогенетичну загальну та місцеву терапію із використанням неспецифічних гіпосенсибілізуючих засобів, антигістамінних препаратів, кортикостероїдів;

- при наявності гнійно-запальних проявів – загальну та місцеву антимікробну терапію антибіотиками та антисептиками, які звичайно призначаються.

Усім пацієнтам групи порівняння також призначалися вітаміни групи В, вітаміни А, D, Е, С, стимулятори тканинного обміну (екстракт алое, Плазмол тощо).

При аналізі ефективності призначеної терапії було звернуто увагу на терміни стабілізації, строки регресу висипних елементів та суб'єктивних порушень, ступінь та повноту корекції порушень імунітету, неспецифічних факторів захисту, досліджених показників обміну. За даними подальшого диспансерного нагляду аналізувалася частота рецидивів, їх характер, прогресування патологічного шкірного процесу, стійкість результатів проведеної раніше терапії. Треба зазначити, що у всіх пацієнтів головних груп дослідження при проведенні терапії, яка пропонується, відносно хворих груп порівняння відмічалися:

- прискорена стабілізація дерматозу (у середньому, на 4-7 днів);
- більш швидкий регрес елементів висипки:
  - 1) еритеми - у середньому, на 4-11 днів;
  - 2) папул та інфільтрації - на 6-14 днів;
  - 3) пустул та абсцедируючих проявів - на 8-20 днів;
- швидкий регрес суб'єктивних порушень (у середньому, на 3-7 днів);
- значний відсоток корекції порушень імунітету (83 % проти 48 %) та неспецифічних факторів захисту (85 % проти 36 %);
- більш виразний відсоток корекції рівню статевих та кортикостероїдних (у середньому, 74 % проти 33 %) гормонів крові;
- більш показний відсоток корекції рівню ліпідів (у середньому, 92 % проти 44 %);
- більш високий відсоток корекції вмісту іонів натрію, калію, кальцію у еритроцитах; вмісту загального кальцію сироватки крові; вмісту магнію у сироватці крові та у еритроцитах (у середньому, 68-84 % проти 24-28 %).

У цілому, позитивний ефект методу лікування, який пропонується, перевищив загальноприйнятий на 38 % за головними клініко-лабораторними показниками та абсолютно перевищив за показниками подальшого спостереження (стійкістю результатів проведеної терапії та частотою розвитку рецидивів, відсотком випадків подальшого прогресування та трансформації дерматозу). У жодному випадку при проведенні рекомендованого методу лікування не було помічено виразних побічних або небажаних ефектів, які б зробили неможливим подальше проведення терапії, змінили її або вимагали призначення та проведення додаткового лікування.

Додатково хотілось би додати, спираючись на досвід спостережень, що у випадках наявності у хворих супутніх інших дерматологічних захворювань, лікування маласезіозу шкіри доцільно проводити паралельно у комплексі з препаратами, які традиційно призначаються з метою терапії цих дерматозів. Для запобігання рецидивів та реінфекції захворювання треба проводити комплекс санітарно-протиепідемічних заходів: виявлення та лікування контактних осіб, дезінфекція одягу, білизни та предметів побуту.

**Висновки.** Запропонована методика, у порівнянні із загальноприйнятими методами терапії окремих клінічних форм та проявів маласезіозу шкіри:

- суттєво підвищує якість лікування хворих;
- дозволяє уникнути ускладнень;
- нормалізує стан імунітету, обміну електролітів, статевих та кортикостероїдних гормонів, ліпідів;
- запобігає виникненню рецидивів.

Запропонована методика може бути рекомендована до впровадження у практику роботи лікувальних дерматологічних закладів.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арзуманян В.Г., Мокроносова М.А., Гервазієва В. Б. Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* (*Pityrosporum*) // Вестн. Рос. акад. мед. наук. - 1998. - № 5. - С. 44-47.
2. Горбунцов В.В. Малассезиоз кожи // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. -2001.- № 1 (4).-С. 138-145.
3. Кожные и венерические болезни: Руковод. для врачей. - В 2-х т. - Под ред. Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н. - М.: Медицина, 1999.-Т. 1-2.
4. Мокроносова М.А., Арзуманян В.Г., Гервазієва В.Б. Клинико-иммунологическое изучение дрожжеподобных грибов *Malassezia* (*Pityrosporum*) // Вести. Рос. акад. мед. наук. - 1998.- № 5. - С. 47-50.
5. Новое в систематике и номенклатуре грибов. Под ред. Дьяконова Ю.Т., Сергеева Ю.В.- М.: Национальная академия микологии; Медицина для всех, 2003. - 496 с.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руковод. для врачей. - М.: Бином-пресс, 2003. - 440 с.
7. Braun-Falco O, Plewing G., Wolff H.H. *Dermatologie und Venerologie*. - Springer, 1996. – 1614 s.
8. Caputo R. The role of *Malassezia* in superficial skin disease // J. of the Europ. Acad. of Dermat. and Venerol. - 2000. - Vol. 14. - Suppl. 1. - P. 90.
9. *Clinical dermatology: Color Atlas and synopsis* / Fitzpatrick T.B., Johnson R.A., Wolff K., Polano M.K., Saurmond D.-McGraw-Hill, 1999.-1044 p.
10. Degreeef H. New insights in the genus *Malassezia* // J. of the Europ. Acad. of Dermat. and Venerol. -2002. - Vol. 16. - Suppl. 1. - P. 53.

**Статья напечатана в журнале “Дерматовенерология, косметология, сексопатология” 1-4 (6) 2003, стр. 5-10.**