

Якуби Ранда, В. П. Федотов

Запорожский государственный медицинский университет

## ОБОСНОВАНИЕ ПОКАЗАНИЙ И МЕТОДИКИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОСЛОЖНЕННОЙ КАНДИДА-ИНФЕКЦИЕЙ

Угревая болезнь – самое распространенное заболевание кожи, с мультифакторным патогенезом. Лечение малоэффективное, продолжительное, часты рецидивы.

**Цель исследования:** Разработать дифференцированные показания, комплексную методику лечения больных угревой болезнью, осложненной кандидозом и дать клинико-лабораторную оценку ее эффективности.

**Материал и методы исследования:** Наблюдали 120 больных угревой болезнью (мужчин – 45,8%, женщин – 54,2%), и у 100 из них выявлен сопутствующий микоз кожи. Проводили кластерный сопоставительный анализ клинико-лабораторных данных и разрабатывали методы комплексной дифференцированной терапии с оценкой ее результатов.

**Результаты исследования:** Сопоставительный анализ клинических проявлений и течения дерматозов, лабораторных показателей ( $\text{Ca}^{++}$ , гормоны, микробиоциноз кожи, себометрия, корнеометрия, иммунный статус) позволил объединить 100 больных в 2 клинико-терапевтические группы. 40 больным первой группы рекомендовали прием итраконазола, азитромицина, субалина, цинарикса, тиогамы-турбо, наружно – сульфеновую пасту, азогель, УФО. 30 больным второй группы рекомендовали аналогичные препараты, увеличивая дозы их и продолжительность приема, но вместо субалина назначали амиксин IC и тиотриазалин.

Группы сравнения из 30 больных угревой болезнью и кандидозом, и 20 больных угревой болезнью без микоза, пролечены по общепринятой методике. У 70 больных основной группы, в отличие от группы сравнения, отмечено удлинение ремиссий, отсутствие прогрессирования дерматозов, а также осложнений от проводимой терапии, снижение частоты рецидивов, благоприятные сдвиги лабораторных показателей.

**Выводы:** Полученные данные свидетельствуют об обоснованности и более высокой эффективности предложенного нами комплексного дифференцированного метода лечения больных угревой болезнью, сочетанной с кандидозом, что позволяет рекомендовать ее для внедрения в практическое здравоохранение.

**Ключевые слова:** Угревая болезнь, малассеиоз, лечение, анализ, группы, больные, эффективность, грибы, иммунитет, патогенез.

Угревая болезнь (УБ) – это мультифакторное системное хроническое заболевание организма с поражением сальных желез и волосяных фолликулов, в развитии которого важную роль играют изменения гормонального фона, нарушения иммунного статуса, микроциркуляции кожи, смешанная инфекция, дефицит цинка в организме, расстройства желудочно-кишечного тракта, наследственная склонность [6, 10, 11]. Актуальной проблемой остается и терапия УБ [1, 4, 7]. Сложный патогенез акне требует применения лечебных методов, чтобы активно воздействовать на гиперактивацию андрогенами сальных желез, гиперкератоз выводного протока сально-волосяного фолликула, колонизацию сальной железы микроорганизмами, воспаление и иммунный ответ [2, 3, 12]. Успешное лечение акне возможно при адекватном подборе препаратов с

учетом стадии заболевания, возраста больных, типа кожи, сопутствующей патологии и способа жизни [5, 8, 9].

**Цель работы:** Обосновать показания и разработать методику комплексной дифференцированной терапии больных УБ, осложненной кандидозом и дать клинико-лабораторную оценку ее эффективности.

### Материал и методы исследования

Мы наблюдали 120 больных УБ, мужчин – 50, женщин – 70 в возрасте 15–37 лет. Длительность заболевания составила в основном 1–9 лет. Папуло-пустулезные угри диагностированы у 102 больных, узловато-кистозные – у 18. Малассеиоз кожи установлен нами в виде разноцветного лишая, гнойного фолликулита, кератоза Дарье, пи-

тириазы волосистой части головы, как сопутствующий фактор у 100 больных УБ, одновременно значительное количество кандиды были выявлены в микробном пейзаже кожи лица у 40 из них.

Полученные нами данные дали возможность в зависимости от установленных уровней сдвигов объединить больных в две клинико-терапевтические группы, что проявилось различиями жалоб, анамнеза, особенностей клинических проявлений и течения, выраженностью изменений показателей иммунного статуса, микробиоциноза кожи, себометрии, корнеометрии, уровня кальция крови и гормонального спектра.

### Результаты и их обсуждение

Первую группу составили 60 больных УБ в основном во второй и частично третьей стадиях без явлений пролиферации и значительной пустулизации УБ, с невоспалительными поверхностными формами малассезиоза (простой педириазы волосистой части головы, гнейс, себорейный дерматит, экзематит Дарье), негнойным фолликулярным малассезиозом (комедоны, негнойный фолликулит и фолликулярный экзематид), которые были обусловлены в основном *M. furfur*, *M. Pachidermatis*. Содержание  $Ca^{++}$  в плазме составило в среднем  $2,9 \pm 0,16$  нмоль/л, уровень паратгормона –  $9,2 \pm 0,9$  нмоль/л, кальцитонина –  $7,98 \pm 0,5$  нмоль/л. РН кожи лица составляла  $6,9 \pm 0,21$ , а на других участках кожи –  $6,0 \pm 0,03$ , жирность, соответственно, –  $49,4 \pm 4,8$  мкг/см<sup>2</sup> и  $37,2 \pm 3,8$  мкг/см<sup>2</sup>, влажность –  $20,3 \pm 0,54$  у.е. и  $29,8 \pm 0,18$  у.е. Микробиоциноз кожи лица был представлен ассоциацией малассезий коковой флоры и *P. acnes* в относительно небольших количествах, а непораженной кожи – стафилококком дермальным, *Malassezia*, *P. acnes*.

В иммунном статусе у больных первой группы отмечены: ФИ –  $52,4 \pm 4,82$ ; ФЧ –  $5,8 \pm 0,48$ ; нейтрофилы –  $5,1 \pm 0,28$ ; НСТ-тест –  $17,1 \pm 1,1\%$ ; лейкоциты –  $5,81 \pm 0,42$ ; лимфоциты –  $1,22 \pm 0,14$ , CD3+ –  $0,88 \pm 0,07 \cdot 10^9$ /л и  $0,98 \pm 0,06 \cdot 10^9$ /л, CD4+, соответственно:  $0,44 \pm 0,05 \cdot 10^9$ /л и  $0,51 \pm 0,04 \cdot 10^9$ /л, CD8+ –  $0,31 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л и  $0,38 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD16+ –  $0,32 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, CD22+ –  $0,32 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л и  $0,33 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л, CD4+/CD8+ –  $1,28 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, IgG –  $16,8 \pm 1,1$  г/л и IgM –  $1,82 \pm 0,1$  г/л, IL-10 –  $31,4 \pm 5,8$  п<sup>2</sup>/мл, IL-12 –  $88,4 \pm 9,1$  п<sup>2</sup>/мл.

Вторая группа состояла из 40 больных УБ в третьей и четвертой стадиях с ярко выраженными воспалительными изменениями, крупными пустулами, кистами и индуративными элементами, с проявлениями малассезиоза в виде малассезийного пустулеза, разноцветного лишая, комедонов, экзематидов Дарье, обусловленные *M. globosa* и *M. obtusus*, *M. furfur*. Содержание Ca в плазме было в среднем –  $4,14 \pm 0,28$  нмоль/л, уровень паратгормона –  $12,2 \pm 0,9$  нмоль/л, кальцитонина –  $8,31 \pm 0,54$  нмоль/л. Ph кожи лица –

$7,5 \pm 0,28$ , жирность –  $58,4 \pm 5,2$  мкг/см<sup>2</sup>, влажность –  $14,8 \pm 0,12$  мкг/см<sup>2</sup>. Микробиоциноз представлен на коже лица в виде комбинации *S. albicans*, *M. furfur*, *P. acnes* грамтрицательной палочки, *S. aureus*, вне очагов поражения – *S. albicans*, *S. aureus*, малассезии.

В иммунном статусе у больных второй клинико-терапевтической группы наблюдалось: ФИ –  $41,2 \pm 4,8$ ; ФЧ –  $4,1 \pm 0,42$ , нейтрофилы –  $4,82 \pm 0,24 \cdot 10^9$ /л, НСТ-тест –  $14,8 \pm 1,83$ , лейкоциты –  $4,88 \pm 0,6 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты –  $0,98 \pm 0,16 \cdot 10^9$ /л, CD3+ –  $0,63 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD 4+ –  $0,38 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD8+ –  $0,27 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л, CD16+ –  $0,24 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, CD22+ –  $0,42 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, CD4+/CD8+ –  $1,11 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, IgG –  $18,3 \pm 0,8$  г/л и IgM –  $2,6 \pm 1,4$  г/л, IL-10 –  $45,4 \pm 6,8$  п<sup>2</sup>/мл, IL-12 –  $138,4 \pm 13,8$  п<sup>2</sup>/мл.

Мы разработали оригинальную методику комплексной терапии больных УБ с сопутствующим малассезиозом кожи и кандидозом с дифференцированным назначением препаратов как этиологического (антибиотики и антибактериальные), так и патогенетического действия (иммуномодулирующие, гепатопротекторы, гипосенсибилизирующие, витамины, мембраностабилизирующие и антиоксиданты), наружных средств.

40 больным первой клинико-терапевтической группы рекомендовали прием итраконазола (спорагал) по 100 мг дважды в сутки после еды, в течение 14 дней, а затем препарат назначали в виде пульс-терапии по 200 мг дважды в сутки, в течении 7 дней, затем интервал – 3 недели. И в этот период интервала рекомендовали прием азитромицина по 500 мг 1 раз в сутки через день, № 6–8. Больным назначали тиогамму по 600 мг 1 раз в сутки, на протяжении 1–2 месяцев, аскорбиновую кислоту до 1,0 г в сутки, 1–1,5 месяца, цинарикс по 1 т. 3 раза в день, 1–1,5 месяца.

С целью иммуномодуляции рекомендовали прием субалина. Содержимое флакона растворяли в 1–2 чайных ложках кипяченой воды и принимали внутрь за 30 минут до еды, запивая водой, дважды в день, на протяжении 20 дней. Наружная терапия заключалась во втирании 1% пасты «Сульсена» во влажную кожу волосистой части головы, лица, шеи и верхней половины туловища на 10–12 часов, а затем смывании водой с мылом (Dove). Первые 7 дней ежедневно, затем 7 дней через день, а в дальнейшем 2 раза в неделю – 1–2 месяца. Одновременно наносили изогель на участки поражения на лице и туловище. Всем больным по показаниям назначали УФО, через день, № 12–15.

30 больным второй клинико-терапевтической группы рекомендовали прием итраконазола (спорагал) по 100 мг дважды в день после еды, в течение 14 дней, а затем препарат дважды назначали в виде пульс-терапии по 200 мг 2 раза в сутки, затем интервал 3 недели. Во время интервала дважды назначали азитромицин по 500 мг 1 раз в сутки через день, 8–10 приемов. Также

больным назначали тиогаму по 600 мг 1 раз в сутки, на протяжении 2–4 месяцев, аскорбиновую кислоту до 2,0 г в сутки до 2 месяцев, алерон по 1 таблетке на ночь – 1–1,5 месяца, цинарикс по 1 таблетке 3 раза в день – 2 месяца.

С целью иммуномодуляции рекомендовали тиотриазолин и амиксин IC. Тиотриазолин назначали по 2,0 мл 2,5% раствора внутримышечно в течение 15–20 дней, а затем по 1 таблетке 3 раза в день – до 20 дней. Одновременно пациентам назначался амиксин в таблетках по 0,125 г в сутки в течение 2 дней ежедневно, в дальнейшем по 0,125 г через день в течение 1 дней. Основная наружная терапия заключалась во втирании 1–2% пасты «Сульсена» во влажную кожу волосистой части головы, лица, шеи и верхней половины туловища на 10–12 часов, а затем смывали водой с мылом (Dove). Первые 10–12 дней ежедневно, затем 10 дней – через день, а в дальнейшем 2 раза в неделю – 2–3 месяца. Рекомендовано УФО (эритемные зоны) через день, № 15–20.

30 больных УБ с сопутствующим малассезиозом и кандидозом пролечены традиционно без учета наличия грибковой инфекции, как и 20 больных УБ без сопутствующей кандидозной инфекции: диета, витамины группы В (нейровитан) по 1 таблетке 3 раза в сутки, наружно – скинорен.

Оценка эффективности разработанной дифференцированной комплексной терапии проводилась путем сравнительного анализа клинико-лабораторных данных, полученных в результате лечения 70 исследованных больных по предложенной методике и 50 – пролеченных обычными методами, без учета наличия у них сопутствующего малассезиоза и кандидоза, а также у пациентов с УБ без сопутствующих микозов.

В процессе лечения по предложенной нами методике ни у кого из 70 исследуемых больных не отмечалось негативного воздействия назначаемых препаратов на организм и на дерматозы в частности. Стабилизация и начало разрешения проявлений заболевания кожи у пациентов наступали в среднем на 8–12 и 12–16 дни лечения (позже у больных второй клинико-терапевтической группы). Благоприятный косметический эффект отмечался на 22–24 дни лечения, после чего пациентов переводили на лечение в амбулаторных условиях. Мы не смогли отметить в процессе лечения у наблюдаемых больных обострения дерматозов. Также мы не смогли отметить побочного действия препаратов, которые бы требовали изменения методики лечения. Общая продолжительность лечения у исследуемых больных УБ, сочетанной с малассезиозом кожи, которым проводилась терапия по предложенной методике, не превышало сроков, рекомендованных нормативами МЗО Украины для больных с такой патологией.

В тоже время из 50 больных, пролеченных по общепринятой методике, у 8 больных УБ и кандидозной инфекцией кожи наступило обострение

грибковой инфекции, и как следствие – привело к общему неукладу лечения. У этих больных и 3 пациентов УБ без кандидозной инфекции на коже лица наблюдалось усиление гиперемии и отека, прогрессировали явления инфильтрации и гнойного процесса. У 12 пациентов отмечалась торпидность эритематозных поражений кожи лица и рецидивы гнойно-воспалительных процессов с появлением свежих акне. Стабилизация проявлений дерматозов в первые 10 дней лечения отмечены только у 8 пациентов с сопутствующей кандидозной инфекцией и 5 больных УБ без микозов. Удовлетворительный косметический эффект к 20 дню лечения был достигнут только у 10 из 50 больных (20%), пролеченных традиционными методами. Еще у 6 пациентов удовлетворительного результата лечения обычными методами удалось достигнуть к 29–38 дню лечения. Остальным 28 больным потребовалось назначение дополнительного лечения, особенно антимикотиков, как системно, так и локально. Общая продолжительность лечения (сроки утраты трудоспособности) у исследованных больных УБ, которым проводилась терапия по общепринятым методикам значительно превышала сроки, рекомендованные нормативами МОЗ Украины для лечения больных УБ.

У больных УБ, сочетанной с кандидозной инфекцией, главным образом у 70 пациентов, пролеченных по предложенной нами методике, отмечались благоприятные сдвиги показателей микробиоциноза кожи, себометрии, корнеометрии, уровня  $Ca^{++}$  и гормонов.

Наиболее показательные сдвиги функции фагоцитов наблюдались в группе исследованных больных УБ с сопутствующим микозом, которые получали разработанный нами комплекс терапевтических мероприятий. Так, ФИ статически достоверно увеличивался, не достигая уровня у здоровых лиц. У больных УБ без осложнений кандидозной инфекцией по общепринятой методике, динамики показателей ФИ и ФЧ не наблюдалось. Уровень нейтрофилов после лечения во всех группах больных оставались без изменений, снижаясь до показателей у здоровых лиц у пациентов УБ с сопутствующим микозом. Показатель НСТ-теста увеличивался статистически значимо у больных УБ, осложненной кандидозной инфекцией, после лечения препаратами, предложенными нами больным УБ, осложненной микозом, достигая уровня его у здоровых лиц контрольной группы. В тоже время отмечалось снижение показателей НСТ-теста у пациентов УБ без микоза, однако показатели оставались по-прежнему высокими, в сравнении со здоровыми лицами, что, по-видимому, можно объяснить достаточно высокой защитной реакцией организма больных при отсутствии осложняющей грибной инфекцией.

Статистически достоверно снижался уровень IgG у больных УБ после проведенного лечения, осо-

бенно у пациентов пролеченных по предложенной нами методике. Также у этих же больных значительно уменьшился уровень IgM после лечения. В тоже время у больных УБ без микоза достоверных сдвигов уровня иммуноглобулинов не наблюдалось.

Количество лейкоцитов в крови после лечения по предложенной нами методике статистически достоверно увеличивалось, в тоже время, у больных УБ пролеченных традиционно в группе с микозом и без него достоверных сдвигов не отмечено. Мы отметили статистически значимое увеличение числа лимфоцитов числа CD3+, CD4+ и CD8+ после лечения только по предложенной нами методике. Мы не смогли отметить существенных сдвигов после лечения уровня CD16+. Уровень CD22+ статистически значимо снижался после лечения предложенными нами препаратами. Свообразно изменение индекс CD4+/CD8+: у пациентов, пролеченных по предложенной методике отмечен рост показателей ( $p < 0,05$ ). В тоже время у больных УБ с кандидозом и без микоза лечения традиционными методами приводило даже к снижению индекса ( $p < 0,05$ ).

В группе больных УБ с сопутствующим микозом, пролеченных по предложенной нами методике, наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня противовоспалительных цитокинов. Снижение уровня этих интерлейкинов, которые являются одними из важнейших регуляторных цитокинов, определяющих направленность иммунного ответа (устраняется угнетение Т-хелперов, а также снижение функции макрофагов), на фоне существенных благоприятных сдвигов клинических проявлений УБ, свидетельствуют о нормализации иммунного статуса под влиянием проведенного нами лечения. Это можно объяснить как иммунного статуса под влиянием проведенного нами лечения. Это можно объяснить как иммунокоррекцией лекарственными препаратами, так и устранением колонизации кожи кандиды.

Степень нормализации и отклонений изученных показателей иммунного статуса от нормы коррелировала у наблюдаемых больных с динамикой изменений основных проявлений клиники под влиянием предложенной нами терапии. Наиболее высокая статистическая зависимость установлена между динамикой клинических проявлений и динамикой показателей.

Средняя длительность ремиссии во всех группах при наблюдении в течение 1 года была статистически значимо у больных, которые получали терапию по предложенной нами методике. Максимальный срок наблюдения за больными – 1,5 года.

Ни у одного из 50 больных, пролеченных традиционно, не наблюдалось ремиссии длительно свыше 8 месяцев. Длительность ремиссии более 6 месяцев отмечалась только у 12% больных. Обычная длительность ремиссии УБ у больных, которым лечение проводилось без учета со-

путствующего микоза кожи, составила все более 2,5 месяцев (70% наших пациентов).

При этом у больных, пролеченных по предложенной нами методике, обычно длительность ремиссии была 8–14 месяцев. У значительного (от 11 до 21% в обеих группах) числа пациентов длительность ремиссий составляла свыше 14 месяцев (в целом 18% из всех пациентов пролеченных предлагаемым методом). В тоже время отмечено среди этих пациентов 9% больных с непродолжительными (до 3-х месяцев) ремиссиями.

Из 50 пациентов, пролеченных по общепринятой методике, у 14 зарегистрировано прогрессирование УБ, которое характеризовалось появлением свежих инфильтратов, гнойников, развитием конглобатных угрей (у 4 пациентов), формированием комедонов. Нередко одновременно наблюдалось и прогрессирование проявлений малассезиоза (у 8 больных): увеличение распространенности, трансформация клинических проявлений. Частыми у этих пациентов были факты общей и локальной непереносимости медицинских средств, которые ранее давали хороший терапевтический эффект.

Среди 70 пациентов, получавших лечение по предложенной нами методике, не наблюдалось прогрессирование дерматоза и развития побочных явлений, отмечалась хорошая переносимость противорецидивной терапии.

## Выводы

1. Результаты кластерного анализа особенностей клиники и течения дерматозов, клинико-лабораторных изменений позволили нам объединить больных в 2 клинико-терапевтические группы, что было патогенетически и научно обосновано.

2. Обоснованность и эффективность предложенного разделения таких больных и проведение им соответственно этому разделению дифференцированной комплексной терапии подтверждено сравнительным анализом результатов предложенной терапии с результатами общепринятого традиционного лечения больных с аналогической смешанной патологией, а также больных УБ без осложнения кандидозной инфекцией. Обоснованность и эффективность предложенной методики лечения и профилактики рецидивов УБ и микозов были убедительно подтверждены снижением частоты рецидивов, удлинением ремиссий, отсутствием прогрессирования УБ и микоза кожи, а также осложнений от проводимой терапии.

3. Все это является убедительным доказательством обоснованности и более высокой эффективности предложенного нами дифференцированного метода лечения больных с такой сочетанной патологией. Предложенный нами метод индивидуализированной терапии, необходимо рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.