

На правах рукописи

Шавилова Марина Евгеньевна

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ СТОП**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

Тлиш Марина Моссовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:

Соколова Татьяна Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии института медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «МГУПП».

Хамаганова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «23» июня 2021 г. в __ час. __ мин. на заседании Диссертационного совета ПДС 0300.002 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) по адресу: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8/2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6 и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.002,
кандидат медицинских наук, доцент

Баткаева Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На современном этапе онихомикоз относится к значимой проблеме здравоохранения. Результаты эпидемиологических исследований последних лет демонстрируют высокий уровень показателей заболеваемости грибковой инфекцией стоп и ногтей как в России, так и во многих других странах [Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H., 2017; Монтез Росель К.В., Соколова Т.В., Малярчук А.П., 2017]. Все чаще регистрируются случаи резистентных форм болезни, отмечается склонность к развитию рецидивов после терапии [Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Спицына А.В., 2016]. Несмотря на то, что основной причиной обращения к врачу является косметический дефект, все больше исследований подтверждают негативное системное влияние заболевания [Zhang M., Liu F., Liu H. et al., 2016]. Длительно протекающий микотический процесс может сопровождаться развитием выраженного онихолизиса, распространением инфекции на окружающую ногу кожу, появлением парестезий и болезненности, что резко снижает качество жизни пациентов [Lipner S.R., Scher R.K., 2019; Gupta A.K., Mays R.R., 2018].

Терапия онихомикозов стоп, несмотря на значительное количество имеющихся на данный момент противогрибковых препаратов, представляет собой сложную задачу, требующую для решения комплексного подхода. Выраженное грибковое поражение ногтей подразумевает назначение системных антимикотических препаратов, которые имеют ряд противопоказаний и могут вызывать нежелательные общесоматические реакции [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В. и др., 2017; Сергеев Ю.В. и др., 2013]. Вместе с тем, у лиц старше 50 лет отмечается значительно более высокая заболеваемость онихомикозом, обусловленная замедлением роста ногтей, угасанием иммунных механизмов защиты кожи, а также наличием сопутствующих заболеваний [Lipner S.R., Scher R.K., 2019; Соколова Т.В., Малярчук А.П., Газарян О.Л., 2014]. Последние, с одной стороны, повышают риск инфицирования грибами ногтей, а с другой – нередко являются причиной, ограничивающей применение системных антимикотиков, что требует поиска альтернативных способов терапии. При этом эффективность последних должна подтверждаться с помощью комплекса объективных методов контроля, учитывающих не только эрадикацию возбудителя, но и динамику восстановления показателей микроциркуляции и структуры поврежденных тканей ногтя.

Степень разработанности темы исследования

Клиническое течение и эффективность терапии онихомикозов во многом определяется свойствами возбудителя инфекции, состоянием местной и общей резистентности организма, окружающими пациента социально-бытовыми и профессиональными условиями [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В. и др., 2017; Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., 2017]. Выраженность их влияния зависит от промышленно-экономических и климатических факторов территории, что обуславливает необходимость изучения эпидемиологических особенностей заболевания. Наряду с этим, основной статистической классификацией, используемой для оценки распространенности микоза ногтей в России, является МКБ-10, в которой при шифровании не учитываются полиэтиологичность данной инфекции, локализация и площадь патологического процесса. Получаемые с ее помощью данные не позволяют оценить истинную структуру возбудителей и тяжесть течения онихомикозов, выявить эпидемиолого-клинические особенности болезни, а, следовательно, и факторы, определяющие эффективность разрабатываемых способов терапии в различных регионах. Имеющиеся в научной литературе данные ограничены, что диктует необходимость изучения региональных особенностей инфицирования и течения онихомикозов стоп для последующего применения, полученных данных в создании новых алгоритмов лечения данной патологии.

Значимыми остаются проблемы выбора методов диагностики и критериев излечения онихомикоза. В клинической практике для обнаружения возбудителя широко используются микроскопическое и культуральное лабораторные исследования. Однако, они имеют определенные недостатки. Слабая чувствительность и низкая специфичность первичной микроскопии, как наиболее доступного и легко осуществимого способа диагностики, обуславливают необходимость неоднократного повторного проведения исследования. Посев на питательные среды позволяет определить возбудителя онихомикоза, но при этом занимает много времени, а также очень чувствителен к способу забора и обработки патологического материала, в связи с чем требует определенной профессиональной подготовки выполняющего исследование персонала [Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., 2017; Цыкин А.А., Ломоносов К.М., 2007]. Молекулярно-биологические методы диагностики, хоть и позволяют быстро и качественно выявить возбудителя инфекции, на современном этапе скорее являются вспомогательными, так как относятся дорогостоящим исследованиям и только начинают активно внедряться в клиническую практику [Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., 2017; Ghannoum M., Mukherjee P., Isham N. et al., 2018]. Таким образом, для контроля микологической эффективности терапии онихомикозов, особенно в научных исследовательских работах, возникает необходимость применения сразу нескольких методов микологической диагностики, а также дополнительных объективных способов клинической оценки данной патологии [Lipner S.R., Scher R.K., 2019; Tosti A., Vlahovic T.C., Arenas R. et al., 2017; Turan E., Yurt N., Gürel M.S., 2015].

Поскольку ногтевой аппарат состоит из тканей различной плотности, для интерпретации патологических процессов данной области перспективным является применение УЗИ. К настоящему времени накоплены определенные данные об использовании данного метода в диагностике патологии ногтевого комплекса при таких заболеваниях, как опухоли, травмы, псориаз, облитерирующий тромбангиит [Aluja Jaramillo F., Quiasúa Mejía D.C., Martínez Ordúz H.M. et al., 2017; Ally Essayed S.M., Al-Shatouri M.A., Nasr Allah Y.S. et al., 2015]. Так, целый ряд работ посвящен УЗ-признакам псориазической онихопатии и даже описаны изменения кровоснабжения ногтевого ложа, которые могут быть предикторами прогрессирования артрита на ранних стадиях заболевания [Ally Essayed S.M., Al-Shatouri M.A., Nasr Allah Y.S. et al., 2015; Cunha J.S., Amorese-O'Connell L., Gutierrez M. et al., 2017].

О сонографических признаках онихомикоза уже встречаются единичные краткие сообщения, в которых описываются увеличение толщины ногтевого ложа и пластины, но при этом характеристики состояния отдельных их компонентов, а также точные УЗ-критерии заболевания не приводятся [Aluja Jaramillo F., Quiasúa Mejía D.C., Martínez Ordúz H.M. et al., 2017; Ally Essayed S.M., Al-Shatouri M.A., Nasr Allah Y.S. et al., 2015; Wortsman X., Jemec G.B.E., 2006]. Имеющиеся данные получены, как правило, в результате исследований, проведенных на небольшом количестве человек и с применением УЗ-сканеров с разной разрешающей способностью [Berritto D., Iacobellis F., Rossi C. et al., 2016; Mogensen M., Thomsen J. B., Skovgaard L.T. et al., 2007]. Учитывая это, а также активное внедрение в клиническую практику УЗ-датчиков с высокочастотными характеристиками (более 15 МГц) [Зубарев АВ., 2020] изучение эхографических и гемодинамических симптомов клинической картины грибковой инфекции ногтя сопровождается особым интересом и может расширить представления в клиническом течении заболевания. При этом УЗИ дает возможность изучить патологический процесс в режиме реального времени, при этом неинвазивен и не несет дополнительной лучевой нагрузки на пациента. Данный метод позволяет оценить анатомические особенности с возможностью измерения структур ногтевого комплекса, а также с помощью доплерографии произвести регистрацию и расчет параметров, характеризующих кровоснабжение изучаемой области. Учитывая вышеизложенное, полученные результаты могут быть использованы в разработке и оценке эффективности алгоритмов комбинированной терапии больных онихомикозом.

Длительный анамнез заболевания, выраженный гиперкератоз, медленный рост ногтей стоп и соматическая отягощенность обуславливают сложности выбора тактики терапии. Системные антимикотики обладают высокой кератинофильностью и длительно сохраняются в ногте, но при этом необходимость их продолжительного применения обуславливает риск развития общесоматических побочных реакций, что ограничивает использование этих средств, особенно у пациентов с гепаторенальной сопутствующей патологией, беременных и кормящих женщин. Наружные противогрибковые препараты, несмотря на меньшую тропность к ногтевой пластине, создают на ее поверхности очень высокие концентрации, обладающие фунгицидным действием на большинство возбудителей онихомикозов, но при этом не всегда достигают возбудителя в ногтевом ложе и матриксе [Katsambas A.D., Lotti T.M., Dessinioti C. et al. 2015; Westerberg D.P., 2013; Сергеев А.Ю., 2013].

Анализ отечественных и зарубежных исследований показал, что совместное использование топических антимикотиков и физиотерапии позволяет сократить сроки назначения системных противогрибковых препаратов, а также расширяет этиологические показания к применению последних [В.Г. Корнишева, С.А. Шепило, 2017; Threes G., Smijs M., Pavel S., 2011; Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y., 2008]. Оправданным следует считать применение таких физиотерапевтических способов, которые оказывают фунгицидное действие, восстанавливают микроциркуляторные и гипоксические изменения ногтевого ложа, а также способствуют ускорению роста ногтя. Учитывая это, представляет интерес физиотерапевтический способ воздействия, основанный на применении переменного тока надтональной частоты (22 кГц) высокого напряжения и малой силы, который подводится контактно с помощью стеклянных электродов, заполненных инертным газом.

На данный момент описаны следующие физические факторы, возникающие при воздействии на тело высокочастотных колебаний электрического поля высокого напряжения: коронный разряд, осцилляторные, механические и тепловые изменениями в тканях [Пономаренко Г.Н., 2009; Улащик В.С., 2008]. Коронный разряд сопровождается возникновением слабого УФ-излучения, озона и окислов азота [Пономаренко Г.Н., 2009]. На современном этапе имеются данные о противогрибковом и иммуномодулирующем действиях озона [Чекман И.С., Сыровая А.О., Макаров В.А. и др., 2013; Котова Т.В., Чандра-Д'Мелло Р., 2012; Щербатюк Т.Г., 2008]. Озон вызывает повреждение клеточной стенки гриба, запуская процессы перекисного окисления липидов. Терапевтические концентрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитов озонидов – веществ, стимулирующих синтез цитокинов, что в последующем приводит к активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета [Чекман И.С., Сыровая А.О., Макаров В.А. и др., 2013]. Осцилляторное действие тока надтональной частоты заключается в изменении взаимодействия собственных полей электрических частиц тканей и межклеточной жидкости. В результате этого происходят сложные изменения микроструктур белков, гидратации молекул и дисперсности коллоидов клетки, что активизирует нейтрофилы и макрофаги, ускоряя формирование защитного барьера вокруг очага инфекции [Фадеева Н.И., Максимов А.И., Садовникова И.В., 2009; Улащик В.С., 2008]. Микроциркуляторное и антигипоксическое действия тока надтональной частоты связаны с тепловым эффектом. Взаимодействие электрических колебаний с заряженными частицами (электроны, ионы, диполи) биологических тканей приводит к линейным колебаниям последних. Поскольку движение ионов и дипольных молекул происходит в вещественной среде, то оно сопровождается возникновением трения с выделением эндогенного тепла, которое вызывает рефлекторную вегетососудистую реакцию, направленную на понижение температуры тканей. При этом происходит раскрытие прекапиллярных сфинктеров, расширение кровеносных сосудов, что приводит увеличению кровенаполнения в зоне воздействия [Улащик В.С., 2008]. Слабые механические УЗ-колебания надтональной частоты в тканях оказывают небольшой массажный эффект. Вместе тепловой и

механический эффекты физиотерапевтического метода обуславливают противовоспалительное, болеутоляющее, рассасывающее и трофическое действия [Пономаренко Г.Н., 2009; Улащик В.С., 2008; Алымкулов Д.А., Симоненко Т.С., Алымкулов Р.Д., 2005].

Учитывая имеющиеся данные, переменный ток надтональной частоты высокого напряжения и малой силы при ониомикозах может оказывать дополнительный противогрибковый эффект за счет выделяющихся при коронном разряде УФ-излучения и озона. Применение данного метода на пике концентрации системного антимикотика в плазме крови путем повышения тока крови и местной температуры может способствовать росту концентрации препарата в сосудах ногтевого ложа и увеличению его диффузии в ногтевую пластину, а также миграции в очаг инфекции факторов специфической и неспецифической иммунной защиты. Дополнительная обработка током надтональной частоты проксимального валика ногтя может усилить кровенаполнение сосудов зоны матрикса, что, в свою очередь, улучшит оксигенацию и питание ониообластов, и, как следствие, простимулирует их деление и дифференцировку, увеличив скорость роста ногтя. Таким образом, использование данного метода электротерапии в комплексном лечении пациентов с ониомикозами стоп может способствовать сокращению сроков клинического и микологического излечения, продолжительности системной и местной противогрибковой терапии.

В зарубежной литературе есть единичные публикации о положительных результатах использования электротерапии в лечении ониомикозов. Monteiro da Silva J.L. и др. описывают значительное улучшение внешнего вида ногтей при применении высокочастотного тока в комплексной терапии 3 пациентов с ониомикозом, а также отмечают его фунгистатическое действие на *Trichophyton rubrum* [Monteiro da Silva J.L., Doimo G., Faria D.P., 2011]. Кутасевич Я.Ф. и др. отметили большую клиническую эффективность сочетанного применения тока надтональной частоты и системного антимикотика, в сравнении с монотерапией последним 20 пациентов с ониомикозом [Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Рижко П.П. и др., 2014]. Данные научные работы отражают возможную противогрибковую эффективность тока надтональной частоты, но выполнены на небольшой выборке больных, не раскрывают механизмы действия и схемы назначения данного метода физиотерапии в комплексе с противогрибковыми препаратами.

В связи с вышеизложенным представляются перспективными дальнейшие исследования в области изучения терапевтического влияния тока надтональной частоты при ониомикозах стоп с последующей разработкой алгоритмов комбинированного лечения больных грибковой инфекцией ногтя с его использованием. При этом для большей эффективности последних следует учитывать клинико-эпидемиологические особенности ониомикозов стоп, а также использовать объективные методы контроля результатов терапии.

Цель исследования

Разработать алгоритм эффективной комбинированной терапии больных ониомикозом стоп с учетом данных исследования клинико-эпидемиологических характеристик заболевания и механизмов действия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы.

Задачи исследования

1. Определить факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных ониомикозом стоп на современном этапе, на основании изучения клинико-эпидемиологических характеристик данной инфекции у пациентов амбулаторного приема дерматовенеролога в Краснодарском крае.

2. Изучить механизмы действия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы на грибковую инфекцию ногтя.

3. Разработать алгоритм комбинированной терапии больных онихомикозом стоп, основанный на применении противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, учитывающий результаты исследования клинико-эпидемиологических характеристик заболевания и механизмов действия используемого метода физиолечения.

4. Оценить влияние разработанного алгоритма комбинированной терапии больных онихомикозом стоп на восстановление микроциркуляции и структуры поврежденных тканей в очаге поражения на основании изучения гемодинамических и сонографических признаков грибкового инфицирования ногтя.

5. Оценить клиническую эффективность и переносимость разработанного алгоритма комбинированной терапии, больных онихомикозом стоп по скорости отрастания здоровой ногтевой пластины, негативации результатов микроскопического и культурального методов диагностики, количеству и структуре выявленных побочных реакций.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

1) проведен анализ клинико-эпидемиологических характеристик онихомикозов стоп, встречающихся у пациентов амбулаторного приема дерматовенеролога в Краснодарском крае, и выявлены основные факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных данной инфекцией на современном этапе;

2) получены данные о механизмах действия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы при онихомикозах стоп, заключающиеся в проникновении озона в мелкие структуры инфицированной грибами ногтевой пластины, фунгицидном и фунгистатическом действии на колонии основных возбудителей, а также в способности достоверно увеличивать перфузию крови в сосудах матрикса и ногтевого ложа;

3) разработан эффективный алгоритм комбинированной терапии больных онихомикозом стоп, основанный на применении противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы;

4) выявлены общие сонографические и гемодинамические признаки грибкового инфицирования ногтевого аппарата (пластины и окружающих ее тканей), с помощью которых показано достоверное восстановление структуры поврежденных тканей и уровня микроциркуляции у больных онихомикозом стоп после лечения с использованием топических противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы согласно разработанному алгоритму комбинированной терапии;

5) установлено статистически значимое сокращение сроков клинического и микологического излечения больных онихомикозом стоп, не сопровождающееся увеличением выраженности побочных реакций, при использовании системных и топических противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы согласно разработанному алгоритму комбинированной терапии.

Теоретическая значимость

1. Проанализированы эпидемиологические и клинические особенности течения онихомикозов стоп у пациентов амбулаторного приема дерматовенеролога в Краснодарском

крае и выявлены факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных данной инфекцией на современном этапе.

2. С помощью объективных методов исследования изучены механизмы действия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы при ониомикозах стоп (проникновение озона в мелкие структуры инфицированной грибами ногтевой пластины; фунгицидное и фунгистатическое действия на колонии основных возбудителей; способность достоверно увеличивать перфузию крови в сосудах матрикса и ногтевого ложа).

Практическая значимость

1. Разработан алгоритм комбинированной терапии больных ониомикозом стоп, основанный на применении системных и топических антимикотических препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы.

2. Предложены общие УЗ-признаки грибкового инфицирования ногтевого аппарата (пластины и окружающих ее тканей), с помощью которых возможно проводить дополнительную оценку эффективности терапии больных ониомикозом стоп.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-эпидемиологические характеристики ониомикозов стоп на современном этапе обуславливают эффективность алгоритмов комбинированной терапии, учитывающих антимикотическое действие на широкий спектр возбудителей, необходимость стимулировать рост ногтя, возможность применения в амбулаторных условиях и у пациентов с противопоказаниями к назначению системных противогрибковых препаратов.

2. Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы при ониомикозах стоп оказывает противогрибковое действие и достоверно увеличивает перфузию крови в сосудах матрикса и ногтевого ложа.

3. Разработанный алгоритм комбинированной терапии больных ониомикозом стоп, основанный на использовании топических и системных противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы является эффективным и безопасным методом лечения.

4. Комбинированная терапия ониомикозов стоп, основанная на использовании только топических противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы согласно разработанному алгоритму, может быть использована у пациентов с противопоказаниями к применению системной антимикотической терапии как альтернативный эффективный способ лечения.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный способ комбинированной терапии больных ониомикозом стоп, основанный на применении системных и топических антимикотических препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы внедрен в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККВД МЗ КК), государственного учреждения здравоохранения «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ГУЗ «СОККВД»), государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер» (ГБУ РО «КВД»). Результаты исследования внедрены в

программы обучения студентов, ординаторов и аспирантов кафедр дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена 31 марта 2021 г. на совместном заседании кафедры дерматовенерологии, кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС, кафедры иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Основные результаты диссертационного исследования доложены на научно-практической конференции в режиме online «Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии» (Краснодар, 15 мая 2020 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации и РУДН, из которых 2 в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus, а также патент на изобретение «Способ лечения онихомикозов стоп» № 2698454 (зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27.08.2019 г.).

Достоверность результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным объемом выборки для получения научно обоснованных заключений, использованием сертифицированного оборудования, современных способов диагностики, необходимых для решения поставленных цели и задач, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Основные положения, выводы и рекомендации логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» (ЗАО «Форексис») на наличие заимствований: доля авторского текста (оригинальности) составила 92,79%.

Личный вклад автора в исследование

Аспирантом самостоятельно подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик онихомикозов стоп по данным медицинской документации, разработана анкета и с её помощью выполнен анонимный опрос пациентов и их лечащих врачей. Автор непосредственно принимал участие в экспериментах *in vitro* и *in vivo* по изучению механизмов действия на грибковую инфекцию ногтя высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы. Диссертантом выполнен набор пациентов с онихомикозами стоп, их обследование и лечение. Дана оценка эффективности проведенной терапии в зависимости от ее варианта. Проанализированы и обработаны полученные данные. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики и объема использованных материалов и методов, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и использованной литературы, приложения. Список литературы содержит 165 источников, из них 61 российская и 104 зарубежных публикаций. Текст научной работы включает 17 таблиц и иллюстрирован 27 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с клинической базой ГБУЗ ККВД МЗ КК в 2017–2019 гг. В соответствии с задачами работа была разделена на 3 этапа.

I этап – анализ эпидемиологических и клинических характеристик онихомикозов стоп, встречающихся у пациентов в консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ ККВД МЗ КК, и определение на их основе факторов, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных данной инфекцией на современном этапе:

– изучение 270 положительных заключений бактериологической лаборатории о результатах культуральной диагностики материала с ногтей пациентов с клиническими признаками грибковой инфекции;

– ретроспективный анализ 324 амбулаторных карт пациентов консультативно-диагностического отделения, включающий оценку пола и возраста больных, клинических типов и форм заболевания, количества и площади измененных ногтевых пластин, сопутствующей патологии;

– анкетирование 108 больных и 21 проводивших их лечение врача для регистрации социокультурных предикторов развития и поддержания грибковой инфекции ногтя.

II этап – изучение механизмов действия на грибковую инфекцию ногтя высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы. Для реализации данной задачи:

– *in vitro* выполнено качественное определение озона, выделяющегося при коронном разряде, и оценено его распределение на инфицированной грибами ногтевой пластине. Для этого ногтевую пластину обрабатывали 10% водным раствором йодида калия, смешанным с крахмалом. Затем воздействовали на нее аппаратом «Радуга-АФ 119». В результате качественной химической реакции на озон возникало синее окрашивание структур ногтевой пластины, особенности которого оценивали с помощью дерматоскопии.

– *in vitro* проведено изучение противогрибкового действия данного метода физиотерапии на колонии наиболее часто встречающихся возбудителей онихомикозов. Чистые культуры были получены с ногтевых пластин пациентов, имеющих клинические признаки онихомикоза, при помощи микроскопической идентификации возбудителей и анализа результатов посева на питательные среды. Для обработки колоний использовали аппарат «Радуга-АФ 119» (зазор над обрабатываемой поверхностью 1-2 мм, экспозиция электрода – 30-50 сек. на 1 см²). *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale*, плесневые грибы пересевали петлей на стандартную агаризированную среду Sabouraud в чашку Петри, одну половину которой ежедневно в течение 14 дней обрабатывали аппаратом «Радуга-АФ 119». *C. albicans* культивировали в 2-х чашках Петри с хромогенной средой Sabouraud (пересев делали после разведения культуры в пробирке дистиллированной водой до 0,01 единицы плотности по Макфарланду), одну из которых однократно обрабатывали аппаратом «Радуга-АФ 119». Посевы инкубировали при температуре 28-30°C для грибов рода *Trichophyton* и плесневых, 36-37°C – для *C. albicans*. Результаты роста колоний грибов рода *Trichophyton* оценивали на 7 и 14 дни, плесневых и *C. albicans* – на 3-и сутки. Всего для каждого возбудителя эксперимент проводили на 10 чашках Петри. Результаты оценивали путем сравнения количества и среднего диаметра выросших колоний на обработанных и не обработанных участках среды Sabouraud.

– у 10-ти больных онихомикозами стоп изучены показатели гемодинамики микроциркуляторного русла в области матрикса. Состояние кровотока оценивали до и через 10

минут после электротерапии. Процедуру проводили аппаратом «Радуга-АФ 119» (параметры тока: до 2 мА высокого напряжения, частота 22 кГц; зазор между грибовидным электродом и обрабатываемой поверхностью составлял 1-2 мм, экспозиция в области околоногтевых валиков – 20-30 сек. /см², ногтевой пластины – 30-50 сек. /см². Показатели кровоснабжения тканей ногтя оценивали с помощью УЗИ. Для этого использовали аппарат MyLab Twice (стандартная конфигурация) с линейным ультразвуковым датчиком Esaote SL3116 (частотный диапазон 15-22 МГц). Гемодинамика в микроциркуляторном русле изучалась не в отдельном сосуде, а в срезе ткани. Датчик располагали на середине проксимального валика ногтя и на латеральной поверхности пальца, в каждой из которых проводили измерения в 5 срезах. Акустический контакт обеспечивался через гелевую подушку. Измеряли значения средней линейной скорости кровотока (V_m , см/с), рассчитывали индексы периферического сопротивления Пурсело (RI) и пульсации Гослинга (PI), проводили качественную оценку доплерограмм.

III этап – разработан алгоритм комбинированной терапии больных ониомикозом стоп, основанный на применении противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, и проведена оценка его клинической эффективности в сравнении лечением в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (Москва, 2017).

На основе полученных данных в I и II этапах исследования был *разработан алгоритм комбинированной терапии больных ониомикозом стоп*, в соответствии с которым пациентам на пораженные ногти дополнительно назначали процедуру электротерапии с параметрами воздействия тока надтональной частоты до 2 мА высокого напряжения, генерируемого с частотой 22 кГц. Для обработки использовали грибовидный электрод, зазор между которым и обрабатываемой поверхностью составлял 1-2 мм. Длительность воздействия составляла 20-30 секунд на 1 см² площади очага – в области околоногтевых валиков и 30-50 секунд – в области ногтевой пластины. При этом до начала терапии и по мере отрастания здорового ногтя с целью удаления инфицированных участков ногтевой пластины проводилось состригание и спиливание её пораженных участков. Топический антимикотик (раствор нафтифина гидрохлорида) наносили 2 раза в день, с условием однократного его применения после процедуры электротерапии. При комбинировании электротерапии с системными противогрибковыми препаратами процедура назначалась на пике концентрации последнего в плазме крови. В связи с чем пациентам, получающим тербинафин, было рекомендовано принимать препарат за 2 часа до воздействия высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, итраконазол – за 3-4 часа и с условием, что дни начала курсов приема препарата и физиотерапии совпадали. Курс лечения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы состоял из 15-20 ежедневных процедур, после чего делали перерыв в 14 дней, в который продолжали использовать нафтифин и дополнительно на ногтевые пластины наносили лак аморолфин (Рис.1).

Клиническую эффективность разработанного алгоритма терапии оценивали в открытом, проспективном, сравнительном исследовании. Под наблюдением находилось 90 больных ониомикозом стоп (52 женщины и 38 мужчин) и 20 здоровых добровольцев (13 женщины и 7 мужчин). Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; подтвержденный результатами микроскопического исследования диагноз ониомикоза стоп; наличие показаний к назначению системной противогрибковой терапии (значения клинического индекса оценки тяжести ониомикозов Сергеева А. Ю. (КИОТОС) более 3 баллов); отсутствие в анамнезе применения системных противогрибковых препаратов менее чем за 12 месяцев и/или топических – менее чем за 6 месяцев до начала исследования;

отсутствие на момент исследования беременности или лактации; отсутствие дерматозов с поражением ногтевых пластинок; отсутствие грибкового поражения ногтевых пластинок кистей и кожи стоп; отсутствие противопоказаний к применению физиотерапевтических методов лечения с использованием электрического тока; добровольное согласие пациента на участие в исследовании, возможность строго соблюдать рекомендации врача и график обследования, подписание им информированного согласия перед проведением медицинских процедур.

Рис. 1. Алгоритм комбинированной терапии больных онихомикозом стоп



Все больные онихомикозом стоп в зависимости от назначаемой терапии были разделены на три группы по 30 человек (Рис. 2). Пациентам всех групп до начала терапии и по мере отрастания здорового ногтя было рекомендовано состригание и спиливание её пораженных участков, на ногтевую пластину назначали 5% аморолфин лак 1-2 раза в неделю, для обработки области гипонихия и околоногтевых валиков использовали 1% раствор нафтифина гидрохлорида 2 раза в день. Выбор системного противогрибкового препарата в группах II и III зависел от результатов культурального исследования: при дерматофитиях назначали тербинафин (250 мг 1 раз в сутки после еды в течение 4-х месяцев), при обнаружении *Candida spp.*, плесневых грибов или микст-инфекции – итраконазол (200 мг 2 раза в сутки после еды в течение 7-ми дней, повторный курс – через 3 недели в течение 4-х месяцев). Всем больным было рекомендовано проведение обязательной противогрибковой обработки обуви, нательного и постельного белья, дезинфекция ванной комнаты.

Рис. 2. Распределение больных ониомикозом стоп на клинические группы



Оценка эффективности терапии проводилась по следующим показателям:

- *скорость отрастания здоровых ногтей*. На 3-м, 6-м и 9-м месяцах регистрировали долю длины здоровой части наиболее измененной ногтевой пластины (D, %). Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: $D \geq 85\%$ – клиническое излечение; $50\% \leq D < 85\%$ – значительное улучшение; $15\% \leq D < 50\%$ – улучшение; $D < 15\%$ – незначительное улучшение; D не изменилась или уменьшилось – без эффекта.

- *микроскопическое и культуральное исследования*. Микроскопическую диагностику проводили до лечения и на 3-м, 6-м и 9-м месяцах терапии, культуральную – только до лечения, так как частота встречаемости возбудителей в группах исследования значимо не отличалась.

- *УЗИ*. Использовали аппарат MyLab Twice с линейным ультразвуковым датчиком Esaote SL3116 (15-22 МГц). Проводили регистрацию анатомических особенностей ногтя и окружающих его тканей, а также RI, PI и качественную оценку доплерограмм (по методике, примененной на II этапе исследования). У здоровых добровольцев УЗИ проводили однократно, у пациентов с ониомикозом исследование проводили в группах I и III до начала терапии и на 6-м месяце лечения при наличии у больного поражения ногтевой пластины большого пальца стопы.

- *мониторинг нежелательных реакций*. У всех больных отслеживали появление местных побочных реакций, в группах II и III до начала терапии, на 2-м и 4-м месяцах лечения дополнительно регистрировали показатели общего анализа крови и уровней глюкозы, билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft inc.) и Microsoft Excel (Microsoft Office 2018) с надстройкой «Пакет анализа». Оценку полученных данных проводили с использованием методов описательной статистики и сравнения гипотез. Результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для анализа нормально распределенных признаков применяли t-критерий Стьюдента. При отсутствии признаков нормального распределения использовались методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Вилкоксона, тест Мак-Немара, критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Достоверными считали различия при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований

I этап исследования: клинико-эпидемиологическая характеристика онихомикозов стоп и факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных данной инфекцией на современном этапе

По данным документации бактериологической лаборатории, основным инфекционными агентами при онихомикозах стоп у пациентов амбулаторного приема ГБУЗ ККВД МЗ КК являются грибы рода *Trichophyton* и *Candida spp.*, реже регистрируются плесневые возбудители, что значимо не отличается от данные российских и зарубежных исследователей [Кубасова Н. Л., 2015; De Albuquerque Maranhão F.C., Oliveira-Júnior J.B., M.A. dos Santos Araújo et al., 2019; Sylla K., Tine R.C.K., Sow D. et al., 2019].

На этом фоне отмечена большая приверженность врачей к микроскопическому методу диагностики онихомикозов, выявленная при анкетировании. Такие данные свидетельствуют о сложностях в осуществлении подбора этиотропной терапии, что в условиях отсутствия ПЦР-диагностики, обуславливает большую эффективность способов лечения с широким спектром противогрибковой активности.

Возрастная структура пациентов соответствовала общеизвестной тенденции [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В., 2017; De Albuquerque Maranhão F.C., Oliveira-Júnior J.B., M.A. dos Santos Araújo et al., 2019; Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю., 2015]: большую часть больных составили лица старше 45 лет – 343 (79,4%), при этом в пожилом и старческом возрасте находилось 173 (50,4%) человека. Учитывая, что продолжительность противогрибковой терапии при онихомикозах в значительной мере определяется скоростью роста ногтей [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В., 2017; Сергеев Ю.В. и др., 2013], которая с возрастом снижается [Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдилов А.А., 2013; Rubin A.I., Jellinek N.J., Daniel C.R. et al., 2018], полученные данные свидетельствуют о необходимости длительного применения противогрибковых препаратов. Это же обуславливает эффективность способов лечения, обладающих дополнительной стимуляцией роста ногтя, а также осуществимых в условиях амбулаторного приема.

Анкетирование показало, что на фоне отсутствия выраженной симптоматики заболевания, наблюдается низкая информированность больных о путях распространения и способах профилактики инфекции. Полученные сведения отчасти объясняют несвоевременную обращаемость и широкое распространение заболевания среди населения [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В., 2017; Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдилов А.А. и др., 2016; Савоськина В.А., 2018]. По данным опроса больше трети (41 (38,1%) человек) пациентов имели давность заболевания свыше года. Результаты анализа клинической картины онихомикозов выявили преобладание распространенных форм поражения ногтя, что также подтверждает позднюю обращаемость пациентов за медицинской помощью. Несмотря на то, что чаще регистрировалась дистально-латеральная форма онихомикоза стоп – 332 (76,9%) пациентов, при этом более половины ногтя было патологически изменено у 174 (52,4%) пациентов. Поражение матрикса ногтя (тотальная и проксимальная формы) имели 85 (19,7%) больных, а поверхностное изменение пластины отмечено было только у 15 (3,5%) человек. На этом фоне преобладающим типом заболевания был нормотрофический – 247 (57,8%), гипертрофический зафиксирован у 115 (26,6%) человек, атрофический – у 70 (16,2%). Поражение сразу нескольких ногтей имели 364 (84,3%) пациента. Сопутствующая дерматологическая патология была выявлена у 132 (30,1%) пациентов, при этом в её структуре преобладали микозы других локализаций – 78 (59,1%), среди которых грибковая инфекция кожи стоп и ногтей кистей отмечена у 54 (69,2%) и 31 (39,7%) больных соответственно. Такая структура дерматологической патологии может быть следствием развития на фоне длительного течения микозов аутоинфекции. Таким образом, полученные результаты

свидетельствуют о необходимости комплексного терапевтического подхода, основанного на применении системных и топических противогрибковых препаратов.

Детальный разбор анамнеза обнаружил у значительной части больных (201 (46,5%) человек) наличие общесоматической патологии. Учитывая, что системные противогрибковые препараты в ряде случаев могут усугубить ее течение, а также не всегда совместимы с лекарственными средствами, которые необходимы пациенту для её коррекции, данное обстоятельство может стать причиной, ограничивающей применение пероральных форм антимикотиков и, как следствие, снижать эффективность терапии ониомикозов.

Результаты анкетирования показали, что широкое распространение в средствах массовой информации рекламы противогрибковых препаратов приводит к их бесконтрольному применению, при этом больные предпочитают самолечение наружными лекарственными формами. Выявленная тенденция повышает риск развития устойчивости возбудителей инфекции к последним, снижая их эффективность и ограничивая терапевтические возможности врача.

Учитывая вышеизложенное, можно выделить следующие факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных ониомикозом стоп: 1) антимикотическое действие на широкий спектр возбудителей, включающий грибы рода *Trichophyton*, *Candida* spp. и плесневые; 2) способность стимулировать рост ногтя; 3) возможность проводить лечение самостоятельно амбулаторных условиях; 4) возможность применять у больных ониомикозом, имеющих противопоказания к назначению системных противогрибковых препаратов.

II этап исследования: результаты изучения механизмов действия переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы

1. Определение *in vitro* озона и оценка его распределения на инфицированной грибами ногтевой пластине. В результате эксперимента выявлено, что выделяющийся при коронном разряде озон проникает в мелкие структуры ногтевой пластины (Рис. 3) – одно из основных мест фиксации патогенных грибов, где может оказывать фунгицидное и фунгистатическое действие на возбудителей. Таким образом, было обнаружено, что для большей эффективности высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы при подногтевых формах ониомикозов необходимо состригать или спиливать пораженную пластину.



Рис. 3. Инфицированная ногтевая пластина, обработанная 10% водным раствором KI, смешанным с крахмалом, после воздействия переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы.

2. Оценка *in vitro* противогрибкового действия на колонии возбудителей ониомикозов. На 7-е сутки культивирования *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale* на обработанных участках среды *Sabouraud* был отмечен рост единичных колоний, тогда как в интактных областях данный показатель составлял 12,0 [9,5; 13,5] и 11,5 [8,0; 12,8] соответственно. Диаметр самой крупной колонии в необработанной области превышал результаты экспериментальных зон в чашках с *T. rubrum* в 4,2 раза ($p < 0,05$) (Рис.4а), с *T. mentagrophytes var. interdigitale* – в 3,2 ($p < 0,05$). На 14-е сутки инкубирования статистически значимого изменения числа и размеров колоний данных возбудителей в областях, обрабатываемых переменным током надтональной частоты высокого напряжения и малой силы, выявлено не было, однако наблюдалось уплощение и изменение поверхности колонии с белой и бархатистой на более темную и гладкую. В интактных областях питательной среды отмечалось слияние колоний как *T. rubrum*, так и *T. mentagrophytes var. interdigitale*, за счет чего регистрировались статистически значимые уменьшения их количества на фоне значительного увеличения диаметра (Рис.4б).

В чашках Петри с плесневыми грибами на 3-и и 7-е сутки была сходная тенденция роста: в области воздействия переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы зафиксированы единичные колонии, у которых отсутствовал периферический рост, тогда как в интактной области к концу наблюдения отмечен сплошной рост возбудителя – значения диаметра самой крупной колонии составляли 55,0 [44,8; 63,5] ($p < 0,05$). Количество колоний *S. albicans* на 3-и сутки в чашках Петри, обработанных переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, составило 1,5 [0,0; 3,75] и значимо не изменилось при контрольном подсчете на 7-й день наблюдения. В необработанных чашках данный показатель был выше и достоверно увеличился в ходе наблюдения с 156 [147,8; 169,0] до 167 [159,5; 171,0] ($p < 0,05$). Диаметр выросших колоний не превышали 3 мм.

Таким образом, большее число выросших колоний в интактных областях свидетельствует о фунгицидном действии применяемого метода на основных возбудителей ониомикозов стоп. Отсутствие периферического роста колоний *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и плесневых грибов, обработанных переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, указывает на наличие дополнительного фунгистатического эффекта на данные микроорганизмы.

3. Действие на гемодинамику микроциркуляторного русла инфицированного грибами ногтя. Анализ результатов измерений выявил после процедуры увеличение значений V_m в 1,9 раз и снижение показателей PI и RI в 1,2 и 1,3 раз соответственно ($p < 0,05$), а также сглаживания доплерографической кривой (Рис. 5), что свидетельствует о повышении перфузии крови в изучаемой области.

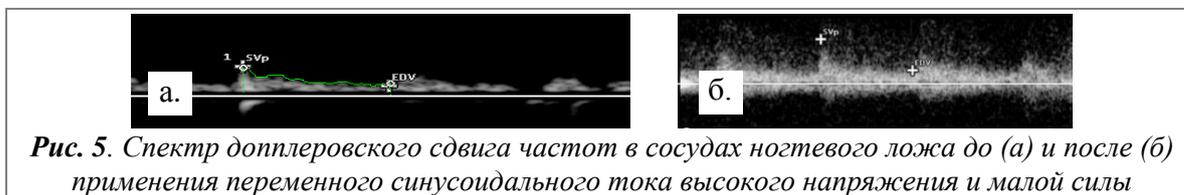


Рис. 5. Спектр доплеровского сдвига частот в сосудах ногтевого ложа до (а) и после (б) применения переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы

III этап исследования: оценка клинической эффективности комплексной терапии больных ониомикозом стоп с применением высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы

Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании, составил 59 [44,3; 67,0] лет. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 17 лет. По результатам культуральной диагностики основным возбудителем грибковой инфекции ногтей были грибы рода *Trichophyton* (*T. rubrum* – основной патоген, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. violaceum*), реже регистрировались *Candida* и плесневые. Согласно классификации N. Zaias преобладающей формой ониомикоза была дистально-латеральная – 57 (63,33%) пациентов, при этом тотальное поражение имели 20 (22,2%) больных, реже регистрировались проксимальное и поверхностное изменения ногтя – 11 (12,22%) и 3 (3,3%) соответственно. Согласно отечественной классификации, у 53 (58,89%) больных выявлен нормотрофический тип заболевания, у 23 (25,56%) – гипертрофический и у 14 (15,56%) – атрофический. Значение КИОТОС у всех пациентов составляло 10,0 [6,7; 16,0] баллов.

1. *Оценка эффективности лечения по скорости отрастания здоровых ногтей.* До терапии статистически значимых различий по этому показателю в группах исследования выявлено не



Рис. 4. Культура *T. rubrum* на среде Sabouraud на 7-е (а) и 14-е (б.) сутки инкубирования: «+» область, обрабатываемая переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, «-» - интактная.

было ($p > 0,05$). На 3-м месяце значительное улучшение у пациентов группы II регистрировалось в 2,4 раз чаще, чем у больных группы III ($p < 0,05$), но значимо не отличалось от показателей группы I ($p > 0,05$). Данная тенденция сохранилась и на 6-м месяце терапии – количество больных, достигших излечения в группе II, превышало число больных с такими же результатами в группах I и III в 1,6 и 2,3 раз соответственно. На 9-м месяце терапии значимых отличий между группами не было. В группах I и III при сравнительном анализе показателей отрастания здорового ногтя статистически значимых отличий в эффективности лечения ни на одном из этапов наблюдения не выявлено ($p > 0,05$) (Рис. 6).



Рис. 6. Сравнение результатов оценки эффективности терапии по увеличению длины здоровой части наиболее пораженной ногтевой пластины; * — достоверность отличий от соответствующих результатов группы II в равный временной интервал ($p < 0,05$).

Исходя из полученных результатов очевидно, что комбинирование высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы с системными и наружными противогрибковыми препаратами, способствует повышению эффективности терапии за счет ускорения роста ногтя. Это особенно актуально для возрастных пациентов, которые, исходя из эпидемиологических данных, сталкиваются с проблемой онихомикоза значительно чаще молодых лиц [Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдилов А.А., 2016; Соколова Т.В., Малярчук Т.А., 2015; Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., 2003]. Использование данного метода физиотерапии совместно с топическими антимикотиками сопровождается клиническим выздоровлением в сроки, сопоставимые с лечением наружными и системными противогрибковыми препаратами. В связи с этим данный способ комбинированной противогрибковой терапии может быть рекомендован, как альтернативный метод лечения пациентов, имеющих противопоказания к назначению пероральных антимикотиков.

2. Оценка результатов микологического излечения основывалась на скорости негативации результатов микроскопии, так как данный метод, в сравнении с культуральной диагностикой, обладает более высокой чувствительностью [Малишевская Н.П., 2012; Соколова Т.В.,

Малярчук Т.А., 2015]. Частота встречаемости возбудителей до лечения во всех группах значимо не отличалась. Согласно статистическому анализу с использованием критерия Мак-Немара у всех пациентов ходе терапии была зарегистрирована значимая положительная динамика негативации результатов микроскопического исследования ($p < 0,05$). Сравнение показателей микологического излечения с помощью критерия χ^2 Пирсона на 3-м и 6-м месяцах лечения выявило статистические различия в количестве пациентов с отрицательными результатами микроскопии только в группах II и III. При этом в группе II микологическое излечение у пациентов регистрировалось чаще: на 3-м месяце - в 1,4 раза ($p < 0,05$), на 6-м месяце - в 2 ($p < 0,05$).

Учитывая полученные данные, применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы в комплексной терапии онихомикозов сопровождается сокращением сроков микологического излечения независимо от возбудителя инфекции, что может способствовать преодолению устойчивости патогенных грибов к топическим и системным противогрибковым препаратам.

3. УЗИ позволило объективно оценить взаиморасположение и размеры структур инфицированного грибами ногтя, а также определить и проанализировать показатели гемодинамики микроциркуляторного русла изучаемой области. При этом специфичность и выраженность, выявленных патологических изменений, варьировала в зависимости от распространенности и клинического течения заболевания (Рис. 7).



Рис. 7. УЗ-картина различных клинических типов онихомикоза стоп: а) гипертрофический; б) нормотрофический; в) атрофический: 1 – дорсальный слой ногтевой пластины, 2 - промежуточный слой ногтевой пластины, 3 – вентральный слой ногтевой пластины, 4 – измененная структура в верхних отделах ложа, 5 – надкостница.

Ногтевая пластина значимо была увеличена у пациентов с нормо- и гипертрофическим типами заболевания и разрушена в дистальных отделах у больных атрофическим онихомикозом. При этом выявлено неравномерное изменение толщины её слоев: при гипертрофическом – отмечалось расширение всех слоев, при нормотрофическом – только промежуточного, при атрофическом – увеличивался вентральный слой пластины в дистальных отделах, что не сопровождалось статистически значимым изменением её общей толщины. У всех пациентов с нормо- и гипертрофическим онихомикозом за счет расширения промежуточного слоя наблюдалось нарушение взаиморасположения дорсальной и вентральной пластин. На этом фоне отмечались прерывистость и размытость вентрального слоя, что согласуется с полученными ранее данными [Ally Essayed S. M., Al-Shatouri M. A., Nasr Allah Y.S. et al., 2015] и может быть связано с проникновением в него возбудителя из ногтевого ложа [Сергеев А.Ю, Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю., 2007].

Все подногтевые формы онихомикоза сопровождалась выраженным увеличением поперечных размеров ногтевого ложа, что уже было описано в исследованиях, проведенных ранее [Ally Essayed S. M., Al-Shatouri M. A., Nasr Allah Y.S. et al., 2015; X. Wortsman, Jemec G.B.E., 2006]. Однако при подробном изучении его эхографических свойств нами в нем зарегистрированы 2 слоя с разной акустической плотностью. Поверхностный слой был неоднородный и преимущественно гиперэхогенный, глубокий – относительно однородный и гипоехогенный. Такие УЗ-изменения в ложе можно объяснить известной тропностью

возбудителей онихомикоза к эпидермальным структурам и последующим развитием в них гиперкератоза [Tosti A., Vlahovic T., Arenas R. et al., 2017; Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю., 2007].

Анализ УЗ-характеристик инфицированных грибами промежуточного слоя ногтевой пластины и ложа также выявил в их структуре множественные гипо- и анэхогенные включения, выраженность которых была наибольшей при гипертрофическом типе онихомикоза. Такое изменение акустических свойств может свидетельствовать о формировании воздушных полостей в этих структурах, что согласуется с полученными с помощью пикнометрии A. Baraldi et al. данными о снижении плотности ногтевой пластины у больных онихомикозом [Baraldi A., Jones S.A., Guesne S., 2014]. При этом зарегистрированные при гипертрофическом типе онихомикоза анэхогенные включения продольной формы могут косвенно подтверждать наличие «каналов» распространения инфекции, описанных Сергеевым А.Ю. и др. при применении цифровой компьютерной видеодерматоскопии [Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю., 2007].

Эхоструктура матрикса изменялась только у пациентов с тотальной и проксимальной формами заболевания, при этом регистрировалось увеличение его акустической плотности и изменение четкости границ. Singh R. et al. изучая сонографические характеристики различной патологии ногтей с помощью УЗ-датчиков с частотами 5–17 МГц, обследовали 4 больных с грибковой инфекцией и описали сходные изменения в данной области [Singh R., Bryson D., Singh H.P., 2012]. Выявленные эхографические признаки могут быть особенно полезны в клинической практике. Известно, что инфицирование матрикса в большей мере ассоциировано с определенными трудностями микологической диагностики и терапии онихомикоза [Tosti A., Vlahovic T.C., Arenas R. et al., 2017]. При проксимальном типе сложнее получить материал для лабораторной диагностики, а использование биопсии за счет дополнительной травматизации может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Область матрикса практически не доступна для топических препаратов, а ее патологические изменения нередко приводят к снижению скорости роста ногтя, что влияет на эффективность терапии [Tosti A., Vlahovic T.C., Arenas R. et al., 2017; Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю., 2007]. Учитывая это, полученные УЗ-характеристики позволяют без инвазивных вмешательств оценить изменения матрикса и поэтому могут быть полезны для оценки степени тяжести онихомикоза и выбора терапевтической тактики.

У всех больных с онихомикозом были выявлены изменения в микроциркуляторном русле, характеризующиеся снижением гемодинамических индексов RI и PI и сглаживанием доплерографической кривой. Такие данные могут быть обусловлены как патологическим влиянием грибковой инфекции, так и наличием у обследованных пациентов сопутствующей патологии. В частности, в работе Літус О.І. и соавт. при обследовании с помощью лазерной доплеровской флоуметрии 49 больных онихомикозом без видимой сопутствующей сосудистой патологии, у 28 (57,1%) из них диагностировали наличие микроциркуляторных расстройств в коже пораженных пальцев [Літус О.І., Кізіна І.Є., 2016]. Zaikovska O. et al. в исследовании гистологических особенностей ногтей, пораженных онихомикозом, отмечает, что в них происходит синтез фактора роста эндотелия сосудов, обеспечивающего ангиогенез, что также может быть ответной реакцией на нарушение кровоснабжения пораженной области [Zaikovska O., Pilmane M., Kisis J., 2014; Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б. и др., 2019]. При этом известно, что онихомикозы чаще регистрируются у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями периферического кровообращения [Katsambas A.D., Lotti T. M., Dessinioti C. et al., 2015; Onalan O., Adar A., Keles H. et al., 2015]. В данном случае вопрос о причинно-следственных связях требует дальнейшего изучения, что может позволить не только выявить новые стороны патогенеза онихомикоза, но и усовершенствовать лечение и профилактику заболевания.

На основании полученных данных нами были выделены наиболее значимые УЗ-изменения ногтя у больных ониомикозом, существенно отличающие его от здорового: 1) увеличение толщины ногтевой пластины и/или изменение эхоструктуры её слоев со следующими признаками: неоднородность с гипо- и анэхогенными включениями и/или неравномерное утолщение промежуточного слоя ногтевой пластины, сопровождающиеся нарушением параллельности её вентрального и дорсального слоев; прерывистость, размытость эхоструктуры или резкое очаговое истончение вентрального слоя ногтевой пластины; прерывистость дорсального слоя; 2) увеличение толщины ногтевого ложа и изменение его эхоструктуры за счет появления двух акустически неоднородных слоев (гиперэхогенного поверхностного и гипозохогенного глубокого), а также гипо- и анэхогенных включений; 3) увеличение эхогенности матрикса и/или размытость его границ; 4) снижение показателей RI и PI, сглаживание доплерографической кривой.

Данные УЗ-характеристики заболевания были использованы в качестве дополнительного метода объективной оценки эффективности разработанного алгоритма комбинированной терапии. Для этого была проведена сравнительная оценка результатов терапии пациентов в группах I и III на 6-м месяце наблюдения. До начала терапии группы были сопоставимы по количеству пациентов с различными эхографическими признаками ониомикоза, размерам ногтевой пластины и ложа, показателям гемодинамики ($p > 0,05$). На 6-м месяце лечения отличий в регрессе сонографических изменений структур ногтя у больных сравниваемых групп не зарегистрировано, но при этом обнаружена достоверная разница в скорости восстановления микроциркуляторных показателей: в группе I значения гемодинамических индексов были сопоставимы с результатами группы контроля ($p < 0,05$) и превышали данные группы III (RI в 1,2 раза и PI в 1,4 раза, $p < 0,05$) (Рис. 8), сглаживание доплерографической кривой регистрировалось реже 2,5 раза ($p < 0,05$).

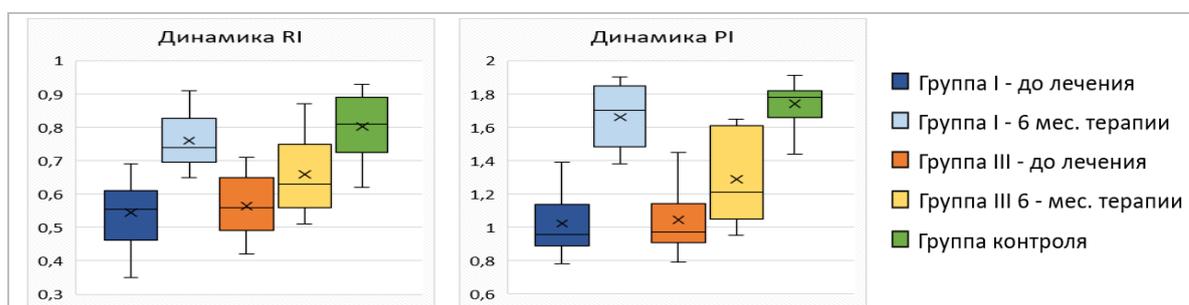


Рис. 8. Диаграмма размаха значений RI и PI в группах в разные периоды наблюдения.

Сравнительный анализ данных УЗИ с результатами оценки эффективности терапии по увеличению доли непораженной части наиболее измененной ногтевой пластины и скорости наступления микологического излечения в группах I и III на 6-м месяце лечения выявил статистически значимое отличие только показателей восстановления гемодинамики (Табл. 1).

Таблица 1. Результаты оценки эффективности терапии по совокупности показателей в группах I и III на 6-м месяце

Оцениваемые данные	Группа I (n=28)		Группа III (n=27)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клиническое излечение по данным увеличения доли непораженной части наиболее измененной ногтевой пластины	12	42,9	6	22,2
Негативация результатов микроскопии	13	46,4	9	33,3
Отсутствие изменений УЗ-структур ногтя	7	25,0	4	14,8
Восстановление показателей доплерографической кривой	22*	78,6*	9	33,3

Примечание. * — достоверность отличий от результатов в группе III ($p < 0,05$)

Таким образом, включение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы в комплексную терапию больных ониомикозом стоп способствует

более быстрому восстановлению гемодинамических характеристик микроциркуляторного русла инфицированного грибами ногтя в сравнении с терапией системными и топическими противогрибковыми препаратами. Учитывая, что на этом фоне в исследуемых группах не зарегистрировано достоверных различий в сроках наступления клинического и микологического излечения, данный фактор можно считать одним из ведущих в патогенетическом воздействии изучаемого метода физиотерапии при ониомикозе стоп.

3. Анализ результатов мониторинга побочных явлений лечения с применением высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы показал хорошую переносимость изучаемого метода физиотерапии. Побочные реакции, возникшие в ходе терапии, были обусловлены применением системных противогрибковых препаратов.

Включение в схему терапии ониомикозов стоп высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы способствует более быстрому восстановлению гемодинамических показателей микроциркуляторного русла ногтя, сопровождается ускорением роста здоровой ногтевой пластины, способствует сокращению сроков микологического излечения независимо от возбудителя инфекции, а также хорошо переносится пациентами. Таким образом, разработанный алгоритм комбинированной противогрибковой терапии показал высокую клиническую эффективность и может быть рекомендован для лечения пациентов с ониомикозом стоп.

ВЫВОДЫ

1. При разработке комбинированной терапии больных ониомикозом стоп необходимо учитывать следующие факторы: а) возможность проведения лечения в амбулаторных условиях; б) применение у пациентов с противопоказаниями к назначению системных противогрибковых препаратов; в) способность стимулировать рост ногтя; г) оказывать антимикотическое действие на плесневые грибы и грибы рода *Trichophyton*, *Candida* spp.

2. Изучен механизм действия, оптимальные параметры высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы при ониомикозах стоп. Установлено, что озон, выделяющихся при проведении данного вида электролечения, проникает в мелкие структуры инфицированной ногтевой пластины; оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие на колонии *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, плесневые грибы и фунгицидное действие на *C. albicans*; увеличивает перфузию крови в сосудах матрикса и ногтевого ложа.

3. Разработан алгоритм комбинированной терапии больных ониомикозом стоп, основанный на последовательном проведении подготовительных и лечебных мероприятий с использованием в определенной последовательности высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы и комплекса системных и топических противогрибковых препаратов.

4. Разработанная комбинированная терапия больных ониомикозом стоп способствует восстановлению микроциркуляции в очаге поражения в более короткие сроки, чем при лечении только системными и наружными противогрибковыми препаратами. При этом сроки восстановления структуры компонентов ногтя значимо не отличаются.

5. По результатам микроскопического и культурального методов диагностики, скорости отрастания здоровой ногтевой пластины, количеству и структуре выявленных побочных реакций разработанный алгоритм комбинированной терапии больных ониомикозом стоп эффективен и безопасен независимо от этиологии и клинической формы заболевания. По результатам клинического и микологического излечения применение данного алгоритма у пациентов с противопоказаниями к системным противогрибковым препаратам сопоставимо с терапией пероральными и топическими антимикотиками.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности терапии больных онихомикозом стоп рекомендовано дополнительное местное воздействие на инфицированные ногти высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Данный метод физиотерапии может быть использован у пациентов с противопоказаниями для назначения пероральных форм антимикотических препаратов. Учитывая механизмы действия переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы рекомендован следующий алгоритм его использования в комбинации с противогрибковыми антимикотическими препаратами: 1) перед процедурой электротерапии производят поверхностное спиливание или состригание пораженной ногтевой пластины; 2) электротерапию проводят с параметрами воздействия тока надтональной частоты до 2 мА высокого напряжения, генерируемого с частотой 22 кГц, с зазором между электродом и обрабатываемой поверхностью 1-2 мм, длительностью воздействия 20-30 секунд на 1 см² площади очага – в области околоногтевых валиков и 30-50 секунд – в области ногтевой пластины; 3) топический антимикотик наносят 2 раза в день, с условием однократного его применения после процедуры электротерапии; 4) при комбинировании электротерапии с системным противогрибковым препаратом процедуру рекомендовано выполнять на пике концентрации последнего в плазме крови, в связи с чем тербинафин назначают за 2 часа до воздействия высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, а итраконазол – за 3-4 часа и с условием, что дни начала курсов приема препарата и физиотерапии совпадали; 5) курс электротерапии состоит из 15-20 ежедневных процедур, показано 3-4 курса с перерывами между ними 14-20 дней.

2. УЗИ ногтя, выполненное датчиком с частотным диапазоном 15-22 МГц, может быть использовано для дополнительной клинической оценки выраженности изменений ногтя при онихомикозах стоп, а также контроля результатов терапии. Для анализа полученных результатов можно использовать следующие сонографических и гемодинамических признаки патологического процесса: 1) увеличение толщины ногтевой пластины и/или изменение эхоструктуры её слоев со следующими признаками: неоднородность с гипо- и анэхогенными включениями и/или неравномерное утолщение промежуточного слоя ногтевой пластины, сопровождающиеся нарушением параллельности её вентрального и дорсального слоев; прерывистость, размытость эхоструктуры или резкое очаговое истончение вентрального слоя ногтевой пластины; прерывистость дорсального слоя; 2) увеличение толщины ногтевого ложа и изменение его эхоструктуры за счет появления двух акустически неоднородных слоев (гиперэхогенного поверхностного и гипозэхогенного глубокого), а также гипо- и анэхогенных включений; 3) увеличение эхогенности матрикса и/или размытость его границ; 4) снижение показателей RI и PI, сглаживание доплерографической кривой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- УЗ – ультразвук, ультразвуковой
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- C. albicans* – *Candida albicans*
- Candida spp.* – *Candida speciales*
- T. violaceum* – *Trichophyton violaceum*
- T. mentagrophytes* – *Trichophyton mentagrophytes*
- T. rubrum* – *Trichophyton rubrum*

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тлиш, М.М. Особенности ультразвуковой картины ногтевой пластины и окружающих ее тканей у пациентов с онихомикозом стоп / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова, А.А. Матишев // *Инфекционные болезни.* – 2020. – Т.18, №4. – С. 169–176 (Scopus, Перечень РУДН).
2. Тлиш, М.М. Механизмы действия и клиническая эффективность ультратонотерапии в комплексном лечении онихомикозов стоп / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова, А.А. Матишев // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2020. – Т.97, №3. – С. 76-82 (Scopus, Перечень РУДН).
3. Тлиш, М.М. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор) / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2019. – Т.26, №2. – С. 202-213 (Перечень РУДН, Перечень ВАК).
4. Тлиш, М.М. Современные аспекты течения онихомикозов стоп в Краснодарском крае / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2018. – Т.14, №4. – С. 719–723 (Перечень РУДН, Перечень ВАК).
5. Способ лечения онихомикозов стоп: пат. 2698454 Рос. Федерация: МПК А61Р 31/10 (2006.01), А61К 31/4174 (2006.01), А61N 1/18 (2006.01). / Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Гуменюк С.Е.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Гуменюк С.Е.; заявл. 12.11.2018, опубл. 27.08.2019. Бюл. 24.
6. Тлиш, М.М. Онихомикоз стоп у лиц пожилого возраста: возможные пути решения / М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, М.Е. Шавилова // В сборнике: *Актуальные вопросы профилактической медицины и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Краснодарского края. Материалы научно-практической конференции, посвященной 20-летию медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.* – 2018. – С. 181-183.
7. Тлиш, М.М. Микроциркуляторные изменения в околоногтевых тканях у пациентов с онихомикозами стоп / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова // *Материалы XIII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов: «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»* / Под ред. Самцова А.В., Соколовского Е.В., Разнатовского К.И. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2019. – С.133-135.
8. Тлиш, М. М. Возможности ультратонотерапии в комплексном ведении пациентов с онихомикозами стоп / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова // *Тезисы научных работ XIX всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов* / Под ред. Кубановой А.А. – РОДВК. – 2019. – С.42.
9. Тлиш, М. М. Противогрибковое действие ультратонотерапии на основных возбудителей онихомикозов / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова // *Материалы VII всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием* / Под ред. Городина В.Н., Жуковой Л.И., Лебедева П.В. – Краснодар: «Новация». – 2020. – С.184-186.

АННОТАЦИЯ

Диссертационное исследование посвящено разработке алгоритма эффективной комбинированной терапии больных онихомикозом стоп. С этой целью проведен анализ эпидемиологических и клинических особенностей течения данного заболевания, на основе которого выявлены основные факторы, которые следует учитывать при разработке его комбинированной терапии на современном этапе. С помощью объективных методов исследования изучены механизмы действия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы при онихомикозах стоп, а также выявлены общие гемодинамические и сонографические признаки грибкового инфицирования ногтевого аппарата. Полученные данные были использованы для разработки алгоритма комбинированной терапии больных онихомикозом стоп, основанного на применении противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Клиническая эффективность предложенной терапии была оценена с помощью обнаруженных ультразвуковых признаков заболевания, а также по скорости отрастания здоровой ногтевой пластины, негативации результатов микроскопического и культурального методов диагностики, количеству и структуре выявленных побочных реакций. Показано, что применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы в комбинации с антимикотиками, согласно разработанному алгоритму, способствует восстановлению микроциркуляции и сонографической структуры в очаге поражения, сопровождается ускорением роста здоровой ногтевой пластины и сокращением сроков микологического излечения независимо от возбудителя инфекции, а также хорошо переносится пациентами. Разработанный алгоритм терапии онихомикозов стоп является эффективным и безопасным методом лечения, при этом комбинация только топических противогрибковых препаратов с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы может быть использована у пациентов с противопоказаниями к применению системной антимикотической терапии как альтернативный способ лечения.

АБСТРАКТ

The thesis research is devoted to development of an algorithm for an effective combined therapy of patients with onychomycosis of feet. For this purpose, an analysis of epidemiological and clinical features of the course of this disease was carried out, on the basis of which the main factors were identified that should be taken into account when developing its combined therapy at the present time. Mechanisms of action of high-frequency alternating sinusoidal current of high voltage and low power in onychomycosis of feet were studied, and also general hemodynamic and sonographic signs of fungal contamination of the nail apparatus were identified by means of objective research methods. The data received were used for development of an algorithm for a combined therapy of patients with onychomycosis of feet, which is based on appliance of antimycotics along with a local impact on lesions with high-frequency alternating sinusoidal current of high voltage and low power. Clinical efficiency of the proposed therapy was estimated with the help of found ultrasonic disease markers, and also by the speed of regrowth of a healthy nail plate, negative reaction of microscopic and culture-based methods of diagnostics, quantity and structure of detected side effects. It was demonstrated that appliance of high-frequency alternating sinusoidal current of high voltage and low power along with antimycotics, according to the developed algorithm, facilitates recovery of microcirculation and sonographic structure in the lesion, is accompanied by growth acceleration of a healthy nail plate and reduction of mycological recuperation irrespective of an infectious agent, and also is well tolerated by patients. The developed algorithm for the therapy of onychomycosis of feet is an effective and safe method of treatment, herewith a combination of only topical antimycotics with a local impact on lesions with high-frequency alternating sinusoidal current of high voltage and low power can be used in patients with contra-indications for use of a systemic antimycotic therapy as an alternative method of treatment.