

А.Д. Дюдюн, Е.А. Салей, Н.Н. Полион
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Комплексное лечение больных ОНИХОМИКОЗОМ

Цель работы — разработка комплексного лечения больных онихомикозом, которое позволяет повысить эффективность проводимой терапии, сократить продолжительность приема системных антимикотиков, минимизировать гепатотоксическое действие применяемых препаратов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 54 больных онихомикозом (36 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 65 лет) с давностью заболевания от 1 до 7 лет. Пациенты основной группы получали предложенное нами комплексное этиопатогенетическое лечение. Комплексную терапию начинали с назначения ксантинола никотината, биотина, а через 20–25 дней начинали прием «Ламифена» и гепатопротектора. Препарат «Ламифен» назначали внутрь по 250 мг 1 раз в сутки после еды. Эффективность терапии оценивалась на основании динамики клинических проявлений заболевания и данных микологических методов исследования.

Результаты и обсуждение. Клинико-лабораторное исследование наблюдаемых больных позволило установить у 45 (83,33 %) пациентов дистально (дистально-латеральную) подногтевую, у 8 (14,81 %) — поверхностную и у 1 (1,85 %) — проксимальную формы онихомикоза. Более половины всех пациентов страдали онихомикозом от 1 до 5 лет. Наиболее часто были поражены ногтевые пластинки пальцев стоп. Сочетанное поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и кистей имеет место в 8 % случаев, а поражение ногтевых пластинок и кожи диагностировано у 28 %. При оценке эффективности проводимой терапии было выявлено, что у 27 пациентов основной и у 25 контрольной групп наступило клиническое и микроскопическое излечение.

Выводы. Комплексный подход в лечении больных онихомикозом с применением ксантинола никотината, биотина и гепатопротектора дало возможность повысить клиническую эффективность лечения, сократить сроки их применения, снизив тем самым риск развития побочных эффектов и обеспечив большую безопасность лечения для больного.

Ключевые слова

Онихомикоз, лечение, ксантинола никотинат, биотин, «Ламифен».

Высокая заболеваемость населения Земного шара грибковой инфекцией и постоянная тенденция к увеличению количества больных микозом обеспечивают важность и актуальность проблемы как для врачей-дерматовенерологов, так и для других специалистов. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 25 % населения встречается указанная патология, однако этот показатель далек от реальных цифр заболеваемости, связанной с грибковой инфекцией. Одним из наиболее частых дерматологических заболеваний является онихомикоз. Грибковые поражения ногтевых пластин встречаются у 10–15 % населения в общей популяции, а среди лиц старше 60 лет эта патология встречается почти у 30 % обследованных [4, 7]. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости онихомикозом. Причины сложные и до конца не понятны. На рост заболеваемости онихомикозом влияют различные факторы — как экологические, так и со-

циальные. Среди индивидуальных особенностей организма большую роль в возникновении онихомикозов в частности играет состояние сосудистой, иммунной и эндокринной систем, а также наличие сопутствующих патологических состояний. Отмечена закономерность роста заболеваемости онихомикозом с увеличением возраста пациентов. Так поражение ногтевых пластин дерматомицетами казуистически редко встречаются у детей и широко распространено у лиц зрелого возраста, достигая почти 50 % у больных в возрасте старше 70 лет. У мужчин онихомикоз диагностируется в 1,3 раза чаще, чем у женщин. Важное значение в возникновении и развитии онихомикоза имеют сосудистые заболевания (особенно нижних конечностей), ожирение, плоскостопие и деформации костного аппарата стоп. Довольно часто грибковые поражения ногтевых пластин возникает при сахарном диабете. У этой категории больных создаются особенно благоприятные условия для разви-

тия микотической инфекции, связанные с повышенным содержанием глюкозы в крови и тканях, изменением крупных и мелких сосудов и развитием диабетической ангиопатии, что приводит к нарушению трофики тканей и снижению защитных сил макроорганизма [4, 5, 12].

У больных онихомикозом пораженные ногтевые пластины и прилегающая к ним кожа представляют собой очаг грибковой инфекции, который способствует распространению специфической инфекции и сенсибилизации организма к возбудителям микозов и продуктам их жизнедеятельности. Степень грибковой сенсибилизации макроорганизма существенно влияет на развитие и течение микотической инфекции, обеспечивая мозаичность многообразия клинических проявлений.

Возбудителями онихомикозов, как правило, являются дерматомицеты, среди них первое место занимает *Trichophyton rubrum*, затем *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, а также *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*, *Trichophyton Verrucosum*; дрожжеподобные и плесневые грибы. Плесневые грибы чаще представлены *Scopulariopsis brevicaulis* и различными видами *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scitalidium* и другими. Совсем недавно оспаривавшееся значение плесневых грибов в развитии онихомикоза в настоящее время доказано и более не вызывает сомнений [1, 2, 5].

Для каждого вида гриба характерно преобладание определенного пути внедрения и проникновения в ногтевое ложе, что в последующем обеспечивает развитие патологического процесса. Так *Tr. rubrum* обычно попадает в ногтевое ложе, предварительно инфицировав кожу проксимального валика и кутикулу ногтя. Повреждение матрикса приводит к изменениям ногтевой пластины с последующим появлением неровности, бороздок и трещин. Изменения, наблюдаемые в матриксе при любом типе проксимального онихомикоза, могут приводить к дистрофии ногтя, разрушению и утрате ногтевой пластины. Однако проксимальная форма онихомикоза встречается редко. Тотальная дистрофическая форма онихомикоза чаще развивается при дистальном типе поражения ногтей. При тотально-дистрофической форме наблюдается повреждение не только ногтевой пластины, но и ногтевого ложа, матрикса ногтя. Ногтевая пластина отслаивается от ложа вследствие выраженного подногтевого гиперкератоза. Иногда наблюдается ее распад. Новая пластина плохо отрастает, что указывает на поражение матрикса. Эта форма онихомикоза чаще отмечается при

длительном течении патологического процесса, вызванного *Tr. rubrum*, а также при хроническом гранулематозном кандидозе [3, 10, 11].

Необходимость глубокого изучения и анализа причин возникновения и развития грибкового поражения ногтевых пластин очевидна. Однако независимо от этих причин правильная диагностика, лечение и профилактика инфекции могут реально способствовать снижению заболеваемости онихомикозами. Полная элиминация возбудителей грибковых инфекций из очага поражения является основной лечебной задачей врачей в лечении пациентов с микотической инфекцией.

Лечение больных онихомикозом до появления системных антимикотических препаратов было чрезмерно сложным и малоэффективным. Внедрение в практику дерматовенерологов антимикотиков третьего поколения системного применения способствовало появлению реальной возможности помочь больным и сделало их лечение более доступным и эффективным.

В то же время проведение системной терапии при онихомикозе не всегда возможно в полном объеме. Чаще это связано с различной степенью токсичности применяемых препаратов и побочными действиями при проведении этиотропного лечения. Литературные источники убедительно свидетельствуют о превосходстве новых препаратов и их безопасности в лечении больных микозами. Однако сравнительная характеристика существующих современных методик применения новейших антимикотических препаратов по эффективности и безопасности не всегда однозначна [6, 8, 9]. Продолжительность лечения больных онихомикозом системными антимикотическими препаратами довольно длительная и часто зависит от возраста и общего состояния больного, топографии поражения ногтевых пластин и других факторов.

Метаболизм антимикотиков системного применения происходит в печени, оказывая определенное влияние на состояние гепатоцитохромной системы человека. Воздействие препаратов на гепатоцитохромную систему может проявляться гепатотоксическим эффектом, что необходимо учитывать при планировании комплексной терапии. Все попытки усовершенствования методов лечения больных онихомикозом должны быть направлены на сокращение сроков лечения и предупреждение побочных действий системных антимикотиков.

Цель работы — разработка комплексного лечения больных онихомикозами, которое позволяет повысить эффективность терапии, сократить продолжительность приема системных антимикотиков, минимизировать гепатотоксическое действие препаратов.

Матеріали і методи

Под наблюдением находились 54 больных онихомикозом (36 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 65 лет) с давностью заболевания от 1 года до 7 лет. Наиболее часто у пациентов отмечалось поражение ногтевых пластин пальцев стоп. Сочетанное поражение ногтевых пластин пальцев стоп и кистей отмечено в 8 % случаев, поражение ногтевых пластин и кожи диагностировано у 28 % обследованных.

Клинико-лабораторные исследования включали:

- демографические данные (возраст, пол);
- анамнез (длительность заболевания, предшествующее лечение, сопутствующие заболевания);
- клиническое обследование (измерение АД, ЧСС, объективный осмотр очага поражения, регистрация субъективных жалоб);
- микроскопическое исследование соскоба с пораженного участка ногтевой пластины;
- общий анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в основную (27 пациента) и контрольную (27 пациента) группы лечения.

Пациенты основной группы получали предложенное комплексное этиопатогенетическое лечение. Терапию начинали с назначения ксантинола никотината, биотина, а через 20–25 дней использовали «Ламифен» и гепатопротектор. Предложенная комплексная терапия привлекательна для пациентов отсутствием негативного влияния на качество жизни и эстетической приемлемостью.

Пациенты контрольной группы получали стандартную общепринятую терапию.

В качестве этиотропного лечения назначали препарат «Ламифен» (таблетки по 0,25 г) производства ОАО «Фитофарм». «Ламифен» (тербинафин) — противогрибковое средство группы аллиламинов, обладает широким спектром противогрибкового действия. Препарат не влияет на синтез цитохрома P450, а также на метаболизм гормонов или других лекарственных средств, биотрансформирующихся при его участии. Активен в отношении возбудителей дерматомикозов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (в основном *Candida albicans*), возбудителя разноцветного лишая (*Pityrosporum orbiculare* или *Malassezia furfur*). Специфически угнетает ранний этап биосинтеза стероидов в клетках грибов, что приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена, способствуя гибели клеток гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране грибов.

При приеме препарата внутрь он накапливается в коже, волосах и ногтевых пластинах в концентрациях, которые обеспечивают фунгицидное действие.

После однократного приема «Ламифена» внутрь максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи. После курса лечения стабильная концентрация устанавливается на 10–14-е сутки. С белками плазмы крови связывается 99 %. Обладает выраженной эпидермальной онихотропностью, «Ламифен» быстро диффундирует через дермальный слой кожи, накапливается в липофильном роговом слое и матриксной ногтевого ложа. Вследствие биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, которые не обладают противогрибковой активностью и выводятся преимущественно с мочой. Конечный период полувыведения составляет 17 ч. Сообщений относительно развития кумуляции нет. У пациентов с нарушением функции почек или печени выведение препарата может быть замедленным, что является причиной более высоких концентраций тербинафина в крови.

Препарат «Ламифен» назначали внутрь по 250 мг 1 раз в сутки после еды.

Продолжительность терапии зависит от характера течения и тяжести заболевания. При онихомикозе период лечения зависит от локализации поражения и скорости роста ногтевых пластин и составляет от 6 нед до 3 мес. Пациентам молодого возраста с нормальной скоростью роста ногтей при поражениях ногтей пальцев кистей и стоп (кроме больших пальцев) может быть достаточно приема препарата менее 3 мес. У пациентов с поражением ногтей больших пальцев стоп, особенно при медленной скорости роста, лечение может длиться до 6 мес и больше.

Переносимость «Ламифена» в целом хорошая. Побочные действия, как правило, слабо выражены и носят временный характер. Возможны симптомы со стороны пищеварительной системы (ощущение переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, незначительная боль в животе, диарея) или нетяжелые кожные реакции (сыпь, крапивница). Были сообщения о развитии токсико-аллергических реакций. Если в процессе лечения появляется прогрессирующая кожная сыпь, лечение препаратом следует прекратить. «Ламифен» может вызвать временное нарушение вкусовых ощущений, включая их потерю. Восстановление происходит в течение нескольких недель после прекращения терапии.

В процессе лечения (через 2 нед после начала и в конце) производили противогрибковую обра-

ботку белья и обуви больных для исключения повторной контаминации грибковой инфекции.

В комплексное лечение больных онихомикозом включали ксантинола никотинат, «Гепарсил» и биотин, которые назначали по общепринятой методике. Патогенетическое лечение было направлено на улучшение микроциркуляторного русла ногтевого ложа и онихопротекторное (онихотрофное) действие.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинических проявлений заболевания и данных микологических методов исследования.

Критерием выздоровления пациентов служило исчезновение клинических проявлений онихомикоза, полное восстановление ногтевых пластин и отрицательные результаты микотических исследований на наличие грибов, которые проводили сразу по окончании лечения и в дальнейшем через 2 и 4 мес. Диспансерное наблюдение за больными проводилось один раз в 3 мес в течение года.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторное исследование позволило установить у 45 (83,33 %) пациентов дистально-подногтевую (дистально-латеральную) форму онихомикоза, у 8 (14,81 %) — поверхностную, у 1 (1,85 %) — проксимальную.

Дистально-латеральный онихомикоз характеризовался поражением ногтевой пластины от свободного края. Ногтевые пластины у этих больных теряли прозрачность. У 19 (35,18 %) пациентов ногтевые пластины были беловатого цвета, а у 26 (48,14 %) — желтого. Края ногтевых пластин у больных были неровными, а у 9 (16,66 %) — истонченные. У подавляющего количества обследованных с дистально-латеральным онихомикозом определялся подногтевой гиперкератоз, приводящий к утолщению ногтевых пластин.

У больных с поверхностной формой онихомикоза определялись полосы и белые пятна на поверхности ногтевых пластин, часть ногтевых пластин имела желтый цвет.

Более половины пациентов страдали онихомикозом от 1 года до 5 лет. Наиболее часто были поражены ногтевые пластины пальцев стоп. Со-

четанное поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и кистей отмечено в 8 % случаев, а поражение ногтевых пластин и кожи диагностировано у 28 % обследованных.

Назначенное комплексное лечение позволило добиться у больных онихомикозом хороших высокоэффективных результатов, сократив при этом длительность приема системного антимикотика на $(20 \pm 4,12)$ дня.

Оценка эффективности терапии показала, что у 26 больных основной и у 25 пациентов контрольной групп наступило клиническое и микроскопическое излечение. У 1 больного основной группы и у 2 пациентов контрольной группы после проведения лечения возникли рецидивы заболевания, которые требовали дополнительного лечения для полной санации микотической инфекции.

Лечение больных онихомикозом с применением «Ламифена» и гепатопротектора позволило достичь полного клинико-микробиологического излечения у 25 (92,59 %) пациентов. Применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию ногтевого ложа и трофику ногтевых пластин, в комплексе с этиотропным препаратом обеспечило излечение у 27 (96,29 %) больных основной группы.

Анализ биохимических показателей крови наблюдаемых больных до и после лечения свидетельствовал о том, что «Ламифен» не оказывал отрицательного воздействия на функциональные показатели печени (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин и мочевины) и азотовыделительную функцию почек.

Выводы

Таким образом, комплексное лечение больных онихомикозом с применением ксантинола никотината, биотина и гепатопротектора повысило клиническую эффективность системных антимикотиков, сократило сроки их приема, снизив тем самым риск развития побочных эффектов и обеспечив большую безопасность лечения.

Результаты лечения больных онихомикозом свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой этиотропной эффективности «Ламифена». Комплексная терапия позволила сократить прием системного препарата на 20 суток и получить высокий процент излечения.

Список литературы

1. Бойко С.Ю. Онихомикозы: эпидемиология, лечение, профилактика // Проблемы медицины.— 1999.— № 1—2.— С. 22—24.
2. Глухенький Б.Т., Заруцкая Н.П., Волосюк И.В. Дерматофиты — основные возбудители онихомикозов // Проблемы медицины. — 1999.— № 5.— С. 44—45.
3. Липницкий Ф.В., Антонов В.А. Современная таксономия возбудителей особо опасных микозов // Проблемы медицинской микологии.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 21—23.
4. Руденко А.В., Коваль Э.З., Рыжко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы: диагностика, этиология, эпидемиология, лечение.— К.: ООО «ТСК», 2007.— 284 с.
5. Рукавишников В.М. Современные проблемы микозов стоп.— М.: НПО «Союзмединформ», 1989.— 82 с.
6. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революции в

- терапії микозов // Успехи медицинской микологии.— 2002.— № 1.— С. 111—112.
7. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы, грибковые инфекции ногтей.— М.: ГЭОТАР— Медицина, 1998.— 126 с.
 8. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М.: Медицина для всех, 2003.— 200 с.
 9. Gupta A.K., Scher R.K. Oral antifungal agents from onychomycosis // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 541—542.
 10. Hoog G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. 2nd ed.— 1124 p.
 11. Kolattukudy P.E. et al. Evidence for possible involvement of an elastolytic serine protease in aspergillosis // Infect. Immun.— 1993.— Vol. 61.— P. 2357—2368.
 12. Scher R.K. Onychomycosis: a significant medical disorder // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 1999.— Vol. 12 (suppl. 2).— S134.

А.Д. Дюдюн, О.О. Салей, Н.М. Поліон

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Комплексне лікування хворих на оніхомікоз

Мета роботи — розробка комплексного лікування хворих на оніхомікоз, яке дає змогу підвищити ефективність проведеної терапії, скоротити тривалість прийому системних антимікотиків, мінімізувати гепатотоксичну дію препаратів.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 54 хворих на оніхомікоз (36 чоловіків і 18 жінок у віці від 18 до 65 років) з давністю захворювання від 1 до 7 років. Пацієнти основної групи отримували запропоноване нами комплексне етіопатогенетичне лікування. Комплексну терапію хворих починали з призначення ксантинолу нікотинату, біотину, а через 20—25 днів починали прийом «Ламіфену» і гепатопротектора. Препарат «Ламіфен» призначали всередину по 250 мг 1 раз на добу після їди. Ефективність терапії оцінювалася на підставі динаміки клінічних виявів захворювання і даних мікологічних методів дослідження.

Результати та обговорення. Клініко-лабораторне дослідження спостережуваних хворих дало змогу встановити у 45 (83,33 %) пацієнтів дистальну (дистально-латеральну) піднігтьову, у 8 (14,81 %) — поверхневу і у 1 (1,85 %) — проксимальну форми оніхомікозу. Більше половини всіх пацієнтів страждали на оніхомікоз від 1 до 5 років. Найбільш часто були вражені нігтьові пластинки пальців стоп. Поєднане ураження нігтьових пластинок пальців стоп і кистей має місце у 8 % випадків, а ураження нігтьових пластинок і шкіри діагностовано у 28 %. При оцінці ефективності проведеної терапії було виявлено, що у 27 пацієнтів основної та у 25 контрольної груп настало клінічне і мікроскопічне вилікування.

Висновки. Комплексний підхід у лікуванні хворих на оніхомікоз із застосуванням ксантинолу нікотинату, біотину і гепатопротектора дало змогу підвищити клінічну ефективність лікування, скоротити терміни їх застосування, знизивши тим самим ризик розвитку побічних ефектів і збільшивши безпеку лікування для хворого.

Ключові слова: оніхомікоз, лікування, ксантинолу нікотинат, біотин, «Ламіфен».

A.D. Dyudyun, O.O. Saly, N.M. Polion

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy, the Ministry of Health Care of Ukraine»

Complex treatment of onychomycosis

Objective — to develop a complex treatment of patients with onychomycosis, which improves the efficiency of the therapy, to reduce the duration of administration of systemic antimycotics, to minimize the effect of hepatotoxic drugs.

Materials and methods. We observed 54 patients with onychomycosis (36 men and 18 women aged 18 to 65 years) with disease duration from 1 to 7 years. Patients of the main group received our complex etiopathogenetic treatment. Complex therapy began with the prescription of xantinol nicotinate, biotin, and after 20—25 days «Lamifen» and hepatoprotector were added. The drug was administered orally 250 mg 1 time per day after meals. The effectiveness of treatment was assessed on the basis of clinical manifestations of disease dynamics and data of mycological methods.

Results and discussion. Clinical and laboratory study of patients under observation allowed us to diagnose distal (distal-lateral) hyponychial onychomycosis in 45 (83.33 %), surface onychomycosis — in 8 (14.81 %) and proximal — in 1 (1.85 %) patient. More than half of all patients suffered from onychomycosis from 1 to 5 years. Toe nail plates were the most commonly damaged. Combined lesions of toe nail plates and hands occur in 8% of cases, and the defeat of the nail plate and the skin was diagnosed in 28%. Assessment of the effectiveness of therapy showed that 27 patients of the main group and 25 patients of the control group manifested clinical and microscopic recovery.

Conclusions. An integrated approach to the treatment of onychomycosis using xantinol nicotinate, biotin and hepatoprotector made it possible to increase the clinical efficacy of treatment, shorten the duration of administration of antimycotics, thereby reducing the risk of side effects and ensuring greater safety for patient treatment.

Key words: onychomycosis, treatment, xantinol nicotinate, biotin, «Lamifen».

Дані про авторів:

Дюдюн Анатолій Дмитрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
49066, м. Дніпропетровськ, вул. Байкальська, 21а. Тел. (0562) 27-50-33

Салей Олена Олександрівна, клінічний ординатор кафедри шкірних та венеричних хвороб
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Поліон Наталя Миколаївна, к. мед. н., асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»