



Перспектива фотодинамической терапии в лечении гипертрофической формы онихомикоза

С.И. Суркичин, к.м.н., Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, Р.Ю. Майоров¹

Адрес для переписки: Сергей Иванович Суркичин, surkichinsi24@mail.ru

Для цитирования: Суркичин С.И., Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. Перспектива фотодинамической терапии в лечении гипертрофической формы онихомикоза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (1): 72–76.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-1-72-76

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата, вызываемое патогенными грибами (дерматофитами, недерматофитами и дрожжами), клинически проявляющееся чаще всего онихолизисом ногтевой пластины, ее утолщением и подногтевым гиперкератозом со значительными физическими, эстетическими и психосоциальными последствиями. Когда назначение системных антимикотиков невозможно или нежелательно, на помощь врачу-дерматовенерологу приходят аппаратные методы воздействия на пораженные ткани. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это достойный, неинвазивный, безопасный метод, который позволяет значительно сократить время лечения и снизить количество рецидивов. Однако применять ФДТ желательно только в составе терапевтического комплекса.

Ключевые слова: подология, микоз, онихомикоз, грибок ногтей, фотодинамическая терапия, ФДТ, подологическая обработка, подология, фреза, механическая обработка ногтевой пластины

Введение

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата, вызываемое патогенными грибами (дерматофитами, недерматофитами и дрожжами), клинически проявляющееся онихолизисом ногтевой пластины, ее утолщением и подногтевым гиперкератозом со значительными физическими, эстетическими и психосоциальными последствиями [1, 2].

К сожалению, терапия данной патологии зачастую является крайне малоэффективной, чему способствует ряд факторов, которые будут затронуты в этой статье. Лечение онихомикоза должно быть индивидуализировано в зависимости от тяжести заболевания, его формы, наличия сопутствующих заболеваний; должны учитываться побочные эффекты от применения тех или иных

лекарственных средств, их взаимодействие [1, 3]. Некоторые недостатки монотерапии грибка ногтей включают потенциальную резистентность и трудность достижения высоких летальных концентраций препарата в пораженных участках, особенно в тяжелых случаях заболевания [4]. В пятилетнем слепом исследовании пациентов, достигших микологического излечения через 12 месяцев после монотерапии пероральным тербинафином или итраконазолом, у 23 и 53% пациентов соответственно наблюдалась микологический рецидив или реинфекция [5]. К тому же применение системных антимикотиков (например, тербинафина) противопоказано при печенистой и почечной недостаточности, алкоголизме (риск гепатотоксического эффекта), угнетении костномозгового кроветворения, опухолях, бо-



лезнях обмена веществ, окклюзионных заболеваниях сосудов конечностей. Известно также лекарственное взаимодействие тербинафина: ингибитор изофермента CYP2D6 и препятствует метаболизму таких препаратов, как трициклические антидепрессанты и селективные блокаторы захвата серотонина (дезипрамин, флуоксамин), бета₁-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противоаритмические средства (флекаинид, пропафенон), ингибиторы МАО типа В (селегилин) и антипсихотические (хлорпромазин, галоперидол) [6].

В настоящее время существует приверженность назначению комбинированной терапии пациентам с онихомикозом. В частности, в нескольких работах рекомендовано назначение комбинации системных и местных антимикотиков при поражении ногтей по площади более 50–60% или в количестве более трех [5]. Предполагается, что комбинированная терапия обеспечивает антимикробный синергизм, более широкий противогрибковый охват с повышенной фунгицидной активностью и снижением резистентности, а также улучшение клинического лечения при использовании препаратов с разными механизмами действия или путями введения [7]. Однако исследования по комбинированной противогрибковой терапии онихомикоза редки, а самые последние обзоры датируются 1999–2006 гг. [8]. В этой статье мы рассмотрим фотодинамическую терапию (ФДТ) с применением подологической аппаратной обработки ногтевых пластин в качестве дополнительного метода лечения онихомикоза.

Этиология и эпидемиология онихомикоза

В России каждый пятый человек страдает той или иной формой грибковой инфекции, частота онихомикоза достигает около 5% (до 15 млн человек), причем практически каждое десятое посещение дерматолога связано именно с этой патологией, в то время как в Северной Америке – 2–13%, в Канаде – 6,5%, в Великобритании, Испании и Финляндии – 3–8% [9, 10]. Дерматофиты являются наиболее частыми инфекционными агентами онихомикоза, при этом виды *Trichophyton rubrum* (красный трихофитон) и *T. mentagrophytes* являются возбудителями 60–70% инфекций. Дрожжи вызывают примерно 20% онихомикозов, а недерматофиты – оставшиеся 10% [11].

Оценка эффективности фотодинамической терапии в лечении онихомикоза

Когда назначение системных антимикотиков невозможно или нежелательно, на помощь врачу-дерматовенерологу приходят аппаратные методы воздействия на пораженные ткани. Одним из крайне перспективных, а главное, безопасных методов является ФДТ с предварительной обработкой ногтевых пластин подологическим методом.

Когда назначение системных антимикотиков невозможно или нежелательно, на помощь врачу-дерматовенерологу приходят аппаратные методы воздействия на пораженные ткани. Одним из крайне перспективных, а главное, безопасных методов является ФДТ с предварительной обработкой ногтевых пластин подологическим методом

ФДТ – это трехкомпонентный неинвазивный метод лечения, в котором используется энергия света (чаще всего в качестве источника выступают фотодинамические лампы с определенным спектром), которая при взаимодействии с местным или системным фотосенсибилизатором приводит к выделению синглетного кислорода. Последний обладает мощным миоцидным эффектом [12].

In vitro

В 1978 г. C. Propst и L. Lubin продемонстрировали, что дерматофиты могут быть фоточувствительны *in vitro* к гетероциклическим красителям. Тогда исследователи наблюдали, что профлавин и синий свет (455 нм) были эффективны в отношении уничтожения *T. mentagrophytes* и *Microsporum gypseum* [13].

В двух исследованиях *in vitro* T.G. Smijs и соавт. [14, 15] продемонстрировали фунгицидное действие ФДТ на *T. rubrum* с использованием порфириновых фотосенсибилизаторов (Sylsens B и монометиловый эфир дайтеропорфирина), активируемых широкополосным красным или белым светом. Они наблюдали положительный эффект от воздействия, который сохранялся в течение нескольких недель после ФДТ. Более того, миоцидное действие наблюдалось на разных стадиях роста грибов, хотя и с интересными различиями чувствительности: споры в суспензии были более восприимчивы, чем колонии грибов в жидкой культуре. Тот факт, что ФДТ разрушает гифы и инактивирует споры грибов, важен для установления его потенциального использования в качестве лечения поверхностных микозов. В клинической ситуации споры являются причиной возникновения инфекции и часто сохраняются и выживают в коже после лечения, способствуя повторному заражению [15].

Адгезия дерматофитных грибов к ороговевшим тканям имеет принципиальное значение в патогенезе дерматофитий. Чтобы исследовать результаты ФДТ в ситуации, аналогичной клинической, T.G. Smijs и соавт. культивировали *T. rubrum* на модели *ex vivo* с использованием рогового слоя человека [17]. Исследователи заметили, что по сравнению с результатами работ *in vitro* чувствительность зрелого мицелия к ФДТ снизилась,



Восприимчивость *T. rubrum* к ФДТ различна и зависит от стадии развития гриба. Мицелиальные формы менее подвержены воздействию, нежели споры грибов. В свою очередь, известно, что системная антимикотическая терапия эффективна именно в отношении мицелия, однако воздействие на споры остается недостаточным

а конидий – нет. ФДТ с использованием Sylsens В 160 мкМ и красного света (108 Дж/см²) оказывала фунгицидный эффект только в 65% случаев, однако этот показатель увеличивался до 90% при добавлении в инкубационную смесь ингибитора фермента кератиназы. Те же авторы обнаружили, что при безуспешности фотодинамического ингибирования фотосенсибилизатор не проникал через клеточную стенку гриба [17].

Н. Kamp и соавт. [18] наблюдали снижение почти на 50% роста *T. rubrum* *in vitro* при использовании 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) в качестве фотосенсибилизатора. Фунгистатический эффект может быть обусловлен тем, что АЛК является гидрофильной молекулой. Следовательно, ее всасывание и метаболизм *T. rubrum* происходили крайне медленно: первое образование протопорфирина IX (PrIX) наблюдалось только через 10–14 дней инкубации. Увеличение липофильности АЛК путем этерификации, вероятно, улучшит ее диффузию, поглощение и конверсию *T. rubrum* [18]. Данное наблюдение крайне важно, основа фотосенсибилизатора должна быть липофильна для лучшего проникновения в клетку гриба.

In vivo

Клинический опыт использования ФДТ в лечении онихомикоза небольшой, а стандартизированного протокола не существует. В большинство этих исследований включены пациенты, у которых предыдущее противогрибковое лечение оказалось неэффективным, а также пациенты, у которых были противопоказания к системной антимикотической терапии. Во всех случаях использовали источник света, излучающий волны красного спектра, которые не поглощаются гемоглобином и могут более глубоко проникать в живые ткани, – условие, которое необходимо соблюдать при терапии инфекций ногтей. В качестве лампы, наиболее часто используемой в этих исследованиях, применяли светодиод (LED) с длиной волн 630 ± 10 нм (актилит). Светодиоды компактны, требуют меньше энергии для излучения света желаемой длины волн, не вызывают термического повреждения биологических тканей и предназначены для генерации нескольких длин волн [19].

Хотя эффект *in vitro* является чаще всего фунгистатическим, наиболее часто используемым в ли-

тературе фотосенсибилизирующим агентом была 20% АЛК или ее производное 16% метиламинолевулинат (МАЛ). Другими используемыми фотосенсибилизаторами были 2% метиленовый синий и производное гематопорфирина (Photogem) [12]. Большинство авторов сообщают о клиническом и микробиологическом излечении после ФДТ от 90 до 100%; однако этот процент снижается при последующем наблюдении. Эффективность ФДТ, по-видимому, зависит от предварительной обработки ногтя мочевиной и/или механической абразивной обработки для увеличения его проницаемости для фотосенсибилизирующего агента и активного устранения гиперкератоза [12]. Этот факт является крайне важным для включения ФДТ в терапевтические комплексы, ногтевой аппарат необходимо предварительно подготавливать.

Восприимчивость *T. rubrum* к ФДТ различна и зависит от стадии развития гриба. Мицелиальные формы менее подвержены воздействию, нежели споры грибов. В свою очередь, известно, что системная антимикотическая терапия эффективна именно в отношении мицелия, однако воздействие на споры остается недостаточным. Из этого следует, что лечение онихомикоза должно быть комплексным, необходимо воздействовать на все формы существования гриба, чтобы избежать рецидивов [16].

Фотосенсибилизатор хлорин еб

Особый интерес представляет краситель хлорин еб в качестве агента для проведения ФДТ. Хлорины представляют собой порфирины с одной восстановленной связью. Они обладают выраженным поглощением в красной области спектра (в терапевтическом окне проницаемости тканей): $\epsilon_{680} = 0.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ [20], низкой темновой токсичностью, долгим временем жизни триплетного состояния и высоким квантовым выходом генерации синглетного кислорода ($\Phi_\Delta = 0.7$) [21, 22]. Хлориновые фотосенсибилизаторы получаются двумя путями: модификацией хлорофилла, получаемого из растительного сырья, или химическим синтезом. Также следует отметить препараты на основе бактериохлорина, также хорошо поглощающего свет в красном диапазоне спектра: $\epsilon_{780} = 1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ [20]. Хлорин имеет более длинноволновую флуоресценцию, а также наибольшую константу скорости излучательного перехода и, по расчетам, будет иметь самую быструю безызлучательную релаксацию в основное состояние. Кроме того, хлорин имеет наибольшее время жизни синглетных возбужденных состояний. Так же как и у всех красителей порфиринового ряда, заместители у хлорина заметно влияют на фотофизические свойства молекулы [20–22]. В настоящее время используют липофильные формы хлорина еб, что важно при проникновении через клеточную стенку гриба.

К преимуществам фотосенсибилизатора хлорина еб можно отнести следующие [23, 24]:



- максимум поглощения составляет 662 нм, что соответствует области оптической прозрачности для биологических тканей;
- высокая фотодинамическая активность;
- малая энергия активации (около 100 Дж/см²) при невысоких дозах введения;
- высокий квантовый выход синглетного кислорода;
- минимальная токсичность;
- возможность работы в красном и синем спектрах.

Практическое исследование

На базе клиники «Кредэ Эксперто» при участии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ было проведено исследование. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 50 до 83 лет были разделены на две группы по 10 человек. В первой группе применяли ФДТ с хлорином eб. Во второй группе – комбинированную терапию в виде предварительной аппаратной обработки ногтевых пластин подологическим методом с применением кератолитика – 40% мочевины за семь дней до обработки, один раз в месяц (аппарат RUCK PODOLOG NOVA, фрезы SUDA, подологические щипцы и кюрета NIPPON NIPPERS) и ФДТ два раза в неделю в течение 13 месяцев. Наблюдение за пациентами после отмены терапии длилось шесть месяцев.

Критерии включения:

- диагноз «онихомикоз» (гипертрофическая форма с выраженным подногтевым гиперкератозом);
- поражение ногтевых пластин более 50% по площади или поражение более трех ногтевых пластин;
- индекс КИОТОС от 16 до 20 (рекомендована комбинированная терапия);
- прием пациентами не сочетаемых с системным тербинафином препаратов: трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (дезипрамин, флуоксамин), бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противоаритмические средства (флекаинид, пропафенон), ингибиторы МАО В (например, селегилин) и антипсихотические (например, хлорпромазин, галоперидол) средства;

- индивидуальная непереносимость или нежелание принимать системную терапию антимикотиками;
- пациенты мужского или женского пола в возрасте от 50 до 83 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- положительный посев на мицелийобразующие грибы.

Критерии исключения:

- онкологические заболевания;
- острые инфекции;
- нарушение свертываемости крови;
- обострение тяжелых хронических заболеваний;
- индивидуальная непереносимость мочевины или хлорина eб.

Результаты. У пациентов второй группы наблюдалось значительно более быстрое улучшение клинической картины, полное отрастание здоровой ногтевой пластины (при локализации в области лунулы и проксимального валика) происходило в среднем за 13 месяцев, при этом в первой группе значительного улучшения не наблюдалось, индекс КИОТОС снижался в среднем с 20 до 14. При сильно выраженном подногтевом гиперкератозе (более 2 мм) положительной динамики вовсе не наблюдалось. Вероятно, это связано с глубоким поражением грибком и недостаточным проникновением препарата. Количество рецидивов во второй группе после шести месяцев отмены лечения составляло около 20%.

Заключение

Фотодинамическая терапия онихомикоза эффективна только в составе терапевтического комплекса. Необходимо подготавливать ногтевой аппарат к воздействию ФДТ, истончать ногтевую пластину и удалять подногтевой гиперкератоз. Врач-дерматовенеролог должен находить индивидуальный подход к каждому случаю онихомикоза, не ограничиваться только классическими методами в виде таблеток и растворов, ведь проблема резистентности и малоэффективности данного лечения с каждым годом возрастает. Фотодинамическая терапия – это достойный, неинвазивный, безопасный метод, который позволяет значительно сократить время проводимой терапии и снизить количество рецидивов. Однако применять ФДТ желательно только в составе терапевтического комплекса.

Литература

1. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: clinical overview and diagnosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80: 835–851.
2. Aggarwal R., Targhotra M., Kumar B., et al. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J. Mycol. Med.* 2020; 30: 100949.
3. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80: 853–867.
4. Baran R., Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19: 21–29.



5. Falotico J.M., Lapidés R., Lipner S.R. Combination therapy should be reserved as second-line treatment of onychomycosis: a systematic review of onychomycosis. *Clin. Trials J. Fungi (Basel)*. 2022; 8 (3): 279.
6. Тербинафин: инструкция по применению препарата. https://www.vidal.ru/drugs/terbinafine_30960
7. Evans E. The rationale for combination therapy. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145: 9–13.
8. Bristow I.R., Baran R. Topical and oral combination therapy for toenail onychomycosis: an updated review. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2006; 96: 116–119.
9. Cohen A.D., Medvesovsky E., Shalev R., et al. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2003; 14 (4): 237–242.
10. Crawford F., Young P., Godfrey C., et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (6): 811–816.
11. Maskan Bermudez N., Rodríguez-Tamez G., Perez S., Tosti A. Onychomycosis: old and new. *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (5): 559.
12. Robres P., Aspiroz C., Rezusta A., Gilaberte Y. Usefulness of photodynamic therapy in the management of onychomycosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106 (10): 795–805.
13. Propst C., Lubin L. In vitro and in vivo photosensitized inactivation of dermatophyte fungi by heterotricyclic dyes. *Infect. Immun.* 1978; 20 (1): 136–141.
14. Smijs T.G., Schuitmaker H.J. Photodynamic inactivation of the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Photochem. Photobiol.* 2003; 77 (5): 556–560.
15. Smijs T.G., van der Haas R.N., Lugtenburg J., et al. Photodynamic treatment of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its microconidia with porphyrin photosensitizers. *Photochem. Photobiol.* 2004; 80 (2): 197–202.
16. Корнишева В.Г. Фотодинамическая терапия при онихомикозе (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17 (1): 3–7.
17. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Schuitmaker H.J., et al. A novel *ex vivo* skin model to study the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment in different growth phases. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59 (3): 433–440.
18. Kamp H., Tietz H.J., Lutz M., et al. Antifungal effect of 5-aminolevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum*. *Mycoses*. 2005; 48 (2): 101–107.
19. Gilaberte Y., Aspiroz C., Martes M.P., et al. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65 (3): 669–671.
20. Jori G. Far-red-absorbing photosensitizers: their use in the photodynamic therapy of tumours. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 1992; 62 (3): 371–378.
21. Sternberg E.D., Dolphin D., Brückner C. Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy. *Tetrahedron*. 1998; 54 (17): 4151–4202.
22. Ando T., Irie K., Koshimizu K., et al. Synthesis, physicochemical properties and photocytotoxicity of five new δ-substituted chlorin e6 derivatives. *Tetrahedron*. 1990; 46 (17): 5921–5930.
23. Da Silva A.P., Uliana M.P., Guimarães F.E.G., et al. Investigation on the in vitro anti-*Trichophyton* activity of photosensitizers. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2022; 21 (7): 1185–1192.
24. Yasin G., Nasr M., Abdel Gaber S.A., et al. Response surface methodological approach for optimization of photodynamic therapy of onychomycosis using chlorin e6 loaded nail penetration enhancer vesicles. *J. Photochem. Photobiol. B*. 2022; 232: 112461.

The Prospect of Photodynamic Therapy in the Treatment of Hypertrophic Onychomycosis

S.I. Surkichen, PhD, L.S. Kruglova, PhD, Prof., R.Yu. Mayorov

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Sergey I. Surkichen, surkichins24@mail.ru

Onychomycosis is an infectious disease of the nail apparatus caused by pathogenic fungi (dermatophytes, non-dermatophytes and yeasts), clinically manifested most often by onycholysis of the nail plate, its thickening and subungual hyperkeratosis with significant physical, aesthetic and psychosocial consequences. When the prescription of systemic antimycotics is impossible or undesirable, the dermatovenerologist comes to the aid of hardware methods of influencing the affected tissue. Photodynamic therapy (PDT) is a worthy, non-invasive, safe method that will significantly reduce treatment time and reduce the number of relapses. However, it is advisable to use PDT only as part of a therapeutic complex.

Keywords: podology, mycosis, onychomycosis, nail fungus, photodynamic therapy, PDT, podological treatment, podology, milling cutter, mechanical treatment of the nail plate