

# Перевага зовнішньої терапії оніхомікозів

Л.Д. Калюжна

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

## Резюме

Нафтифін є топічним аліламіном при ефективному та безпечному веденні дерматомікозів. Широкий спектр активності нафтифіну робить його ідеальною першою лінією терапії, фунгіцидним проти багатьох грибів дерматофітів та забезпечує активність проти *Candida*.

**Ключові слова:** дерматомікози, дерматофіти, нафтифін, оніхомікоз.

Серед грибкових захворювань найчастіше відзначається мікоз стоп, при якому частота ураження нігтьових пластинок становить від 18 до 40%. Оніхомікоз – це грибкове ураження нігтів стоп і кистей. Згідно зі статистичними даними, в різних країнах світу захворюваність на оніхомікози становить від 10 до 20%. В Україні за останні роки захворюваність на мікози стоп зросла в 2,3 рази [5].

Під час виконання в Україні проекту «Ахіллес» було обстежено 92 492 хворих в 16 областях України та встановлено, що більш ніж 31% з них страждали на мікози, 52% – на оніхомікози. Оніхомікоз часто зустрічається в осіб похилого віку, хворих на цукровий діабет, онкологічні захворювання, кератодермії.

Збудниками оніхомікозу є три групи грибів: у 80–94% випадків це дерматофіти, в інших – дріжджові та плісняві гриби. Дерматофіти є головним збудником оніхомікозів [2]. З них у 85% випадків оніхомікози спричинені *Trichophyton rubrum*, на другому місці *Trichophyton mentagrophytes*, а вже потім – *Epidermophyton floccosum*. Після дерматофітів найбільш частими збудниками оніхомікозів вважають дріжджеподібні гриби *Candida*, які переважно уражують нігтьові пластинки кистей [4]. На відміну від дерматофітів, дріжджеподібні гриби спочатку уражують шкіру навколо нігтя, а вже потім – ніготь.

Апарат нігтя розвивається з ділянки переходу внутрішнього епідермісу в дерму. Саме тут починається формування повністю зроговілої, що складається з «мертвих» клітин (оніхоцитів), нігтьової пластинки. Ця видима частина апарату нігтя допомагає уберігати дистальну частину фаланг пальців. Нігтьова пластинка – прозора, ледь вигнута пласка прямокутна

пластина, утворена з щільно розміщених зроговілих клітин, які виникли з епітелію нігтьового матриксу. Оніхоцити в окремих шарах нігтьової пластини демонструють певні ультраструктурні та гістохімічні розбіжності.

Дерма нігтьового апарату є фіброколагеновим утворенням. Подібно до корнеоцитів епідермісу та трихоцитів волосяного стрижня оніхоцити нігтя складаються з кератинів. Ці волокнисті протеїни формують спіральні філаменти в покручені утворення, які розміщені паралельно до поверхні нігтя. Нігтьова пластинка зовні має гладеньку поверхню, зсередини вкрита гребінцями та бороздками та складається з 3 шарів, які мають різні гістологічні ознаки. Гребінцям та бороздкам відповідають такі самі утворення нігтьового ложа, що забезпечує щільність їх з'єднання.

В нігтьовій пластині розрізняють міцний дорзальний шар та м'якший – вентральний, який обернений до ложа нігтя. Біля вільного краю пластини знаходиться найміцніше місце – оніхокорнеальне з'єднання. Продовженням нігтьового ложа є ділянка шкіри, яка не з'єднана з нігтьовою пластинкою та розміщена під її вільним краєм. Вона називається гіпоніхієм. У ділянці гіпоніхію, під краєм нігтьової пластинки, утворюється карман, де знаходять для себе місце багато мікроорганізмів, у тому числі збудники оніхомікозів. Переважно до оніхомікозу призводить не одноразове сильне ушкодження, а послідовні мікротравми, наприклад, при ношенні тісного взуття, деформації ступні, синдромі діабетичної стопи.

Проникнення грибів у ніготь завжди відбувається в місцях найменшого супротиву – щілинах, бороздках, на місці з'єднання нігтьової пластинки та ложа.

Розміщені вздовж нігтя шляхи називають «тунелями» або «каналами». Ці шляхи утворюються при травмизації, частковому оніхолізісі. Крім того, такі зрустїлі порожнини можуть виникати після геморагій у нігтьовому ложі, тобто після травм кінцевої фаланги, які трапляються досить часто і іноді не повертають до себе уваги.

При аналізі патогенезу оніхомікозів дійшли висновку, що найбільше відповідає вимогам до середовища життєдіяльності грибів ділянка з'єднання нігтьового ложа та нігтьової пластинки [6]. Саме тут розміщений м'який вентральний шар нігтьової пластинки та верхній шар нігтьового ложа, які віддалені від судин. Крім того, саме тут існують поздовжні тяжі в місцях з'єднання борозн і гребінців, а простір між ними – потенційне місце розміщення грибкових колоній. До того ж, саме в цих просторах накопичуються при лікуванні і протигрибкові препарати.

Прогресування дистальної форми оніхомікозу складається з послідовних періодів, які призводять до швидкого руху грибів у проксимальному напрямку. Від нігтьового ложа гриби розповсюджуються в проксимальному напрямку. Розширення ділянки оніхолізісу призводить до відшарування все більшої поверхні нігтьової пластинки, відповідно, відбувається її руйнування. З часом гриби проникають у матрикс, це призводить до формування дистрофічних змін нігтя, а такий розвиток патологічного процесу сприяє трансформації в тотальний дистрофічний оніхомікоз.

*T. rubrum* інфікує шкіру проксимального валика, кутикулу нігтя та зазвичай потрапляє крізь матрикс відразу в нігтьове ложе. А uszkodження матриксу призводить до змін нігтьової пластинки – нерівностей, борозн, тріщин. *T. mentagrophytes* є агресивнішим щодо рогових структур, ніж інші дерматофіти. При зумовленій *T. mentagrophytes* білій формі поверхневого оніхомікозу вражаються переважно нігті I та V пальців ніг, які більш за все травмуються взуттям під час ходьби.

Ю.В. Сергеев для вивчення процесу включення в ніготь грибів використав метод цифрової комп'ютерної відеодерматоскопії [6]. У хворих на оніхомікоз зі значними явищами гіперкератозу були зроблені фотографії фронтального боку ураження нігтя зі значними порожнинами.

Лікування оніхомікозів складається із системної терапії, коли антимікотик призначають внутрішньо, та місцевої – коли препарат наносять на уражений ніготь. Безумовно, системна терапія має низку недоліків, пов'язаних з накопиченням препаратів в організмі хворого, наявністю можливих побічних впливів [3, 10]. Системні антимікотики протипоказані вагітним, годувальницям, особам із захворюванням печінки та медикаментозною алергією.

Місцеве лікування також повинно бути спрямовано на лікування пароніхій, які супроводжують клініку оніхомікозу, переважно кандидозного. В деяких випадках лікування місцевими протигрибковими засобами, безумовно, обгрунтоване. До таких показань слід віднести: початкові стадії дистально-латеральної форми

оніхомікозу, поверхневу білу форму, помірний піднігтьовий гіперкератоз, ураження одного або двох нігтів. Комбіновану терапію використовують з метою підвищення ефективності системних препаратів, скорочення терміну лікування, профілактики рецидивів захворювання.

На сьогодні вже чітко сформульований перелік факторів, які впливають на вибір місцевої терапії: ураження не більш ніж 3 нігтів, захворювання та їх терапія, що є протипоказанням до призначення системних протигрибкових засобів, значна периферійна ангіопатія, незадовільне всмоктування системних антимікотиків. Слід враховувати, що якщо нігті швидко відрастають, наприклад у дітей та підлітків, це є тим позитивним моментом, який обгрунтовує можливістьвилікування саме місцевими засобами. Неабияку роль відіграє і суб'єктивне ставлення хворого до лікування – незгода пацієнта на прийом системних препаратів, соціально-економічні труднощі.

При місцевому лікуванні препарат не всмоктується в кров, а це означає, що такий спосіб лікування безпечний, не дає токсичних ефектів. Недоліком місцевої терапії є те, що при нанесенні препарату на поверхню нігтя він не завжди досягає збудника. Саме тому обгрутованим в алгоритмі лікування оніхомікозів є підготовка нігтя шляхом використання кератолітиків, видалення нігтьової пластинки, розчищення нігтьового ложа.

Що стосується сучасних топічних антимікотиків, то до них відносять імідазолі та аліламіни. До імідазолів належать Clotrimazole 1%, Ketoconazole 1%, Miconazole 1%. Похідні імідазолів діють шляхом зв'язування цитохрому P450 і блокування синтезу ергостеролу, життєвого компонента клітинної мембрани. Представниками аліламінів виступають Terbinafine 1% та відкритий компанією Sandoz в 1977 р. Naftifine. Механізм дії аліламінів полягає в інгібіції синтезу епоксидози сквалену.

Місцеві протигрибкові препарати, які не спрямовані на лікування оніхомікозів, випускають у формі кремів та мазей. Протигрибкові компоненти цих форм не проникають крізь нігтьову пластинку. Тому сучасними формами антимікотиків, які санують ніготь, на сьогодні вважають лаки та розчини. Показано, що при використанні лаків заповнюються фронтальні піднігтьові порожнини, які близькі до ділянки гіпоніхії та «замуровують» канали в їх дистальній частині.

Було здійснене вивчення проникнення розчину препарату нафтифіну гідрохлориду в ніготь [6]. Для цього до препарату було додано ще й спиртовий розчин бриліантової зелені. При огляді з використанням відеодерматоскопа були помітні дистально-фронтальні частини нігтів з каналами розпушеного кератину, який був просякнутий підфарбленим розчином нафтифіну. Уражені частини нігтьового ложа були просочені мічним розчином нафтифіну у вигляді слабкого зеленуватого фону, а канали та борозни нігтьового ложа при наступному дерматоскопічному обстеженні визначались більш яскравим кольором. Можливість проникнення в піднігтьові канали та порожнини протигрибкового

1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду було доведено експериментально. Все це дало змогу стверджувати, що у випадку місцевого лікування оніхомікозу розчини проникають у ніготь.

Добре відомий розвиток резистентності до флуконазолу серед *Candida* spp., резистентності нитчастих грибів до ітраконазолу. У 2004 р. був проведений метааналіз, який узагальнював ефективність різних системних препаратів при оніхомікозі. А вже в 2007 р. Crawford F. та Hollis S. надрукували аналогічний метааналіз з порівняльної ефективності зовнішніх засобів [7]. Вони узагальнили дані 8 міжнародних досліджень (n = 962) і дійшли висновку, що при топічній терапії антимікотички-аліламіни, представником яких є нафтифін, проявили більш високу клінічну ефективність, ніж імідазоли. Аналіз був плацебо-контрольованим.

Це підтверджує, з позиції доказової медицини, що нафтифін (Естецифін компанії Фармак) є одним з найефективніших препаратів у лікуванні оніхомікозів. Показаннями до застосування нафтифіну є грибові ураження шкіри та шкірних складок, оніхомікози,

кандидоз шкіри, висівкоподібний лишай, дерматомікози [1, 8, 9].

При мікроскопічному та культуральному дослідженні не можна недооцінювати техніку взяття матеріалу. Саме в цьому полягає хибнонегативність і недостовірність мікологічної відповіді в деяких лабораторіях. Тому доречно нагадати цей важливий момент. При оніхомікозах проникнення збудників у ніготь відбувається з нижньої поверхні нігтьової пластинки. Тому спочатку обрізається вільний край нігтя, а потім зіскоблюється нижня поверхня нігтьової пластинки, на якій дерматофіти часто утворюють жовтувату крихку масу. Цей зішкряб, який містить багато грибкових елементів, однаково придатний як для культурального, так і для мікроскопічного дослідження.

Показано, що найбільш перспективними для клінічного топічного використання є протигрибкові розчини: наприклад Естецифін розчин, який діє по всій товщині нігтьової пластини, а також антимікотичні препарати з кератолітичною дією і методи апаратного видалення гіперкератозу.

**Список літератури**

1. Айзятұлов Р.Ф. Сучасні підходи до зовнішньої терапії оніхомікозів // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 1. – С. 1–4.
2. Кутасевич Я.Ф. Микозы стоп // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2 (7).
3. Кутасевич Я.Ф. Современная стратегия лечения онихомикозов // Дерматология та венерология. – 2000. – № 1 (9). – С. 58–61.
4. Фейер Э., Олах Д., Сатмари Ш., Содораи Л., Ури Й. Медицинская микология и грибковые заболевания // Academiai Kiado, 1966. – С. 469–519.
5. Михайлец Н.В., Святенко Т.В. Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 1 (36). – С. 70–75.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 3. – С. 9–16.
7. Crawford F, Hollis S. Topical treatment for fungal infections of the skin and nails of the foot // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – 3. – CD0011434.
8. Gupta AK, Baran R, Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2002. – 16 (6). – P. 579–86.
9. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: A Review // Jour Cutaneous Medicine and Surgery. – 2008. – 12 (2). – P. 51–58.
10. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure // J Am Acad Dermatol. – 2007. – 56 (6). – P. 939–44.

**References**

1. Ayzatulov RF. Suchasni pidkhodi do zovnishn'oi terapii onikhomikoziv (Current approaches to topical treatment of onychomycosis). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2016;1:1–4.
2. Kutasevich YaF. Mikozy stop (Mycoses of the feet). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2007;2(7).
3. Kutasevich YaF. Sovremennaya strategiya lecheniya onikhomikozov (Present strategy of treatment of onychomycosis). Dermatologiya ta venerologiya. 2000;1(9):58–61.
4. Feyer E, Olakh D, Satmari Sh, Sodorai L, Uri Y. Meditsinskaya mikologiya i gribovye zaboлевaniya (Medical mycology and fungal diseases). Academiai Kiado, 1966. P. 469–519.
5. Mikhaylets NV, Svyatenko TV. Ratsional'nye podkhody k vyboru mestnogo antimikoticheskogo sredstva (Rational approaches to the selection of a local antimycotic agent). Ukrain'skiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2010;1(36):70–75.
6. Sergeev AYu, Sergeev YuV, Sergeev VYu. Novye kontseptsii patogeneza, diagnostiki i terapii onikhomikozov (New concepts of pathogenesis, diagnosis and therapy of onychomycosis). Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2007;3:9–16.
7. Crawford F, Hollis S. Topical treatment for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD0011434.
8. Gupta AK, Baran R, Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16(6):579–86.
9. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: A Review. Jour Cutaneous Medicine and Surgery. 2008;12(2):51–58.
10. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol. 2007;56(6):939–44.

**ПРЕИМУЩЕСТВО ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ**

*Л.Д. Калюжная*

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика*

**Резюме**

Нафтифин является топическим аллиламином при эффективном и безопасном ведении дерматомикозов. Широкий спектр активности нафтифина делает его идеальной первой линией терапии, фунгицидным против многих грибов дерматофитов и обеспечивает активность против *Candida*.

**Ключевые слова:** дерматомикозы, дерматофиты, нафтифин, онихомикоз.

**PREFERENCE OF TOPICAL THERAPY OF ONYCHOMYCOSIS**

*L. D. Kaliuzhna*

*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

**Abstract**

Naftifine is a topical allilamine that is effective and safe in the management of dermatomycosis. The wide spectrum of activity makes naftifine an ideal first-line therapy and is fungicidal against a broad spectrum of dermatophyte fungi and provides good activity against *Candida*.

**Key words:** dermatomycosis, dermatophytes, naftifine, onychomycosis.

**Відомості про автора:**

**Калюжна Лідія Денисівна** – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Тел.: +38 (050) 500-81-90.

