

Комплексне лікування хворих на оніхомікоз із поетапним та диференційованим застосуванням антимікотиків і препаратів патогенетичної спрямованості

Салей О. А., Дюдюн А. Д.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета: підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікоз шляхом розробки методики комплексної терапії та показань щодо її застосування з поетапним диференційованим призначенням антимікотиків, оніхолітиків та препаратів, що впливають на швидкість росту і становище нігтьових пластинок та поліпшують стан мікроциркуляторного русла. **Матеріали і методи.** Обстежено та проліковано 70 хворих на оніхомікоз і обстежено 30 умовно здорових осіб. Досліджено комплексно у динаміці: загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження. **Результати та їх обговорення.** Розроблений комплексний диференційований метод лікування хворих на оніхомікоз дозволив отримати високу терапевтичну ефективність і зменшення рецидивів з нормалізацією показників ПОЛ, імунного статусу, стану мікроциркуляторного русла та підвищенням швидкості росту нігтьових пластинок. **Висновок.** Запропонована терапія дала можливість у хворих на оніхомікоз відмовитись від призначення системних антимікотиків або скоротити їх призначення при ураженні нігтьових пластинок стоп і кистей, відповідно, на $23,0 \pm 2,2$ і $16,0 \pm 1,6$ днів. Завдяки виключенню з комплексного лікування хворих на оніхомікоз системних антимікотиків або зменшенню періоду прийому їх отримано можливість зменшити або уникнути їх дії на гепатобіліарну систему, а також зменшити фінансове навантаження на пацієнтів.

Ключові слова: антиоксидантна система, діагностика, ефективність, імунітет, лікування, мікроциркуляція, оніхомікоз, перекисне окислення ліпідів.

Актуальність підвищення ефективності лікування оніхомікозу виявляється трьома основними напрямками:

По-перше, це соціальна значимість, що обумовлена значною розповсюдженістю мікозів стоп і зокрема оніхомікозу, яка за останні десять років збільшилась майже у 2,5 разу. Оніхомікоз, поряд з мікозами стоп, відносять до найбільш частой грибової патології людини, що формує основні працевтрати у групі хворих з мікотичними ураженнями [1, 4, 5, 8, 12].

По-друге, це суттєве збільшення чинників, які сприяють виникненню та формуванню клінічних проявів мікотичної інфекції, та покращення якості діагностики. Оніхомікоз і мікоз стоп необхідно розглядати як серйозну інфекцію, яка призводить до порушення цілісності шкірних покривів, високої сенсibiliзації пацієнтів та створення умов для можливого виникнення екземи, піодермії, бешихи, тромбофлебиту, токсидермії, капіляритів та інших патологічних станів. Тому рання діагностика та своєчасна адекватна терапія хворих на оніхомікоз залишається актуальною проблемою для лікарів дерматовенерологів [6, 7, 11, 14, 17].

Висока захворюваність на оніхомікоз пов'язана з певними віковими змінами фізіологічних властивостей шкіри та її придатків, порушенням мікроциркуляції у дистальних відділах кінцівок [13, 15, 16].

На роль імунної системи в патогенезі мікотичної інфекції вказують ряд авторів, які встановили зменшення кількості $CD3+$ -лімфоцитів (T -загальних) і їх субпопуляцій $CD8+$ (T -супресорів) і $CD4+$ (T -хелперів), а також імунорегуляторного індексу та абсолютної і відносної кількості лімфоцитів. Порушення з боку неспецифічних факторів захисту проявляються насамперед з боку функціональної спроможності нейтрофільних лейкоцитів, основною функцією яких є фагоцитоз і секреція речовин, що забезпечують бактерицидні реакції, що тісно пов'язані з антиоксидантною системою. Імунологічні порушення мають кореляційну залежність від тривалості патологічного стану та клінічної форми мікозів стоп [2, 3, 9, 10, 16].

По-третє, одним із важливих аспектів є ефективність і безпечність лікування хворих на оніхомікоз. Нині, головним чином при лікуванні хворих на оніхомікоз, застосовуються системні антимікотики. Проте незважаючи на їх високу ефективність, проведення системної терапії не завжди можливе у повному обсязі. Найчастіше це зумовлено різним ступенем токсичної дії антимікотиків, виникненням побічних впливів та наявністю протипоказань для призначення системних антимікотиків. Важливим чинником у призначенні системних антимікотиків є висока ціна ліків, яка не завжди доступна для більшості хворих [1, 11 – 13, 15].

Незважаючи на різноманіття існуючих методик терапії хворих на оніхомікоз із використанням місцевої та загальної терапії, питання ефективності та безпечності лікування таких хворих залишається актуальним як в Україні, так і за кордоном. Однією з проблем, що перешкоджають підвищенню ефективності та безпечності лікування хворих на оніхомікоз, є недостатньо удосконалені і розроблені методики комплексного, патогенетично обґрунтованого лікування, які повинні бути спрямовані на високу терапевтичну ефективність, скорочення термінів прийому системних антимікотиків з метою усунення їх побічної дії.

Таким чином, на сучасному етапі розвитку дерматовенерології нагальною необхідністю є вивчення епідеміології оніхомікозу, удосконалення та розробка нових, більш ефективних методів лікування хворих на оніхомікоз з урахуванням клінічних проявів захворювання, віку, стану внутрішніх органів та фінансових можливостей пацієнтів.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікоз шляхом розробки методики комплексної терапії та показань щодо її застосування з поетапним диференційованим призначенням антимікотиків, оніхолітиків та препаратів, що впливають на швидкість росту і становище нігтьових пластинок та поліпшують стан мікроциркуляторного русла.

Для досягнення поставленої мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити клінічні особливості та епідеміологію оніхомікозу.

2. Визначити і провести аналіз видового складу збудників оніхомікозу та розробити пропис лікарської форми для топічного застосування з урахуванням антимікотичної активності.

3. Визначити особливості імунного статусу у хворих на оніхомікоз.

4. Вивчити стан ПОЛ та антиоксидантного захисту у хворих на оніхомікоз.

5. Дослідити стан периферичної мікроциркуляції та вплив біотину і ксантинолу нікотинату на його динаміку, а також на швидкість росту і стан нігтьових пластинок у хворих на оніхомікоз.

6. Визначити можливий вплив системних антимікотиків на функціональний стан ниркової і гепатобіліарної систем та необхідність корекції цього стану.

7. Розробити комплексний метод лікування хворих на оніхомікоз із урахуванням ПОЛ, стану мікроциркуляції та гепатобіліарної системи, імунного статусу та дати клініко-лабораторну оцінку результатів лікування.

Матеріали та методи дослідження. Виконання роботи ґрунтується на результатах досліджень і спостережень за 70 хворими на грибкові

ураження нігтьових пластинок, що перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні на клінічній базі Кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Лабораторні та інструментальні методи першого етапу дослідження охоплювали:

- мікробіологічні методи, які передбачали мікроскопічне і культуральне дослідження патологічного матеріалу;

- комплекс загальноприйнятих стандартних уніфікованих імунологічних тестів, передбачених наказом МОЗ України № 422 від 19.11.02 «Про розвиток клінічної імунології в Україні», з визначенням:

1) загальної та відносної кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули;

2) фенотипу лімфоцитів за диференціюючими антигенами (*CD*-рецепторами);

3) концентрації основних класів імуноглобулінів;

4) вмісту імунних комплексів;

- комплекс біохімічних методів дослідження із встановленням:

1) рівня лужної фосфатази, білірубину, креатиніну, сироваткових амінотрансфераз (АЛТ і АСТ);

2) концентрації малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК);

3) активності каталази, глутатіонпероксидази (ГТП) і супероксиддисмутази (СОД);

- визначення інтенсивності росту нігтьових пластинок;

- біомікроскопію судин бульбарної кон'юнктиви.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах ліцензійних програм *EXCEL-2003*[®] і *STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA)*. Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали з використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Для розрахунку параметричних критеріїв визначали:

- середнє арифметичне варіаційного ряду (M);

- середню помилку середнього арифметичного (m).

Визначення достовірності відмінностей між двома вибірками проводили з використанням критерію Стьюдента (t). На підставі величини t і кількості ступенів свободи ($n_1 + n_2 - 2$) за таблицею критерію Стьюдента знаходили достовірність відмінностей двох вибірок (p); відмінності вважали достовірними, якщо імовірність випадкової різниці не перевищувала 0,05 ($p < 0,05$). Розрахунок непараметричних критеріїв статистики здійснювали для оцінки відмінностей у середніх тенденціях і незалежних вибірках, визначаючи критерій Вілксона-Манна-Уїтні (критерій U).

Результати досліджень та їх обговорення.

Для виконання поставлених завдань і досягнення мети роботи обстежено та проліковано 70 хворих на оніхомікоз і обстежено 30 умовно здорових осіб. Критерій залучення пацієнтів до дослідження – наявність ураження нігтьових пластинок мікотичною інфекцією. Пацієнтів не залучали до дослідження за критерієм – наявність соматичної патології у стадії загострення.

Усі хворі на оніхомікоз були розподілені на дві аналогічні групи по 35 осіб.

За віком обстежені хворі на оніхомікоз розподілилися таким чином:

- у віці до 40 років було 15,5 % хворих;
- віком 41-50 років – 21,6 %;
- віком 51-60 років – 37,2%;
- мали понад 61 рік 25,7 %;

отже більше ніж 62 % обстежених хворих були старшими за 51 рік.

Серед хворих на оніхомікоз кількісно переважали чоловіки (64,3 %).

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

Сімейний статус обстежених хворих:

- перебували у шлюбі 58 (82,9 %) хворих;
- не були у шлюбі 4 (5,7 %);
- були розлучені 8 (11,4 %).

Виникнення захворювання пов'язували:

- з подібними ураженнями нігтьових пластинок у близьких родичів – 47 (67,1 %) обстежених хворих;

- з відвідуванням басейну і лазні – 15 (21,4 %);

решта хворих не могла вказати причинно-наслідковий зв'язок виникнення захворювання.

За соціальним положенням хворі на оніхомікоз розподілилися таким чином:

- службовці – 6 (8,6 %);
- робітники – 20 (28,6 %);
- приватні підприємці – 3 (4,3 %);
- пенсіонери – 39 (55,7 %);
- безробітні – 2 (2,8 %).

Серед перенесених захворювань найчастішими обстежені хворі називали:

- застудні захворювання – 70 (100 %);
- гнійно-запальні – 25 (35,7 %);
- запальні та паразитарні ураження шкіри – 20 (28,6 %);
- неврологічні ураження – 15 (21,4 %);
- патологію шлунково-кишкової системи – 14 (20,0 %).

Серед супутньої соматичної патології у хворих на оніхомікоз превальювали:

- патологія серцево-судинної системи;
- патологія ендокринної системи;
- захворювання неврологічного характеру.

У хворих на оніхомікоз відзначали ураження:

- однієї або двох нігтьових пластинок – у 15 хворих;

- трьох або чотирьох – у 26;

- п'ять і більше – у 29 хворих.

Обсяг ураження нігтьової пластинки розподілився таким чином:

- обсяг від 1 до 50 % фіксували у 12 (17,1 %) хворих;
- обсяг 50 % – у 14 (20 %);
- обсяг від 50 до 80 % – у 34 (48,6 %);
- тотальне ураження – у 10 (14,3 %).

Форма ураження на оніхомікоз нігтьових пластинок мала:

- дистально-латеральний характер – у 53 (75,7 %) хворих;
- поверхнево білий – у 7 (10 %);
- тотально-дистрофічний характер – у 10 (14,3 %).

Тривалість ураження нігтьових пластинок мала гендерну залежність; захворювання тривало:

- у жінок:

- 1) від 1 місяця до 5 років – у 15 (60 %) хворих;
- 2) упродовж 6-10 років – у 8 (32 %);
- 3) понад 10 років – у двох (8 %) хворих;

- у чоловіків:

- 1) від 1 місяця до 5 років – у 22 (48,9 %) хворих;
- 2) упродовж 6-10 років – у 18 (40,0 %);
- 3) понад 10 років – у п'яти (11,1 %) хворих.

Таким чином, у більш ніж половини хворих на оніхомікоз мікотичне ураження нігтьових пластинок тривало до 5 років. Тривалість захворювання більше 10 років було у 20 % хворих.

У 39 (55,7 %) чоловіків і у 21 (30 %) жінок, хворих на оніхомікоз, був виділений *T. rubrum*. З інших дерматомицетів, виділених у хворих, був *T. mentagrophytes var. interdigitale* – ідентифіковано у 6 (8,6 %) чоловіків і чотирьох (5,7 %) жінок. Серед плісенних грибів, що виділені з уражених нігтьових пластинок, визначаємо *Scopulariopsis brevicaulis*.

У хворих на оніхомікоз старших вікових груп у всіх відділах мікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви виявлено порушення мікрогемодинаміки у формі:

- підсилення нерівномірності калібру та звивистості судин, особливо вену;
- меандричної звивистості;
- наявності мікроаневризми і венулярних саккуляцій;
- утворення судинних клубочків;
- спазму артеріол і дилатації венул зі зниженням артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1 : 4 – 1 : 6 та менше.

У хворих молодшої вікової групи порушення мікроциркуляторного русла мало менш виражений характер.

Вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих на оніхомікоз, а саме рівень МДА був вищим на 21 % у порівнянні з показниками здоро-

вих осіб. Подібні зміни були виявлені також і в рівні ДК сироватки крові хворих на оніхомікоз, який перевищував значення у здорових осіб на 49,1 %. Таким чином, показники рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ сироватки крові свідчать про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окислення.

На фоні інтенсифікації перекисних процесів у хворих на оніхомікоз виявлено зміни у системі антиоксидантного захисту. Проведенні дослідження дозволили встановити у хворих на оніхомікоз зниження (у порівнянні з показниками контрольної групи) активності:

- СОД – на 8,1 %;
- ГТП – на 28,9 %;
- каталази – на 13,9 %.

У хворих на оніхомікоз встановлено значне навантаження на функціонування оксидантно-антиоксидантної системи, що супроводжується посиленням окисного метаболізму, активацією процесів ПОЛ, здатних перебороти бар'єр антиоксидантного захисту. Порушення оксидантно-антиоксидантної рівноваги на користь оксидантів за умов досліджуваної патології дає підстави говорити про розвиток в організмі хворих на оніхомікоз аномалії окисно-відновлювальних біоенергетичних процесів, метаболізму основних енергетичних і пластичних матеріалів, які за відповідних умов призводять до дисгомеостатичного стану, що потребує адекватної корекції.

Аналіз результатів імунологічного дослідження дозволив встановити незначну лейкопенію і лімфопенію, хоча їх показники не мали достовірного значення. Серед показників імунної системи у хворих на оніхомікоз ми виявили у більшій частині хворих вірогідне ($p < 0,05$) зменшення вмісту *T*-лімфоцитів за рахунок *T*-супресорів, а саме:

- абсолютних показників – на 0,23;
- відносних показників – на 13,3, –

у поєднанні з зростанням кількості активованих субпопуляцій лімфоцитів. Низький рівень *T*-супресорів вказує на потенційну важливість їх у підтримці толерантності до мікотичних антигенів у хворих на оніхомікоз.

Достовірне підвищення рівня *B*-лімфоцитів, а саме:

- абсолютних показників – на 6,6 %;
- відносних показників – на 6,5 %, –

у порівнянні з клінічно здоровими особами, та недостовірне зниження *NK*-клітин у хворих на оніхомікоз, безумовно, є наслідком тривалої стимуляції та активації імунної системи мікотичними антигенами, що поєднується з підвищенням рівня як активованих субпопуляцій *T*-лімфоцитів з раннім маркером активації *CD25+*, так і пізнім маркером активації *HLA-DR+*. У сироватці крові хворих на оніхомікоз не були виявлені вірогідні зміни

концентрації основних класів імуноглобулінів; їх рівень мав тільки тенденцію до підвищення у порівнянні з показниками клінічно здорових осіб ($p > 0,1$). Базуючись на консультативних висновках імунолога щодо результатів імунологічного обстеження хворих на оніхомікоз, було прийнято рішення не вводити до комплексного лікування пацієнтів імунокорегуючих лікарських засобів.

Призначення системного антимікотичного базувалося на результатах мікотичного обстеження хворих на оніхомікоз і активності тербінафіну.

Хворі на оніхомікоз у порівняльній групі отримували загальноприйняте лікування.

Хворим на оніхомікоз із основної групи призначали:

- для корекції порушень мікрогемодинаміки – ксантинолу нікотинат;

- у ролі антиоксиданту – Аевіт;

- для покращення трофіки і швидкості росту нігтьових пластинок додатково призначали біотин.

Для зменшення терміну прийому системних препаратів хворим на оніхомікоз при ураженні більш ніж трьох нігтьових пластинок або ураженні кожної нігтьової пластинки більш ніж на 50 % за 4 тижні до призначення системних мікостатичних препаратів призначали перорально:

- ксантинолу нікотинат – по 150 мг 3 рази на добу;

- біотин – по 5 мг 1 раз на добу;

- гепарсил – по 70 мг 3 рази на добу.

Для хворих на оніхомікоз основної групи при ураженні до трьох нігтьових пластинок і ураженні кожної нігтьової пластинки менш ніж на 50 % запропоноване лікування без використання системних мікотичних препаратів; цим хворим призначали перорально:

- ксантинолу нікотинат – по 150 мг 3 рази на добу;

- біотин – по 5 мг 1 раз на добу;

- гепарсил – по 70 мг 3 рази на добу, –

а також впродовж усього терміну лікування на уражені нігтьові пластинки наносили пасту з мекетизолом, хінозолом і кератинолітиками.

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

- загального білірубину – на 10,3 мкмол/л;

- АлАТ і АсАТ – майже вдвічі.

Рівень креатиніну та лужної фосфатази був на рівні вищих нормальних показників. Підвищення у плазмі крові рівня амінотрансфераз потрібно розглядати як ознаки біохімічного цитолітичного синдрому, що є проявом токсичного впливу системних антимікотиків. На підтвердження нашого припущення про вплив системних антимікотиків на стан гепатобіліарної системи вказують показники активності ферментів АлАТ та АсАТ. Рівень активності названих фер-

ментів у хворих на оніхомікоз основної групи, які додатково отримували гепатопротектор, відповідав референтним значенням.

Динаміка стану мікроциркуляторного у хворих на оніхомікоз залежала від обраного виду терапії.

Загальнокон'юнктивальний індекс після проведення комплексної терапії знизився:

- у хворих основної групи – на 3,82 бала;
- у хворих порівняльної групи – на 0,7 бала.

Це свідчить, що у хворих основної групи після проведеного комплексного лікування показник стану мікроциркуляції поліпшився у 2,7 разу проти хворих порівняльної групи.

Максимальний ріст нігтьових пластинок відзначаємо на 30-й день лікування. Такий ріст нігтьових пластинок у хворих основної групи майже зрівнявся з показниками клінічно здорових людей. Одночасно цей показник у хворих порівняльної групи був майже вдвічі нижчим від показників основної групи. Швидкість росту нігтьових пластинок корелювала з поліпшенням стану мікроциркуляторного руслу.

Проведені нами дослідження показали статистично значиме підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту після проведення комплексного лікування у хворих основної групи у порівнянні з групою хворих, які отримували лише стандартну терапію.

Підвищення ферментів антиоксидантного захисту після проведення комплексного лікування у хворих основної групи було більшим, ніж у хворих порівняльної групи:

- СОД – на 3 %;
- каталази – на 5 %;
- ГТП – на 23,3 %.

Підвищення активності антиоксидантної системи сприяло зниженню рівня продуктів ПОЛ у хворих на оніхомікоз після проведеної терапії. Зокрема у хворих основної групи МДА знизилося на 11,4 %, а ДК – на 2,3 % щодо порівняльної групи.

Комплексне лікування хворих на оніхомікоз сприяло:

- достовірному підвищенню загальної кількості *T*-лімфоцитів:

- 1) в основній групі – на 0,13;
- 2) у порівняльній – на 0,09;

- достовірному зниженню загальної кількості *T*-хелперів:

- 1) в основній групі – на 0,06;
- 2) у порівняльній – на 0,01.

Кількість *CD8*+лімфоцитів у хворих на оніхомікоз до і після лікування не мала достовірних відмінностей від значень контрольної групи як серед пацієнтів основної групи, так і в групі порівняння ($p > 0,1$). Наведені показники *CD4*+ і *CD8*+ призвели до підвищення показни-

ка імунорегуляторного індексу в основній групі на 0,3; у порівняльній групі хворих цей показник залишився без змін

Показники активних субпопуляцій мали позитивну динаміку в обох групах.

Комплексна терапія хворих на оніхомікоз сприяла вірогідному зменшенню вмісту в периферичній крові *B*-клітин:

- в основній групі – на 0,05 %;
- у порівняльній – на 0,01 %.

Установлено достовірне підвищення після проведеної терапії кількості *NK*-клітин:

- в основній групі – на 0,02 %;
- у порівняльній – на 0,01 %.

Кількісний склад активованих *T*- та *B*-лімфоцитів із фенотипом *HLA-DR*+ мав таку ж динаміку і зменшився:

- в основній групі – на 0,02 %;
- у порівняльній – на 0,01 %.

Концентрація імуноглобулінів в обох групах не мала достовірних змін у динаміці лікування ($p > 0,1$) і мала тенденцію до нормалізації значень.

Комплексна терапія хворих основної групи виявила високу клінічну ефективність, що забезпечило нормалізацію показників імунної системи. На тлі клінічного та мікологічного вилікування спостерігалось часткове відновлення змінених показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

Термін досягнення мікотичного одужання при призначенні системних антимікотиків складав:

- у хворих на оніхомікоз кистей:
 - 1) з основної групи – $32 \pm 1,8$ дня;
 - 2) з порівняльної групи – $48 \pm 2,2$ дня;
- у хворих на оніхомікоз при ураженні нігтьових пластинок стоп:

- 1) з основної групи – $71 \pm 2,7$ дня;
- 2) з порівняльної групи – $94 \pm 3,5$ дня.

Клініко-мікологічне одужання, яке було підтверджено мікологічним обстеженням, настало:

- у 34 (97,1 %) хворих основної групи;
- у 32 (91,4 %) хворих порівняльної групи.

Рецидиви мікотичної інфекції, що потребували призначення додаткової терапії, виникли:

- у одного хворого основної групи;
- у двох хворих порівняльної групи.

Призначення розробленої нами комплексної терапії, яка має високу терапевтичну ефективність, дозволило скоротити вживання системних антимікотиків хворими на оніхомікоз:

- з ураженням нігтьових пластинок кистей – на $16 \pm 1,6$ дня;
- з ураженням нігтьових пластинок стоп – на $23 \pm 2,2$ дня.

Таким чином, призначення у комплексному лікуванні хворих на оніхомікоз ксантинолу нікотинату, біотину і Гепарсилу та застосування місцевої терапії дає змогу зменшити період за-

стосування або повністю відмовитись від призначенні системних мікотичних препаратів і завдяки цьому зменшити або усунути побічні

ефекти системної терапії, а також підвищити ефективність лікування і зменшити кількість рецидивів мікотичної інфекції.

Висновки

1. Останнім часом дослідники відзначають значне зростання числа захворювань, обумовлених мікотичною інфекцією, що пов'язане як з поліпшенням діагностики, так і з кількісним збільшенням чинників, що сприяють розвитку цих захворювань. Оніхомікоз разом із мікозам стоп відносять до найпоширенішої патології серед грибкових захворювань. Серед усіх хворих, що звертаються за медичною допомогою до лікаря дерматовенеролога, кожен третій – з мікотичним ураження шкіри або нігтьових пластинок. Кількість хворих на оніхомікоз збільшується з віком пацієнтів; так, захворюваність на оніхомікоз зростає з 3 % серед дітей та підлітків до 45-60 % і більше – у людей літнього віку. Випадки оніхомікозу у структурі дерматологічної патології складають 24 %, а поширеність мікозу і оніхомікозу у пацієнтів з виявленими метаболічним синдромом складає близько 55 %. Оніхомікоз і мікоз стоп є основним резервуаром мікотичної інфекції, яка здатна до високої сенсibiliзації організму хворих і формує умови для виникнення мікотичної екземи, тромбофлебиту, піодермії, бешихи, токсикодермії, капіляритів та інших патологічних станів. Своєчасна діагностика та адекватне комплексне лікування хворих на оніхомікоз є однією з актуальних проблем сучасної дерматовенерології.

2. Обстежено 70 хворих на оніхомікоз, серед яких 15,5 % були в віці до 40 років, 21,6 % – віком 41-50 років, 37,2 % – 51-60 років, 25,7 % мали понад 61 рік. Переважну частину хворих на оніхомікоз (62,9 %) склали пацієнти віком понад 51 рік. Серед хворих на оніхомікоз кількісно переважали чоловіки (64,3 %). Сімейний стан хворих на оніхомікоз: 58 (82,9%) – одружені, 4 (5,7%) не були у шлюбі, 8 (11,4%) – розлучені. За соціальним положенням хворі на оніхомікоз склалися із службовців – 6 (8,6%), робітників – 20 (28,6%), приватних підприємців – 3 (4,3%), пенсіонерів – 39 (55,7%), непрацюючих – 2 (2,8%). Захворювання тривало від 9 місяців до 23 років. Ураження нігтьової пластинки обсягом від 1 до 50 % було у 12 (17,1 %) хворих, обсягом 50 % – у 14 (20 %), від 50 до 80 % – у 34 (48,6 %) і тотальне ураження – у 10 (14,3 %) хворих. Форма ураження нігтьових пластинок у 53 (75,7 %) хворих на оніхомікоз мала дистально-латеральний, у сімох (10 %) – поверхнево білий і у 10 (14,3%) – тотально-дистрофічний характер.

3. Верифікація збудників грибкової інфекції дозволила виявити у 39 (55,7 %) чоловіків і у 21 (30 %) жінок *T. rubrum* і *T. mentagrophytes* var.

interdigitale, який ідентифіковано у 6 (8,6 %) чоловіків і чотирьох (5,7%) жінок. Серед плісенних грибів був виявлений *Scopulariopsis brevicaulis*. У якості системного антимікотика призначали Тербінафін. З погляду доцільності застосування місцевої терапії для хворих на оніхомікоз розроблений пропис екстемпорального приготування пасти з мебетизолом, хінозолом та кератолітиком. Застосування розробленої пасти дає змогу відмовитись від використання системних мікотичних препаратів або максимально зменшити тривалість їх прийому.

4 У хворих на оніхомікоз встановлено порушення оксидантно-антиоксидантної рівноваги. Так рівень МДА і ДК у хворих на оніхомікоз відповідно був вищим на 21 % і на 49,1 % у порівнянні із показниками здорових осіб. Активність антиоксидантного захисту у хворих на оніхомікоз проявлялася зниженням рівня СОД на 8,1 %, каталази – на 13,9 % і ГТП на 28,9 % у порівнянні з показниками контрольної групи. Після проведеної терапії рівень МДА і ДК у хворих на оніхомікоз основної групи знизився відповідно на 11,4% і 2,3%, а рівень СОД, каталази, ГТП відповідно підвищився на 3 %, 5 %, 23,3 % щодо порівняльної групи. Призначення препаратів, що мають антиоксидантну активність, у комплексному лікуванні хворих на оніхомікоз дало можливість стабілізувати процеси ПОЛ.

5. У хворих на оніхомікоз встановлено незначну лейкопенію та лімфопенію, що не мали достовірного значення. Серед показників, які характеризують клітинну ланку імунної системи, виявили вірогідне зниження вмісту *T*-лімфоцитів у більшій частині за рахунок *CD3+* та *CD8+*лімфоцитів. Знижений рівень *T*-супресорів вказує на потенційну важливість їх у підтримці толерантності до мікотичних антигенів у хворих. Достовірне підвищення рівня *B*-лімфоцитів та недостовірне зниження вмісту *NK*-клітин є наслідком тривалої стимуляції імунної системи мікотичними антигенами.

6. У хворих на оніхомікоз, які отримували тільки Тербінафін виявлено вірогідне підвищення загального білірубіну на 10,3 мкмоль/л, а активність АлАТ і АсАТ збільшилася майже вдвічі, що можемо розглядати як ознаки біохімічного цитолітичного синдрому, що є ознакою токсичного впливу системних антимікотиків на печінку. На підтвердження цього припущення вказують показники активності ферментів АлАТ і АсАТ, що відповідали референтним значенням у хворих на оніхомікоз основної групи, які додатково

отримували гепатопротектор. Рівень креатиніну та лужної фосфатази у хворих на оніхомікоз був на рівні вищих нормальних показників.

7. У хворих на оніхомікоз старших вікових груп у всіх відділах мікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви виявлено порушення мікрогемодинаміки у формі підсилення нерівномірності калібру судин та їх звивистості, особливо венул, меандричної звивистості, наявності мікроаневризми і венулярних сакуляцій, утворення судинних клубочків, спазму артеріол і дилатації венул зі зниженням у результаті цього артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1 : 4 – 1 : 6 та менше. У хворих молодшої вікової групи порушення мікроциркуляторного русла мало менш значний характер. Після проведення комплексної терапії у хворих основної групи загальнокон'юнктивальний індекс знизився у 5,5 разу, що вказує на адекватність призначення у комплексній терапії хворих на оніхомікоз препаратів, які покращують стан мікрогемодинаміки та підвищують швидкість росту нігтьових пластинок. Максимальний ріст нігтьових пластинок відзначено на 30-й день призначення біотину. У хворих основної групи швидкість росту нігтьових пластинок майже

зрівнялася з показниками клінічно здорових людей. Одночасно, цей показник у хворих порівняльної групи був майже у два рази нижче від показників основної групи.

8. Розроблений комплексний диференційований метод лікування хворих на оніхомікоз дозволив отримати високий терапевтичний ефект з нормалізацією показників ПОЛ, імунного статусу, стану мікроциркуляторного русла, підвищенням швидкості росту нігтьових пластинок. Запропонована терапія дала можливість у хворих на оніхомікоз із ураженням до трьох нігтьових пластинок (зокрема, кожної обсягом менше ніж 50 %) відмовитись від призначення системних антимікотиків, а у хворих з ураженням більше трьох нігтьових пластинок (кожної обсягом понад 50 %) скоротити призначення системних антимікотиків при ураженні нігтьових пластинок стоп і кистей, відповідно, на $23,0 \pm 2,2$ і $16,0 \pm 1,6$ дня. Завдяки виключення з комплексного лікування хворих на оніхомікоз системних антимікотиків або зменшення періоду їх прийому постає можливість зменшити або уникнути їх впливу на гепатобіліарну систему, а також зменшити фінансове навантаження на пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р. Ф. Этиология, патогенез, клиника и комплексная терапия микозов стоп, онихомикозов. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013. № 8 (67). С. 38 – 42.
2. Абидова З. М., Икрамова Н. Д. Иммунокорригирующая терапия больных микозом стоп с применением Вобэнзима®. Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12, № 1. С. 58 – 58.
3. Ахмедова С. Д. Показатели гуморального иммунитета у пациентов с микотическим поражением кожи и ее придатков. Медицинские новости. 2014. № 3. С. 77–79.8.
4. Болотная Л. А., Шмелькова Е. С. «Итракон» в терапии онихомикозов. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 3 (46). С. 131 – 136.
5. Дюдю А. Д., Салей Е. А., Полион Н. Н., Горбунцов В. В. Новые возможности местного лечения пациентов с онихомикозом. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013. № 2 (49). С. 149 – 153.
6. Дюдю А. Д., Гладышев В. В., Нагорный В. В. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии мягких лекарственных форм для терапии дерматомикозов. Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2002. № 1-2. С. 13–16.
7. Дюдю А. Д., Салей Е. А., Полион Н. Н. Комплексное лечение больных онихомикозом. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2015. № 1 (56). С. 115 – 118.
8. Дюдю А. Д., Салей О. А., Полион Н. Н., Полковников Ю. Ф., Жила І. В. Сучасні аспекти лікування хворих на оніхомікоз. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2012. № 1-4. С. 201 – 205.
9. Зорин А. Н., Анисимова Е. Н., Савченко А. А., Борисов А. Г., Катцына Г. И. Исследование клеточного иммунитета при онихомикозах с использованием метода Гематофлюу. Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17. № 1. – С. 24 – 27.
10. Киселева Е. П. Новые представления о противомикробном иммунитете и защите от грибов. Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 2, № 2. С. 97.
11. Корнишева В. Г., Белова С. Г. К вопросу о целесообразности проведения онихэктомии при онихомикозе у больных с хроническим рожистым воспалением нижних конечностей. Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 18, № 2. С. 80.
12. Кутасевич Я. Ф., Олійник І. О., Чеховська Г. С., Гаврилюк О. А. Диференційна діагностика псоріатичної оніходистрофії з оніхомікозом та піднігтьового крововиливу з меланомою. Дерматология та венерология. 2014. № 2 (64). С. 71 – 76.
13. Салей Е. А., Дюдю А. Д., Полион Н. Н. Комплексное лечение больных онихомикозом. Актуальные вопросы дерматологи, венерологи и ВИЧ/СПИД инфекции. Сб. научн.

- трудоу. Харьков, 2014. С. 173 – 179.
14. Салей Е. А., Дюдюн А. Д., Горбунцов В. В., Полион Н. Н. Особенности комплексного лечения больных онихомикозом. Проблемы медицинской микологии. 2013. Т. 15, № 2. С. 118.
 15. Степанова С. В., Егоров А. А. Препараты выбора при лечении грибковой инфекции у больных с сосудистой патологией. Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 2, № 2. С. 135.
 16. Федотов В. П., Дюдюн А. Д., Горбунцов В. В.,

- Баишаков Д. Г., Пипкин Я. С., Скорина В. О. Новый підхід до системної етіотропної терапії онихомикозів. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2011. № 1 – 4. С. 59 – 63.
17. Чащин А. Ю., Якубович А. И. Онихомикоз и полиморбидность у пожилых. IX Российская научно-практическая конференция. Санкт-Петербургские дерматологические чтения 29-31 октября 2015. СПб., 2015. С. 197 – 198.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ С ПОЭТАПНЫМ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИМИКОТИКОВ И ПРЕПАРАТОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

Салей Е. А., Дюдюн А. Д.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель: повышение эффективности лечения больных онихомикозом путем разработки методики комплексной терапии и показаний к ее применению с поэтапным дифференцированным назначением антимикотиков, онихолитиков и препаратов, влияющих на скорость роста и положение ногтевых пластинок и улучшающих состояние микроциркуляторного русла. **Материалы и методы.** Обследованы и пролечены 70 больных онихомикозом и обследованы 30 условно здоровых лиц. Исследованы комплексно в динамике: общеклинические, биохимические, иммунологические, микробиологические и статистические методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** Разработанный комплексный дифференцированный метод лечения больных онихомикозом позволил получить высокую терапевтическую эффективность и уменьшение рецидивов с нормализацией показателей ПОЛ, иммунного статуса, состояния микроциркуляторного русла и повышением скорости роста ногтевых пластинок. **Вывод.** Предложенная терапия позволила у больных онихомикозом отказаться от назначения системных антимикотиков или сократить их назначение при поражении ногтевых пластинок стоп и кистей, соответственно, на $23,0 \pm 2,2$ и $16,0 \pm 1,6$ дня. Благодаря исключению из комплексного лечения больных онихомикозом системных антимикотиков или уменьшению периода приема их получена возможность уменьшить или избежать их воздействия на гепатобилиарную систему, а также уменьшить финансовую нагрузку на пациентов.

Ключевые слова: антиоксидантная система, диагностика, иммунитет, лечение, микроциркуляция, онихомикоз, перекисное окисление липидов, эффективность.

COMPLEX TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS PATIENTS WITH THE PHASED AND DIFFERENTIATED USE OF ANTIMYCOTICS AND PATHOGENETIC DRUGS

Saley O. A., Dyudyun A. D.

“Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health Care of Ukraine” SI

Purpose: increasing the effectiveness of treatment of onychomycosis patients by developing a method of complex therapy and indications that prior to its application with a phased, differentiated appointment of antimycotics, onycholytics and drugs that affect the growth rate and position of the nail plate and improve the microcirculatory bed. **Materials and Methods.** 70 patients with onychomycosis have been examined and treated and 30 conditionally healthy persons have been examined. General clinical, biochemical, immunological, microbiological and statistical methods of research have been investigated complexly in dynamics. **Results and Their Discussion.** The developed complex differentiated method of treatment of onychomycosis patients has allowed receiving high therapeutic effectiveness, reduction of relapses with normalization of LOI-indices, immune status, state of microcirculatory channel, increase of nail plates growth rate. **Conclusion.** The proposed therapy make it possible for patients with onychomycosis to refuse the prescription of systemic antimycotics or to reduce their prescription under feet and hands nail plates lesion, respectively, on $23,0 \pm 2,2$ and $16,0 \pm 1,6$ days. Due to the exclusion of the systemic antimycotics out of the complex treatment of onychomycosis patients or reduction of their dose, it becomes possible to reduce or avoid their effects on the hepatobiliary system, as well as to reduce the financial burden on patients.

Keywords: antioxidant system, diagnosis, efficacy, immunity, lipid peroxidation, microcirculation, onychomycosis, treatment.

Дюдюн Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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».

andd@ua.fm