

Функціональний стан гепатобіліарної системи у хворих на оніхомікоз при системному застосуванні антимікотиків

Дюдюк А. Д., Поліон Н. М., Салей О. А.,
Кравченко М. А., Лубковський В. А., Баюта В. В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
КЗ «Обласний шкірно-венеричний диспансер», Дніпро
КЗ «Новомосковська ЦРЛ ДОР»

Мета роботи – вивчити вплив системних антимікотиків на функцію гепатобіліарної системи хворих на оніхомікоз. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебувало 70 хворих на оніхомікоз; їх первинне обстеження проводили відповідно до запровадженого в Україні протоколу обстеження хворих на різні дерматози; обстеження носило комплексний характер і включало вивчення особливостей гепатобіліарної системи. **Результати обстеження та їх обговорення.** Обстеження хворих на оніхомікоз порівняльної групи, які отримували тільки етіотропний препарат, показало підвищення прямого білірубину на 1 мкмоль/л, АлАТ і АсАТ – майже у два рази. Рівень креатиніну та лужної фосфатази був на рівні вищих нормальних показників. Підвищення у плазмі крові рівня амінотрансфераз можна розглядати, як ознаки біохімічного цитолітичного синдрому і прояв токсичного впливу системних антимікотиків. На підтвердження цього припущення про гепатотоксичний вплив системних антимікотиків вказують показники активності ферментів АлАТ та АсАТ. Рівень активності указаних ферментів у хворих на оніхомікоз основної групи, які додатково отримували гепатопротектор, відповідав референтним значенням. **Висновки.** Більшість системних антимікотиків, що застосовуються при лікуванні хворих на оніхомікоз, мають певну гепатотоксичну властивість, яка залежить від дози та тривалості призначення лікарського засобу. Тому ми вважаємо доцільним до комплексного лікування хворих на дерматомікоз включати гепатопротектори для профілактики токсичного впливу системних антимікотиків.

Ключові слова: дерматомікози, медикаментозне пошкодження, печінка, антимікотики

Санація грибкової інфекції у хворих на мікоз шкіри та оніхомікоз залишається актуальною проблемою сучасної клінічної практики лікарів України. Різні епідеміологічні дослідження виявляють наявність грибкового ураження нігтьових пластинок у 30 % дорослого населення старше 40 років. Оніхомікози у структурі дерматологічної патології складають 24 %. Поширеність оніхомікозу у віковій групі понад 70 років становить близько 50-60 % і збільшується з віком людини. Висока захворюваність на оніхомікоз серед літньої категорії хворих пов'язана, перш за все, з більшою можливістю інфікування, тривалістю і субклінічним характером проявів мікозу, що знижує мотивацію звернення до лікаря дерматолога, а також з певними віковими змінами фізіологічних властивостей шкіри та її придатків. Клінічні прояви оніхомікозу у цій категорії хворих характеризуються множинним ураженням нігтьових пластинок і вираженими патологічними змінами їх будови і функції. Дистрофічні і потовщені нігтьові пластинки завдають хворим виражені функціональні і естетичні незручності та є причиною больових відчуттів, а також ускладнюють догляд за нігтьовими пластинками. Усе це змушує пацієнтів звертатися за медичною допомогою з приводу ураження нігтьових пластинок [4, 10].

Більше 20 видів дерматоміцетів викликають ураження нігтьових пластинок, але найбільш часто зустрічаються:

- *Trichophyton rubrum*;
- *Trichophyton mentagrophytes*;
- *Epidermophyton floccozum*.

Ефективна санація грибкової інфекції у хворих на оніхомікоз є дуже складним завданням для практичних лікарів. Підхід до лікування хворих на оніхомікоз має бути індивідуальним, комплексним і повинен включати в себе як етіотропні лікарські засоби, так і засоби корекції фонових станів. Вибір конкретних антифунгальних препаратів та їх застосування треба проводити з урахуванням:

- загального стану хворого;
- тяжкості захворювання;
- ступеня залучення до патологічного процесу нігтьових пластинок і швидкості їх зростання;
- віку, статі та супутньої патології хворого.

За останні 10 років підходи до лікування хворих на грибкові захворювання нігтьових пластинок повністю змінилися. Це перш за все пов'язано з появою в арсеналі лікарів нових, високоефективних системних антимікотиків і розробкою методів лікування хворих на оніхомікоз. Механізм фунгістатичної дії системних антимікотиків пов'язаний з пригніченням синтезу

ергостеролу, який є важливим компонентом клітинної стінки гриба. Системні антимікотики діють на активність ферменту – 14 α -деметилаза. Синтез і активність ферменту пов'язані з системою цитохрому P450. У результаті дії системних антимікотиків відбувається порушення структури мембрани грибкової клітини, і гриб втрачає здатність до росту та розмноження. Системні антимікотики більш вибірково діють на цитохроми грибів і менше впливають на систему цитохрому P450 людини. Але системні протигрибкові препарати, які тривало призначаються при лікуванні хворих на мікоз стоп та оніхомікоз, впливають на функціональний стан гепатобіліарної системи і можуть призвести до медикаментозного ураження печінки [4, 6, 9].

Можна виділити дві основні патогенетичні форми уражень печінки при дії екзогенних факторів: токсичні та ідіосинкратичні ураження печінки.

В організмі хворого екзогенні токсичні речовини при біотрансформації частково втрачають свою токсичність, або в процесі біотрансформації нетоксичних речовин виникають проміжні або кінцеві метаболіти, які мають гепатотоксичні властивості. При токсичних ураженнях печінки, токсичні речовини можуть безпосередньо впливати на структуру гепатоцитів або чинити опосередкований вплив на метаболічні реакції. Такий тип впливу токсичних речовин на гепатобіліарну систему є дозо-залежним, а також визначається часом прийому препарату. Токсична речовина викликає ураження гепатоцитів, що супроводжується клінічними проявами невираженого запалення. Період від прийому токсичної речовини до клінічних проявів токсичного впливу – короткий і становить кілька днів. До облігатних гепатотоксичних препаратів відносять [1, 11, 13]:

- антидепресанти;
- седативні засоби;
- анаболічні стероїди;
- контрацептиви;
- антибіотики;
- антимікотики;
- протитуберкульозні препарати;
- цитостатики;
- саліцилати.

Ідіосинкратичні ураження печінки обумовлені імунними порушеннями, що розвиваються, коли певна речовина або її метаболіти формують стійкі сполуки з білками, які починають виступати у ролі антигену. Також цей тип ураження печінки може бути викликаний розвитком ненормальної метаболічної реакції з формуванням патологічних транспортних білків і органел. Ідіосинкратичний тип ураження непередбачуваний. До препаратів, що викликають ідіосинкразію, відносять:

- нестероїдні протизапальні препарати;
- протидіабетичні засоби;
- діуретики;

- тиреостатичні препарати;
- антипаразитарні засоби;
- деякі антибіотики.

Традиційно вважалося, що такий тип пошкодження не залежить від дози речовини і її метаболітів, є непередбачуваним і виявляється більш вираженою запальною реакцією печінкової тканини. Латентний період між прийомом ліків і появою ідіосинкразії може коливатися від декількох днів до декількох місяців [12].

Виділяють генетичні і негенетичні фактори ризику розвитку лікарської ідіосинкразії; до негенетичних чинників відносять:

- стать, вік;
- дозу препарату;
- лікарський метаболізм;
- лікарську взаємодію;
- алкоголь;
- супутні захворювання.

Показано, що у літніх людей знижується кліренс лікарських речовин за рахунок фізіологічного зменшення печінкової паренхіми, печінкового кровотоку і псевдокапіляризації, а також зменшення активності мікросомально-монооксидазної системи при незначній зміні кон'югації препаратів. Це сприяє:

- збільшенню тривалості дії циркулюючих ліків і зміни їх розподілу, кумуляції;
- збільшенню побічних реакцій, –
- що підвищує ризик передозування ряду препаратів. Встановлено, що у пацієнтів похилого віку стартові дози ліків, що метаболізуються у печінці, повинні бути на 30-35 % менші, ніж у пацієнтів середнього віку [2, 3].

Біотрансформація ксенобіотиків, до яких відносять більшість антифунгальних препаратів, також проходить у два етапи:

- на першому етапі відбувається окислення ксенобіотиків при участі групи цитохромів P450, що призводить до утворення активних метаболітів (так званих вільних радикалів), які, у свою чергу, ушкоджують структуру печінки;
- на другому етапі спостерігається кон'югація цих метаболітів до глутатіону сульфату або глюкуроніду з формуванням нетоксичних сполук і подальшої екскрецією їх з жовчю.

Азолові антимікотики:

- кетоконазол;
- флуконазол;
- ітраконазол;
- вориконазол;
- албаконазол та ін., –

мають потенційне володіння гепатотоксичними властивостями.

Так, при застосуванні флуконазолу спостерігали:

- випадки гепатотоксичності (включаючи поодинокі випадки з летальним результатом);
- підвищення рівня лужної фосфатази, білірубіну, сироваткових амінотрансфераз (АЛТ і АСТ);

- порушення функції печінки:

- 1) гепатит;
- 2) гепатоцелюлярний некроз;
- 3) жовтяниця.

Застосування ітраконазолу може викликати транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів у плазмі крові, гепатит, а в дуже рідкісних випадках – розвиток важкого токсичного ураження печінки (так звану гостру печінкову недостатність з летальним наслідком). Багато дослідників описувало розвиток холестазу, жовтяниці, медикаментозного гепатиту у хворих, які системно приймали тербінафін [4, 10, 11].

Клінічні картини ураження печінки, які викликані прийомом ліків, різноманітні і визначається типом ураження печінки. Ураження печінки може стабілізуватися або регресувати при припиненні прийому гепатотоксичних препаратів, що покращує її функціональний стан, але еволюція гістологічних змін у печінці відбувається значно повільніше. Продовження прийому ліків може призводити до прогресування процесу і формування хронічного гепатиту з переходом у цироз печінки, формуючи печінкову недостатність [2, 7, 8].

Для виявлення та оцінки побічних ефектів при системному застосуванні антифунгальних препаратів необхідно розрізняти:

- власну гепатотоксичність;
- диспепсичні явища, що провокуються антифунгальними препаратами (біль в животі, нудота, функціональний розлад з боку жовчовідних шляхів та ін.), які не супроводжуються розвитком гепатоцелюлярних або холестатичних пошкоджень печінки;
- «Мюнхаузні» розлади у пацієнтів, які не супроводжуються лабораторними, інструментальними і іншими об'єктивними клінічними проявами.

Клінічна картина медикаментозних уражень печінки найбільш часто характеризується:

- слабкістю;
- жовтяницею;
- дискомфортом і болями у правому підребер'ї;
- шкірним свербінням.

Лабораторна діагностика медикаментозного пошкодження печінки заснована [2, 7, 8, 11]:

- на біохімічних дослідженнях крові (рівня АСТ, АЛТ, білірубину, γ -ГТП, лужної фосфатази);
- на даних ультразвукового дослідження, комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії печінки;
- у деяких випадках – на даних еластографії і морфологічних дослідженнях біоптатів печінки.

Одночасне призначення декількох лікарських препаратів може підвищувати ризик гепатотоксичності кожного із застосованих лікарських засобів. Подібне становище виникає при застосуванні антимікотиків разом з [2, 3]:

- німесулідом, ацетилсаліциловою кислотою та іншими нестероїдними протизапальними засобами;

- гепарином;
- статинами;
- антибіотиками (фторхіноліни та макроліди);
- метотрексатом;
- контрацептивами, які містять естроген;
- анаболічними стероїдами;
- антиаритмічними засобами.

Мета роботи – вивчити вплив системних антимікотиків на функцію гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 70 хворих на оніхомікоз. Первинне обстеження хворих на оніхомікоз, які були під нашим спостереженням, проводили відповідно до запровадженої в Україні програми обстеження хворих на різні дерматози. Обстеження хворих на оніхомікоз носило комплексний характер і складалося з вивчення особливостей ураження нігтьових пластинок та шкіри.

Обсяг первинного обстеження хворих на оніхомікоз включав:

- вимір росту, маси тіла;
- вимір тиску на обох верхніх кінцівках і частоти серцевих скорочень;
- електрокардіографію;
- рентгенографію;
- ультразвукову ехографію внутрішніх органів;
- загально-клінічні аналізи;
- серологічні реакції на сифіліс.

Усі хворі на оніхомікоз, які були під нашим спостереженням, консультовані терапевтом, ревматологом, ендокринологом, травматологом, невропатологом та другими фахівцями за потребами.

При обстеженні хворих на оніхомікоз враховували характер ураження нігтьових пластинок; при цьому ретельно звертали увагу на:

- колір, прозорість, товщину нігтьових пластинок;
- характер їх поверхні, міцність і цілісність:
 - 1) довжина, форма вільного краю;
 - 2) наявність тріщин;
 - 3) зв'язок з оточуючими структурами та залучення їх до патологічного процесу.

Комплекс досліджень включав:

- детальний збір анамнестичних даних;
- клінічний огляд;
- лабораторні дослідження, що включали загальний аналіз крові, біохімічні показники крові:
 - 1) рівень загального білірубину крові та його фракції;
 - 2) активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ);
 - 3) лужна фосфатаза;
- ультразвукове дослідження;
- мікроскопічне і культуральне мікологічне дослідження патологічного матеріалу на наявність грибів, які є збудниками оніхомікозу, та їх різноманітність.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність ураження нігтьових пластинок мікотичною інфекцією;

- письмова інформована згода пацієнта (форма № 003-6/0, затверджена наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012), що схвалене комітетом з питань біоетики при Президії НАН України.

Критерій виключення пацієнтів з дослідження – наявність соматичної патології, яка знаходиться у стадії загострення.

Усі хворі на оніхомікоз, які були під нашим спостереженням, були розподілені на дві клінічні групи:

- основна група, хворим з якої паралельно з призначенням системних антимікотиків (тербінафін) призначали гепатопротектори (Гепарсил);
- порівняльна група, хворі з якої отримувала лише системні антимікотики.

Системні антимікотики і гепатопротектор призначали за загально прийнятими методиками.

Результати обстеження та їх обговорення. Розподіл хворих на оніхомікоз за віком, соціальним станом та родом занять було проведено у відповідності з типовим для демографічних показників населення досліджуваного регіону.

Хворі на оніхомікоз, які були під нашим спостереженням, розподілилися таким чином:

- за віком:

- 1) у віці до 40 років – 15 %;
- 2) 41-50 років – 22 %;
- 3) 51-60 років – 37 %;
- 4) 61 рік і старше – 26 %, –

тобто 63 % хворих на оніхомікоз під час спостереження були старше 51 року;

- за сімейним статусом:

- 1) знаходилися у шлюбі 58 (82,8 %) хворих;
- 2) не були у шлюбі 4 (5,8 %);
- 3) були розлучені 8 (11,4 %);

- за соціальним станом:

- 1) пенсіонери – 39 (56 %);
- 2) робітники – 20 (28 %);
- 3) службовці – 6 (9 %);
- 4) приватні підприємці – 3 (4 %);
- 5) непрацюючі – 2 (3 %).

Серед хворих на оніхомікоз переважали чоловіки (64 %).

Давність ураження нігтьових пластинок складала від 9 місяців до 23 років.

Хворі, які були під нашим спостереженням, пов'язували виникнення захворювання:

- з подібними ураженнями нігтьових пластинок у близьких родичів – 47 (67,1 %) хворих;
- з відвідуванням басейну і лазні – 15 (21,4 %);
решта хворих не змогла вказати причинно-наслідковий зв'язок виникнення захворювання.

Серед перенесених захворювань найбільш частими були:

- застудні – у 70 (100 %) хворих;
- гнійно-запальні – у 25 (36 %);
- запальні та паразитарні ураження шкіри – у 20 (28 %);
- неврологічні ураження – у 15 (21 %);
- патологія шлунково-кишкової системи – у 14 (20 %) хворих.

Серед супутньої соматичної патології переважували:

- патологія з боку серцево-судинної, ендокринної системи;
- захворювання неврологічного характеру.

Серед легких небажаних реакцій, які не спричинили за собою припинення прийому етіотропного препарату, відзначали:

- тимчасове порушення смаку;
- розвиток почуття дискомфорту в області правого підребер'я;
- розвиток легкої нудоти, –
при збереженні нормального рівня всіх лабораторних показників функції печінки.

Динаміка зміни показників активності ферментів печінки та рівня білірубину, креатиніну і лужної фосфатази у хворих на оніхомікоз основної та порівняльної груп при призначенні системних антимікотиків представлено у табл. 1.

Під час обстеження хворих на оніхомікоз порівняльної групи, які отримували тільки етіотропний препарат, виявлено підвищення:

- прямого білірубину – на 1 мкмоль/л;
- АлАТ і АсАТ – майже у два рази.

Рівень креатиніну та лужної фосфатази був на рівні вищих нормальних показників.

Підвищення у плазмі крові рівня амінотрансфераз можна розглядати, як ознаки біохімічного цитолітичного синдрому, що є ознакою прояви токсичного впливу системних антимікотиків.

Таблиця 1 - Рівень білірубину, креатиніну, лужної фосфатази крові та активність ферментів АлАТ і АсАТ хворих на оніхомікоз

Групи хворих		Показники						
		Білірубін мкмоль/л			АлАТ Од/л	АсАТ Од/л	Креатинін мкмоль/л	Лужна фосфатаза Од/л
		Прямий	Непрямий	Загальний				
Основна	До лікування	3,8±0,1	15,1±0,7	18,9±1,5	28,5±1,8	23,7±1,7	81,3±4,7	95,6±5,4
	Після лікування	4,6±0,4	15,7±0,9	20,3±1,9	32,2±2,1	28,1±2,1	80,5±4,5	100,8±6,8
Порівняльна	До лікування	3,8±0,1	15,1±0,7	18,9±1,5	28,5±1,8	23,7±1,7	81,3±4,7	95,6±5,4
	Після лікування	6,1±0,3	19,4±1,1	25,7±2,1	51,5±2,9	41,7±2,7	79,0±5,1	110,3±7,1

На підтвердження такого припущення про гепатотоксичний вплив системних антимікотиків вказують показники активності ферментів АлАТ та АсАТ. Рівень активності указаних ферментів у хворих на оніхомікоз основної групи, які додатково отримували гепатопротектор, відповідав референтним значенням.

Випадків розвитку гострого медикаментозного гепатиту під час нашого спостереження не встановлено, підвищення рівня амінотрансфераз було асимптомним і виявлялося у процесі спостереження за пацієнтами через 3-4 тижні від початку системного прийому антимікотуку.

У більшості випадків при розвитку медикаментозної токсичності необхідна відміна системного антимікотичного препарату і продовження лікування хворих із застосуванням місцевих лікарських форм антимікотичних засобів.

Тривале регулярне клініко-лабораторне спостереження під час лікування і після нього не виявило ознак медикаментозного ураження печінки у хворих, які були під нашим наглядом.

Профілактика лікарської гепатотоксичності заснована на вимогах до поведінки пацієнта і регулярному дослідженні печінкових показників крові, особливо у пацієнтів з груп ризику. Пацієнти повинні бути поінформовані про потенційний ризик при прийомі препарату і зобов'язані суворо дотримуватися дієти з обмеженням гострої, жирної, смаженої їжі, спецій і не вживати алкогольні напої. При призначенні більшості антифунгальних препаратів доцільно проводити

контроль рівня біохімічних показників функції печінки у крові не рідше 1 разу на 3-4 тижні.

У зв'язку з кумулятивною дією багатьох гепатотоксичних препаратів, а також повільним регресом патологічних морфологічних змін у печінці, особливо актуальним стає використання гепатопротекторів. Гепатопротектори – препарати патогенетичної спрямованості, що:

- перешкоджають впливу екзогенних або ендогенних факторів на печінку;
- підсилюють її функцію;
- сприяють репаративним процесам у гепатоцитах.

Вибір гепатопротектора залежить від функціонального стану печінки, а також провідних клінічних синдромів.

Базуючись на вище сказане, можна аргументовано рекомендувати застосування гепатопротекторів у комплексній терапії хворих на дерматомікоз як засобу для профілактики медикаментозного ураження печінки при системному призначенні антимікотиків.

Висновки

1. Більшість системних антимікотиків, що застосовуються при лікуванні хворих на оніхомікоз, мають певну гепатотоксичну властивість, яка залежить від дози та тривалості призначення лікарського засобу.

2. Доцільно до комплексного лікування хворих на дерматомікози включати гепатопротектори для профілактики токсичного впливу системних антимікотиків, який має певну дозозалежність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств // Руководство по фармаконадзору. – М.: «Книго-центр», 2004. – 199 с.
2. Байкова И. Е., Никитин И. Г. Лекарственное поражение печени // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 4-10.
3. Белоусов Ю. Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 18 (412). – С. 3-7.
4. Донцова Е. В., Новикова Л. А., Бахметьева Т. М. Особенности микозов стоп у больных с метаболическим синдромом // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 69-69.
5. Подымова С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
6. Регистр лекарственных средств России // РЛС Энциклопедия лекарств. – 20 вып. – М.: РЛС-МЕДИА, 2011. – 1518 с.
7. Романцов М. Г., Сологуб Т. В., Горячева Л. Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания. – СПб., 2010. – 64 с.
8. Суханов Д. С., Иванов А. К. Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания. Информационно-методическое письмо. – СПб., 2009. – 50 с.
9. Шевяков М. А. Гепатотоксичность антифунгальных препаратов // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 121-122.
10. Шевяков М. А., Медведева Т. В. Лекарственные поражения печени при лечении дерматомикозов (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 9-12
11. Cardiodepressant effect of itraconazole (Sporanox) // Current problems in pharmacovigilance. – 2001. – Vol. 27. – P. 11.
12. Chalasani N., Björnsson E. Risk Factors for Idiosyncratic // Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – Issue 7. – P. 2246-2259.
13. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. // J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 62. – P. 481-492.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ ПРИ СИСТЕМНОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИМИКОТИКОВ**Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Салей Е. А., Кравченко М. А., Лубковский В. А., Баюта В. В.**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

КЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Днепр

КЗ «Новомосковская ЦРБ ДОР»

Цель работы – изучить влияние системных антимикотиков на функцию гепатобилиарной системы больных онихомикозом. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 70 больных онихомикозом; их первичное обследование проводили в соответствии с введенным в Украине протоколом обследования больных различными дерматозами; обследование носило комплексный характер и включало изучение особенностей гепатобилиарной системы. **Результаты обследования и их обсуждение.** Обследование больных онихомикозом сравнительной группы, получавших только этиотропный препарат, показало повышение прямого билирубина на 1 мкмоль/л, АлАТ и АсАТ – почти в два раза. Уровень креатинина и щелочной фосфатазы был на уровне высших нормальных показателей. Повышение в плазме крови уровня аминотрансфераз можно рассматривать, как признаки биохимического цитолитического синдрома и проявление токсического воздействия системных антимикотиков. На подтверждение такого предположения о гепатотоксическом влиянии системных антимикотиков указывают показатели активности ферментов АлАТ и АсАТ. Уровень активности указанных ферментов у больных онихомикозом основной группы, дополнительно получавших гепатопротектор, отвечал референтным значениям. **Выводы.** Большинство системных антимикотиков, применяемых при лечении больных онихомикозом, обладают определенными гепатотоксическими свойствами, которое зависит от дозы и продолжительности назначения лекарственного средства. Поэтому мы считаем целесообразным в комплексное лечение больных дерматомикозом включать гепатопротекторы для профилактики токсического воздействия системных антимикотиков.

Ключевые слова: дерматомикозы, медикаментозное повреждение, печень, антимикотики

FUNCTIONAL STATE OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING ONYCHOMYCOSIS UNDER SYSTEMIC USE OF ANTIFUNGALS**Dyudyun A. D., Polion N. M., Salei O. A., Kravchenko M. A., Lubkovsky V. A., Bayuta V. V.**

"Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine" SE

"Regional Skin and Venereal Diseases Dispensary" MI, Dnipro

"Novomoskovsk CRH DOR" MI

The aim of work was studying the effect of systemic antifungals on the function of the hepatobiliary system of patients with onychomycosis. **Materials and methods.** We examined 70 patients suffering onychomycosis; the primary survey of them was conducted according to the protocol of examination of patients with various dermatoses; the examination was comprehensive and included the study of the hepatobiliary system. **The checkup results and discussion.** The examination of the patients of the comparative group receiving antifungals only revealed increasing the levels of direct bilirubin at 1 mol/l, of ALT and AST – nearly twice. The levels of creatinine and alkaline phosphatase were within the normal range. Increase of the aminotransferases level in blood plasma could be regarded as a sign of the biochemical cytolytic syndrome manifestation and toxic effects of systemic antifungals. The ALT and AST activity indices verified our supposition on the hepatotoxic effect of systemic antifungals. The level of activity of these enzymes in the patients with onychomycosis of the main group receiving hepatoprotective drug extra had the reference values. **Conclusions.** Most systemic antimycotics used in the treatment of onychomycosis are hepatotoxic. Their hepatotoxicity depends on the dose and the duration of the drug use. Therefore, it is reasonable to include hepatoprotectors in the complex treatment of patients with onychomycosis for the prevention of toxic effects of systemic antifungals.

Keywords: onychomycosis, drug injury, hepatobiliary system, antifungal drugs.

Дюдюн Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Полион Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Салей Елена Анатолиевна – ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Кравченко Марина Анатольевна – врач-дерматовенеролог КЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Днепр.

Лубковский Вячеслав Анатолиевич – врач-дерматовенеролог КЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Днепр.

Баюта Виталий Вячеславович – врач-дерматовенеролог КЗ «Новомосковская ЦРБ ДОР».

andd@ua.fm