

УДК 616.992.282:616.34

# РОЛЬ ТОПИЧЕСКИХ АНТИМИКОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КАНДИДОЗОМ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Соколова Т.В.\* Григорян С.А.\*  
Мокроносова М.А.\*\*

Государственный институт усовершенствования  
врачей МО РФ \*, НИИ вакцин и сывороток  
им. И.И. Мечникова\*\*, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2006

В результате обследования 74 больных микробной экземой (МЭ) показано, что клинически и лабораторно верифицированный кандидоз кожи и/или слизистых; оболочек (КК и/или СО) выявили у 2/3 больных. Его можно расценивать как осложнение базовой системной антибиотикотерапии. При сочетании МЭ и КК и/или СО оба заболевания имеют сравнимые особенности клинического течения. Предложен авторский вариант индекса оценки тяжести МЭ. При аллергологическом обследовании больных методом внутрикожного введения аллергена *Candida albicans* доказано преобладание иммунологических реакций немедленного типа (ГНТ) над аллергическими реакциями замедленного типа (ГЗТ). Антиген маннан - основногликан клеточной стенки *S. albicans* - отсутствовал в всех больных МЭ. Это является новым доказательством неинвазивного КК и/или СО и служит основанием к жельзани-ль<sup>ТМ</sup>ни<sup>^</sup>нераствориТыхв

результатом .....  
\* \* \* \* \* < ТМ ^ \* Ш...Д...Я М <

**Ключевые слова:** бетадин, залаин, индекс оценки тяжести микробной экземы, микробная экзема, пимафуцин, поверхностный неинвазивный кандидоз

## THE LOCAL ANTIMYCOTICS IN A TREATMENT OF THE MICROBIAL ECZEMA ASSOCIATED WITH SKIN AND MUCOUS MEMBRANES CANDIDOSIS

Socolova T.V. \* Grygorian S.A. \*  
Mocronosova M.A. \*\*

MD's Improvement State Institute of Ministry of  
Defence \*, I.I.Mechnikov Research Institute Vaccines and  
Sera\*\*, Moscow, Russia

© Collective of authors, 2006

Some data about studies of 74 cases with microbial eczema (ME) have been presented; 2/3 of them had mucous and skin candidosis. It could be a result of antibiotic therapy. The mixture of ME and candidosis has the specific features. The authors has offered a new way to estimate of ME severity index. Topic allergic intradermal tests have revealed a prevalence of urgent immunologic reactions over slow ones. Antigen mannan into cell wall of *Candida albicans* has not determined in all cases. The last fact is a proof of non-invasive candidosis and is a reason for using only topical antimycotic medicines - pimafulcin, zalain, betadin, for instance.

**Key words:** betadin, candidosis, microbial eczema, non-invasive MESI (microbial eczema severity index), pimafulcin, zalain

### ВВЕДЕНИЕ

Трудности в лечении и реабилитации больных микробной экземой (МЭ) известны каждому дерматологу. Они определяются сложностью купировать рецидивы заболевания традиционными методами лечения. Нередко возникают обострения МЭ на фоне, казалось бы, адекватной терапии, а также при простудных заболеваниях, обострении очагов хронической инфекции, стрессах и т.п. Ведущую роль в патогенезе МЭ играет бактериальная сенсibilизация. Она связана с наличием и персистенцией очагов хронической инфекции на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной систем [1]. Выделяют несколько разновидностей МЭ - паратравматическую, нуммулярную, варикозную, сикозиформную, экзему сосков и пигментного кружка у женщин.

В настоящее время в патогенезе дерматозов аллергического генеза большую роль отводят триггерным факторам. Это - бактериальные [2-3], грибковые [4-5], герпетическая и цитомегаловирусная инфекции [6, 7], *Helicobacter pylori* [8-11], гельминты, лямблии [12], дисбиоз кишечника с повышенной пролиферацией патогенной и условно-патогенной микрофлоры [13-14]. У больных МЭ установлено изменение кожной реактивности к *Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus* ф), *S. albicans* [1, 15, 16]. Сенсibilизация к указанным аллергенам характеризуется возрастанием частоты и размеров гиперэргической реакции немедленного типа (ГНТ) и снижением этих показателей гиперэргической реакции замедленного типа (ГЗТ) [1, 17].

Кандидозная инфекция из года в год становится значимой междисциплинарной проблемой, что обусловлено ее широким распространением среди населения. *Candida* spp. по встречаемости у человека составляют позади все остальные грибы вместе взятые; их выявляют на слизистых оболочках и коже более чем у половины всего населения, а также они являются оппортунистической инфекцией, персистируя у иммунокомпрометированных лиц [18, 19].

Широкое использование антибиотиков, кортикостероидов, гормональных контрацептивов способствовало трактовке кандидоза как одного из серьезных инфекционных осложнений лекарственной терапии [19, 20]. Поводов для назначения антибиотиков больным МЭ достаточно. Это, в первую очередь, традиционные схемы лечения с обязательным назначением антибиотиков, использование последних

при обострении очагов бактериальной инфекции, присоединении вторичной пиодермии как следствие нарушения целостности кожи при ее расчесывании. Системные кортикостероиды при лечении МЭ применяют реже. Они показаны при тяжелом течении заболевания и возникновении аллергических реакций на введение лекарственных средств.

Стандарты ведения больных МЭ обязательно включают один из системных препаратов. В соответствии со справочником «Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и ИППП» [21] для лечения МЭ рекомендованы: азитромицин, ампициллин, гентамицин, доксициклин, левофлоксацин, офлоксацин, линкомицин, цефазолин, цефотаксим, ципрофлоксацин, осложнения от использования которых достаточно широки [22]. Вот только некоторые из них: запор, холестатическая желтуха, дисбиоз, кандидоз, повышение уровня печеночных ферментов, эозинофилия, лейкопения, нейтропения, беспокойство, страх, возбуждения и др. Побочные эффекты лекарственных препаратов, несомненно, могут повлиять на течение МЭ. При назначении, например, того или иного антибиотика обязательно следует учитывать возможность развития к нему резистентности у возбудителей, играющих ключевую роль в патогенезе МЭ. Среди них значимую роль отдают золотистому стафилококку [1]. С другой стороны, *Candida spp.*, являясь типичными возбудителями оппортунистической инфекции, проявляют свой патогенный потенциал при условии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина [20].

Назначая больному МЭ антибиотики, задумываемся ли мы над тем, а какова реальность возникновения кандидоза в каждом конкретном случае? Каким образом колонизация организма больного МЭ *Candida spp.* отразится на течении основного заболевания? Как правильно клинически и лабораторно диагностировать кандидоз? Какой эффективный антимикотик следует назначить, учитывая их значительное количество на фармацевтическом рынке? Каким антимикотикам отдать предпочтение - системным или топическим? Как после проведенной терапии предотвратить рецидив заболевания, учитывая оппортунистический характер кандидоза? На часть из этих вопросов мы попытались ответить в настоящем исследовании, целью которого было изучение особенностей течения МЭ, осложненной кандидозом кожи и/или слизистых оболочек и совершенствование на этой основе тактики ведения больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу выполняли на базе научно-исследовательского института им. И.И. Мечникова. Встречаемость больных МЭ среди пациентов с патологией кожи составила 8%. Под наблюдением было 74 больных МЭ в возрасте от 7 до 48 лет, мужчин — 34 (46%), женщин — 40 (54%). Средний возраст пациентов составил 17,4±11,2 лет. Давность заболевания (рис. 1) до 2 ме-

сяцев отмечена только у 12,2% больных. Остальные пациенты болели значительно дольше, в том числе 1/3 - от 6 месяцев до года, а 40,5% — более года.



Рис. 1. Распределение больных МЭ по давности заболевания

Практически все больные МЭ имели очаги хронической инфекции (рис.2). Преобладали заболевания ЛОР-органов (3/4 пациентов), воспалительные заболевания органов малого таза (почти 1/2 женщин), заболевания верхних дыхательных путей (1/3). Важно отметить полиорганность воспалительных заболеваний у больных МЭ. Только на одну систему предъявляли жалобы 16,2% больных. Две системы были вовлечены в процесс у 1/3 (31,1% или 23), три - у 1/3 (33,8% или 24), четыре - у 1/5 (18,9% или 14).



Рис. 2. Встречаемость очагов хронической инфекции у больных МЭ с учетом локализации клинических проявлений (гранулематозный кандидозный глоссит)

Иными словами, у пациентов имела место персистирующая микробная сенсибилизация. Преобладали больные нуммулярной МЭ (78,3%), реже — микотической экземой кистей (18,9%). Сикозиформную экзему (1,4%) и экзему пигментного соска и пигментного кружка (1,4%) имели только один мужчина и одна женщина. Большинство пациентов (86%) получали лечение, в том числе достаточно интенсивное, по месту жительства или в другом лечебном учреждении.

Учитывая тот факт, что при культуральной диагностике не удается дифференцировать носительство и кандидоз как заболевание, использовали окраску мазков по Романовскому-Гимзе, обеспечивающую возможность идентифицировать псевдомицелий как ключ к раскрытию механизма патогенеза [23]. Материалом для культуральной диагностики служило от-

деляемые зева, носа и половых органов, засеваемые на среду Сабуро и селективные питательные среды. При бактериологическом исследовании учитывали только обильный рост колоний. Для оценки состояния микробоценоза кишечника всем больным проводили исследования микробиоты толстой кишки по общепринятой методике Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской.

Для определения сенсibilизации к *Candida* spp. проводили внутрикожные пробы с аллергеном *S. albicans* (партия № 010903) производства Болгарского Международного центра инфекционных и паразитарных заболеваний. Их ставили на внутренней поверхности предплечья, вводя 0,05 мл раствора, содержащего 10 биологических ЕД аллергена. Кожную реакцию учитывали через 20 минут (ГНТ) и через 72 часа (ГЗТ). Реакцию считали положительной, если диаметр волдыря (ГНТ) или папулы (ГЗТ) превышал 5 мм при отсутствии ответа на растворитель. Определение специфических IgM и IgG к *S. albicans* осуществляли методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре «Multiskan Ascent» («Thermo Electron»). Использовали иммуноферментные тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение антигена-маннана клеточной стенки *S. albicans* проводили методом ИФА с использованием стандартных наборов «Candida-Ag» (Bio-Rad, Франция).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинически и лабораторно верифицированное дрожжевое поражение имели 48 (65%) больных МЭ. В данной выборке у больных выявляли *Candida* spp. в 100% случаев в зеве, в 56% - в носу и в 33% - в области половых органов. При посеве кала на дисбиоз грибы обнаружены только в 10,4% случаев. Не исключено, что отсутствие *Candida* spp. в культуре при исследовании кала на дисбиоз связано с нарушением методики забора материала. Из 2 и более очагов дрожжеподобные грибы выявлены в 80% случаев, преобладал вид *S. albicans* (92%).

Важно отметить, что в микробиоте отделяемого зева у больных МЭ резко преобладали стафилококки. Колонизация ими зева, в целом, по выборке (74 больных) составляла 89,2%. Выявлено, что микробоценозы больных МЭ, ассоциированной с *Candida* spp. и без дрожжевых грибов, существенно отличались. Характерной особенностью микробного пейзажа зева у больных МЭ является ассоциация стафилококка и *Candida* spp. (85,4%). При наличии *Candida* spp. стафилококки в зеве выявляли в 1,5 раза чаще (85,4% против 57,7%) ( $p < 0,05$ ), чем без них. В обоих случаях идентифицировали *S. aureus*. Зарегистрирован антагонизм между *Candida* spp. и стрептококками. Они вырастали почти у половины (42,3%) больных только при отсутствии *Candida* spp. в зеве. Преобладали *Streptococcus haemolyticus* (fi) - 36,4% и *S. pyogenes* - 27,3%. Другую бактериобиоту наблюда-

ли в 2,1 раза чаще при МЭ без *Candida* spp. (30,8% против 14,6%) ( $p < 0,05$ ).

Аналогичная ситуация при МЭ была типична для микробоценоза носа. В целом, по выборке преобладали стафилококки (79,7%), сочетавшиеся с *Candida* spp., у большинства больных (77,1%). Стафилококки у больных МЭ, ассоциированной с КК и/или СО и без него, из отделяемого носа высевали практически одинаково часто (77,1% и 84,6%). В тоже время в первом случае из отделяемого носа они вырастали в 1,5 раза чаще, чем из отделяемого зева (84,6% против 57,7%). В носу также существенно преобладал *Staphylococcus aureus* (86,4%). *S. epidermidis* верифицировали только в отделяемом из носа в единичных случаях (13,6%). Подтвержден вторично факт антагонизма между стрептококками и *Candida* spp. Стрептококки из отделяемого носа вырастали только у больных МЭ при отсутствии *S. albicans*. В отделяемом носа их выявляли в 1,6 раза реже, чем в отделяемом зеве (26,9% против 42,3%). В носу *Streptococcus haemolyticus* (fi) встречался в 1,9 раза чаще (71,4% против 36,4%), чем в зеве. В отличие от зева, другую микробиоту у больных МЭ, ассоциированную с КК и/или СО и без него, выявляли одинаково часто (14,6% и 11,5%).

У больных МЭ, ассоциированной с КК и/или СО, преобладали *S. albicans* (91,6%); *S. tropicalis* (4,2%) и *S. krusei* (4,2%) выявлены у единичных больных.

Клинические манифестации кандидоза преобладали на слизистых оболочках. Осмотр таких больных проводили при соответствующем освещении. Большинство из них с МЭ имели кандидозный глоссит — 85,4%, тонзиллит — 77,1%, хейлит — 66,7%, заеды — 64,6%; 56% женщин - вульвовагинит; 20,8% больных — межпальцевую кандидозную эрозию (паронихии -18,8% и онихии — 16,6%), 6,3% - перианальный кандидоз и 6,3% мужчин - баланопостит. Локализацию клинически верифицированных проявлений КК и СО необходимо учитывать при назначении специфической топической терапии.

С учетом того, что кандидозный глоссит выявлен практически у всех пациентов с МЭ, ассоциированной с кандидозом, проанализировали встречаемость его клинических форм (табл.1).

Таблица 1

Клинические формы кандидозного глоссита у больных МЭ

Форма	Встречаемость <sup>А</sup>
Гранулематозная	52%
Псевдомембранозная	37,5%
Атрофическая	6,3%
Гиперпластическая	4,2%

Использовали общепринятую классификацию кандидозного глоссита [18,19]. Преобладала гранулематозная форма (52%) (рис. 2). Она характеризовалась небольшой обложенностью языка белым, плотно сидящим, налетом и наличием у его корня ромбовидного или овального очага с множеством сосочков

высотой до 3 мм, напоминающих «булыжную мостовую». При микроскопическом исследовании налета с поверхности сосочков обнаружен псевдомицелий. Псевдомембранозную форму глоссита («молочница», *soor*), лидирующую при изолированном кандидозе слизистых оболочек, выявили лишь у 1/3 (37,5%) больных. Атрофическую и гиперпластическую формы наблюдали в единичных случаях.

Анамнестически проанализировали роль лекарственных препаратов (системных антибиотиков и кортикостероидов) как возможную причину КК и СО. Опытную группу составили больные МЭ (48 больных или 65%), ассоциированной с КК и/или СО, контрольную - больные МЭ (26 больных или 35%) без кандидоза. Установлено, что 2 и более курсов антибиотикотерапии в год получали 85% пациентов опытной группы и только 15% — контрольной. Полученные различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Поводом для назначения антибиотиков при МЭ служили традиционные схемы терапии (92%) и санация очагов хронической инфекции (54%), чаще — АОР-органов (тонзиллит, отит, гайморит, ринит). На основании полученных данных, можно считать КК и/или СО инфекционным осложнением антибиотикотерапии при МЭ. Системные кортикостероиды получали только 10% больных опытной и 8% — контрольной групп ( $p > 0,05$ ). Для снятия остроты процесса назначали всего 1-2 инъекции дипроспана или 1-2 внутривенного капельного введения преднизолона в дозе 30-60 мг. Считаем, что при МЭ системные кортикостероиды не являются причиной возникновения КК и/или СО.

Проведено сопоставление результатов микологического исследования с данными иммунологического обследования больных. С этой целью у больных опытной (МЭ+КК и/или СО) и контрольной (МЭ без КК и СО) групп определены специфические IgM и IgG к *S. albicans*. Положительные IgM и IgG выявлены у 38% больных, только IgG - у 29%, только IgM - у 14%. Специфические антитела IgM и IgG классов отсутствовали у 19% больных даже при обильном росте *S. albicans* в зеве. В то же время в контрольной группе у 5 (19,2%) больных идентифицированы специфические IgG, у 1 (3,8%) - IgM. Отрицательные результаты имели место в 84,6% случаев. Следовательно, у 1/5 больных МЭ, ассоциированной с клинически и лабораторно верифицированным КК и/или СО, отсутствует гуморальный ответ на грибковую колонизацию организма, а у 1/4 больных МЭ без КК и СО имеются специфические кандидозные антитела. Поэтому диагностика КК и/или СО только по определению специфических антител обеспечивает получение достоверной информации о колонизации организма *Candida spp.*

Для оценки тяжести клинического течения МЭ мы разработали вариант индекса оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ) [3]. В основу ИОТМЭ были положены 6 клинических проявлений заболевания - эритема, мокнутие, инфильтрация, импетигнизация,

увеличение лимфатических узлов и площадь очагов поражения. Эритему, мокнутие, инфильтрацию и импетигнизацию оценивали в трех степенях, каждой из которых соответствует один балл. Эритема: бледно-розовая - 1 балл, ярко-красная — 2, с синюшным оттенком — 3. Мокнутие: единичные серозные коллоиды - 1 балл, множественные серозные коллоиды — 2, мокнутие на всей поверхности очага — 3. Инфильтрация: слабая - 1 балл, умеренная - 2, сильная — 3. Импетигнизация: единичные пустулы и/или гнойные корочки - 1 балл, множественные пустулы и/или гнойные корочки — 2, очаг сплошь покрыт пустулами и/или гнойными корочками — 3. Оценку степени вовлечения в процесс лимфатических узлов проводили по четырехбалльной шкале. Один балл соответствовал увеличению 1-2 лимфатических узлов в одной группе, два - 3 и более лимфатических узлов в одной группе, три - при увеличении лимфатических узлов в 2-х и более группах, четыре - при генерализованной лимфаденопатии. Учитывая зависимость тяжести течения МЭ от распространенности процесса, площадь очагов поражения оценивали в баллах от 1 до 20. Один балл соответствовал наличию единичных (до 5) мелких (0 до 3 см) очагов поражения; 5 баллов — единичных (0 до 5 см) крупных очагов (0 более 3 см) или одного очага, захватывающего одну анатомическую область (например, кисть, ягодица, область подбородка); 10 баллов - множественных (от 5 до 10) мелких и крупных очагов или поражению 2 анатомических областей; 15 баллов — распространенному процессу, количественно оцениваемому множественными (более 10) очагами различной величины на различных участках кожного покрова, или вовлечению 3 анатомических областей; 20 баллов - диссеминированным высыпаниям с наличием множественных (более 10) очагов поражения, располагающихся повсеместно. ИОТМЭ равнялся сумме баллов, оценивающих каждый из шести клинических проявлений заболевания, и колебался от 3 до 36 баллов. В соответствии с предложенным индексом условно выделены три степени тяжести МЭ: легкая — до 15 баллов, средняя — от 16 до 25 и тяжелая — более 25.

При оценке тяжести течения МЭ, ассоциированной с КК и/или СО, и МЭ без КК и/или СО показано, что в первом случае заболевание протекает достоверно тяжелее ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка тяжести течения МЭ у больных с кандидозом кожи и/или слизистых оболочек и без него**

Диагноз	% больных со степенью тяжести течения				
	Тяжелая	Средняя	Легкая	Рецидивирующее	Непрерывное
Микробная экзема без <i>S. albicans</i>	38,5	19,2	43,3	63,4	34,8
Микробная экзема с <i>S. albicans</i>	64,5	18,8	16,7	25	75

При этом тяжелое течение заболевания, оцененное по ИОТМЭ, наблюдали в 1,7 раза чаще, а непрерывное течение процесса - в 2,2 раза. Среднее значение ИОТМЭ при ассоциации заболевания с КК и/или СО было достоверно выше, чем при его отсутствии (рис. 3) и составляло 23,4±7,7 и 13,1±4,4 балла соответственно.



**Рис. 3.** Достоверность разности средних величин ИОТМЭ у больных с кандидозом кожи и/или слизистых оболочек и без него

На рисунке 4 представлен вариант клинического течения МЭ, ассоциированной с КК и/или СО. Очаги поражения, как правило, были крупными, мокнущие и импетигнизация — значительными. В процесс нередко вовлекались лимфатические узлы, что, возможно, связано с синергизмом в бактериально-микотической ассоциации. Нередко (11 больных или 23%) наблюдали аллергические высыпания — кандидозные микилы (левуцилы). Хапактепным для них было острое появление и наличие общих явлений (температура, небольшой озноб, головная боль, потливость).



**Рис. 4.** Очаг МЭ на плече у больного с непрерывным течением заболевания. Очаги поражения локализуются также на ягодицах и голених. ИОТМЭ — 24 балла. Кандидозный глоссит, тонзилит, баланопостит

На рисунке 5 представлен пациент, имеющий МЭ, ассоциированную с кандидозным фолликулитом, онихомикозом, тонзиллитом, ринитом, заедами. *C. albicans* высеяна из узелково-пустулезных элементов на голени, ногтевых пластинок и носоглотки.



**Рис. 5.** Кандидный фолликулит у больного микробной экземой. Очаги МЭ локализуются также на тыле левой кисти и локтях. ИОТМЭ — 28 баллов. Кандидозные глоссит, тонзилит, ринит, заеды, онихомикоз

С целью выявления сенсибилизации больных МЭ к *Candida* spp. были выполнены внутрикожные пробы с аллергеном *C. albicans*. Контролем служила группа из 98 здоровых лиц в возрасте от 14 до 56 лет. Положительные кожные реакции ГНТ (0 волдыря более 5 мм) имели место у 33% здоровых лиц, у 57,7% больных МЭ без КК и/или СО и у 62,3% больных МЭ, ассоциированной с КК и/или СО. При этом результаты в обеих опытных группах достоверно отличались от контроля ( $p < 0,05$ ), но не между собой ( $p > 0,05$ ). Положительные реакции ГНТ наблюдали в 1,9 раза чаще у больных МЭ, ассоциированной с *C. albicans*, чем в контроле, и в 1,8 раза чаще - при МЭ без КК и/или СО.

При исследовании реакции ГЗТ у больных МЭ наблюдали явное угнетение клеточной инфильтрации в месте внутрикожного введения аллергена, при этом кожная реакция была отрицательной (размер папулы менее 5 мм) у 66,7% больных МЭ, ассоциированной с КК и/или СО, и у 61,6% больных МЭ без КК и/или СО. Существенно, что полное отсутствие папулы наблюдали у половины больных МЭ, в том числе в 50% случаев при ассоциации с КК и/или СО и 53,9% — без него. В контрольной группе отрицательный результат был только в 1/3 (35,7%) случаев, в том числе полное отсутствие папулы - в % (26,7%). Отличия результатов в контрольной и опытных группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных результатов можно говорить о преобладании иммунологических реакций немедленного типа, обусловленных продукцией антител над реакциями замедленного типа, развивающимися спустя 72 часа, за счет Т-клеточных инфильтратов. Мы объясняем данное явление с нескольких позиций. Во-первых, не исключено, что при наличии колонизации *Candida* spp. в кишечнике их не выявляют в лабораториях в связи с особенностями методики забора материала и ее нарушением больными. Во-вторых, ранее доказано наличие извращения реакций ГНТ и ГЗТ при атопическом дерматите,

являющимся типичным примером аллергического заболевания. Они не зависят от количества дрожжеподобных грибов, присутствующих в организме. При исследовании кала на дисбиоз при небольшом увеличении выше нормы числа КОЕ *C. albicans* на грамм субстрата они изменяются так же, как и при значительном росте колоний [24].

Подход к тактике ведения больных МЭ, ассоциированной с *Candida* spp., был определен с учетом нескольких позиций. Общепринято, что под термином «кандидоз» подразумевают патологический процесс, основу которого составляет избыточный рост *Candida* spp. первично в желудочно-кишечном тракте и вторично — в других органах (на слизистых оболочках полости рта, гениталий, бронхов, в паренхиматозных органах). При этом существует два принципиально различных механизма патогенеза кандидоза органов пищеварения: инвазивный и неинвазивный [20,25].

Инвазивный кандидоз обусловлен внедрением нитчатой формы *Candida* spp. в ткани, адгезией к эпителиоцитам, инвазией в эпителиальный слой, проникновением за пределы базальной мембраны, возникновением эрозивно-язвенных дефектов стенки кишечника, трещин, мембранных наложений, полиповидных, сегментарных, циркуляторных образований. Далее возникает лимфогематогенная диссеминация грибов с развитием системного кандидоза с поражением слизистых оболочек других органов или генерализованного кандидоза с поражением внутренних органов.

Неинвазивный кандидоз не сопровождается превращением грибка в нитчатую форму или псевдомицелий. Наблюдали его избыточный рост в просвете полого органа. Имеет большое значение нарушение полостного и пристеночного пищеварения. В системный кровоток проникают микробные компоненты, метаболиты, токсины. Это приводит к интоксикации, угнетению нормобиоты, индукции вторичного иммунодефицитного состояния, грибковой сенсибилизации, присоединению микст-инфекции. Клиника неинвазивного кандидоза слабо выражена. Состояние больных удовлетворительное. Может иметь место синдром кишечной диспепсии (абдоминальный дискомфорт, метеоризм, изменения в консистенции и частоте стула), признаки умеренной интоксикации. Выражена тенденция к обострению аллергических заболеваний. Типичны снижение числа нормобиоты (*E. coli*, *Bifidumbacterium*, *Lactobacillus*) ниже 100 млн. (10<sup>8</sup>) КОЕ/г и рост *Candida* spp. в посеве кала выше 1000 (10<sup>7</sup>) КОЕ/г.

Дисбиоз кишечника с повышенной пролиферацией *Candida* spp., как правило, сопровождался микст-инфекцией (63%), ассоциированной с условно-патогенными бактериями - *E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Proteus* spp., *Bacteroides* spp., *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

«Если речь идет о кандидозе полости рта или гениталий, то очевидно, что ... у такого пациента уже

имеется кишечный кандидоз... Важно помнить, что источником высоковирулентных штаммов грибов в этом случае является кишечник, и без адекватного подавления их популяции в нем терапия, как правило, бывает неудачной... Системно действующие противогрибковые средства, как правило, всасываются в верхних отделах кишечника и в нужных концентрациях не выделяются или выделяются очень кратковременно в просвет подвздошной и толстой кишок, в которых сосредоточена основная масса грибов при кишечном кандидозе. Для его устранения необходим адекватный курс не всасывающихся противогрибковых препаратов в течение 6-10 дней» [25, 26].

Какова же форма кандидоза у больных микробной экземой? Ответ на этот вопрос был получен при исследовании сыворотки крови всех больных МЭ, ассоциированной с *Candida* spp., на наличие антигена-маннана (гликана в клеточной стенке *C. albicans*) методом ИФА с использованием стандартных наборов «*Candida-Ag*» (Bio-Rad, Франция). Результат оказался отрицательным во всех случаях. Здесь мы имеем дело с неинвазивным кандидозом на фоне МЭ. Это определило тактику ведения больных (схема 1).

ОБЩАЯ ТЕРАПИЯ				
Антибиотик с учетом чувствительности биоты (тяжелое течение): - флемоксинасолютаб - флемоклаволютаб	Антигистаминные препараты	и Ферменты	Пробиотики	
ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ				
Очаги на коже	Зев	Нос	Кишечник	Влагалище
• Анилиновые красители • Цинковая паста • Крем — пимафукурт, затем — залаин	Раствор Бетадин	Раствор Бетадин	Пимафуцин таблетки	Залаин свечи

Схема 1. Тактика ведения больных МЭ, ассоциированной с КК и/или СО

Больные МЭ, ассоциированной с КК и/или СО, получали общую и местную терапию. В первом случае назначали антигистаминные препараты (супрастин, парлазин, тавегила) в течение 2-3 недель, пробиотики, в зависимости от выявленных нарушений микробиоценоза кишечника (бифидумбактерин, колибактерин, лактобактерии), - до месяца. Антибиотики (флемоксина солютаб, флемоклаво солютаб) назначали при тяжелом течении заболевания в течение 7-10 дней. Поводом были нарушения общего состояния (температура, озноб, недомогание), обнаружение избыточного роста патогенной бактериобиоты в кишечнике (*Clostridium perfringens*, *Proteus* spp., *Bacteroides* spp., *S. aureus*, *P. aeruginosa* и др.), обострение имеющихся очагов хронической инфекции, наличие лимфаденопатии.

Выбор местной терапии зависел от локализации процесса. Учитывая высокий уровень сенсибилизации (ГНТ) больных МЭ к антигену *C. albicans* (58%) и угнетение клеточной инфильтрации (ГЗТ) у 2/3 больных, использовали пимафуцин в виде таблеток,

растворимых в кишечнике, но не обладающих системным действием. Препарат назначали по 100 мг 4 раза в день 7-10 дней. Для обработки очагов в полости рта применяли универсальный антисептик бетадин в виде раствора. Бетадин разводили из расчета 20 капель на 1/3 стакана воды. Им полоскали горло и промывали носовые ходы утром и вечером. Для обработки очагов кандидоза на коже (вульвит, баланопостит, перианальный кандидоз, межпальцевая эрозия, паронихия и т.п.) использовали крем залаин. Его наносили 2 раза в день в течение 2-4 недель (до разрешения клинических проявлений плюс неделя). Для лечения проявлений нуммулярной экземы с учетом остроты процесса последовательно использовали анилиновые красители, пасту цинка и крем пимафукорт, для лечения кандидозного вульвовагинита у женщин - свечи залаин.

Контрольную группу в данном случае составили эти же больные. Учитывали, что только у 12,2% из них заболевание зарегистрировали впервые, у остальных (87,8%) - МЭ имела хроническое течение, и перед обращением к нам пациенты получали традиционные схемы терапии с минимальным эффектом. Иными словами, выбранную методику лечения получали 88% больных, уже безрезультатно испробовавших общепринятые методы лечения.

Тактика обследования больных МЭ с последующим выбором метода антимикотической терапии представлена на схеме 2. При подтверждении (лабораторно) диагноза поверхностного кандидоза назначали этиотропную терапию с последующими курсами противорецидивного лечения. Учитывая наличие микогенной сенсibilизации у больных МЭ, антимикотическую терапию, при отсутствии роста *Candida* spp., проводили с профилактической целью.

Эффективность терапии МЭ оценивали с использованием следующих клинических критериев: выздоровление, значительное улучшение, улучшение, без эффекта.

- Под выздоровлением понимали полное разрешение очагов МЭ. На месте высыпаний могли оставаться гипо- (реже) и гиперпигментированные пятна.
- Значительным улучшением считали стойкую положительную динамику процесса, характеризующуюся уменьшением ИОТМЭ в 4 раза.
- Под улучшением понимали медленную, но положительную динамику процесса, характеризующуюся уменьшением ИОТМЭ в 2 раза.

Фиксировали переносимость лечения и осложнения на лекарства.

Выздоровление через месяц достигнуто у 1/3 больных МЭ, одинаково часто при сочетании с КК и/или СО и без него. Значительное улучшение зарегистрировали у 41,7% и 56,2% соответственно. Следовательно, положительный эффект от терапии (выздоровление + значительное улучшение) был у большинства больных (81,3% и 80,8%). Спустя 2 месяца выздоровело больше половины больных МЭ с КК и/или СО и 2/3 - без него. Общий показатель эффек-

тивности оставался высоким (83,3% и 88,8% соответственно). Через 6 месяцев в обеих группах выздоровело 2/3 больных, а показатель общей эффективности составлял 93,7% (МЭ + КК и/или СО) и 84,6% (МЭ без кандидоза). Обострение наблюдали лишь в 2,1% случаев. Осложнений на лекарственные препараты и непереносимости терапии не регистрировали. Мы считаем, что антимикотическая терапия является обязательным условием ведения больных МЭ. С ее применением удается достичь высокого терапевтического эффекта, пролонгированного во времени.

Существенным для профилактики обострений и рецидивов МЭ, ассоциированной с КК и/или СО, было соблюдение ряда условий: ограничение в пищевом рационе углеводов и сбраживаемых продуктов; 1-2-кратный прием пимафуцина внутрь до и после застолья, связанного с обильным употреблением углеводов; при острой инфекции или обострении очагов хронической инфекции в носоглотке - местное применение бетадина; при использовании антибиотиков по любым показаниям - 5-7-дневный курс описанной выше терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружение у большинства больных МЭ в зеве и носу облигатной патогенной биоты (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus haemolyticus* (fi)) является доказательством их роли в патогенезе заболевания. Эти инфекционные агенты не только запускают, но и поддерживают хроническое течение процесса. В микробиотическом пейзаже зева и носа у больных МЭ доминируют стафилококки с резким преобладанием золотистого. Характерной особенностью обсемененности зева и носа является ассоциация стафилококка и *Candida* spp. При наличии *Candida* spp. стрептококки не идентифицируются, что может зависеть от их антагонизма. Следуя общепринятой традиции лечения МЭ антибактериальными препаратами, в том числе повторными курсами, мы обеспечиваем кандидозную гиперколонизацию, которая достаточно хорошо диагностируется при обследовании носоглотки. Этот факт подтверждается клинически, микроскопически, микологически, положительными результатами ИФА со специфическим антигеном и внутрикожными аллергическими пробами с антигеном *S. albicans*. Предложенный алгоритм ведения больных МЭ определяет тактику назначения антибактериальных и антимикотических препаратов, которые назначают как этиотропную и противорецидивную терапию, а также с целью профилактики кандидоза, что подтверждено наличием положительных ГНТ у больных МЭ при отсутствии на данный момент клинически и лабораторно верифицированного КК и/или СО.

Кандидозная сенсibilизация организма может развиваться не только при инфекционном процессе, но и при кандидоносительстве различной локализации, а также при попадании метаболитов клеток гриба через дыхательные пути. Рост *Candida* spp. у 1/3

здоровых лиц в посеве из ротовой полости косвенно нашел отражение в наших исследованиях в виде положительных результатов ГНТ у 1/3 здоровых лиц контрольной группы. При этом нельзя не учитывать и тот факт, что даже при выделении из кала *Candida spp.*, серологические тесты на специфические антигены были в пределах нормы [2].

Отсутствие *Candida spp.* при обследовании только кала на дисбиоз не должно ограничивать клиническое мышление в плане отсутствия кандидозной гиперколонизации. Ранее отмечено, что СО кишечника поражается *Candida spp.* только после ее повреждения другими патогенами, например, вирусами или бактериями. Механизм патогенного действия *Candida spp.* на организм человека разнопланов - интоксикация, иммунопатология и микосенсибилизация [27].

В научной литературе имеются указания на существование «синдрома хронического кандидоза», который еще называют симптомокомплексом, связанным с грибами рода *Candida*, основу которого составляет первичный рост *C. albicans* первично в желудочно-кишечном тракте и вторично - на слизистых оболочках половых органов. Больные с таким синдромом предъявляют жалобы, не отличающиеся от таковых при синдроме хронической усталости. Нет только гриппоподобных симптомов. Показано, что многие больные с синдромом хронической усталости положительно реагируют на противогрибковую терапию и диету, препятствующую избыточному росту *Candida spp.* Предполагают, что механизм эффекта от такой терапии связан с тем, что *C. albicans* подавляет функцию Т- и НК клеток слизистых оболочек, как и вирусы герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барра. Иными словами, наряду с вирусами, значе-

ние хронического кандидоза в патогенезе синдрома хронической усталости достаточно весомо.

Наличие у больных МЭ поверхностного КК и/или СО с большой долей вероятности указывает на целесообразность назначения топических, а не системных антимикотиков. При этом обоснован выбор препарата, обладающего одновременно антимикотическим и антибактериальным действием. Таковыми являются залаин, бетадин и пимафукурт. В тоже время нельзя допускать развитие у больного другой симптоматики, известной как микофобия [28].

## ВЫВОДЫ

1. МЭ достаточно часто (2/3 случаев) осложняется КК и/или СО, который можно считать инфекционным осложнением антибиотикотерапии.
2. *Candida spp.* достаточно часто верифицируют в носоглотке.
3. Специфические IgM и IgG к антигену *C. albicans* выявляют в 81% при положительном результате посева на дрожжеподобные грибы и лишь в 15,8% случаев - при отрицательном.
4. Ассоциация МЭ с КК и/или СО значительно ухудшает течение процесса.
5. Исследование сыворотки крови всех больных МЭ, ассоциированной с *Candida spp.*, на наличие антигена-маннана во всех случаях было отрицательным, что подтверждает неинвазивный (поверхностный) кандидоз и определяет тактику его лечения.
6. Практикой применения только местной антимикотической терапии КК и/или СО, санируя очаги хронической инфекции в носоглотке, показан высокий лечебный эффект при отсутствии осложнений на лекарственные средства.

Наличие клинической симптоматики возможного КК и/или СО

Отсутствие клинической симптоматики, свидетельствующей о возможности наличия КК и/или СО

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
положительный результат - 89,2%

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
положительный результат - 10,8%

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
положительный результат - 81,2%

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
положительный результат - 23%

АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ  
ГНТ полож. - 62,3% ГЗТ отр. - 66,7%

АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ  
ГНТ полож. - 57,7% ГЗТ отр. - 61,6%

**X**

АНТИГЕН-МАННАН КЛЕТОЧНОЙ  
СТЕНКИ ГРИБОВ *C. ALBICANS*  
отрицательный результат - 100%

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

Ж.  
НЕИНВАЗИВНЫЙ  
КАНДИДОЗ

ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ

ТОПИЧЕСКИЕ  
АНТИМИКОТИКИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ

Схема 2. Тактика оценки необходимости назначения антимикотической терапии при микробной экземе

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова ОМ. Оптимизация патогенетической терапии микробной экземы: ...Дисс. канд. мед. наук. - М., 2006 - С. 18.
2. Билая ИМ. Особенности течения и лечения атонического дерматита при наличии сопутствующей патологии// Дерматовенерол., косметол., сексопатол. - 2000. - Т.2, № 3. - С. 130-133.
3. Соколова Т.В., Григорян С.А. Индекс оценки тяжести микробной экземы// Юбилейная научно- практическая конф. «Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. ИППП». - М., 2005. - С. 43.
4. Арзумян В.Г., Мокроносова М.А., Самуйлова Т.М., Гервазиева В.Б. Дрожжеподобные грибы на коже больных атоническим дерматитом// ЖМЭИ. - 1998, №3. - С. 10-13.
5. Мокроносова М.А., Самуйлова Т.А., Краснопрошина АМ. Сенсibilизация к *S.albicans* как маркер тяжести атонического дерматита// Тез. докл. II Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы медико-социальной реабилитации». - М., 1996. - С. 11.
6. Айзикович А.А., Соколова Т.В. Хронические вирусные инфекции - триггерный фактор атонического дерматита// Тез. науч. работ VIII Всерос. съезда дерматовенерологов. Часть 1. Дерматология,- М., 2001. - С. 205.
7. Айзикович А.А. Клинико-иммунологические особенности атонического дерматита, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — 23 с.
8. Ахметов ИМ. Влияние на течение атонического дерматита у взрослых инфекции *bacter pylori* и ее эрадикации: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2002. - 21с.
9. Богданов Ю.М., Zubov., Смирнова Т.П. и др. Значение *Helicobacter pylori* в детской гастроэнтерологической практике// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 2. — С. 11-16.
10. Ивашкин В.Т., Аапина Т.А. Значение *Helicobacter pylori* в детской гастроэнтерологической практике// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 2. — С. 11-16.
11. Синицын М.В. Атонический дерматит и геликобактерная инфекция у детей: Автореф. дис.... канд. мед. наук,- Екатеринбург, 1998,- 30 с.
12. Торопова Н.П., Софронова И.А., Гордеева А.М. Паразитарная фауна у детей, страдающих атоническим дерматитом. Аспекты диагностики и патогенеза// Рос. журн. кож. вен. бол. - 1998. - № 2. - С. 27-29.
13. Максимова А.Е. Особенности микрофлоры кожи и желудочно-кишечного тракта у больных атоническим дерматитом: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1997. - 24 с.
14. Рокасуева А.А. Атонический дерматит у детей, комплексная терапия с использованием ацидофильного лактобактерина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. - 16 с.
15. Соколова Т.В., Мокроносова М.В., Григорян С.А. Диагностическая значимость гиперчувствительности немедленного и замедленного типов при экземе, обусловленной грибами рода *Candida*! Всероссийская конференция дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов». - Н.Новгород, 2004. - С. 45.
16. Соколова Т.В., Мокроносова М.А., Григорян С.А. Роль грибов *Candida* spp. в патогенезе микробной экземы *Candida* spp. //Юбилейная научно- практическая конф. «Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. ИППП». - М., 2005. - С. 113.
17. Мавлянова Ш.З. Клиника иммунологическая характеристика кандидозной сенсibilизации у больных хроническими дерматозами// Вестник дерматологии и венерологии. - 2001. — №5. - С. 44-46.
18. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз (природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение). - М.:Триада-Х, 2002. - 472 с.
19. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции// Руководство для врачей. - М., 2003. - 438 с.
20. Шевяков М.А., Мирзабалаева А.К. Диагностика и лечение кандидоза слизистых оболочек пищеварительного и урогенитального трактов// Антибиотики и химиотерапия. - 2002. - Т.47, №4. - С. 24-28.
21. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем/ Под общей ред. А.А.Кубановой и В.И.Кисиной. - М.:Литтерра, 2005. - 880 с.
22. Регистр лекарственных средств России //Энциклопедия лекарств. - 2002. - Вып. 9.
23. Шевяков М.А., Милехина Ю.Э., Выборнова ИВ. и др. Рецидивирующий кандидоз пищевода у ВИЧ/СПИД негативных больных: видовая принадлежность возбудителей и чувствительность их к флуконазолу // Мат. IV Всерос. Конгресса по мед. микологии. - 2006. - Т.7. - С. 174-175.
24. Самуйлова Т.А., Мокроносова М.А., Краснопрошина ММ. и др. Сенсibilизация к *Candida albicans* у больных атонической бронхиальной астмой и атоническим дерматитом// Терапевтический архив. - 1997,- №11. - С. 41-44.
25. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иванников И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатолог., колопрокт. - 2001.- №6. - С. 33-39.
26. Шевяков М.А. Принципы ведения пациентов с кандидозом органов пищеварения// Рос. Семейный врач. - 1998. — №1. - С. 46-50.
27. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек// Архив патологии. - 2000. -Т.62, №6. - С. 3-10.
28. Seebacher J. Mycophobia - a new diagnosis?// Mycoses. - 1996. - Vol.39. - P. 30-32.

Поступила в редакцию журнала 20.06.06

Рецензент: В.С.Митрофанов

