УДК 616.5: 616-031.38: 616.9

ЛЕЧЕНИЕ ОНИХОМИКОЗА СТОП, ОБУСЛОВЛЕННОГО *TRICHOPHYTON RUBRUM*, У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ольга Васильевна РАЙДЕНКО[1], Николай Николаевич КЛИМКО[2]

[1] *КГБУЗ Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями*
656010, г. Барнаул, ул. 5-я Западная, 62

[2] *ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России*
194291, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1

Цель исследования – изучить эффективность флуконазола и тербинафина в лечении онихомикоза стоп, обусловленного *T. rubrum*, у ВИЧ-инфицированных пациентов. Материалы и методы. В исследование были включены 24 ВИЧ-инфицированных пациента с микологически подтвержденным онихомикозом стоп, обусловленным *T. rubrum*. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе (14 человек) применяли флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю, во 2-й группе (10 пациентов) – тербинафин по 250 мг в сутки. Результаты. Срок лечения варьировал от 3 до 9 месяцев. Через 3–4 месяца терапии клиническое и микологическое излечение наступило лишь у 30 % пациентов в обеих группах. У 70 % больных продолжительность лечения составила 5–9 месяцев. При использовании флуконазола клиническое и микологическое излечение отмечено у 85,7 % пациентов, тербинафина – у 90 % ($p > 0,05$). Выраженных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий в обеих группах не зарегистрировано. Выводы. У ВИЧ-инфицированных пациентов с онихомикозом стоп, обусловленным *T. rubrum*, продолжительное (3–9 месяцев) применение флуконазола и тербинафина эффективно и безопасно. Для определения препарата выбора требуется более крупное рандомизированное исследование.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, онихомикоз стоп, лечение, тербинафин, флуконазол, *T. rubrum*.

Микозы кожи и ногтей довольно часто регистрируются у больных ВИЧ-инфекцией. По оценкам различных авторов, у данной категории пациентов доля онихомикозов в общей структуре поверхностных микозов варьирует от 15 до 40 % [12, 16]. Следует отметить, что микозы кожи и ногтей у ВИЧ-инфицированных лиц характеризуются выраженными клиническими проявлениями, распространенностью патологического процесса, нередко возникают трудности в подборе и эффективности терапии [13]. В настоящее время имеются скудные сведения об эффективности антимикотических препаратов в лечении онихомикозов у ВИЧ-инфицированных пациентов, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Целью нашего исследования было изучить эффективность тербинафина и флуконазола в лечении онихомикоза стоп, обусловленного грибом *Trichophyton rubrum*, у ВИЧ-инфицированных пациентов в Алтайском крае.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование проспективно включены ВИЧ-инфицированные пациенты, состоящие на диспансерном учете в Алтайском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИДом, которые проходили профилактический осмотр у врача-дерматовенеролога в течение 2010–2012 гг. ВИЧ-инфекция диагностирована на основании эпидемиологических данных и подтверждена путем обнаружения антител методами ИФА и иммунного блоттинга на тест-системе New Lav Blot 1 (Bio-Rad, США) к белкам вируса иммунодефицита человека I типа. Для верификации диагноза онихомикоза проводили клинический осмотр больных, микроскопию и посев патологического материала. Для микроскопии брали соскобы с пораженных участков ногтей при помощи скальпеля. Патологический материал для исследования забирали с поверхностных и средних слоев

Райденко О.В. *– врач-дерматовенеролог, e-mail: olgaray2007@rambler.ru*
Климко Н.Н. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической микологии, иммунологии и аллергологии, e-mail: n_klimko@mail.ru*

ногтевых пластин, помещали в пробирку с 20 % раствором КОН на 3 ч, после чего переносили на предметное стекло, наложив покровное стекло, и проводили световую микроскопию. Культивирование выполняли на картофельном агаре при температуре 28 °С. Идентифицировали полученные культуры с учетом роста колоний и по микроморфологическим признакам. Из 240 ВИЧ-инфицированных пациентов с микозами кожи и ногтей изолированный онихомикоз стоп был диагностирован у 113 больных.

В лечение взято 24 ВИЧ-инфицированных пациента с онихомикозом стоп, обусловленным *T. rubrum*, среди них 16 (66,7 %) мужчин и 8 (33,3 %) женщин. Перед началом терапии проанализировано наличие кандидоза полости рта, на основании чего всех пациентов разделили на 2 группы: I группа – ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие флуконазол в дозе 150 мг 1 раз в неделю, и II группа – ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие тербинафин по 250 мг 1 раз в сутки ежедневно. Все больные находились под динамическим наблюдением в течение всего периода лечения и 6 месяцев после окончания терапии. Производился клинико-лабораторный мониторинг: 1 раз в месяц оценивали динамику клинических проявлений онихомикоза, 1 раз в месяц забирали кровь для анализа изменений биохимических показателей, микологический контроль осуществляли 1 раз перед началом терапии и 1 раз после окончания лечения. Различия между группами оценивали с помощью точного критерия Фишера и считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Онихомикоз стоп был представлен дистально-латеральной и тотальной клиническими формами, в I группе таких пациентов было соответственно 10 и 4, во II – 4 и 6. Из 14 пациентов I группы клиническое и микологическое излечение наступило у 12 (85,7 %) ВИЧ-инфицированных. 1 пациент самостоятельно прервал терапию. У 1 больного эффекта от терапии не было. После 16 недель лечения выздоровление зарегистрировано у 4 (28,5 %) пациентов. У 8 (57,2 %) ВИЧ-инфицированных больных клиническое и микологическое излечение наступило через 5 (2 пациента), 6 (2 больных), 7 (2 пациента) и 9 (2 больных) месяцев терапии. Из 10 ВИЧ-инфицированных II группы клиническое и микологическое излечение наступило у 9 (90 %) пациентов. Однако через 6 месяцев наблюдения у 1 пациента возник рецидив, что потребовало повторного назначения антимикотической терапии. У 1 пациента выздоровление наступило через 12 недель терапии, у 2 – через 16 недель, у 3 – через 6 месяцев, у 2 – через 7 месяцев, у 1 – через 9 месяцев.

Онихомикоз стоп – в общей структуре поверхностных микозов наиболее часто регистрируемая патология у ВИЧ-инфицированных пациентов [12, 16]. Наличие у таких больных иммунодефицита разной степени влечет за собой выраженные клинические проявления, быстрое распространение патологического процесса и даже развитие более тяжелых осложнений, таких как инвазивные микозы [13]. Вследствие этого необходимо своевременное выявление данной патологии и назначение адекватной терапии.

При подборе антимикотических средств может возникнуть ряд трудностей, связанных с наличием у ВИЧ-инфицированных пациентов вирусных гепатитов, кандидоза полости рта, проведением антиретровирусной терапии. Масштабных исследований эффективности противогрибковых препаратов в лечении дерматомикозов у ВИЧ-инфицированных больных в мире не проводилось. Ряд зарубежных авторов изучали эффективность флуконазола и тербинафина, однако группы пациентов были малочисленны, в России же не было ни одного такого исследования [17].

Мы использовали данные крупных трайлов, первым из которых является выполненное в 1999 г. многоцентровое, рандомизированное, проспективное, двойное слепое исследование L.I.O.N., охватившее 496 иммунокомпетентных больных дерматофитным онихомикозом стоп в 6 европейских странах. Установлено, что наиболее эффективными препаратами для лечения грибковых поражений ногтей являются тербинафин и итраконазол [9]. Также обнаружено, что итраконазол взаимодействует с рядом антиретровирусных препаратов и противопоказан при наличии вирусных гепатитов [1]. При этом потенциал лекарственных взаимодействий тербинафина с другими препаратами низкий. Вместе с тем у 57 ВИЧ-инфицированных пациентов при лечении онихомикоза тербинафином нарушений функции печени не зарегистрировано даже при серологически подтвержденном гепатите [7]. Учитывая, что ВИЧ-инфицированные больные входят в группу риска по лекарственным взаимодействиям, связанным с наличием вирусных гепатитов [8] и антиретровирусной терапией, для системной терапии онихомикозов у ВИЧ-инфицированных необходимо использовать тербинафин [6, 7]. Однако данный препарат имеет ограниченный спектр действия, обладая исключительной активностью в отношении дерматофитов рода *Trichophyton* [3]. Вследствие этого в

нашем исследовании тербинафин назначили пациентам с онихомикозом стоп, обусловленным *T. rubrum* без сопутствующего кандидоза полости рта, и он был эффективен в лечении онихомикоза у 90 % ВИЧ-инфицированных больных; лекарственные взаимодействия и побочные эффекты не зарегистрированы.

Известно, что у больных ВИЧ-инфекцией полость рта достаточно сильно колонизирована дрожжевыми грибами [14]. По оценкам различных исследователей, как в России, так и за рубежом, частота поражения ротовой полости кандидозом у ВИЧ-инфицированных лиц составляет около 33 %, а у пациентов со СПИДом достигает 85 % [4, 11]. Препаратом выбора для лечения кандидоза полости рта является флуконазол [2]. Наряду с этим опыт применения флуконазола в лечении онихомикоза в нашей стране ограничен, его назначают преимущественно при поражениях, обусловленных дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Вместе с тем этот антимикотик, обладая широким спектром противогрибковой активности и благоприятным профилем безопасности, может быть альтернативой тербинафину и итраконазолу [2]. Данные многочисленных зарубежных исследований, проведенных у иммунокомпитентных лиц, свидетельствуют о высокой эффективности флуконазола в лечении онихомикоза, обусловленного грибами рода *Trichophyton* [5, 10, 15], на основании чего больным, у которых диагностировали кандидоз полости рта в качестве сопутствующей патологии, был назначен флуконазол в стандартных дозировках. Установлено, что срок терапии у 70 % больных в обеих группах составил 5–9 месяцев, что значительно больше стандартных рекомендованных (3 и 4 месяца); препарат был эффективен у 86 % пациентов. Лекарственных взаимодействий и изменений в биохимических показателях крови не зарегистрировано.

K. Pandya в исследовании, включавшем 20 ВИЧ-инфицированных больных онихомикозом, показал, что применение флуконазола в дозе 150 мг в неделю и тербинафина в дозе 250 мг ежедневно в течение 12 недель обеспечивает сходный терапевтический эффект [17], что сопоставимо с полученными нами результатами.

Например, тербинафин может быть препаратом выбора для лечения дерматофитного онихомикоза стоп у ВИЧ-инфицированных больных без поражения полости рта грибами рода *Candida*. В случае сочетания онихомикоза стоп, обусловленного *T. rubrum,* и орофарингеального кандидоза у данной категории лиц препаратом выбора для лечения онихомикоза может быть флуконазол.

ВЫВОДЫ

1. У ВИЧ-инфицированных пациентов с онихомикозом стоп, обусловленным *T. rubrum*, продолжительное (3–9 месяцев) применение флуконазола и тербинафина эффективно и безопасно.

2. Для определения препарата выбора требуется более крупное рандомизированное исследование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Общ. ред. А.Г. Гилман. М.: Практика, 2006. 1850 с.

2. *Кубанова А.А., Степанова Ж.В., Воробьева И.А*. Альтернативный метод лечения онихомикоза дифлюканом // Фарматека. 2003. (9). 30–34.

3. *Сергеев А.Ю*. Современные подходы к терапии и профилактике онихомикозов // Фарматека. 2001. (6). 35–39.

4. *Тертышникова В.В*. Клинико-эпидемиологическая характеристика некоторых микозов у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в условиях пенитенциарной системы // Фундаментальные исследования. 2009. (5). 113–117.

5. *Assaf R.R., Elewsky B.E*. Intermittent fluconazole dosing in patients with onychomycosis: Results of a pilot study // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. 35. 216–219.

6. *Cribier B.J., Bakshi R*. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections // Br. J. Dermatol. 2004. 150. 414–420.

7. *Elewski B., Tavakkol A*. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality // Ther. Clin. Risk Manag. 2005. 1. (4). 299–306.

8. *Elewski B., Smith S*. The safety and efficacy of terbinafine in patients with diabetes and patients who are HIV positive // Cutis. 2001. 68. 23–29.

9. *Evans E.G., Sigurgeirsson B*. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group // Br. Med. J. 1999. 318. 1031—1035.

10. *Fräki J.E., Heikkila H.T., Kero M.O. et al*. An open-label, non-comparative, multicenter evaluation of fluconazole with or without urea nail pedicure for treatment of onychomycosis // Curr. Ther. Res. 1997. 58. (8). 481–491.

11. *Gileva O.S., Sazhina M.V., Gileva E.S. et al*. Spectrum of oral manifestations of HIV/AIDS in the Perm region (Russia) and identification of self-induced ulceronecrotic lingual lesions // Med Oral. 2004. 9. 212–215.

12. *Gupta A.K., Taborda P., Taborda V. et al*. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in

HIV-positive individuals // Int. J. Dermatol. 2000. 39. (10). 746–753.

13. *Herranz R., Garcia J., De Lucas R. et al*. Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine // Br. J. Dermatol. 1997. 137. 577–580.

14. *Junqueira J.C., Vilela S.F., Rossoni R.D. et al.* Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2012. 54. 17–24.

15. *Kuokkanen K., Alava S*. Fluconazole in the treatment of onychomycosis caused by dermatophytes // J. Dermatol. Treat. 1992. 3. 115–7.

16. *Moreno-Coutino G., Arenas R., Reyes-Teran G*. Clinical presentation of onychomycosis in HIV/AIDS: a review of 280 mexican cases // Indian J. Dermatol. 2011. 56. (1). 120–121.

17. *Pandya K*. Antifungal treatment for onychomycosis in HIV patient // Ann. Dermatol. Venereol. 2002. 129. 1S670.

TREATMENT OF FEET`ONYCHOMYCOSIS CAUSED BY *TRICHOPHYTON RUBRUM* AT THE HIV-INFECTED PATIENTS

Olga Vasil`evna RAYDENKO[1], Nikolai Nikolaevich KLIMKO[2]

[1] *Altay Regional Center for Prevention and against AIDS and Infectious Diseases*
656010 Barnaul, 5th Zapadnaya str., 62

[2] *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*
194291 St. Petersburg, Santiago de Cuba str., 1

Objective: to study the effectiveness of fluconazole and terbinafine in the treatment of onychomycosis of feet caused by *T. rubrum* in HIV-infected patients. Materials and methods. The study included 24 HIV-infected patients with mycologically confirmed feet` onychomycosis caused by *T. rubrum*. Patients were divided into two groups: fluconazole of 150 mg was used once a week in group 1 (n = 14), terbinafine of 250 mg per day — in the 2nd group (10 patients). Results. Duration of treatment ranged from 3 to 9 months. The clinical and mycological cure occurred only 30 % of patients in both groups after 3–4 months of therapy. The treatment duration was 9.5 months in 70 % of patients. For the use of fluconazole the clinical and mycological cure was seen in 85.7 % (12/14) of patients, for terbinafine – in 90 % (9/10) (p > 0,05). The severe side effects and drug interactions have not been registered in both groups. Conclusions. The long-term (3–9 months) use of fluconazole and terbinafine was effective and safe in HIV-infected patients with feet` onychomycosis caused by *T. rubrum*. The larger randomized study is required to determine the drug of choice.

Key words: HIV-infection, onychomycosis of feet, treatment, terbinafine, fluconazole, *T. rubrum*.

Raydenko O.V. *– dermatologist, e-mail: olgaray2007@rambler.ru*
Klimko N.N. *– doctor of medical sciences, professor, head of the chair of clinical mycology, allergology and immunology, e-mail: n_klimko@mail.ru*