УДК; 616.596:615.849.19

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗАМИ

А.Ж. УТАЕВ[1], А.Б. РАХМАТОВ[1]

Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21355047

АННОТАЦИЯ

Рассматриваются вопросы лазерных технологий в лечении больных онихомикозами, которые способны приводить к элиминации грибковой инфекции с поверхности ногтевого ложа, причем подбор режима облучения позволит избегать побочных явлений. Указаны показания для проведения лазеротерапии и возможности ее сочетания с наружными антимикотическими средствами.

Ключевые слова: *онихомикозы, клиника, лечение, лазеры.*

АННОТАЦИЯ

Онихомикоз билан касалланган беморларни даволашда лазер технологияларини куллаш масалалари куриб чикилади. Ушбу технологиялар тирнок юзасидан замбуругли инфекцияни бартараф этишга кодир булиб, нурлантириш тартибини тугри танлаш ножуя таъсирлардан кочиш имконини беради. Лазер терапиясини утказиш учун курсатмалар ва уни ташки антимиеотик воситалар билан бирга куллаш имкониятлари курсатилган.

Калит сўзлар: *онихомикозлар, клиника, даволаш, лазерлар.*

ABSTRACT

The article discusses the use of laser technologies in the treatment of patients with onychomycosis. These technologies are capable of eliminating fungal infection from the surface of the nail bed, while proper selection of the irradiation regimen helps to avoid side effects. Indications for laser therapy and the possibilities of its combination with topical antifungal agents are presented.

Key words: *onychomycosis, clinic, treatment, lasers.*

Онихомикозы являются распространенной грибковой инфекцией ногтевых пластин, которой подвержено примерно 10% населения [2,7,13,16]. Этиологическими факторами онихомикозов являются дерматофитные, плесневые и дрожжевые грибы, причем из дерматофитов в первую очередь речь идет о Trichophyton rubrum и Trichophyton mentagrophytes [2,7,18,21,24]. Онихомикозы не всегда являются косметической проблемой, так как, например, при сопутствующем сахарном диабете могут развиваться тяжелые осложнения в виде остеомиелита и целлюлита [7]. Лечение больных онихомикозами длительное, требует применения системных антимикотических препаратов и, несмотря на это, риск рецидивов микоза составляет 10-20% [7]. Определение излечения онихомикозов не всегда точно – это 100% отсутствие клинических признаков онихомикоза (без наличия отрицательных результатов микологического исследования); или отрицательные микологические данные

исследования ногтевых чешуек в сочетании с одним из следующих клинических признаков: 1) Дистальный подногтевой гиперкератоз или онихолизис, захватывающие менее 10% ногтевой пластинки, или 2) утолщение ногтевой пластинки, которое не разрешается после антимикотического лечения из-за наличия сопутствующего заболевания. Большинство авторов [1,7,14,20] отдают предпочтение клиническим данным перед результатами микологического исследования, учитывая частоту получения ложных отрицательных ответов. Критериями для «излеченного» онихомикоза считают наличие положительных микологических результатов или любой из следующих четырех клинических признаков, даже при наличии отрицательных микологических ответов: 1) вызванные дерматомицетами изменения ногтевой пластинки, пораженной более чем на 10%; 2) бело-желтые или оранжево-коричневые пятна или полосы в теле ногтя или под ним; 3) боковой онихолизис с подногтевым гиперкератозом или; 4) гиперкератоз с латерального края ногтевой пластинки/ногтевого валика [7].

Следует указать, что применение системных антимикотиков ограничено риском серьезных побочных явлений, таких как гепатотоксичность и потенциальные лекарственные взаимодействия, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. При лечении онихомикозов антимикотики часто неэффективны в связи с их неспособностью проникать в ногтевую пластинку [3,4,15]. Заболевание остается проблемой для терапии из-за потенциальных побочных эффектов системной терапии. Необходимость в усовершенствовании местной терапии привела к применению аппаратных методов лечения онихомикозов [5,8,].

Необходимо указать, что в настоящее время существуют четыре категории аппаратов для такого рода процедур: лазерные устройства, фотодинамическая терапия, электрофорез и ультразвук, которые используют в комбинации с местными антимикотическими средствами. Такое комбинированное лечение позволяет избегать побочных эффектов, связанных с системной антимикотической терапией [7].

Лазерные медицинские устройства основаны на ранее существовавших устройствах, применяемых в эстетической медицине при ониходистрофиях, а не на основе данных клинических испытаний. Полученные положительные результаты были неверно истолкованы, поэтому нельзя считать, что лазеры являются вариантом лечения онихомикозов [6,9,11]. Небольшие исследования по применению лазеров в терапии онихомикозов показали многообещающие результаты [6,13,14]. Фунгицидное действие лазеров обусловлено фототермическим нагреванием мицелия гриба путем выборочного фототермолиза [4].

Следует указать, что в состав клеточной стенки мицелия входит хитин, который медленно рассеивает и накапливает тепло, вследствие чего в пределах грибов повышается температура, чем и обеспечивается фунгицидное действие [4]. Наличие в клетке гриба хромофоров (хитин, меланин и др.) – это дополнительный способ, который может быть использован лазерами для обеспечения фунгицдного действия [4]. Температура, необходимая для создания фунгицидного эффекта, составляет 50°C. Температура свыше 45°C приводит к боли и некрозу тканей у человека [11]. Чтобы эффективно происходило накопление тепла внутри грибковой клетки и одновременно не нарастали боль и некроз окружающих тканей, длительность импульса должна быть короче, чем тепловое время релаксации гриба [13,14].

Длина волны применяемого лазера должна быть такой, чтобы, с одной стороны, воздействовать избирательно на грибы, с другой – быть в состоянии проникнуть в ногтевую пластинку [13,14]. Длина волны 415 нм может соответствовать митохондриальному цитохрому С грибов и действовать на них губительно, но на этой длине проникновение луча через ногтевую пластинку невозможно. Длины проникающих в ногтевую пластинку волн лазеров составляют от 750 до 1300 нм [Li].

Для получения селективного фототермолитического эффекта при лечении онихомикозов существует несколько параметров лазера, которые должны быть откалиброваны для

поддержания быстрого накопления и ограничения тепла в грибах, сохраняя при этом температуру в ногтевой пластинке ниже болевого порога и не вызывая некроз кожи [16]. Эти параметры включают длину волны, формат пространственных и временных импульсов, пиковую и среднюю мощность, энергию импульса и размер пятна лазерного луча [13].

Длина волны света – это первичный лазерный параметр, необходимый для успешного избирательного фототермолиза. При разработке лазеров для лечения онихомикозов требуется изучение спектров поглощения света дерматомицетами [13].

Временной интервал между структурированными импульсами должен быть достаточно длинным, чтобы позволить рассеиванию тепла в коже, предотвратить некроз и боль, но достаточно коротким, чтобы обеспечить постоянное тепловое накопление в грибковой мишени. Дермальные клетки обладают более теплопроводящей клеточной мембраной и более высоким содержанием воды, чем грибы, поэтому они имеют более высокие теплоемкость и теплопроводность, чем грибковые клетки [13]. При правильном временном промежутке импульсов, по мере того, как наступают следующие компоненты импульсов, внутренняя температура гриба увеличивается кумулятивно, а температура окружающей ткани остается близкой к ее базовым показателям. Большинство лазерных систем, используемых в клинических исследованиях, имеют более длинные импульсы, чем время релаксации грибов [13]. Это приводит к объемному нагреву всей области обработки, что не оптимально для лечения онихомикозов и является основной причиной, по которой эти лазерные устройства проявляют низкую эффективность и могут вызывать значительную боль [10].

Глубина проникновения лазерного импульса, объем облученной ткани и уменьшение побочных эффектов обусловлены форматом пространственного луча. Эффективная глубина проникновения и объем облучаемой ткани зависят как от размера пятна, так и от формы луча. Энергетическая плотность – это интегрированная по времени мощность лазерного излучения на единицу площади обрабатываемого пятна, его единицы составляют J/см2.

Несмотря на то, что лазеротерапию применяют для лечения онихомикозов, однако механизм ее действия до конца не изучен, отчасти из-за отсутствия хорошо продемонстрированной фунгицидной активности в надежной модели in vitro. T.V.Vila et al. [23] разработали модель in vitro для определения фунгицидной активности лазеротерапии при онихомикозах с применением биопленок, образованных in vitro, на стерильных фрагментах человеческих ногтей. Авторы считают, что модель может стать важным инструментом для первоначального тестирования, проверки лазеров при лечении онихомикозов.

Дополнительные действия лазера могут включать фотохимические, фотоакустические и фотомеханические эффекты – полезные вторичные эффекты в дерматологических лазерах [13]. Под влиянием лазера повышается выработка NO2, что приводит к увеличению кровоснабжения в конечностях и активирует иммунную систему [15]. После облучения в тканях повышается образование свободных кислородных радикалов, что создает токсичную среду жизнедеятельности грибов [15]. Y.R.Kim et al. [18] получили 100% клинико-микологическое излечение при поверхностной форме онихомикоза и 50% - при дистальной форме микоза. При тотальной форме онихомикоза микологическое излечение не было достигнуто ни в одном случае. Это является показателем того, что оценка эффективности терапии следует проводить с учетом клинической формы онихомикозов.

Следует указать, что в настоящее время используются следующие лазерные технологии (неодимовые лазеры – Nd:YAG) при лечении больных онихомикозами: длинноимпульсные, короткоимпульсные, Q-switched Nd:YAG-лазеры. Длинноимпульсные Nd:YAG-лазеры имеют длительность импульса в миллисекундном диапазоне. Этот тип лазеров может вызывать высокую степень неспецифического нагрева тканей, что требует использования систем охлаждения. Количество сеансов составляет

в среднем 2-4 с интервалами 1-4 недели. Микологическое излечение при данной методике составляет 60% [17,19].

Короткоимпульсные лазеры имеют длительность импульса в микросекундном диапазоне. Роль короткоимпульсеого лазера 1064 nm Nd:YAG в лечении онихомикозов остается предметом спорной дискуссии [12,22]. K.Kalokasidis et al. [17] провели проспективное рандомизированное контролируемое пилотное исследование, где проанализировали влияние короткоимпульсеого 1064 нм Nd:YAG лазера на скорость микологической ремиссии. Было выполнено четыре лазерных сеанса с интервалом от 4 до 6 недель. Общий срок наблюдения составил 12 месяцев. Клинико-микологическое излечение составляло около 50%, что указывает на необходимость разработки комплексных методов терапии больных онихомикозами.

Q-switched Nd:YAG лазеры имеют высокие энергии максимального импульса. E.Vural et al. [24] при исследовании in vitro выявили влияние различных длин волн лазера и энергетической плотности на Trichophyton rubrum. При фотометрическом анализе было установлено, что после 3 и 6 дней был значительно более медленный рост обработанных колоний по сравнению с необработанными (в клинических случаях производилось 2 сеанса через месяц), что позволило заключить об эффективности и безопасности данного метода при лечении больных онихомикозами, так как через 3 месяца после окончания лечения микологическое излечение было достигнуто в 95,4% случаев. Для усиления антимикотического эффекта в настоящее время при лечении онихомикоза используют две лазерные технологии: Q-switched 1064/532 nm и длинноимпульсный Nd:YAG: 1064 нм лазер. В начале процедуры проводят Q-switched 1064/532 nm лазером, затем подключают лазерную насадку с Nd:YAG 1064 nmлазером, который вызывает неспецифический прогрев свыше 40°C [6].

Лазерные системы для лечения онихомикозов включают, помимо неодимового лазера, CO2-лазеры и лазеры с режимом блокировки – это фемтосекундные инфракрасные титановые сапфировые лазеры, которые при фокусировании из-за нелинейных взаимодействий с биологическими средами способны избирательно доставлять энергию [8,9]. Разработанную фракционную технологии с использованием CO2 лазера с максимальным аблятивным эффектом применяют в качестве первичного лечения онихомикоза или дополнения к наружным антимикотикам [8,9].

Говоря о лазеротерапии больных с онихомикозами, необходимо отметить возникающие побочные эффекты в виде ощущения жара, покалывания и боли во время сеанса [13]. Цель лазерной терапии заключается в нагревании ногтевого ложа до температур, необходимых для разрушения роста грибов и, в то же время, нужно избежать появления боли и некроза окружающих тканей. Однако перегрев может привести к потере ногтей, поэтому не рекомендуется применение анестезии, чтобы больной мог контролировать ход процедуры и чувствовать повышенную температуру и боль, заставляя оператора останавливаться на несколько секунд. Чтобы уменьшить боль и избежать повреждения кожи, формат лазерной энергии должен быть либо импульсным, чтобы рассеивать, либо доставляться на умеренном энергетическом уровне для предотвращения повреждения тканей. Пациентам необходимо знать об этом побочном действии лазеротерапии, а клиницисты должны научиться минимизировать риск побочных эффектов, избавляя больного от возможного и необратимого повреждения ногтей. Требуются дальнейшие исследования для определения наиболее безопасных и наиболее эффективных параметров лечения. Дополнительные, хорошо проведенные клинические исследования должны быть выполнены для того, чтобы определить истинную эффективность лазеров в лечении онихомикозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Современный взгляд на терапию онихомикозов. Фарматека. 2017;2:8-11.
2. Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Этиология онихомикоза стоп в г.Санкт-Петербурге и г.Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования. Проблемы медицинской микологии. 2009;11(2):14-18.
3. Корнищева В.Г. Фотодинамическая терапия онихомикоза (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2015;17(1):3-7.
4. Корнищева В.Г., Шепило С.А. Лазеротерапия онихомикозов (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2017;19(3):8-12.
5. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Алмаева А.Р. Лазерные технологии в лечении онихомикозов. РМЖ. 2014;8:635-636.
6. Рубинова Е.И. Применение лазера длиной волны 1064 нм в условиях поликлинического приема. Перспектива метода и показания к применению. Успехи медицинской микологии. 2014;13(2):155-160.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. Москва: БИНОМ-пресс. 2008. 440с.
8. Bhatta AK. Laser treatment for onychomycosis: a review. Mycoses. 2014;57(12):734-740.
9. Bhatta AK. Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. J Amer Acad Dermatol. 2016;74(5):916-923.
10. Hees H, Jager MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. J GEr Soc Dermatol. 2014;12(4):322-329.
11. Helou J. Laser treatment of onychomycosis: beware of ring block anesthesia. Lasers Med Sci. 2015.
12. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064 nm laser. J Cosmed Laser Ther of Publ Eur Soc Laser Dermatol. 2011;13(1):2-5.
13. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. J Cutan Med Surg. 2013;17(3):201-206.
14. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. J Dermatol Treat. 2016;27(2):167-172.
15. Francuzik W, Fritz K, Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis – critical evaluation of methods and effectiveness. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;5:937-942.
16. Essien JP. Heat resistance of dermatophytes conidiospores from athletes kits stored in Nigerian University Sports Center. Acta Microbiol Immunol Hung. 2009;56:71-79.
17. Kalokasidis K. The effect of Qswitched Nd:YAG 1064 nm/532 nm laser in the treatment of onychomycosis in vivo. Dermatol Res Pract. 2013.
18. Kim YR. Lack of antifungal effect of 1064 nm long-pulse Nd:YAG laser on the growth of Trichophyton rubrum. Lasers Med Sci. 2014;30:18-20.
19. Li Y. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. J Drugs Dermatol. 2014;13(10):1258-1263.
20. Okan G. The effect of long-pulsed Nd:YAG laser for the treatment of onychomycosis. J Amer Podiatr Med Sssoc. 2017;107(1):54-59.
21. Ortiz AE. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. Lasers and Medicine. 2014;46:117-124.
22. Rivers JK. Efficacy and safety of 1064 nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. J Cutaneous Medicine and Surgery. 2016.
23. Vila TV, Rozental S, de Sa Quimaraes CM. A new model of in vitro fungal biofilms formed on human nail fragments allows reliable testing of laser and light therapies against onychomycosis. Lasers Med. 2015;30(3):1031-1039.
24. Vural E. The effects of laser irradiation on Trichophyton rubrum growth. Laser Med Sci. 2008;23(4):349-353.