

Власова Н.А., Хисматуллина З.Р., Рустамханова Г.Р.

Особенности патогенетической терапии дерматомикозов стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Vlasova N.A., Khismatullina Z.R., Rustamkhanova G.R.

Features of pathogenetic therapy of dermatomycosis of the feet on the background of non-alcoholic fatty liver disease

Резюме

Актуальность. С учетом высокой тропности лиц с нарушениями углеводного и липидного обмена, в частности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) к развитию дерматомикоза стоп (ДС), высокой распространенностью того и другого патологического процесса, вовлеченностью печени в метаболизм антимикотических препаратов, тема назначения системной противогрибковой терапии лицам с патологией билиарной системы остается актуальной проблемой в лечении ДС.

Цель исследования состояла в выявлении роли кишечной микробиоты в развитии ДС, протекающих на фоне патологии печени (НАЖБП на стадии стеатоза) и коррекции ее нарушений.

Материалы и методы: проведены исследования содержания и профиля КЖК в кале и в сыворотке крови методом ГЖХ-анализа у больных ДС с НАЖБП на фоне комплексной антифунгинальной терапии с включением гепатопротекторов и пребиотиков.

Результаты. У большинства больных были выявлены изменения микробного пейзажа кишечника виде дисбиоза 2-3 ст. с нарушением метаболической активности флоры. Включение гепатопротективной и пребиотической терапии в лечебный алгоритм основного заболевания приводило к восстановлению количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, улучшению детоксикационной функции печени и сокращению сроков лечения.

Заключение. Показана высокая эффективность и безопасность комплексной антимикотической терапии при гепатопротективной и пребиотической поддержке у больных ДС с НАЖБП.

Ключевые слова: дерматомикозы, НАЖБП, системные антимикотики, пребиотики, гепатопротекция, энтеропротекция.

Summary

Relevance. Given the high tropism of persons with impaired carbohydrate and lipid metabolism, in particular non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to the development of foot dermatomycosis (DF), the high prevalence of this and other pathological processes, the involvement of the liver in the metabolism of antimycotic drugs, the topic of the appointment of systemic antifungal therapy persons with pathology of the biliary system remains an urgent problem in the treatment of DF.

The aim of the study consisted in identifying the role of intestinal microbiota in the development of DF occurring against the background of liver pathology (NAFLD at the stage of steatosis) and the correction of its disorders.

Materials and methods: studies of the content and profile of fatty acids in feces and serum were performed by gas-liquid chromatographic analysis in patients with DF with NAFLD on the background of complex antifungal therapy with the inclusion of hepatoprotectors and prebiotics. **Results.** Most patients showed changes in the microbial landscape of the intestine in the form of dysbiosis 2-3 tbsp. with a violation of the metabolic activity of flora. The inclusion of hepatoprotective and prebiotic therapy in the treatment algorithm of the underlying disease led to the restoration of the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora, the improvement of the detoxification function of the liver and the reduction of treatment time.

Conclusion. The high efficiency and safety of complex antimycotic therapy with hepatoprotective and prebiotic support in patients with DF with NAFLD has been shown to be high.

Key words: dermatomycosis, NAFLD, systemic antimycotics, prebiotics, hepatoprotection, enteroprotection.

Введение

Грибковые заболевания составляют значительную часть инфекционной патологии человека, а среди них наиболее распространенными являются ДС [1]. Наиболее подвержены развитию ДС лица с нарушениями углеводного и липидного обмена, в частности, с НАЖБП [2]. С учетом активного включения системы цитохромов Р450 в метаболизм антимикотических препаратов, назначение системных противогрибковых препаратов лицам с патологией печени является актуальной проблемой лечения ДС [3]. В свою очередь, состояние метаболизма печени находится в тесной взаимосвязи с деятельностью кишечного микробиома [4]. Индикатором состояния метаболизма печени и микробиоты кишечника являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) [5]. Т.е. функциональная активность кишечного и печеночного звеньев в процессе фармакокинетики может характеризоваться через спектр жирных кислот - метаболитов кишечной микрофлоры.

Таким образом, выявление нарушений кишечного пейзажа у больных ДС с НАЖБП с последующей их коррекцией может способствовать оптимизации антифунгинальной терапии в проведении полноценного курса лечения системными антимикотиками, сокращению сроков лечения, минимализации гепатотоксического эффекта.

Цель нашего исследования состояла в выявлении роли микрофлоры кишечника в развитии ДС, протекающих на фоне патологии печени (НАЖБП на стадии стеатоза) и коррекции ее нарушений.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 82 больных ДС (основная группа) с НАЖБП на стадии стеатоза. Доля мужчин и женщин в группах составила 47,6% и 52,4% соответственно, средний возраст - 56.5 ± 4.9 года ($p < 0,05$).

Критерии включения пациентов в исследование предполагали наличие ДС с поражением ногтевых пластинок стоп (подтвержденного лабораторно: микроскопически и культурально), НАЖБП, верифицированную современными методами диагностики, на стадии жирового гепатоза; подписанного информированного согласия, соблюдение предельных референтных значений печеночных маркеров цитолиза и холестаза.

Критериями исключения являлись: гиперчувствительность к исследуемым препаратам; беременность и лактация; психические расстройства; онкологические заболевания; наличие гепатита и цирроза печени любой этиологии.

На диагностическом этапе рассматривалась группа сравнения больных ДС без НАЖБП ($n=15$), сопоставимая по основным клинко-демографическим параметрам.

Оценка динамики биохимических показателей функционального состояния печени (общего белка, билирубина, маркеров цитолиза - АСТ, АЛТ и холестаза - щелочной фосфатазы, ГГТП) проводилась до и после окончания системного антифунгинального лечения в сыворотке крови методом SPOT-фотометрии на автоматическом анализаторе Olympus AU640.

Состояние микробиоценоза кишечника оценивалось путем классического бактериологического исследования содержимого толстой кишки, при котором степень выраженности дисбактериоза кишечника определялась по классификации Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанской Ф.Л. (1977) и исследования содержания и профиля КЖК в кале и в сыворотке крови методом ГЖХ-анализа.

Наличие у больных высокого индекса тяжести онихомикоза (КИОТОС) (выше 12) потребовало назначения системной терапии. В качестве антимикотика больные получали тербинафин в дозе по 250 мг/сут после еды в течение 4 месяцев. Местное наружное лечение заключалось в первоначальном механическом удалении пораженной части ногтя и, в дальнейшем, ежемесячной механической чистке пораженных ногтевых лож. Наружно применялась терапия в виде противогрибковых кремов и растворов.

Вследствие того, что больные ДС с НАЖБП находились в группе риска по развитию нежелательных побочных эффектов системных антимикотиков в результате имеющейся у них патологии печени, им с профилактической целью был назначен гепатопротектор прогепар по 2 таблетки 3 раза в день во время еды в течение всего периода лечения системным антимикотиком. Для восстановления микробиоценоза кишечника все больные получали пребиотик энтеросан в дозе 300мг 3 раза в сутки в течение всего периода системной противогрибковой терапии.

Всем больным проводились ежемесячные осмотры больных ДС с НАЖБП и мониторинга лабораторных показателей крови для оценки динамики клинических проявлений заболевания и безопасности системной противогрибковой терапии в процессе лечения. Положительным эффектом фармакотерапии считались отрицательные результаты микроскопического и бактериологического методов исследования кожных покровов и ногтевых пластинок стоп.

Математико-статистическую обработку результатов выполняли с использованием модулей программного пакета «Statistica» (Реброва, 2002). Различия данных считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая картина онихомикоза стоп с сопутствующей НАЖБП у 82 обследованных больных укладывалась в 3 формы, которые выделены в международной классификации: дистально-латеральную подногтевую, проксимальную подногтевую и тотально-дистрофическую.

Тотально-дистрофическая форма выявлялась у большинства больных - 46 человек (56,1%), дистально-латеральная подногтевая - у 30 больных (36,6%) и проксимальная подногтевая - у 6 больных (7,3%). Среднее количество пораженных ногтей составило $6,8 \pm 0,07$.

У 64 (78,1%) больных онихомикозом стоп была поражена кожа стоп.

В качестве клинической классификации использовали материалы ЦНКВИ, где микозы стоп по клиническим проявлениям подразделяются на сквамозную, сквамозно-

гиперкератотическую, интертригинозную и дисгидротическую формы. Среди обследованных больных микозами стоп в 18 (21,9%) случаях диагностирована сквамозная форма микоза стоп, у 39 (47,6%) человек - сквамозно-гиперкератотическая, у 13 (15,9%) – интертригинозная, у 12 (14,6%) человек – дисгидротическая. Наиболее часто встречалась сквамозно-гиперкератотическая клиническая форма микоза стоп.

Большой интерес представляла оценка площади поражения ногтевых пластинок стоп у обследуемых больных (таблице 1).

Из приведенной таблицы видно, что у подавляющего большинства больных онихомикозом стоп с НАЖБП (59 человек - 71,9%) наблюдалась обширная площадь поражения ногтевых пластин стоп (61-100%).

У всех больных ДС с НАЖБП (основная группа) были выявлены нарушения микрофлоры кишечника как по данным бактериологического исследования кала в виде дисбиоза I (8,5%), II (64,7%), III (26,8%), так и по результатам ГЖХ анализа (снижение концентраций суммарного количества КЖК, уменьшение доли уксусной кислоты, повышение показателей относительного содержания пропионовой и масляной кислот) в сравнении с группой больных ДС без НАЖБП (группа сравнения). Это способствовало усугублению исходного нарушения

метаболизма печени, нежелательным побочным эффектам системного антимикотика и затрудняло проведение полноценного курса противогрибковой терапии (таблица 2). Напряжение функционального состояния гепатоцитов, обусловленное явлениями изначального стеатоза, проявлялось также в статистически значимом увеличении концентраций КЖК в сыворотке крови и маркеров цитолиза и холестаза, не выходящих при этом за пределы референтных значений, у больных с НАЖБП в отличие от группы сравнения (таблица 2, 3).

После лечения с использованием гепато- и энтеропротекции отмечается повышение суммарного количества КЖК, восстановление нормального профиля С2-С4 кислот и значений АИ, что говорит о реабилитации функциональной активности и численности резидентной микрофлоры, тенденции к нормализации (в ряде случаев - нормализация) ее количественного и качественного состава. (таблица 4,5), что напрямую коррелировало с позитивной модификацией показателей бактериологического анализа кала. В результате применения комплексной терапии удалось уменьшить степень тяжести дисбиоза в 60,9 % случаев (III степень тяжести сократилась на 18,2 %, II степень тяжести – на 31,8 %) и увеличить сегмент больных с дисбиозом I степени (46,3%) по окончании курса антифунгального лечения.

Таблица 1. Распределение больных онихомикозом стоп с НАЖБП по площади поражения ногтевых пластинок стоп

Площадь поражения	Ногтевые пластинки стоп
До 20%	-
21 - 40%	6 (7,3%)
41 - 60%	17 (20,7%)
61 - 80%	24 (29,3%)
81 - 100%	35 (42,7%)

Таблица 2. Суммарная концентрация С2-С6 кислот, абсолютная концентрация С2-С4 кислот и изокислот, профили КЖК С2-С4, АИ в кале и в сыворотке крови у больных ДС с НАЖБП

Показатели		Группа сравнения содержание в кале (n=15)	Основная группа содержание в кале (n=82)	Группа сравнения содержание в крови (n=15)	Основная группа содержание в крови (n=82)
Суммарная концентрация С2-С6 кислот	абс	10,47±2,19	6,21±3,15	0,192±0,012	0,309±0,015*
	отн	I	I	I	I
Уксусная кислота	абс	5,76±1,21	3,21±0,872	0,163±0,010	0,265±0,010*
	отн	0,632±0,003	0,548±0,018*	0,901±0,006	0,924±0,07*
Пропионовая кислота	абс	1,76±0,93	1,35±0,483	0,013±0,004	0,016±0,005
	отн	0,189±0,001	0,262±0,009*	0,069±0,005	0,051±0,004*
Масляная кислота	абс	1,73±0,82	1,12±0,365	0,005±0,001	0,006±0,002
	отн	0,175±0,004	0,219±0,007*	0,026±0,002	0,018±0,004*
АИ	абс	-	-	-	-
	отн	±0,573 ±0,012	±0,892 ±0,025*	-	-

Примечание: М±т для $p < 0,05$, * - $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой сравнения

Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови у больных дерматомикозом стоп с НАЖБП до и после комплексного лечения

Параметр	Группа сравнения n=15	Основная группа n=82	
		до лечения	после лечения
Общий белок	76,5 ± 4,8 (66-83 г/л)	74,6±4,7	76,9±5,8
Билирубин общий	11,2 ± 4,1 (3,4-21,0 мкмоль/л)	17,2±3,8	13,9±4,4
АЛТ	16,6 ± 3,5 (7-40 МЕ/л)	32,6±4,9*	24,6±5,1
АСТ	15,3 ± 4,1 (10-30МЕ/л)	25,2±4,3*	19,6±4,7
ГГТ	24,6 ± 5,4 (0-55 Ед/л)	32,3±8,7	28,5±9,2
ЩФ	73,6 ± 9,2 (30-120 Ед/л)	86,1±11,4	71,8±12,5

Примечание: * - статистически значимые различия с показателями группы сравнения при $p<0,05$, ** - статистически значимые различия с показателями до лечения при $p<0,05$.

Таблица 4. Суммарная концентрация С2-С6 кислот, профили КЖК С2-С4, АИ в кале у больных ДС с НАЖБП после комплексного лечения

Показатели		Группа сравнения (n=15)	До лечения (n=82)	После лечения (n=82)
Суммарная концентрация С2-С6 кислот	абс	10,47±2,19	6,21±3,15	9,62±3,12
	оти	1	1	1
Уксусная кислота	абс	5,76±1,21	3,21±0,872	4,36±1,281
	оти	0,632±0,003	0,548±0,018*	0,611±0,012
Пропионовая кислота	абс	1,76±0,93	1,35±0,483	1,67±0,482
	оти	0,189±0,001	0,262±0,009*	0,196±0,004
Масляная кислота	абс	1,73±0,82	1,12±0,365	1,62±0,564
	оти	0,175±0,004	0,219±0,007*	0,187±0,004
АИ	абс	-	-	-
	оти	-0,573 ±0,012	-0,892 ±0,025*	-0,595 ±0,015

Примечание: М±т для $p<0,05$, * - $p<0,05$ при сравнении показателей с группой сравнения

Назначенные антимикотические средства в составе комплексной терапии не вызвали статистически значимого подъема маркеров цитолиза и холестаза (таблица 3). Таким образом, комплексная схема лечения системным антимикотиком тербинафин совместно с гепато – и энтеропротектором (пребиотик) обеспечивает возможность проведения полноценного курса терапии системными противогрибковыми препаратами у больных ДС с сопутствующим НАЖБП без развития нежелательных побочных гепатотоксических эффектов.

После проведенной комплексной терапии (сроки наблюдения 36 недель) микологическое излечение определялось у 73 (89,1%) больных, а клиническое - у 64 (78,1%) пациентов ДС с НАЖБП на стадии жирового гепатоза.

Выводы

1) Наличие НАЖБП у больных отягощает течение ДС, повышая интенсивность и площадь распространения грибковой инфекции, увеличивая уровень показателей маркеров цитолиза и холестаза. У больных ДС с НАЖБП преобладает тотально-дистрофическая форма поражения ногтевой пластинки (56,1%), сквамозно-гиперкератотическая клиническая форма микоза стоп (47,6%);

2) ДС у больных с НАЖБП в 100% случаев ассоциирован с дисбиотическими нарушениями микрофлоры кишечника. Установлены нарушения окислительно-восстановительного потенциала в просвете кишечника и метаболической активности КЖК в кале, что свидетельствует об уменьшении количества факультативных

Таблица 5. Суммарная концентрация С2-С6 кислот, профили КЖК С2-С4 в сыворотке крови у больных ДС с НАЖБП после комплексного лечения

Показатели		Группа сравнения (n=15)	До лечения (n=82)	После лечения (n=82)
Суммарная концентрация С2-С6 кислот	абс	0,192±0,012	0,309±0,015*	0,216±0,012*
	отно	1	1	1
Уксусная кислота	абс	0,163±0,010	0,265±0,010*	0,195±0,09
	отно	0,901±0,006	0,924±0,07*	0,908±0,07
Пропионовая кислота	абс	0,013±0,004	0,016±0,005	0,015±0,004
	отно	0,069±0,005	0,051±0,004*	0,068±0,004
Масляная кислота	абс	0,005±0,001	0,006±0,002	0,005±0,002
	отно	0,026±0,002	0,018±0,004*	0,025±0,004
АН	абс	-	-	-
	отно	-	-	-

Примечание: $M \pm t$ для $p < 0,05$, * - $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой сравнения.

штаммов с замещением их на условно-патогенную микрофлору кишечника;

3) У больных ДС с сопутствующей НАЖБП выявлены нарушения в сыворотке крови, проявляющиеся изменениями суммарного содержания КЖК и его профилей, что можно связать с функциональной несостоятельностью печеночной клетки адекватно метаболизировать КЖК. Это, в свою очередь, ведет к повышению токсической нагрузки на поврежденную печень и может негативно сказаться на фармакокинетике противогрибковой терапии.

4) Включение в комплексную терапию больных ДС с НАЖБП пребиотиков и гепатопротекторов способствует проведению адекватного и полноценного курса системной противогрибковой терапии, профилактике нежелательных побочных эффектов со стороны печени и

сокращению сроков лечения. ■

Власова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России. **Хисматуллина Зарема Римовна** – заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор. **Рустамханова Гульназ Радиковна** – аспирант кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

Литература:

1. Салимов Б.М., Садиев С.Х., Касымов О.И., Муниева С.Х. Лечение больных онихомикозами орунгалом. Научно-практический журнал ТИПМК. 2011; 3: 96-97.
2. Краснова Н.А., Макаров Ф.Ю. Распространенность онихомикозов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и оценки факторов риска. Успехи медицинской микологии. 2013; 11: 181-182.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени, как компонент метаболического синдрома. Чеснокова Л.В., Базилов Р.Н., Курская А.Г., Гончарова М.В., Сидорова Е.А., Воробьев И.А., Трошина И.А., Медведева И.В. Уральский медицинский журнал. 2011. № 10 (88). С. 104.
4. Касихина Е.И. Клинико-фармакологические особенности применения системных антимикотиков у детей раннего возраста. Успехи медицинской микологии. 2016; 15: 115-119.
5. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 2: 76-85.
6. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 5 (117): 13-50.