

Сучасні аспекти лікування хворих на ОНІХОМІКОЗ

Дюдюн А. Д.[†], Салій О. А.[†], Поліон Н. Н.[†], Полковников Ю. Ф.[‡], Жила І. В.[†]

[†]ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

[‡]Запорізький державний медичний університет

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ

Дюдюн А. Д., Салій Е. А., Полион Н. Н.,
Полковников Ю. Ф., Жила И. В.

Представлен анализ результатов лечения, проведенного 76 больным онихомикозом с применением комбинированного лекарственного препарата «*Nailexpert by Wartner*» – Нейлэксперт. Показана высокая клиническая эффективность предложенного метода лечения больных с разными формами микотического поражения ногтевых пластинок.

MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ONYCHOMYCOSIS

Dyudyun A. D., Saly O. A., Polion N. N.,
Polkovnikov Yu. F., Zhila I. V.

Analysis of results of the treatment of 76 patients with onychomycosis with application of the combined medicinal preparation «*Nailexpert by Wartner*» – Nailexpert has been presented. High clinical efficiency of the offered method of treatment of patients with different forms of mycotic lesion of nail plates has been shown.

Висока захворюваність населення на грибкову інфекцію і постійна тенденція до збільшення числа хворих на мікози забезпечують актуальність даної проблеми. За даними ВООЗ, у 25 % населення зустрічається дана патологія, проте ці дані далекі від реальних цифр захворюваності на грибкову інфекцію.

При грибковій інфекції дуже часто вражаються придатки шкіри, такі як волосся та нігтьові пластинки. Враження нігтьових пластинок має назву оніхомікоз. Оніхомікоз є найпоширенішим захворюванням нігтьових пластинок. Встановлено, що 50 % випадків змін нігтьових пластинок пов'язано з мікотичною інфекцією. Епідеміологічні дослідження виявили високу захворюваність на оніхомікоз, яка складає в загальній популяції населення від 2 до 15 % [1, 7, 12].

Дуже часто хворі і деякі лікарі сприймають оніхомікоз як виключно естетичну проблему людини. Проте, оніхомікоз є серйозним захворюванням, яке протікає тривало і у випадках виникнення у хворих імунодефіцитного стану, декомпенсації ендокринних захворювань та інших станів може призвести до поширення мікотичного процесу на інші органи та системи. Нерідко оніхомікоз супроводжується розвитком тяжких ускладнень, таких як діабетична стопа, хронічне бешихове запалення кінцівок, лімфостаз, елфантиаз. Усе це вказує на те, що лікування хворих на оніхомікоз є необхідним і повинно проводитися своєчасно та у повному обсязі [2, 4, 5].

За останні десятиліття відмічається неухильне зростання захворюваності на оніхомікоз; причини цього зростання складні і до кінця не зрозумілі. На зростання захворюваності на оніхомікоз впливають різні чинники як екологічного, так і соціального плану. Серед індивідуальних особливостей організму, які впливають на виникнення оніхомікозу, слід вказати на стан судинної, імунної і ендокринної систем, а також на наявність супутніх патологічних станів. Існує закономірність зростання захворюваності на оніхомікоз у залежності від віку обстежуваних пацієнтів. Так, ураження нігтьових пластинок дерматомицетами рідко зустрічаються у дітей і широко поширено у осіб зрілого віку, досягаючи майже 50 % у хворих старше 70 років. Вважається, що цьому сприяє повільне зростання нігтьових пластинок, порушення периферичного і магістрального кровообігу в осіб літнього віку. У чоловіків оніхомікоз діагностується в 1,3 разу частіше, ніж у жінок. Дуже часто впливає на виникнення і розвиток оніхомікозу судинні захворювання (особливо при ураженні судин нижніх кінцівок), ожиріння, плоскостопість і деформації кісткового апарату стоп. Високу частоту оніхомікозу виявляють також у хворих з імунодефіцитними станами. Досить часто грибкове ураження нігтьових пластинок виникають у хворих на цукровий діабет: у даній категорії хворих створюються особливо сприятливі умови для розвитку мікотичної інфекції, які

пов'язані з підвищенням вмісту глюкози в крові і тканинах та зміною великих і дрібних судин і розвитком діабетичної ангіопатії, що призводить до порушення трофіки тканин і зниження захисних сил макроорганізму [2-4].

У хворих на оніхомікоз уражаються нігтьові пластинки і прилегла до них шкіра, які є вогнищем грибкової інфекції, що сприяє розповсюдженню інфекції, а також сенсibiliзації організму до збудників мікозів і продуктів їх життєдіяльності. Ступінь грибкової сенсibiliзації макроорганізму істотно впливає на розвиток і перебіг мікотичної інфекції, яка забезпечує мозаїчність різноманіття клінічних проявів.

Збудниками оніхомікозу частіше бувають дерматоміцети; серед них на першому місці стоїть *Trichophyton rubrum*, а далі:

- *Trichophyton mentagrophytes var. Interdigitale*;
- *Trichophyton violaceum*;
- *Trichophyton tonsurans*;
- *Trichophyton schoenleinii*;
- *Trichophyton mentagrophytes var. Gypseum*;
- *Trichophyton verrucosum*;
- дріжджеподібні і плісеневі гриби.

Плісеневі гриби частіше представлені *Scopulariopsis brevicaulis* і різними видами:

- *Aspergillus*;
- *Penicillium*;
- *Cephalosporium*;
- *Alternaria*;
- *Acremonium*;
- *Fusarium*;
- *Scitalidium* та ін.

Значення плісневих грибів у розвитку оніхомікозу зовсім недавно доведено і більш не викликає сумнівів [4-6].

Для кожного виду гриба характерний певний шлях проникнення в нігтьове ложе, який в подальшому забезпечує розвиток патологічного процесу. Так, *Tr. rubrum* звичайно потрапляє в нігтьове ложе, попередньо інфікуючи шкіру проксимального валу і кутикулу нігтя. Пошкодження матриці приводить до зміни нігтьової пластинки, які проявляються в появі нерівності, борозенок і тріщин. Зміни, які спостерігаються в матриці при будь-якому типі проксимального оніхомікозу, можуть призводити до дистрофії нігтя, руйнування і втрати нігтьової пластинки. Проте, проксимальна форма оніхомікозу зустрічається рідко. Тотальна дистрофічна форма оніхомікозу частіше розвивається при дистальному типі ураження нігтів. При тотально-дистрофічній формі оніхомікозу спостерігається не тільки пошкодження нігтьової пластинки, але пошкодження нігтьового ложа і матриці нігтя. Розвиток вираженого піднігтьового гіперкератозу призводить до відшарування нігтьових пластинок від нігтьового ложа. Іно-

ді спостерігається розпад нігтьової пластинки. Нова пластинка погано росте, що вказує на ураження матриці. Дана форма оніхомікозу частіше спостерігається при тривалому перебігу патологічного процесу, який спричиняється *Tr. rubrum*, а також при хронічному гранулематозному кандидозі [7-9].

Наглядною та очевидною є необхідність поглибленого вивчення і аналізу причин виникнення і розвитку грибкового ураження нігтьових пластинок та методів лікування. Своєчасна і правильна діагностика та адекватне, повноцінне лікування і профілактика цієї інфекції можуть реально сприяти зниженню захворюваності на оніхомікоз. Повна елімінація збудників грибкових інфекцій з осередку ураження є основною лікувальною задачею лікарів під час лікуванні хворих на мікотичну інфекцію.

Лікування хворих на оніхомікоз до появи системних антимікотичних препаратів було надмірно складним і малоефективним. Впровадження та застосування в практиці дерматовенерологів системних антимікотиків 3-го покоління сприяло появі реальної можливості допомогти хворим, страждаючим на оніхомікоз; лікування хворих стало доступнішим і ефективнішим.

Проте, застосування системної терапії хворих на оніхомікоз не завжди можливе в повному обсязі. Частіше це пов'язано з різним ступенем токсичності препаратів і виникненням побічних дій під час проведення етіотропного лікування хворих на мікотичну інфекцію. Літературні джерела переконливо свідчать про перевагу нових препаратів і їх безпеку при лікуванні хворих на мікози. Проте існуючі сучасні методики застосування новітніх антимікотичних препаратів і їх порівняльна характеристика по ефективності та безпеці застосування не завжди однозначна [10-13]. Період лікування хворих на оніхомікоз із застосуванням системних антимікотиків досить тривала і часто залежить від віку, загального стану хворого, топографії ураження нігтьових пластинок і інших чинників. Метаболізм антимікотиків системного застосування відбувається переважно в печінці, що справляє певний вплив на стан гепато-цитохромної системи людини. Дія препаратів на гепато-цитохромну систему може проявлятися гепатотоксичним ефектом; це необхідно враховувати при плануванні комплексної терапії хворих на оніхомікоз.

Застосування місцевої терапії в лікуванні хворих на оніхомікоз дозволяє створювати на поверхні нігтьової пластинки дуже високі концентрації протигрибкового препарату, – які неможливо створити при системному призначенні їх, оскільки це призводило би до токсичної дії препаратів на весь організм хворого.

При місцевому нанесенні антимікотичний

препарат не поступає в системний кровообіг, тому таке лікування більш безпечне.

Тому всі спроби удосконалення методів лікування хворих на оніхомікоз повинні бути направлені на скорочення термінів лікування і попередження побічних дій системних антимікотиків.

Головна перевага місцевої терапії полягає в тому, що концентрація антимікотика в зоні ураження при місцевому застосуванні перевищує концентрацію, яка виникає при системному призначенні препарату, на 3-4 порядки.

Недоліком місцевої терапії є те, що при нанесенні препарату на поверхню нігтьової пластинки він не завжди досягає збудника грибкової інфекції, який розташовується в нігтьовому ложі та в матриці. Якщо в патологічний процес втягнута матриця, у такому випадку лікування місцевими засобами буде мало або зовсім не ефективно. Крім того, місцево антимікотичні препарати можна використовувати для проведення протирецидивного та профілактичного лікування пацієнтів.

Комбіновану терапію хворих на оніхомікоз передбачає поєднання місцевого лікування з призначенням системних антимікотиків. Комбіновану терапію слід застосовувати при ураженні багатьох нігтьових пластинок та вираженому гіперкератозу. Дуже часто місцеве лікування поєднують з системним, щоб скоротити дозування і терміни призначення системного препарату, тим самим скорочуючи і ризик побічних ефектів.

Місцеву протигрибкову монотерапію можна призначати при лікуванні хворих на поверхневі форми оніхомікозу.

В останні десятиліття з'явилися засоби для місцевої терапії хворих на оніхомікоз у вигляді лаків для нігтів.

Протигрибкових засобів, які застосовуються при топічній терапії хворих на оніхомікоз, дуже багато, тому лікарі завжди мають великий вибір препаратів. Усі препарати, які застосовують для місцевого лікування хворих на оніхомікоз, можна розділити на дві основні групи:

- місцеві антимікотики;
- місцеві антисептики, які мають і протигрибкову дію.

Комбіновані багатокомпонентні препарати поєднують у собі антимікотик або антисептик та інші речовини, які найчастіше мають проти-запальну дію.

Форми протигрибкових засобів, спеціально розроблені для лікування хворих на оніхомікоз, дозволяють краще проводити антимікотик углиб нігтьової пластинки. Препарати, що випускаються у формі лаків, застигають на поверхні нігтя і формують плівку, яка перешкоджає випаровуванню препарату з нігтя і створює бар'єр для інфекції. Головна перевага сучасних лаків, що вико-

ристовуються в лікуванні хворих на оніхомікоз, полягає у тому, що їх можна наносити відразу на чисту нігтьову пластинку, не видаляючи її.

Загальна перевага паралельної або послідовної комбінованої терапії полягає в зниженні вірогідності розвитку рецидивів. Так, при призначенні місцевого антимікотичного препарату на строк до повного відрощування здорової нігтьової пластинки, вдається покрити період, коли концентрація системного антимікотика нижча за мікостатичну, а в нігтьовій пластинці ще зберігаються елементи гриба. Особлива перевага послідовної комбінованої терапії виявляється при лікуванні хворих на оніхомікоз з ураженням багатьох нігтьових пластинок, включаючи такі, що повільно ростуть.

Можливість скорочення тривалості терапії сучасними системними антимікотиками за рахунок їх комбінації з місцевими засобами вивчена недостатньо.

Хотілось би ще раз підкреслити необхідність диференційованого підходу до терапії хворих на оніхомікоз. Кожний з сучасних методів лікування хворих на оніхомікоз має свої переваги, що слід враховувати під час планування та проведення терапії даної категорії хворих.

Метою роботи була оцінка ефективності лікування хворих на оніхомікоз з застосуванням комбінованого лікарського препарату «*Nailexpert by Wartner*» – Нейлексперт, який застосовувався в якості монотерапії та в комбінації з системними антимікотиками.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 76 хворих на оніхомікоз (50 чоловіків і 26 жінок) у віці від 18 до 65 років з давністю захворювання від одного місяця до двох років. У період набору пацієнтів проводилися клініко-лабораторні обстеження кожного хворого, які включали:

- демографічні дані (вік, стать);
- анамнез (тривалість захворювання, попереднє лікування, супутні захворювання);
- клінічне обстеження (вимірювання АТ, ЧСС, об'єктивний огляд уражень, реєстрація суб'єктивних скарг);
- мікроскопічне дослідження зіскрібків з ураженої ділянки нігтьової пластинки;
- загальний аналіз крові і сечі;
- біохімічний аналіз крові.

Комбінований лікарський препарат «*Nailexpert by Wartner*» – Нейлексперт наносили на чисті нігтьові пластинки і прилеглу шкіру нігтьової пластинки два рази на добу. Тривалість використання Нейлексперту залежала від росту нігтьової пластинки і складала термін від 4 до 12 тижнів.

Нейлексперт випускається в формі гелю з губчатим аплікатором (400 нанесень). У склад препаратів входять:

- циклометикон;
- диметиконол;
- *D*-пантенол;
- натрію дигідроксицетил фосфат;
- натрію бікарбонат;
- перекис водню;
- *S. I. 77 820* (срібло);
- молочна кислота;
- гліцерин;
- денатурований етиловий спирт;
- вода.

Нейлексперт – водостійкий комбінований лікарський препарат без кольору і запаху, який має комплексну дію. При нанесенні на уражену поверхню утворюється плівка із силіконового масла, яка закриває просвіти в хітиновій оболонці гриба і перешкоджає доступу кисню і всмоктуванню живильних речовин, необхідних для життєдіяльності гриба, що приводить до його загибелі. Одночасно непроникна плівка захищає нігті і закриває міжклинні просвіти, тим самим перешкоджаючи проникненню грибів та мікроорганізмів у нігтьові пластинки та шкіру.

Навіть невелика кількість іонів срібла, які адсорбуються на клітинній оболонці гриба, приводить до порушенню ділення його клітин і забезпечує фунгістатичний ефект. При тривалому застосуванні, іони срібла накопичуються усередині гіф, що приводить до інгібування ферментів дихального ланцюгу, а також порушує процеси окислення і окислювального фосфорилування, внаслідок чого клітка гриба гине.

Іони срібла, молочна кислота і перекис водню, які входять до складу Нейлексперту, забезпечують йому додаткову фунгіцидну та антисептичну дію.

Наявність *D*-пантенолу в комбінації з гліцерином забезпечує зволоження, регенерацію і прискорення росту нігтьових пластинок.

Комплексна дія комбінованого лікарського препарату Нейлексперт направлена на сприяння росту і регенерації нігтьових пластинок до здорового стану.

Застосування Нейлексперту може поєднуватися з будь-якими іншими антимікотичними засобами.

Хворим з піднігтьовим гіперкератозом два рази на тиждень призначали кератолітики, а в якості системного етіотропного препарату призначали Ламіфен – пігулки по 0,25 г за загально прийнятою методикою. Ламіфен – протигрибковий засіб групи аліламінів, що має широкий спектр протигрибкової дії; він активний відносно:

- збудників дерматомікозів (*Trichophyton spp.*, *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*);
- дріжджеподібних грибів роду *Candida* (в основному *Candida albicans*);
- збудника різноколірного лишая (грибів

роду *Malassezia*).

Ламіфен специфічно пригноблює ранній етап біосинтезу стеринів у клітинах грибів, що призводить до дефіциту ергостерину і внутріклітинного накопичення сквалену, сприяючи загибелі клітин гриба.

Усі хворі, що спостерігались нами, призначене лікування переносили в цілому добре. Побічних дій та токсико-алергічних реакцій на протязі всього лікування не спостерігалося.

У процесі лікування (через 2 тижні після початку і в кінці лікування) проводили протигрибкову обробку білизни і взуття хворих для виключення повторної контамінації грибової інфекції.

Ефективність проведеної терапії оцінювалася на підставі динаміки клінічних проявів захворювання і даних мікологічних методів дослідження.

Критерієм одужання хворих на оніхомікоз служило:

- зникнення клінічних проявів захворювання;
- повне відновлення нігтьових пластинок;
- негативні лабораторні дослідження на наявність грибів.

Комплексне обстеження хворих проводили відразу після закінчення лікування і надалі через 2 і 4 місяці. Диспансерне спостереження за хворими на оніхомікоз проводилося один раз у 3 місяці протягом одного року.

Результати дослідження. Клініко-лабораторне дослідження спостережуваних хворих дозволило встановити:

- поверхневу форму оніхомікозу – у 52 (68,4 %) пацієнтів;
- проксимальну – у 10 (13,2 %);
- дистально-латеральну – у 14 (18,4 %) пацієнтів.

У хворих на поверхневу форму оніхомікозу визначалися смуги і білі плями на поверхні нігтьових пластинок, частина нігтьових пластинок мала жовтий колір.

При проксимальному враженні нігтьових пластинок спостерігалася наявність білих або жовтих плям, які поширювались у дистальному напрямку центрально або латерально.

Дистально-латеральний оніхомікоз проявлявся зміною прозорості нігтьових пластинок та їх забарвлення. У хворих на дистально-латеральний оніхомікоз латеральні частини нігтьових пластинок стоншені, відокремлені від нігтьового ложа, покриті тріщинами та кришаться.

Більше половини всіх пацієнтів страждали на оніхомікоз від одного до двох років. Найчастіше були уражені нігтьові пластинки пальців стоп. Поєднане ураження нігтьових пластинок пальців стоп і кистей мало місце в чотирьох випадках (5,26 %), а ураження нігтьових пластинок і шкіри діагностовано у 10 випадках (13,16 %).

Нанесення комбінованого лікарського препарату Нейлексперт на вражені нігтьові пластинки уже на 12-14 день привело до покращення їх структури. Зменшилась крихкість та збільшилась швидкість росту нігтьових пластинок. Колір уражених нігтьових пластинок змінився до більш фізіологічного.

При оцінці ефективності застосування Нейлексперту, який призначали в якості монотерапії 42 хворим на поверхневий оніхомікоз, встановлено клінічне і мікробіологічне вилікування у 34 (81 %) хворих, які знаходились під нашим наглядом.

Комплексне лікування 34 хворих на оніхомікоз, яке включало застосування Нейлексперту та призначення пігулок Ламіфен дало можливість досягнути повного клініко-мікробіологічного вилікування у 33 (97 %) пацієнтів.

Лікування хворих на оніхомікоз із застосуванням Нейлексперту в якості монотерапії дозволило досягти повного клініко-мікробіологічного

лікування у 81 % спостережуваних пацієнтів.

Застосування Нейлексперту в комбінації з системним антимікотиком забезпечило отримання повного вилікування у 97 % хворих, які знаходились під нашим наглядом.

Проведений аналіз біохімічних показників крові спостережуваних хворих на оніхомікоз до і після проведеного лікування свідчив про те, що Нейлексперт не дає негативної дії на функціональні показники печінки (АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін і сечовина) і азотовидільну функцію нирок.

Аналіз отриманих результатів лікування хворих на оніхомікоз дозволив відзначити хороше перенесення застосованих методів лікування і високу етіологічну ефективність терапії, що проводилася.

На підставі проведеного клінічного спостереження за ефективністю лікування хворих на оніхомікоз і переносимість запропонованої терапевтичної методики, можна зробити наступні

Висновки

1. Результати даного дослідження показують, що Нейлексперт має виражений антимікотичний ефект, що дає можливість його широкого застосування в комплексній терапії (з системними засобами) або монотерапії хворих на оніхомікоз.

2. Нейлексперт може застосовуватися в якості монотерапії в лікуванні хворих з поверхневими формами оніхомікозу.

3. У лікуванні хворих на оніхомікоз з піднігтьовим гіперкератозом та ураженням багатьох нігтьових пластинок Нейлексперт можливо застосовувати в комплексній терапії з системними

антимікотиками.

4. Нейлексперт є засобом вибору для лікування хворих на будь-яку форму оніхомікозу при наявності протипоказань до системної антимікотичної терапії.

5. Враховуючи можливість формування непроникної плівки, яка захищає нігтьові пластинки і шкіру від попадання грибів та мікроорганізмів, можлива рекомендація до застосування Нейлексперту як засобу профілактики оніхомікозу у людей з груп ризику на ураження мітотичною інфекцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко С. Ю. Онихомикозы: эпидемиология, лечение, профилактика // Проблемы медицины. - 1999. - № 1-2. - С. 22-24.
2. Глухенький Б. Т., Заруцькая Н. П., Волосяк И. В. Дерматофиты – основные возбудители онихомикозов // Проблемы медицины. - 1999. - № 5. - С. 44-45.
3. Дюдюк А. Д., Захаров С. В., Горбунцов В. В. Методи дослідження в дерматології: Навч. посібник. – Дніпропетровськ, 2009. - 135 с.
4. Липницький Ф. В., Антонов В. А. Современная таксономия возбудителей особо опасных микозов // Проблемы мед. микологии. - 2005. - Т. 7, № 4. - С. 21-23.
5. Рукавишников В. М. Современные проблемы микозов стоп. – М., 1989. – 82 с.
6. Руденко А. В., Коваль Э. З., Рыжко П. П., Заплавская Е. А. Онихомикозы: диагностика, этиология, эпидемиология, лечение. – К., 2007. - 284 с.
7. Сергеев Ю. В., Шнигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. - М.: Медицина для всех, 2003. - 200 с.
8. Сергеев А. Ю. Эволюция антимикотиков и революции в терапии микозов // Успехи медицинской микологии. - Т. 1. - М., 2002. – С. 111–112.
9. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 1998. - 126 с.
10. Scher R. K. Onychomycosis: therapeutic update // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 40, No 6. – Pt. 2. – P. 21-26.
11. Kolattukudy P. E. et al. Evidence from possible involvement of an elastolytic serine protease in aspergillosis // Infect. Immun. - 1993. – Vol. 61. – P. 2357-2368.
12. Hoog G. S., Guarro J., Gene J., Figueras M. J. Atlas of clinical fungi. - 2nd ed. – Am. Soc. for Microbiology, 2000 - 1126 p.
13. Gupta A. K., Scher P. K. Oral antifungal agents from onychomycosis // Lancet. - 1998. - No 351. - P. 541-542.