#### НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МИКОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

## МЕСТНАЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ 2-е издание

Москва 2013 г. УДК 616.596 002.828: 616.017.1 ББК 55.83я2

Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Баранова М.О., Савченко Н. В., Сергеев В.Ю. М.: Нац. акад. микол. 2013. 40 с., ил.

Настоящее пособие посвящено методам наружной и комбинированной терапии грибковых инфекций ногтей. В работе дается анализ применяемых в настоящее время методик терапии онихомикозов. Приведены подробные рекомендации по назначению противогрибковых препаратов. Предложены методики, позволяющие повысить эффективность лечения и контроля излеченности. Разработаны алгоритмы совершенствования комбинированной терапии онихомикозов. Пособие предназначено для дерматологов, врачей общей практики, косметологов, фармацевтов.

Издано в Российской Федерации в рамках издательской программы Национальной Академии Микологии

### Введение

Онихомикоз остается одним из наиболее распространенных заболеваний в практике современного дерматолога. В нашей стране и за рубежом было проведено немало исследований, посвященных эпидемиологии, клиническим особенностям и факторам, имеющим значение в терапии онихомикозов. В частности, только в Российской Федерации в 1997–2002 гг. были проведены международное исследование «Ахиллес» [1], многолетнее исследование эпидемиологии дерматофитии [2], проекты «Горячая линия» [3] и «Онихоиндекс» [4], вместе охватившие более 10000 обследованных больных.

Проведенные исследования показали, что онихомикозам и микозам стоп принадлежит, по крайней мере, три четверти от всех регистрируемых форм дерматофитии. Онихомикозы, как правило, регистрируются чаще, несмотря на то, что протекают совместно с микозами стоп, гладкой кожи и кистей. Представляется несомненным, что онихомикозы – наиболее стойкий резервуар дерматофитной инфекции в силу трудностей их лечения и частых рецидивов. Онихомикозы, по современным представлениям, составляют основу так называемого синдрома хронической руброфитии, когда первичное инфицирование сменяется микозом стоп, а затем онихомикозом, который в свою очередь, служит источником для инфекции, а после лечения – и реинфекции гладкой кожи, стоп и кистей.

Распространенность онихомикозов остается высокой, поражая все слои населения. Наиболее высока распространенность у пожилых лиц, неуклонно возрастая с 50-летнего возраста. Современный больной онихомикозом, как правило, имеет один, а зачастую – несколько диагнозов сопутствующей патологии. Это заставляет принимать в расчет сопутствующие заболевания при лечении дерматомикозов и тем более – онихомикозов, когда требуются длительные курсы назначения системных антимикотиков.

Значительная часть больных, обращающихся в медицинские центры по поводу онихомикозов, ранее проходили лечение микоза стоп или онихомикоза. Около 30% больных имели другого больного в своей семье. Это указывает на нелеченного или неизлеченного больного, избегающего визита к врачу, как на основной фактор

роста заболеваемости онихомикозом. Неудачное лечение и рецидивы после системной терапии подрывают уверенность пациента в возможности излечения, создают у него впечатление о напрасных усилиях и затратах на лечение, снижают актуальность онихомикоза как личной проблемы.

В современных условиях доминирования руброфитии стоп и ногтей как разновидности дерматофитии – реально эффективное лечение онихомикоза представляется необходимым условием для победы над дерматомикозами вообще. Поэтому оптимизация терапии онихомикозов должна стать одним из основных звеньев эффективной профилактики этого заболевания и дерматофитии в целом.

Существует немало средств терапии онихомикозов – заболевания, в принципе признаваемого излечимым. Однако на практике лечение онихомикоза сталкивается с большим числом трудностей, обусловленных ошибками лечения или особенностями пациента.

Цели и задачи терапии онихомикозов на современном этапе включают: достижение клинического выздоровления; микологическое излечение по результатам микроскопии; излечение сопутствующего микоза кожи стоп; отсутствие существенных побочных эффектов; исключение вероятности рецидива после лечения.

Варианты терапии онихомикозов в настоящее время сводятся к назначению системных или местных противогрибковых препаратов, иногда в сочетании с удалением ногтевых пластин или их пораженных частей. Около 10 лет назад местные и системные препараты расценивались как эффективные препараты для монотерапии онихомикозов, причем утверждалось, что для излечения достаточно лишь 2–3 мес. лечения.

Опыт лечения онихомикозов убеждает нас, что унифицированный подход к лечению онихомикоза по минимальным схемам не представляется обоснованным и едва ли подходит для лечения большинства пациентов. Частое поражение медленно растущих ногтей стоп, длительный анамнез заболевания, выраженный гиперкератоз делают неэффективным краткосрочное лечение как местными, так и системными препаратами. Внедрение дифференциальных алгоритмов диагностики и лечения онихомикоза (индекс КИОТОС) обещает повысить эффективность лечения, как показано сравнительными исследованиями [5, 6].

## 1. Онихомикоз и строение ногтя

Изменения ногтей, наблюдаемые при онихомикозе, являются результатом инфицирования одной или нескольких частей ногтя.

Ноготь состоит из трех главных частей: ногтевой пластины, ложа и матрикса (Рис. 1).

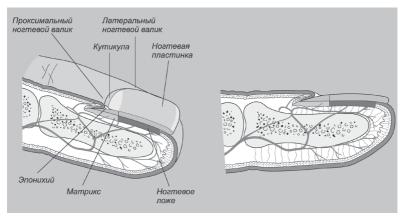


Рис. 1. Строение ногтя

#### 1.1. Анатомия ногтя

Ногтевая пластина (собственно ноготь в обычной речи) – прочное образование, составленное из плотных слоев ороговевших клеток. Ногтевая пластина имеет форму неправильного прямоугольника, выпуклая, гладкая и в норме всегда прозрачна. Прозрачность пластины обусловливает розовый цвет здорового ногтя, поскольку через пластину просвечивает богатое сосудами ногтевое ложе. Пластина плотно прилежит к ложу ногтя. Если отделить пластину от ложа, то на ее вентральной, обращенной к ложу поверхности можно увидеть продольные роговые выступы – гребешки и борозды. Этим выступам и бороздам соответствуют такие же образования ногтевого ложа, что обеспечивает прочность соединения.

Кончик пластины в ее дистальной части, не соединенной с ногтевым ложем, белый и непрозрачный. Около свободного края

пластины находится наиболее прочное место ее присоединения к подлежащим структурам – так называемое онихокорнеальное соединение. Здесь пластина соединяется с эпидермисом кончика пальца. В месте соединения цвет ногтя несколько темнее, чем на остальных участках.

В ногтевой пластине выделяют прочный дорсальный слой и более мягкий вентральный, обращенный к ложу ногтя.

Ногтевое ложе – лежащий под ногтевой пластиной участок эпидермиса, начинающийся вместе с ногтевой пластиной и оканчивающийся у ее дистального края. Ногтевое ложе покрыто тонким неороговевающим, лишенным зернистого слоя эпидермисом. Поскольку считается, что эпидермис ногтевого ложа может принимать участие в образовании пластины, ложе называют также вентральным матриксом.

Подногтевая дерма, примыкающая к ложу, богата сосудами, здесь находится большое количество артериовенозных анастомозов и контролирующих их нейроваскулярных сплетений – гломусов. Сеть капилляров, расположенных в продольных бороздах ложа, питает ногтевое ложе на всем его протяжении. Продольное расположение сосудов объясняет характер шиповидных или штриховых геморрагий, возникающих при травмах ногтя.

Продолжением ногтевого ложа является участок кожи, не соединенный с ногтевой пластиной и расположенный под ее свободным краем. Он называется гипонихием (hyponichium). В области гипонихия, под краем ногтевой пластины, образуется как бы расщелина – карман, где находят убежище многие микробы, в том числе и возбудители онихомикозов. Гипонихий ограничен дистальной бороздой ногтя.

*Матрикс* – matrix unguis (матрица, или корень ногтя, radix unguis) является ростковой зоной, откуда начинаются и пластина, и ложе ногтя. Матрикс начинается под проксимальным ногтевым валиком и продолжается до начала ногтевой пластины. Край зоны матрикса, выступающий из-под проксимального валика, выглядит как белая полоска полулунной формы – lunula unguis (полулуние ногтя). Форма края матрикса определяет форму свободного края ногтевой пластины. Белый цвет полулунию придают клетки матрикса, просвечивающие сквозь пластину.

В матриксе принято выделять три слоя – дорсальный, промежуточный и вентральный. Собственно матриксом, т.е. ростковой, или герминативной, зоной ногтя, можно назвать только промежуточный слой. Дорсальный слой является нижней частью

проксимального валика, а вентральный – ногтевым ложем. Доля участия дорсального и вентрального слоев в образовании ногтевой пластины невелика.

Активное образование кератиноцитов происходит в наиболее проксимальной, скрытой под валиком ногтя части матрикса. Отсюда в направлении пластины идут плотные продольные тяжи клеток. В матриксе, как и в ногтевом ложе, отсутствует зернистый слой эпидермиса. Дистальная часть матрикса, видимая как полулуние ногтя, переходит в ногтевое ложе. Матрикс – очень чувствительная к повреждениям, ранимая структура. Травма матрикса часто приводит к постоянным изменениям ногтевой пластины.

Проксимальный ногтевой валик состоит из двух слоев эпидермиса: дорсального, продолжающего эпидермис тыла пальца, и вентрального, обнимающего матрикс и вновь образующуюся ногтевую пластину. Роговой слой валика, переходящий на ногтевую пластину, называется кутикулой (cuticula, или кожица ногтя). Эта узкая полоска эпидермиса ненамного продвигается к дистальному концу и отпадает. Кутикула отличается водонепроницаемостью, и защищает матрикс от проникновения инородных веществ и микроорганизмов. В норме кутикула цела и плотно прилежит к ногтевой пластине. Вентральная часть валика, прилежащая к пластине ногтя, называется эпонихием (eponychium).

## 1.2. Ноготь как потенциальная ниша для развития возбудителей

Ни ростковая зона (матрикс) ногтя, ни ногтевое ложе, ни за редкими исключениями пластина ногтя не являются оптимальной средой обитания для грибов, даже для дерматофитов, синтезирующих специфические ферменты – кератиназы.

Ногтевая пластина – прочная ткань, особенно в дорсальной ее части, содержащей трудно перерабатываемый кератин и наименьшее количество питательных веществ. Ложе и матрикс ногтя более податливы, богаты питательными веществами и защищены в большей степени близко расположенной сетью кровеносных сосудов. Защитные факторы, содержащиеся в крови, сдерживают рост грибов и препятствуют их распространению за пределы роговых структур ногтя [7].

Местом, более подходящим для среды обитания грибов, является область сочленения ногтевой пластины и ногтевого ложа. Здесь сходятся более мягкий вентральный слой ногтевой пластины и

верхние слои ногтевого ложа, наиболее удаленные от сосудистой сети. Пространство между сочленением ложа и пластины служит для размещения грибковой колонии, поэтому, в большинстве случаев, мы имеем дело с подногтевой формой онихомикоза, при которой основные патогенетические события происходят не в пластине, а под ней. Область между ногтевой пластиной и ложем является наиболее доступной локализацией для грибов также и потому, что ее достижение возможно с наименьшими усилиями и в самые короткие сроки. Существуют два основных пути ее достижения, соответственно которым выделяют две клинических формы онихомикоза – дистально-латеральную подногтевую и проксимальную подногтевую.

Внедрению грибов в подногтевую область предшествует повреждение или разрушение ограничивающих ее структур. Поэтому наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию онихомикоза, является травма ногтя и окружающих его образований. Под травмой подразумевается и травматический онихолизис с повреждением области гипонихия, и разрушение кожицы ногтя-эпонихия, и повреждения боковых валиков. Чаще всего к онихомикозу ведет не одномоментное сильное повреждение, а многочисленные последовательные микротравмы, например при ношении тесной обуви, деформации стопы, синдроме диабетической стопы. Окклюзия и мацерация окружающей ноготь кожи также приводят к воспалению и повреждению барьеров гипонихия, кожицы ногтя и боковых валиков [7].

## 1.3. Концепция каналов и новое в диагностике онихомикозов

При онихомикозе грибковая инвазия идет быстрее в местах наименьшего сопротивления ногтя: в щелях, бороздках, на стыке слоев ногтевой пластины и ложа. Зарубежные и некоторые отечественные авторы в последнее время обращают внимание на эту особенность, назы-вая продольно расположенные пути инфекции «туннелями». Мы в монографии «Онихомикозы» (1998) и ранее использовали термин «каналы». На наш взгляд, эти проводники инфекции не являются какими-либо особенными образованиями, присущими онихомикозу, а образуются постоянно в силу естественной ориентации роста ногтя при его травматизации, частичном онихолизисе, или в запустевающих полостях, остающихся после геморрагий в ногтевом ложе [7, 8].

Прогрессирование наиболее распространенной дистальной формы онихомикоза – это не непрерывный монотонный процесс, а скорее последовательность периодов, приводящих к быстрому продвижению гриба в проксимальном направлении. Такие периоды могут отмечаться после травм ногтей. Наличие проводников – трещин и «каналов» в ногте определяет возможность быстрого изменения скорости вовлечения ногтя в течение коротких отрезков времени.

Зарубежные авторы описывают близкие патогенетические варианты термином yellow spike onychomycosis (желтый шиповатый онихомикоз), часто встречающиеся как клиническое проявление рецидива после лечения. Подобные явления могут отражать наличие проводника инфекции в ногте, однако наличие таких проводников долгое время не было доказано [9, 10].

Для изучения этих явлений нами впервые был использован метод цифровой компьютерной видеодерматоскопии. Использование данной системы позволило быстро, под увеличением в 80 раз, получать изображение пораженных ногтей в разных плокостях, в том числе – фронтально со стороны свободного края ногтя и зоны гипонихия. У больных онихомикозом с выраженными явлениями гиперкератоза были получены фотографии фронтальной стороны пораженного ногтя с видимым просветом крупных полостей (Рис. 2). Таким образом, удалось впервые получить наглядное свидетельство существования полостей под ногтевой пластиной на клиническом материале без необходимости выполнять биопсию ногтя (Рис. 3, 4).

Нами также представлены доказательства существования крупных полостей в гиперкератотических массах под ногтевой пластиной, а также ее расслоение, дающее основу для дальнейшего развития колонии возбудителя.

Опираясь на полученные данные о преимущественном распространении грибковой инфекции в подногтевых пространствах (результаты онихолизиса) и специальных структурах ногтевой пластины (каналы) при подногтевом гиперкератозе, мы обосновали впоследствии новый подход к местной терапии онихомикозов.



Рис. 2. Видеоскопическая картина дистальной формы онихомикоза



Рис. 3. «Каналы», видимые после частичного удаления ногтевой пластины.



Рис. 4. Распространение онихомикоза по «каналам»

## 1.4. Клиническая оценка онихомикозов

Протяженность изменений ногтевой пластины и подлежащих структур – глубина поражения – указывает на его давность и возможность вовлечения матрикса. Эти параметры – клиническая форма, глубина поражения части и степень гиперкератоза, были использованы при разработке индекса для клинической оценки онихомикозов КИОТОС.

Индекс представляет собой универсальную систему принятия терапевтических решений при онихомикозе. Каждой клинической форме онихомикоза, длине пораженной части ногтя и степени подногтевого гиперкератоза соответствует балл единой трехбалльной шкалы градации. Эти факторы оцениваются совместно с факторами, определяющими скорость роста ногтя – локализацией поражения и возрастом пациента. Совокупность указанных параметров составляет особую математическую формулу индекса КИОТОС, дающую диапазон значений. Терапевтический подход вырабатывается соответственно полученным значениям КИОТОС.

Для выбора метода терапии и расчета продолжительности системной терапии наиболее удобно определять индекс КИОТОС не с помощью расчетной формулы или таблицы значений, а по специально разработанной линейке (Рис. 5).

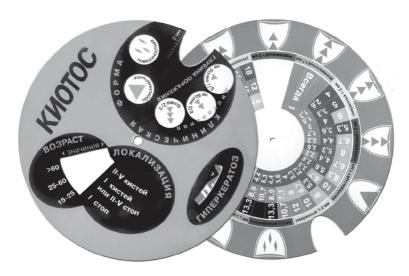


Рис. 5. Внешний вид линейки для расчета индекса КИОТОС

Вращая круги линейки, врач сопоставляет имеющиеся клиническую форму поражения, длину вовлечения и степень гиперкератоза с локализацией поражения и возрастом больного и в прорези линейки получает значение КИОТОС. Схема и продолжительность лечения подбирается в зависимости от полученного значения (Табл. 1).

Таблица 1. Схемы системной противогрибковой терапии, определяемые по индексу КИО-ТОС [14]

киотос	Рекомендуемые подходы к лечению
1-3	Местная терапия
3-6	Показана местная терапия, однако ее успех может быть ограничен, зависит от скорости роста ногтя. Возможна системная терапия.
6-9	Системная терапия по схемам, принятым для лечения ногтей на руках. Пример: 2 цикла пульс-терапии итраконазолом
9-12	Системная терапия по схемам, принятым для лечения ногтей на стопах. Пример: 3 цикла пульс-терапии итраконазолом, 3 мес. непрерывной терапии тербинафином
12-16	Показана системная терапия большей продолжительности. Пример: 4–5 циклов пульс-терапии итраконазолом, 4 мес. непрерывной терапии тербинафином
16-20	Показана комбинированная терапия с назначением системного препарата и кератолитиков
20-30	Рекомендуется удаление ногтевой пластины (например, с помощью 40% мочевинного пластыря) и чисткой ложа с последующей системной терапией.

Способ определения продолжительности системной терапии и принципы выбора и назначения тех или иных системных препаратов приведены в пособии по системной терапии и вышедших ранее монографиях [11, 12].

# 2. Принципы и методы терапии онихомикозов

## 2.1. Виды этиотропной терапии онихомикозов

Этиотропное лечение онихомикозов бывает или местным, когда противогрибковый препарат наносят на пораженный ноготь, или системным, когда препарат назначают внутрь. Каждый из подходов имеет свои преимущества и недостатки и свой перечень показаний и ограничений. Прежде чем приступить к описанию существующих средств местной и системной терапии и методик их применения, мы приведем главные характеристики этих средств и основания для их назначения [11].

#### Системная терапия

Системная терапия обеспечивает проникновение препаратов в ногти через кровь. Хотя она не позволяет сразу создавать в ногте такие высокие концентрации, как при местном нанесении, поступление препарата в ногтевое ложе и в матрикс при системной терапии гарантировано. Кроме того, многие системные препараты накапливаются в матриксе ногтя в концентрациях, намного превосходящих минимальные подавляющие концентрации (МПК), и способны сохраняться там после окончания лечения.

Ограничением к применению системной терапии является риск побочных, а иногда токсических явлений, связанный с длительным, многомесячным приемом препаратов. Поэтому беременным и кормящим матерям, лицам с заболеваниями печени или лекарственной аллергией системная терапия не показана. С появлением современных противогрибковых препаратов и прогрессивных методик их применения риск развития побочных и токсических эффектов значительно сократился [11].

## Местная (наружная) терапия

Местная терапия позволяет создавать на поверхности ногтя очень высокие концентрации противогрибкового препарата. Такие концентрации, фунгицидные для большинства возбудителей онихомикоза, невозможно создать при системном назначении, поскольку это было бы сопряжено с токсическим действием на организм больного. А при местном нанесении препарат не всасывается в системный кровоток, поэтому такое лечение безопасно. Главное преимущество местной терапии – отсутствие побочных и токсических эффектов, наблюдаемых при применении системных

препаратов. Второе преимущество – заведомо широкий спектр практически любого местного антимикотика вследствие того, что его концентрация превосходит концентрацию системных средств на 3–4 порядка.

Недостатком местной терапии является то, что при нанесении препарата на поверхность ногтя он не всегда достигает возбудителя – гриба, расположенного в ногтевом ложе, и тем более в матриксе. Чтобы провести препарат к зараженному ногтевому ложу при явлениях гиперкератоза прибегают к вспомогательным средствам – кератолитикам, удалению ногтевой пластины, чисткам ложа. Если затронут матрикс, лечение местными средствами заведомо неэффективно. Кроме того, местная терапия более трудоемка. При поражении многих или всех ногтей целесообразно назначение системных препаратов.

#### Комбинированная терапия

О комбинированной терапии мы говорим, когда местное лечение сочетают с системным. Цели применения комбинированной терапии могут быть различными. Чаще всего местное лечение сочетают с системным чтобы сократить дозировки и сроки назначения системного препарата, тем самым сокращая и риск побочных эффектов. Кроме того, местные препараты можно использовать для противорецидивной профилактики после лечения системным препаратом. Наконец, назначение местного препарата может расширять этиологические показания к применению системного препарата более узкого спектра действия.

## 2.4. Потребность в местной, системной и комбинированной терапии

Распределение показаний к терапии по классам на основе КИОТОС, т.е. на основе оценки тяжести заболевания, дало возможность оценить потребности в тех или иных подходах к терапии онихомикозов. Перспектива оценки структуры тяжести онихомикозов у населения была реализована в специальных социально-эпидемиологических проектах с использованием КИОТОС.

Многоцентровое исследование «Онихоиндекс», проводившееся Национальной академии микологии под нашим в 1999–2000 гг., имело целью изучение распределения тяжести онихомикозов. Клиническая оценка онихомикоза и расчет КИОТОС проводилась практикующими врачами г. Москвы и анализировалась на базе Института. Всего было получено 669 карт обследования пациентов,

из них 633 после проверки были подвергнуты статистической обработке. Средний возраст больных составил 45,8  $\pm$  13,6 лет, КИОТОС 15,7  $\pm$  7. Распределение КИОТОС по классам представлено на Рис. 6.

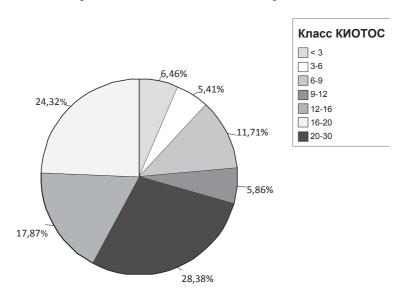


Рис. 6. Результаты оценки тяжести онихомикоза по данным проекта «Онихоиндекс»

Дальнейшее изучение современных клинических особенностей онихомикозов, во взаимосвязи с социально-эпидемиологическими факторами и качеством жизни больных было осуществлено в рамках проекта «Горячая линия» Национальной академии микологии (2001-2002 гг.). При анализе первых 1233 карт больных (средний возраст 45,6 лет), обратившихся в медицинские центры, сотрудничавших с проектом, было установлено распределение тяжести онихомикоза по КИОТОС и его причины, т.е. конкретные клинические характеристики. В частности, было показано, что при среднем числе пораженных ногтей, равном 6 и 83%-ном вовлечении [1] пальцев стоп дистальная форма онихомикоза наблюдалась в 89,9% всех случаев, причем 30,5% больных этой формой имели поражения, охватывающие более 1/3 длины ногтя, а 51,5% – более 2/3. Умеренный гиперкератоз был отмечен у 38,3% больных, а выраженный – у 37,5%. Среднее значение КИОТОС составило 16,4±8,4. Распределение значений КИОТОС по классам было следующим:

Таким образом, в современной структуре тяжести онихомикозов преобладают поражения, которым соответствуют показания к системной терапии, причем к терапии продолжительной, превышающей стандартные курсы. Подобная клиническая картина наблюдается почти в четверти всех случаев онихомикоза в настоящее время. Это неудивительно, если учесть, что более чем у половины больных имеются распространенные поражения ногтей I пальцев стоп, а средняя продолжительность заболевания составляет около 10 лет. Вообще, локализация подавляющего большинства случаев онихомикоза – это, за редкими исключениями, медленно растущие ногти стоп, изначально требующие продолжительной терапии. Полученные данные позволили также рассчитывать примерные затраты на лечение больных на современном этапе [4].

Тем самым только местная терапия, а также и монотерапия короткими курсами системных антимикотиков не являются самыми востребованными методами лечения онихомикозов. Они годятся, скорее, для ранних стадий онихомикоза и у пациентов, сразу обращающихся к врачу и хорошо мотивированных в отношении терапии. Однако такие лица, по результатам проведенных нами исследований, в наше время составляют меньшинство больных.

Преобладание умеренного или выраженного гиперкератоза у современного больного онихомикозом объясняет его в целом тяжелое течение. Частая встречаемость гиперкератоза заставляет выбирать комбинированную терапию с добавлением кератолитиков. Не менее трети больных требует частичного или полного удаления ногтевой пластины с последующими чистками ногтевого ложа.

Тем самым, комбинированная противогрибково-кератинолитическая терапия является одним из наиболее востребованных методов лечения онихомикозов в целом.

## 3. Местная терапия онихомикозов

Местную противогрибковую монотерапию можно назначать при КИОТОС от 1 до 3–6. Этому соответствует поверхностная форма онихомикоза или дистальная форма при поражении не более 1/3 длины ногтя. При больших значениях клинического индекса (дистальная форма с поражением половины или не более 2/3 длины ногтя) вероятность успешного лечения снижается, особенно на медленно растущих ногтях. Местную терапию целесообразно проводить и при поражении только одного или двух-трех ногтей. Эти и другие факторы, влияющие на выбор местной терапии приведены в Табл. 2.

Редким показанием к местной терапии является устойчивость возбудителя онихомикоза ко всем системным препаратам.

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения в пределах 3-6 по КИОТОС
Течение заболевания	Поражение не более 3 ногтей
Сопутствующие заболевания	Любые заболевания и их терапия, являющиеся противопоказаниями к назначению системных противогрибковых средств Выраженная периферическая ангиопатия Неудовлетворительное всасывание системных антимикотиков
Особенности пациента	Быстро растущие ногти, например, у детей и подростков
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на прием системных пре- паратов Социально-экономические затруднения для использования системной терапии

Таблица 2. Факторы, влияющие на выбор местной терапии

## 3.1. Двухэтапный подход к местной терапии

Местные противогрибковые препараты содержат очень высокие концентрации действующих веществ, обладающих активностью против грибов-возбудителей онихомикоза. Но эти высокие концентрации создаются только на поверхности ногтевой пластины,

а вглубь, к ногтевому ложу, где расположены наиболее жизнеспособные грибы, действующие вещества-антимикотики не всегда проникают в эффективных концентрациях. Сегодня известны два решения этой проблемы. Традиционный подход – использование вспомогательных средств, помогающих удалить пораженные роговые структуры ногтя. При этом обнажается ногтевое ложе, содержащее возбудителей. Этот подход очень эффективен, но не всегда приемлем для пациента, занимает много времени. Появление специализированных форм антимикотиков в виде лаков для ногтей не снимает с повестки дня борьбу с гиперкератозом как типичным клиническим проявлением онихомикоза.

Основная причина, заставляющая обращаться к кератинолитическим средствам, а иногда и хирургическому удалению ногтевой пластины – выраженный подногтевой гиперкератоз. Толстые гиперкератотические массы между пластиной и ложем ногтя не имеют упорядоченной структуры, но часто заключают в себе полости так называемые «тоннели» или «карманы», содержащие колонии грибов. Зарубежные авторы иногда именуют эти образования «дерматофитомой», по аналогии с мицетомами или грибковыми телами – образованиями, заполняющими придаточные пазухи носа или каверны в легких при аспергиллезе. Следует заметить, что это явление не является редкой или исключительной разновидностью онихомикоза, а весьма распространено, особенно среди пожилых пациентов. Распределение системных антимикотиков в подобные образования и вообще в толщу кератотических масс, прогнозируется с трудом и, как правило, невелико, за счет чего может сохраняться источник инфекции во время всего курса системной терапии.

По этой причине местное лечение онихомикозов проводится в два этапа: сначала удаляют пораженные части ногтя (радикально – хирургическим путем, или постепенно – механически или химически с помощью кератолитиков), – а затем наносят противогрибковые препараты.

## 3.2. Способы удаления пораженных частей ногтя

#### Механическое удаление

Механическое постепенное удаление – самый простой и наиболее распространенный способ. Пораженную ногтевую пластину удаляют с помощью маникюрных пилок и кусачек, как правило, это делает сам пациент. Механическое удаление пластины ногтя показано при дистально-латеральном типе поражения, при отсутствии выраженного подногтевого гиперкератоза, а также при поверхностном типе. Механическое удаление рекомендуется и при системной терапии (КИОТОС 6–16) при наличии умеренного гиперкератоза. Метод прост, не травмирует ногтевое ложе, дает хороший косметический результат.

#### Химическое удаление

Удаление с помощью кератолитических пластырей – способ, распространенный в амбулаторной практике. Такой метод показан при поражении нескольких ногтей, вовлечении всей ногтевой пластины, матрикса, выраженном гиперкератозе ногтевого ложа.

Используемые в наше время пластыри содержат в качестве кератолитического компонента мочевину или салициловую кислоту. Иногда в состав пластыря добавляют антисептик (хинозол, йод) или местное противогрибковое средство, например имидазол. Рецепты наиболее распространенных в практике отечественных врачей пластырей мы поместили в Табл. 3.

Таблица 3. Кератолитические пластыри

Мочевинные пластыри			Салициловые пластыри		
Rp.:	Ureae purae Aquae destillatae Lanolini Cerae flavi Emplastrum plumbi MDS: «Уреапласт»	20,0 10,0 20,0 5,0 45,0	Rp.:	Chinosoli Acidi salicylici Lanolini anhydrici Paraffini MDS: «Хинозоло- салициловый пластырь»	5,0 ana 15,0
Rp.:	Ureae purae Aquae destillatae Lanolini anhydrici Paraffini Cerae flavi MDS: «Онихопласт»	30,0 15,0 35,0 Rana 10,0	Rp.:	Chinosoli Acidi salicylici Dimexidi Lanolini Cerae flavi MDS: «Хинозоло- димексидный пластырь»	5,0 15,0 10,0 25,0 45,0
Rp.:	Chinosoli Ureae purae Lanolini anhydrici MDS: «Мочевинный пластырь с хинозолом»	8,0 40,0 60,0	Rp.:	Yodi puri Acidi salicylici Lanolini anhydrici Cerae flavi MDS: «Мазь для размягчения ногтей»	3,0 15,0 20,0 12,0

Перед наложением кератолитического пластыря следует соскоблить верхний гладкий блестящий слой ногтевой пластины скальпелем или пилкой. Кожу, окружающую ногтевую пластину, защищают лейкопластырем. На ноготь толстым слоем наносят пластырную массу и заклеивают лейкопластырем.

Пластырную массу меняют через 2–3 сут., в зависимости от толщины ногтевой пластины. После каждого снятия пластыря пораженные части ногтя удаляют маникюрными кусачками или ножницами, стараясь удалить и гиперкератотические массы ногтевого ложа. Затем назначают местные противогрибковые средства.

По мере образования гиперкератотических масс проводятся чистки ногтевого ложа. Для лучшего удаления гиперкератоза можно использовать аппликации «Онихопласта» на 1–2 суток. Чистки ногтевого ложа, т. е. соскабливание образующихся роговых наслоений ногтевого ложа, может проводить сам больной. Отслойку роговых масс ложа можно проводить с помощью раствора салициловой кислоты или мочевины.

Для очищения ногтевого ложа может быть применен и кератолитический коллодийный лак, наносимый в течение 5–6 дней. Образующаяся белая коллодийная пленка легко удаляется вместе с отторгающимся роговым слоем после наложения на ночь повязки с 10%-ной салициловой мазью и теплой ванночки (А.М Ариевич, Л.Т. Шецирули, 1976).

#### Комбинированные препараты

Противогрибковые препараты для местной терапии онихомикоза с кератолитическим действием изготовляются на заказ или выпускаются в готовой форме. Примером может служить набор для лечения ногтей «микоспор», включающий мазь, в 1 г которой содержится 10 мг бифоназола и 400 мг мочевины. В последнее время появляются и ожидаются другие комбинации антимикотиков и кератолитических средств.

## Хирургическое удаление ногтевой пластины

Хирургическое удаление ногтей быстро дает результат – удаление пораженной пластины ногтя. Но эта операция очень болезненна, поэтому пациенты редко соглашаются на нее. Кроме того, вместе с пластиной удаляется и матрикс – ростковая зона ногтя, травмируется ногтевое ложе, что приводит к отрастанию деформированных ногтей. Деформация ногтя обусловливается и самим временным отсутствием ногтевой пластины, поддерживающей форму мягких тканей, валиков ногтя.

Хирургическое удаление ногтей можно предпринять при тотальном поражении одного ногтя. Метод приемлем для молодых пациентов, не имеющих общих заболеваний, болезней сосудов конечностей и если недоступны другие методы лечения, например для военнослужащих. Кроме того, на хирургическое удаление ногтя можно пойти, если другие методы лечения оказались неэффективными. Во всех случаях за удалением ногтя должно следовать местное лечение противогрибковыми средствами.

#### Аппаратное удаление гиперкератоза

Аппаратное удаление гиперкератоза и чистки ногтевого ложа как метод лечения онихомикозов стал внедряться сравнительно недавно. Тем не менее опыт подобного удаления ногтя и сбора материала для микробиологического исследования был опробован еще А. М. Ариевичем, использовавшего бормашину.

В настоящее время аппаратное удаление ногтевых пластин и чистки ногтевого ложа используется, в основном, в косметологических кабинетах (подология). Вместе с тем, данный метод приобрел популярность у отечественных дерматологов в последние годы. Появляются публикации, посвященные использованию различных аппаратов при лечении онихомикоза с выраженным гиперкератозом. Как правило, эти аппараты представляют систему вращающихся фрез, позволяющих послойно обрабатывать массы гиперкератоза. Наиболее совершенные модели оборудованы пылеотсосом, позволяющим избежать рассеивания взвеси кератина, содержащей инфекционные частицы.

Аппаратное удаление представляет щадящий и нетравматичный метод удаления пораженных частей ногтевых пластинок, а также участков гиперкератоза и омозолелостей подошв. Замечено, что аппаратный метод показан в случаях, когда кератолитические средства нежелательны – например, при онихомикозе у больных сахарным диабетом, либо когда их применение невозможно из-за наличия у пациентов экземы или аллергических реакций на кератинолитики.

### 3.3. Местная этиотропная терапия

Противогрибковые средства для местной терапии онихомикозов наносят на поверхность обработанной ногтевой пластины или на обнаженное ногтевое ложе. Предыдущий этап, как правило, необходим, иначе активное вещество местного препарата не достигнет своей цели – гриба-возбудителя в ложе ногтя.

Противогрибковых средств, применяемых в наружной терапии онихомикозов, очень много – почти на порядок больше, чем

системных препаратов, так что у врача всегда имеется большой выбор. Все применяемые в местной терапии препараты можно разделить на группы:

- 1. Местные антимикотики (т. е. собственно противогрибковые препараты)
- 2. Местные антисептики, оказывающие противогрибковое пействие.
- 3. Комбинированные многокомпонентные препараты сочетают в себе антимикотик или антисептик и другое вещество, чаще всего с противовоспалительным действием.

#### Местные антимикотики

Местные антимикотики – наиболее эффективные средства местной терапии, так как они наиболее активны в отношении возбудителей онихомикоза.

Формы противогрибковых средств, специально разработанные для лечения онихомикозов позволяют лучше проводить вещество-антимикотик через ногтевую пластину вглубь, к ложу ногтя.

В России зарегистрированы следующие препараты, специально разработанные для местной терапии онихомикозов: водно-спиртовой раствор «экзодерил», и 2 лака для ногтей – «батрафен» и «лоцерил», содержащие, соответственно, антимикотики нафтифин, циклопирокс и аморолфин (Табл. 4).

Таблица 4. Противогрибковые средства, специально разработанные для местной терапии онихомикозов

Препарат	Регулярность применения	Средняя длительность применения
«Экзодерил» 1% нафтифин	2 раза в день	до 6 мес.
«Лоцерил» 5% аморолфин	1-2 раза в неделю	6 или 9–12 мес., на руках и ногах, соответственно
«Батрафен» 8% циклопирокс Через день		до 6 мес.
«Микоспор» 1% бифоназол + 40%мочевина	1 раз в день	6 нед.

Продолжительность лечения зависит от скорости отрастания здоровой ногтевой пластины. Для лечения онихомикозов на руках

бывает достаточно 6 мес., на ногах 6–12 мес. В то же время следует помнить, что при значениях КИОТОС выше 6, что примерно соответствует расчетной продолжительности назначения в месяцах, рекомендуется системная и комбинированная терапия.

#### Другие местные противогрибковые препараты

Местные противогрибковые препараты, не предназначенные специально для лечения онихомикозов, выпускаются в форме мазей, кремов. Противогрибковые компоненты этих форм не проникают через ногтевую пластину, поэтому препараты наносят на обнаженное ложе ногтя. Их втирают в ногтевое ложе 2–3 раза в день, пока не отрастет здоровая ногтевая пластина. Большой выбор лекарственных форм позволяет менять их в зависимости от состояния ногтевого ложа.

Удобство применения местных противогрибковых препаратов, выпускаемых в традиционных формах, заключается в том, что ими же можно пользоваться при лечении грибковых поражений кожи, например кожи стоп, часто сочетающихся с онихомикозом.

Концентрация противогрибкового средства, создаваемая на поверхности ногтевого ложа, достаточна для подавления жизнедеятельности всех грибов – возбудителей. Поэтому проблема спектра действия для местных противогрибковых средств не имеет такого значения, как для системных препаратов.

#### Местные антисептики

Местные антисептики, такие, как спиртовые растворы йода, красителей, органических кислот, хинозол, обычно применяются в лечении онихомикозов, если нет других средств. Главное преимущество антисептиков – их дешевизна и доступность. Многие из распространенных антисептических средств входят в состав многокомпонентных препаратов, применяемых в повседневной практике отечественных дерматологов. Растворы антисептиков втирают в ногтевое ложе 2–3 раза в день.

Условие эффективности местной терапии – настойчивость врача и пациента в соблюдении регулярной схемы лечения. На протяжении всего времени, за которое отрастет здоровая ногтевая пластина, больной должен наносить противогрибковый препарат на поверхность пластины или ногтевого ложа.

#### Новые препараты с противогрибковым действием

В поиске новых соединений с противогрибковой активностью исследователи обратились к соединениям бора (бензоксаборолы), с перспективным фунгистатическим механизмом подавления лей-

цил-тРНК-синтетазы эукариот (LeuRS). В клинических испытаниях 5% раствор соединения AN2690 (Anacor, США) предполагается назначать ежедневно в течение 12 мес. [13].

Общие закономерности развития фармакологии, предсказывающие появление молекул, родственных уже использующимся, в терапии системных микозов ознаменовалось внедрением новых азольных соединений, вориконазола и позаконазола, вослед широко применяемым итраконазолу и флуконазолу. Высокая стоимость лечения данными препаратами сдерживает их внедрение в терапию поверхностных микозов.

Тем не менее для онихомикоза проводились клинические испытания с 10%-ным раствором люликоназола (Topica pharmaceuticals, США) и препаратом IDP-108 (Dow/Valeant, США). В испытаниях препараты назначались ежедневно в течение 9 и 12 мес. [13]

Преимущества от внедрения новых молекул могут быть реализованы, если сами соединения покажут более высокую противогрибковую активность, демонстрируя при этом приемлемую безопасность при доставке активных концентраций в ноготь.

# 3.4. Патогенетическая концепция наружной терапии

Подходы к местной терапии долгое время сводились к применению лекарственных форм антимикотиков, наносимых на поверхность ногтевой пластины. Предполагалось, что из этих форм, в частности - из лаков для ногтей - антимикотики интенсивно проникают в ноготь с его поверхности, проходят через всю толщу пластины и достигают тех глубинных структур ногтя, где имеется мицелий гриба. Однако активным веществам в данном случае приходится преодолевать самый прочный «барьер» ногтевой пластины. Видеодерматоскопия помогла нам понять, что стартуя с поверхности, трудно достичь того места, где разворачивается основной патологический процесс, тем более – при выраженном гиперкератозе. Кроме того, пленка лака может заполнить фронтальные подногтевые пространства, близкие к области гипонихия, что как бы «замуровывает» каналы в их дистальной части. Использование мазей с антимикотиками и различных местных средств на масляной основе достигает того же незначительного результата. В 2004 г. мы предположили, что:

Во-первых, более рациональным путем доставки местных противогрибковых средств будет их применение с фронтально-дис-

тальной части пораженного ногтя, где разворачивается основной и наиболее частый патологический процесс в ногте. Область применения традиционных наружных противогрибковых форм при этом сводится к белой поверхностной форме онихомикоза;

Во-вторых, крайней важным является выбор лекарственной формы. Наш практический опыт и экспериментальные данные показали, что наиболее оптимальными здесь будут водно-спиртовые растворы [12, 14]. Именно они могут свободно проникать в подногтевые пространства с явлениями онихолизиса или в каналы в гиперкератотических структурах ногтевой пластины.

В новой патогенетической концепции наружной терапии, базирующейся на этих предположениях, Ю.В. Сергеев предложил использовать измененную при онихомикозе продольную структуру ногтя и «каналы» для проведения антимикотика в область расположения грибковых колоний. Для обоснования данной схемы был проведен ряд исследований.

#### Исследование с раствором нафтифина

В классическом исследовании с 1%-ным раствором нафтифина, меченного брилиантовой зеленью, под контролем видеодерматоскопии было показано, что раствор быстро проникал в подногтевые зоны онихолизиса с формированием своеобразных «озер», которые были видны под ногтевой пластиной. В ряде случаев можно было наблюдать и распространение раствора по каналам в виде своеобразных линейных структур, также просвечивающих сквозь плотные слои ногтевой пластины. У больных, которым 1%ный раствор нафтифина наносили на предварительно смоченные обычной водой и начавшие высыхать стопы и ногти, эффект проникновения раствора в подногтевые структуры заметно усиливался. При осмотре с использованием видеодерматоскопа были видны дистально-фронтальные части ногтей с каналами разрыхленного кератина, пропитанного подкрашенным раствором «экзодерил» (Рис. 7). После удаления пораженных частей ногтя отмечались явления онихолизиса, просматривающиеся как зоны типа зеленоватых «озер».

Как видно на Рис. 8, пораженные части ногтевого ложа пропитаны меченым раствором нафтифина в виде слабого зеленоватого фона, а имеющиеся каналы и борозды ногтевого ложа выделялись более интенсивной окраской.

Последнее указывает на более интенсивное проникновение по данным структурам ногтя (Рис. 9).

Проведенное исследование убедило нас в справедливости гипотезы преимущественного продвижения грибковой инфекции по каналам и в пространствах под ногтевой пластиной.



Рис. 7. Начало эксперимента. Видеоскопическая картина края ногтя (ногтевая пластина у дистального края)

Данная концепция послужила основой нового терапевтического подхода к местной терапии онихомикозов, а именно – применения водно-спиртовых форм противогрибковых средств (1%-ного раствора нафтифина гидрохлорида; «экзодерил»), наносимых с



Рис. 8. Поступление раствора нафтифина в ногти (метка бриллиантовой зеленью)

фронтально-дистальной части ногтевой пластинки [10]. Подход позволяет лекарственному средству легко проникать вслед за



Рис. 9. Раствор нафтифина под ногтевой пластиной у того же больного через 2 недели

продвижением патологического процесса, вызываемого патогенным грибом, и аккумулировать высокие концентрации лекарства непосредственно в зоне скопления гриба, нередко формирующего подногтевую мицетому (так наз. «дерматофитома» [15, 16]).

## 3.5. Сравнительная эффективность наружных антимикотиков

Выбор нафтифина для изучения эффективности местной и комбинированной терапии онихомикозов объясняется рядом причин. Сред множества антимикотиков, зарегистрированных в РФ и доступных для исследования, выбор специализированных наружных лекарственных форм, пригодных для лечения онихомикоза, ограничивается одним единственным раствором для ногтей («экзодерил», «Сандоз») – содержащим нафтифин, и двумя наименованиями лаков. При этом к 2004 г. мета-нализ, обобщающий эффективность различных препаратов при онихомикозе, был проведен и опубликован только по системной терапии тербинафином и итраконазолом [17], а сравнительная эффективность наружных средств не подвергалась серьезной критической оценке.

Данный анализ был опубликован в 2007 г. F. Crawford и S. Hollis. Обобщив данные 8 международных исследований, внушающих доверие выборками пациентов (n=962), критериями их отбора

Таблица 5. Факторы, влияющие на выбор комбинированной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения КИОТОС от 16 и выше
Течение заболевания	Поражение отдельных медленно растущих ногтей Безуспешная или недостаточно эффективная монотерапия системными или местными препаратами
Сопутствующие заболевания	Любые состояния, вынуждающие отменить системную терапию в дальнейшем
Особенности пациента	Возраст старше 50 лет Медленно растущие ногти
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на длительную местную или системную терапию Социально-экономические особенности, делающие невозможной полноценную системную или местную монотерапию

и регистрации результатов, авторы пришли к общему выводу о том, что антимикотики-аллиламины, представителями которых является нафтифин, проявили более высокую клиническую эффективность по сравнению с имидазолами. Достоверные отличия были продемонстрированы для нафтифина как по сравнению 5 препаратами сравнения, так и по степени различий нафтифина и препаратов сравнения с эффективностью плацебо [18]. Тем самым, с позиций доказательной медицины, в терапии дерматомикозов и онихомикозов нафтифин является одним из наиболее эффективных препаратов, по крайней мере, до тех пор, пока не будет проведен новый мета-анализ.

## 4. Комбинированная терапия онихомикозов

В комбинированной терапии стараются сочетать преимущества местной и системной терапии, избегая недостатков каждого из этих методов. Чаще всего средства местной и системной терапии сочетаются по желанию изобретательного врача, стремящегося повысить эффективность доступных ему методов лечения или сделать лечение более безопасным и удобным (Табл. 5).

Достаточно простым решением проблемы эффективности как системной, так и местной терапии онихомикозов представлялось их совмещение в режимах комбинированной терапии. Разные авторы указывали на то, что данное сочетание должно оказаться более эффективным, чем системная монотерапия и тем более местная монотерапия [14, 19, 21]. Такое обоснование комбинированной терапии нельзя принимать безоговорочно.

В числе показаний к комбинированной терапии долгое время называли так называемые «сложные случаи» онихомикоза: «дерматофитому», выраженный онихолизис и гиперкератоз, латеральный онихомикоз и вовлечение матрикса. Однако весьма многие случаи современного онихомикоза являются заведомо «сложными» в силу их многолетнего течения. До половины современных пациентов приходит к врачу уже с более или менее выраженным гиперкератозом [22]. Это затрудняет распределение в ноготь и системных, и местных антимикотиков [7, 23].

Единственным выходом из подобного положения является такая комбинированная терапия, где непременным условием является удаление пораженной ногтевой пластины и гиперкератотических масс. Современные методики аппаратной обработки ногтей и кератолитические средства позволяют безболезненно и быстро решить эту проблему.

### 4.1. Обоснование комбинированной этиотропной терапии

Теоретическими предпосылками сочетания различных антимикотиков являются возможный синергизм и расширение спектра их противогрибкового действия.

Синергизм действия проявляется в повышении эффективности от сочетания противогрибковых препаратов, обладающих разным

механизмом действия. Большой выбор местных и системных противогрибковых средств-ингибиторов синтеза эргостерола делает возможным множество вариантов сочетания препаратов.

Расширение спектра действия системных препаратов, не обладающих его достаточной широтой, можно достичь за счет назначения местных средств. Те концентрации, которые создаются при нанесении местных средств, превосходят МПК в тысячи раз и губительны для большинства возбудителей. Комбинации с расширением спектра целесообразно назначать при инфекциях смешанной или неизвестной этиологии.

## 4.2. Виды и возможности комбинированной этиотропной терапии

Мы выделяем две разновидности комбинированной этиотропной терапии: параллельную и последовательную. При параллельной комбинированной терапии оба препарата, и системный, и местный, назначаются одновременно. Продолжительность лечения ими может быть одинаковой или различной. В последнем случае системный препарат дают на ограниченное время, а местный назначают и после его отмены.

Эффективность комбинированной терапии, сообщенная разными авторами, оказывалась более высокой, чем монотерапия системными или местными препаратами, входившими в изучаемую комбинацию. Несмотря на то, что результаты большинства зарубежных сравнительных исследований поддаются оценке с трудом, в связи с включением в группы сравнения поражений разной степени тяжести, преимущество комбинированной терапии – кумулятивное повышение эффективности лечения – представляется очевидным.

Внедрение методик комбинированного лечения возродило к жизни гризеофульвин и кетоконазол, которые с появлением современных препаратов были исключены из списка средств выбора при онихомикозах. Несмотря на то, что использование указанных препаратов в наши дни резко сократилось, их сочетание с готовыми или экстемпоральными местными формами антимикотиков или антисептиков может стать выходом для той части пациентов, которой недоступны современные средства. Комбинированная терапия позволит повысить эффективность и ряда дженериков современных системных противогрибковых средств, использование которых при онихомикозе было изучено недостаточно.

Следующим преимуществом является сокращение сроков лечения при сохранении его эффективности. Это делает системную терапию онихомикозов более безопасной и удобной. Назначение местных препаратов во время и после назначения системных средств позволяет, во-первых, сократить продолжительность любых схем, а во-вторых, повысить эффективность укороченных и прерывистых схем. Комбинированные схемы позволяют на 6-8 мес. сократить срок лечения гризеофульвином и кетоконазолом.

Возможность сокращения продолжительности терапии современными системными антимикотиками за счет их комбинации с местными средствами изучена недостаточно.

# 4.3. Последовательная комбинированная терапия на основе КИОТОС

Последовательная комбинированная терапия онихомикоза заключается в том, что местный препарат назначается не одновременно с системным средством, а после него, так что процесс является двухфазным. Преимущество последовательной комбинированной терапии представляется нам очевидным, поскольку отпадает необходимость в назначении местного препарата в начале лечения, в фазу системной терапии. Принцип последовательной комбинированной терапии – сохранение эффекта системных препаратов после их отмены и до отрастания здоровой ногтевой пластины за счет назначения местных средств. Однако в этом случае возникает вопрос: когда следует начинать местную терапию? Неясным и в данном случае, и при параллельной комбинированной терапии, остается срок, в течение которого следует назначать местный антимикотик.

С внедрением индекса КИОТОС как средства для принятия терапевтического решения при онихомикозе стало возможным рассчитывать последовательные комбинации системных и местных препаратов. Сначала с помощью КИОТОС или КИ врач определяет необходимый принцип лечения. Если требуется комбинированная противогрибковая терапия (КИ = 3 или 4, КИОТОС от 12 до 20), назначают системный противогрибковый препарат по стандартной схеме, например 3 цикла пульс-терапии или 3 мес. укороченной схемы с тербинафином. Через 9–12 мес., в зависимости от значения КИОТОС, т.е. скорости роста ногтя, врач снова оценивает состояние ногтей. Если наступает клиническое улучшение и сохраняющиеся изменения соответствуют КИ 1–2 (КИОТОС не более 6), назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластины.

Особое преимущество последовательной комбинированной терапии проявляется при поражении многих ногтевых пластинок, включая медленно растущие (например, на больших пальцах). В данном случае системной терапии в стандартной схеме достаточно для быстро растущих ногтей. На ногти больших пальцев, по достижении соответствующих значений КИОТОС, дополнительно назначают местные противогрибковые средства.

Например: у больного поражены ногти всех пальцев стоп. КИ-ОТОС для больших пальцев стоп соответствует 18 (нужна комбинированная терапия), а для остальных – 12 (достаточно системной монотерапии). Назначают системный препарат. Через 12 мес. на ногти больших пальцев назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластины. Нами была показана эффективность так называемой комбинированной пульс-терапии: назначения флуконазола по 150 мг 1 раз в нед, а после его отмены – наружного антимикотика (Sergeev Y. V., Sergeev A. Y., 2001).

Общее преимущество и параллельной, и последовательной комбинированной терапии заключается в снижении вероятности рецидива. При назначении местного препарата на срок до отрастания здоровой ногтевой пластины удается прикрыть тот период, когда концентрация системного антимикотика ниже необходимой, а в ногте еще сохраняются элементы гриба.

# 4.4. Комбинированная терапия с удалением пораженных структур ногтя

На практике часто удаление пораженных структур ногтя с помощью кератинолитических пластырей и чисток ногтевого ложа производится в дополнение к назначению системных препаратов. С одной стороны, это обусловлено традицией, поскольку раньше, при наличии относительно малоэффективных системных антимикотиков, без удаления ногтевой пластины обойтись было нельзя. С другой стороны, значительную часть случаев в настоящее время составляют именно пожилые пациенты с длительно существующим онихомикозом, обусловленным *Т. rubrum*, и, как правило – с более или менее выраженным гиперкератозом.

Для таких пациентов назначение системных препаратов продолжительностью, превышающей стандартную схему, является нежелательным как в силу сопутствующих заболеваний и фоновых состояний, так и по причине невысокой комплаентности и социально-экономических особенностей. Кроме того, выраженный гиперкератоз зачастую обесценивает системную терапию у любых пациентов, даже при продолжительном назначении системных препаратов и сочетании их с местными антимикотиками. В аморфной толще роговых масс, расположенных между пластиной и ложем ногтя, в полостях и расщелинах сохраняются скопления грибов, зачастую недосягаемые для системных антимикотиков. В системе КИОТОС абсолютными показаниями к удалению пораженных частей ногтя являются значения выше 20 (КИ=5). В этих случаях целесообразно сочетание кератолитической терапии или удаления ногтя с коротким курсом системной терапии. Назначение стандартных схем в дополнение к удалению ногтевых пластин с помощью кератолитического пластыря и чисток ногтевого ложа оправдано лишь в тех случаях, когда поражено много ногтей, а удаляют ногтевые пластины лишь одного или нескольких: наиболее измененных или медленно растущих.

В прочих случаях достаточно назначения короткого курса системного антимикотика, например 1 цикла пульс-терапии итраконазолом (400 мг/сут в течение 1 нед). Тем самым ликвидируется источник возбудителя на коже, в том числе на участках, окружающих ноготь. Поскольку источник возбудителя в ногте – ногтевая пластина и кератотические массы под ней удаляются, длительная системная терапия для данного ногтя не нужна. Если комбинация с местными антимикотиками позволяет предотвратить рецидив инфекции, т.е. ее возобновление за счет выживших в ногте грибов, то сочетание системной терапии с удалением ногтевых пластин, проводится также и чтобы избежать реинфекции – проникновения возбудителя из других ногтей или окружающей кожи. Хирургическое удаление ногтевых пластин, на наш взгляд, имеет немного преимуществ перед кератолитиками как средство для удаления полостей, содержащих скопления гриба.

После удаления ногтевых пластин возможно лечение только местными противогрибковыми средствами, до отрастания здорового ногтя, однако вероятность реинфекции в данном случае выше, чем при сочетании с системной терапией. Возможна также сочетанная с удалением ногтевой пластины параллельная или последовательная комбинированная этиотропная терапия. Преимущества различных видов комбинированной терапии приведены в Табл. 6.

Еще одно основание для проведения комбинированной терапии – добавление к системным противогрибковым препаратам местных многокомпонентных средств, – оказывающих кератолитическое, противовоспалительное или противомикробое действие. Назначе-

Таблица 6. Преимущества разных видов комбинированной терапии

Вид терапии	Принцип действия	Преимущества
Параллель-	Синергизм противогриб-	Повышает эффективность
ная комби-	кового действия	лечения при сохранении его
нированная	Одновременное посту-	продолжительности
	пление антимикотика из	Позволяет создать интервалы
	разных частей ногтя	при использовании системно-
		го препарата
		Позволяет предотвратить ре-
		цидивы
Последо-	Чередование антимикоти-	Дает сократить сроки приме-
вательная	ков в ногте	нения как системного, так и
комбиниро-	Создание и подержание	местного препаратов
ванная	противогрибкового эф-	Позволяет предотвратить ре-
	фекта после отмены си-	цидивы
	стемной терапии	
Комбини-	Удаление очага инфекции	Дает сократить сроки систем-
рованная с	Удаление источника реин-	ной терапии
удалением	фекции или поддержание	Устраняет причину (субстрат)
пораженных	противогрибкового эф-	рецидива
структур	фекта до отрастания здо-	Позволяет предотвратить ре-
ногтя	ровой ногтевой пластины	инфекцию
	взамен удаленной.	

ние многокомпонентных местных средств зависит от особенностей клинической картины онихомикоза.

Несмотря на объективные достоинства сочетания системной или местной противогрибковой терапии с удалением ногтевых пластин, многие пациенты отказываются не только от операции по удалению ногтей, но и от относительно мягкой кератолитической терапии, что связано с необходимостью частых визитов в медицинский центр, дополнительными расходами, затруднениями с ношением обуви, временным выпадением функции ногтя и т.д.

#### Проблема рецидивов и реинфекций

Внедрение новых антимикотиков позволяет повысить эффективность лечения и за счет этого – снизить рецидивы. Данные по отдаленным результатам эффективности и частоте рецидивов начали накапливаться только спустя несколько лет, после того как были проведены крупные сравнительные исследования середины 1990-х гг., однако разночтения в оценке рецидивов и реинфекции сохраняются до настоящего времени [12].

Проведенное нами исследование показало, что возобновление симптомов онихомикоза обычно происходит вскоре после окончания лечения и представляет собой «рецидив», следствие неполноценной терапии. Таким образом, прежние дискуссии о якобы неясной границе между рецидивом и реинфекцией после лечения онихомикоза утратили свою актуальность. Это свидетельствует в пользу необходимости «противорецидивного долечивания» онихомикоза наружными препаратами как разновидности комбинированной терапии, для чего можно также использовать раствор нафтифина. Источник реинфекции зачастую находится в ближайшем окружении больного, в его семье. Охват этой категории пациентов, зачастую скрывающихся от диагностики и лечения, является одной из важнейших задач борьбы с онихомикозом.

#### Контроль излеченности

Для целей отдаленной оценки эффективности можно использовать систему КИОТОС, опираясь на значения индекса как на указатель продолжительности отрастания пораженной ногтевой пластины, определяющий срок заключительного визита и клинико-микологического контроля [7,24]. Устойчивое сокращение показателей КИОТОС в ходе лечения свидетельствует о его эффективности, а разница между исходным, промежуточным и конечными показателями индекса может быть использована в сравнительных клинических и фармакоэкономических исследованиях [25].

Совершенствование микологического контроля излеченности может быть обеспечено с одной стороны, повторным и множественным использованием регламентированных методов: микроскопии и выделения культуры, а с другой стороны - внедрением новых систем генодиагностики. Отечественные и зарубежные авторы показали целесообразность повторной КОН-микроскопии и одновременного использования разных диагностических техник для повышения выявляемости истинных случаев онихомикоза, что может найти применение в клинических исследованиях [26, 27]. Создание и успешное развертывание отечественной видоспецифичной системы ПЦР-диагностики онихомикозов на основе гена топоизомеразы II дерматофитов в 2004–2008 гг. позволило поднять однократную выявляемость онихомикоза на 19% по сравнению с КОН-микроскопией и на 50% – с культивированием. При этом одновременное использование микроскопии и ПЦР снижает вероятность ошибки в лабораторном подтверждении онихомикоза до уровня статистической погрешности [28]. Позднее было показано, что негативация ПЦР в ходе лечения онихомикоза наступает к 4

месяцу, что делает перспективным использование данной методики на промежуточных этапах оценки [29].

Внедрение новых стандартов клинико-микологической диагностики онихомикозов позволит снять с повестки дня проблему «рецидивов» и неэффективной оценки излеченности. Однако останется еще одна проблема: низкая комплаентность пациентов на продолжительных сроках наблюдения. Выпадение до половины пациентов из группы наблюдения в течение многих лет может затруднять отдаленные оценки эффективности [30, 31]. Решением этой проблемы может стать внедрение удаленных методов оценки, например отечественной системы фотомониторинга, встроенной в портал Национальной академии микологии (gribok.ru). Загружая фотографии ногтей, полученные в стандартных условиях, пациенты в установленные сроки демонстрируют ход лечения врачу-исследователю, что сокращает необходимость визитов в клинику на промежуточных этапах оценки, и позволяет поддерживать связь с пациентом до заключительного клинико-микологического контроля.

#### Пределы совершенствования терапии онихомикозов

Пределом совершенствования любого метода противогрибковой терапии при онихомикозе является концентрация антимикотика, создаваемая в какой-либо целевой части ногтя. Такая концентрация задается исходным содержанием препарата в лекарственной форме, ограничиваясь терапевтической широтой препарата (безопасностью при системной абсорбции), и убывает в зависимости от расстояния между точкой аппликации и расположением колонии гриба в ногте, а также сопротивления преодолеваемых роговых структур. Концентрация антимикотика может оказаться фунгистатической или фунгицидной, в последнем случае обеспечивается полная гибель грибковой колонии. Фунгистатическое действие должно поддерживаться до тех пор, пока естественный рост ногтя не вытеснит грибковую колонию в дистальном направлении.

Для нас представляется очевидным, что реальное фунгицидное действие при онихомикозе на современном этапе не может быть обеспечено. В противном случае гибель всех грибковых клеток без риска их реактивации и рецидива обеспечивала бы кратковременные курсы терапии. Однако как используемые, так и все исследуемые и перспективные методы терапии онихомикозов рассчитаны на многомесячные схемы использования, упирающиеся в средний срок полного отрастания ногтевых пластин. Это доказано в векторной концепции патогенеза онихомикозов [5].

#### Заключение

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в системной терапии микозов, лечение онихомикозов, как правило, и теперь редко обходится без методик наружной терапии. Поздняя обращаемость больных к дерматологу, длительное течение нелеченного или неудачно леченного онихомикоза затрудняет и зачастую делает неэффективной местную монотерапию и использование коротких курсов системной терапии антимикотиками. Преобладание гиперкератоза в современной клинической картине делает необходимым внедрение кератинолитической терапии для излечения онихомикоза. Наиболее перспективными для клинического использования в настоящем являются противогрибковые растворы, действующие по всей толщине ногтевой пластины (например, 1%-ный нафтифин), а также антимикотические препараты с кератолитическим действием и методы аппаратного удаления гиперкератоза. В ближайшем будущем ранняя обращаемость пациентов сможет обеспечить повышение эффективности наружной монотерапии противогрибковыми лаками для ногтей.

Разработка наиболее обоснованного сочетания системной терапии и наружных методов лечения по-прежнему требует новых исследований. Уже применяющиеся методы комбинированной терапии можно признать достаточно эффективными и безопасными. Кроме того, комбинированная терапия с применением кератолитиков, позволяющая избежать продолжительных курсов системной терапии, позволит также найти компромисс между стоимостью и эффективностью лечения.

Подводя итоги, мы хотели бы еще раз подчеркнуть необходимость избирательного подхода к терапии больных онихомикозом. Каждый из современных методов лечения онихомикоза, и местных, и системных, и комбинированных, имеет свои показания и преимущества, что следует использовать в терапии данного заболевания.

## Список литературы

- 1. Сергеев А.Ю., Бучинский О.И., Мокина Е.В., Жарикова Н.Е. Проект Ахиллес: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века. Росс. журн. кожн. венер. болезней. 2002; № 5: 47–50.
- 2. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Вахлаков А.Н., Седова Т.Н., Дудник В. С. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2002; № 3: 31–35
- 3. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Мокина Е. В. Бучинский О.И. Горячая линия: Первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом. В кн.: Усп. клин. иммунол. аллергол. М.: 2002 (под ред. А.В. Караулова): 355–363.
- 4. Лысенко В.И. Новый подход к фармакоэкономической оценке лечения онихомикозов на основе КИОТОС. Усп. мед. микол. М. 2003; 2: 97–98.
- 5. Сергеев А.Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: 1999.
- 6. Тарасова М.О. Проспективное исследование эффективности тяжелых форм онихомикоза на основе КИОТОС. В кн.: Усп. мед. микол. М.; 2003: 184–185.
- 7. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: «Медицина для всех» Нац. акад. микол. 2001. 164 с.
- 8. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар. 1998: 150 с.
- 9. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine. Rev Contemp. Pharmacother. 1997; № 8: 289–297.
- 10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2007; 3: 9-16
- 11. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех», 2004. 200 с.
- 12. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. Иммунопатол, аллергол, инфектол. 2001; 1: 102–6.
- 13. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. и др. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов

- во второй декаде XXI века. Иммунопатол., аллергол, инфектол. 2012; 3: 73–80
- 14. Evans, EG. The rationale for combination therapy. Br J Dermatol 2001; 145 Suppl 60: 9–13.
- 15. Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. J Am Acad Dermatol 2002; 47 (4): 629–31.
- 16. Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. Br J Dermatol. 1998; 138(1): 189 90.
- 17. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2004 Mar;150(3): 537–44.
- 18. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3): CD001434.
- 19. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. Br J Dermatol. 2001; 145 Suppl 60: 3–8.
- 20. Olafsson JH., Sigurgeirsson B., Baran R. Combination therapy for onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 149(S65): 15–8.
- 21. Gupta AK, Ryder JE. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. Dermatol Clin 2003; 21(3): 499–505, vii.
- 22. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? Усп. медиц. микол. М. 2002; 2: 154–5.
- 23. Сергеев АЮ. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2000; 2: 88–96.
- 24. Hu Y., Yang Li-jia, Dai X. SCIO Guides the treatment of onychomycosis by continuous usage of Terbinafine. Chin J Derm Venereol. 2004;18(7).
- 25. Сергеев А.Ю., Лысенко В.И. Онихомикозы и фармакоэкономика: новые подходы на основе КИОТОС. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2002; 4: 83–87
- 26. Суколин Г.И., Лемберанский Д. Р., Яковлев А.Б., Паспортникова О.А. Значение повторных лабораторных исследований на грибы в диагностике микоза ногтевых пластинок стоп. В кн.: Усп. мед. микол.; 4. М.: Нац. акад. микол. 2004. С. 269–70.
- 27. Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a

- repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. J Am Acad Dermatol. 2006; 55: 620–6.
- 28. Сергеев В.Ю. Молекулярная диагностика онихомикозов: опыт внедрения отечественной ПЦР-системы обнаружения возбудителей дерматофитии ногтей. Иммунопатол, аллергол, инфектол. 2007; 3: 17–24
- 29. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. Consilium medicum. 2008; 1: 30–35.
- 30. Iozumi K, Hattori N, Adachi M, Kaneko T, Shimozuma M, Tamaki K. Long-term follow-up study of onychomycosis: cure rate and dropout rate with oral antifungal treatments. J Dermatol 2001; 28: 128–36.
- 31. Zhou ZL, Zhang JP, Wang XM, Shao Q, Hu JY, Han QD. [Compliance of the patients and related influential factors on the topical antifungal treatment of onychomycosis]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2011; 32: 720–3.
- 32. Сергеев А.Ю., Лысенко В.И. Онихомикозы и фармакоэкономика: новые подходы на основе КИОТОС. Иммунопатол., аллергол, инфектол. 2002; 4: 83–87.

Подписано к печати 30.11.2013 г.
Формат 60х90/16.
Гарнитура «Minion-Pro».
Объем 2,5 п.л. Тираж 5000 экз.
Компьютерная подготовка ООО «ТАСТ»
Отпечатано на полиграфической базе