

Диагностические маркеры микробиотической дисфункции при онихомикозе стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени в прогнозировании течения заболевания

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Республика Башкортостан, г.Уфа

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

Diagnostic markers of microbiotic dysfunction in onychomycosis of the feet on the background of non-alcoholic fatty liver disease in predicting the course of the disease

Резюме

Онихомикозы стоп наиболее часто встречаются у лиц с нарушениями углеводного и липидного обмена, в частности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая может являться отягощающим фактором течения заболевания и его лечения. Цель состояла в расширении диагностического алгоритма онихомикоза стоп, протекающего на фоне НАЖБП, с учетом патогенетической вовлеченности кишечной микробиоты для выработки прогностических критериев характера течения основного заболевания на основании оценки содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и сыворотке крови. Материалы и методы: проведены исследования у больных онихомикозами стоп с НАЖБП на стадии жирового гепатоза с целью изучения частоты и характера нарушений микрофлоры кишечника на основе оценки содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и сыворотке крови. Результаты. В процессе обследования больных онихомикозами стоп с сопутствующей НАЖБП были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника и метаболической активности печени, нарастающие с тяжестью и длительностью онихомикоза стоп и НАЖБП ($p < 0,05$). Заключение. Выработаны диагностические критерии, позволяющие прогнозировать характер течения основного заболевания у больных онихомикозами стоп с НАЖБП, находящихся в группе риска по развитию нежелательных побочных реакций со стороны печени в процессе приема системных антимикотиков.

Ключевые слова: онихомикозы, неалкогольная жировая болезнь печени, системные антимикотики, гепатопротекция, энтеропротекция.

Summary

Onychomycosis of the feet is most common in people with impaired carbohydrate and lipid metabolism, in particular, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which can be an aggravating factor in the course of the disease and its treatment.

The goal was to expand the diagnostic algorithm of onychomycosis of the feet proceeding against the background of NAFLD, taking into account the pathogenetic involvement of the intestinal microbiota to develop prognostic criteria for the nature of the course of the underlying disease based on the assessment of the content of short-chain fatty acids in feces and blood serum. Materials and methods: studies were conducted in patients with foot onychomycosis with NAFLD at the stage of fatty hepatosis in order to study the frequency and nature of intestinal microflora disorders based on the assessment of the content of short-chain fatty acids in feces and blood serum. Results. During the examination of patients with foot onychomycosis with concomitant NAFLD, intestinal microbiocenosis and metabolic activity of the liver were revealed, increasing with the severity and duration of foot onychomycosis and NAFLD ($p < 0.05$). Conclusion. Diagnostic criteria have been developed that make it possible to predict the nature of the course of the underlying disease in patients with foot onychomycosis with NAFLD, who are at risk for developing adverse side reactions from the liver during the administration of systemic antimycotics.

Key words: solitary cysts; polycystic disease; hepatic foregut cyst; liver; morphology

Введение

Проблема онихомикоза занимает одно из ведущих мест в микологии, являясь наиболее распространенной патологией грибковой природы [1]. Она часто ассоциирована с нарушениями углеводного и липидного обмена и трудностями в проведении системной антимикотической терапии из-за нарушения печеночного метаболизма. Лечение данной категории больных остается актуальной задачей микологии в том числе и потому, что системные антимикотики, метаболизируясь с помощью цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), одновременно являются и субстратом, и ингибитором этого цитохрома [3]. Таким образом, длительность и интенсивность антимикотической терапии линейно влияет на активность цитохрома CYP3A4, может приводить к увеличению гепатоксичности системных анимикотиков [4], вынужденным перерывам в лечении и снижению его эффективности.

Патогенетическая вовлеченность состояния микробиоценоза кишечника в нарушении гомеостаза сегодня очевидна не только для кожных [5,6], но и для заболеваний печени. В настоящее время широкое распространение получила гипотеза «множественных ударов» развития НАЖБП. В качестве одного из «множественных ударов» развития НАЖБП выделяют нарушение микрофлоры кишечника, что, в свою очередь, оказывает влияние на воспалительную реакцию в ткани печени, что прямым или косвенным образом может сказаться на эффективности и самой возможности проведения антифунгинальной терапии [7].

В качестве тонких индикаторов функционального состояния кишечной микрофлоры, помимо традиционно бактериального посева, в последнее время активно используются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), определяемые методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) [8, 9].

Таким образом, расширение диагностического алгоритма онихомикоза стоп, протекающего на фоне НАЖБП, с учетом понимания количественного и функционального состояния микробиоты позволит оптимизировать системную противогрибковую терапию у больных, входящих в группу риска по развитию гепатотоксичности и прогнозировать течение основной патологии.

Цель состояла в расширении диагностического алгоритма онихомикоза стоп, протекающего на фоне НАЖБП, с учетом патогенетической вовлеченности кишечной микробиоты для выработки прогностических критериев характера течения основного заболевания на основании оценки содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и сыворотке крови.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 49 больных онихомикозом стоп (основная группа). Доля мужчин и женщин в группах составила 44,9% и 55,1% соответственно, средний возраст - 56.7 ± 7.8 года ($p < 0,05$).

Критерии включения пациентов в исследование предполагали наличие онихомикоза стоп (подтвержденного лабораторно: микроскопически и культурально);

НАЖБП на стадии жирового гепатоза, верифицированную современными методами диагностики; подписанного информированного согласия; соблюдения 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.

Больные в зависимости от продолжительности онихомикоза были разделены на следующие группы: 1 группа (10 человек) – до 5 лет, 2 группа (23 человек) – от 5 до 10 лет, 3 группа (16 человек) – свыше 10 лет.

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. В качестве группы сравнения взяты больные онихомикозом стоп без НАЖБП ($n=15$), сопоставимые по основным клинико-демографическим параметрам.

Среднее значение КИОТОС составило $17,3 \pm 8,4$. Процентное распределение значений КИОТОС по классам было следующим: 9-12 - 12,2%; 12-16 – 22,5%; 16-20 - 49%; 20-30 – 16,3%.

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

Результаты и обсуждение

У всех больных онихомикозом с НАЖБП были выявлены нарушения инфраструктуры кишечного микробиоценоза как по данным бактериологического исследования кала, так и по результатам ГЖХ анализа. Эти отклонения в количественном и качественном составе микробиоты, с одной стороны, могут являться следствием основной патологии, а, с другой стороны, могут активнее поддерживать патологический процесс.

Развитие онихомикозов стоп с сопутствующей патологией печени сопровождалось нарушением микробиоценоза кишечника (снижение факультативной и повышение условно-патогенной кишечной микрофлоры) с преобладанием II (53,1%) и III (28,6%) степени дисбиотических изменений, выраженность которых линейно коррелировала с продолжительностью онихомикоза (рис. 1).

Для более глубокого исследования нарушений микробиоценоза кишечника было проведено определение летучих жирных кислот кишечной микрофлоры. Изучение содержания КЖК в кале у больных онихомикозом стоп с НАЖБП демонстрируют снижение концентраций отдельных КЖК, их профилей (снижение доли уксусной кислоты, повышение показателей относительного содержания пропионовой и масляной кислот), а также смещение анаэробного индекса (АИ) в область отрицательных

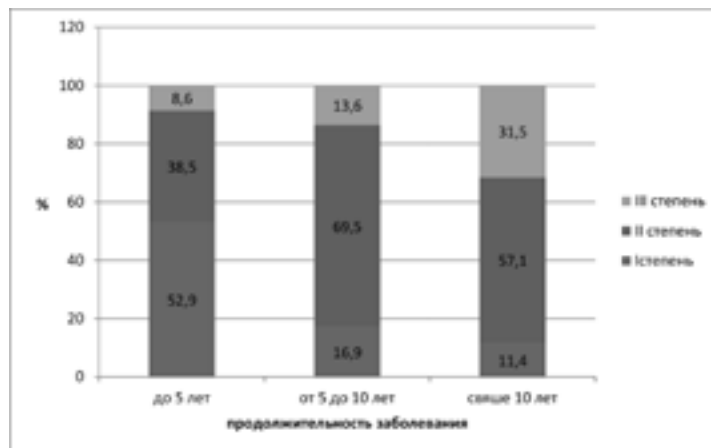


Рисунок 1. Распределение больных онихомикозами стоп с сопутствующим НАЖБП по степени выраженности дисбактериоза толстой кишки (по классификации Р.В. Эпштейн-Литвак, В.Л. Вильшанской, 1977) по продолжительности основного заболевания, %

Таблица 1. Суммарная концентрация C2-C6 кислот, абсолютная концентрация C2-C4 кислот и изокислот, профили КЖК C2-C4, АИ в кале и в сыворотке крови у больных онихомикозом стоп с НАЖБП

Показатели		Группа сравнения содержания в кале (n=15)	Основная группа содержание в кале (n=49)	Группа сравнения содержания в крови (n=15)	Основная группа содержание в крови (n=49)
Суммарная концентрация C2-C6 кислот	абс	10,47±2,19	6,45±3,21	0,189±0,012	0,296±0,014*
	отно	1	1	1	1
Уксусная кислота	абс	5,81±1,23	3,26±0,869	0,165±0,010	0,257±0,010*
	отно	0,634±0,003	0,552±0,017*	0,902±0,006	0,916±0,07*
Пропионовая кислота	абс	1,74±0,95	1,39±0,469	0,013±0,004	0,015±0,005
	отно	0,189±0,001	0,253±0,008*	0,071±0,005	0,053±0,004*
Масляная кислота	абс	1,71±0,83	1,15±0,353	0,005±0,001	0,006±0,002
	отно	0,176±0,004	0,216±0,007*	0,027±0,002	0,018±0,004*
АИ	абс	-	-	-	-
	отно	-0,567 ±0,013	-0,875 ±0,015*	-	-

Примечание: M±t для p<0,05, * - p<0,05 при сравнении показателей с группой сравнения

значений. Данные изменения свидетельствуют об угнетении индигенной (в частности, снижение количества бифидо- и лактобактерий) и повышении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Отклонения параметров КЖК в кале прямо пропорционально коррелировали (p < 0, 05) с тяжестью течения онихомикоза.

Известно, что все КЖК имеют кишечное происхождение и поступают в печень по системе воротной вены, затем определяясь в общем кровотоке в норме в следовых количествах. По результатам исследования установлено, что у больных с онихомикозом стоп с НАЖБП в сыворотке крови происходит нарастание абсолютного содержания КЖК и изменение их профилей (повышение доли ук-

сусной кислоты, понижение показателей относительного содержания пропионовой и масляной кислот) в отличие от группы сравнения, что может быть связано со сниженной метаболической активностью печени, обусловленной стеатозом (таблица 1).

Выводы

1) Развитие онихомикозов стоп, ассоциированного с сопутствующей НАЖБП, сопровождается нарушением микробиоценоза кишечника (снижение факультативной и повышение условно-патогенной кишечной микрофлоры) с преобладанием II (53,1%) и III (28,6%) степени дисбиотических нарушений, выраженность которых линейно кор-

релирует с продолжительностью основного заболевания;

2) На основании изучения кишечных метаболитов в кале были выявлены прогностические маркеры течения ониомикоза стоп: при значении показателей уксусной кислоты ниже 0,634 мг/г, пропионовой и масляной кислот выше 0,189 мг/г и 0,176 мг/г соответственно наблюдается усугубление тяжести ониомикоза стоп с достоверным возрастанием индекса КИОТОС.

3) Исследование сывороточных метаболитов кишечной микрофлоры позволило обнаружить нарастание функциональной несостоятельности гепатоцитов, сопровождающееся подъемом печеночных трансаминаз и усугублением течения основного заболевания, при значении показателей уксусной кислоты выше 0,902 мг/г, пропионовой и масляной кислот ниже 0,071 мг/г и 0,027 мг/г соответственно, которые могут служить прогностическими маркерами нарушения печеночного гомеостаза.

4) Выявление прогностических маркеров течения

ониомикоза стоп по анализу КЖК в кале и сыворотке крови делает целесообразным включение их определения в диагностический алгоритм ониомикоза стоп. ■

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. Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К. Фармакоэкономический аспект рационального выбора системного антимикотика в терапии ониомикозов. РМЖ. 2013; 21, 8: 403-405.
2. Кустова И.В. Лабораторная диагностика и видовая характеристика возбудителей ониомикозов стоп у спортсменов. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012; 1 (20): 13-16.
3. Соколова Т.В., Мальярчук Т.А., Газарян О.Л. Микозы стоп - эпидемиологическая проблема дерматологии. РМЖ. 2014; 22, 8: 571-577.
4. Дудникова Э.В., Азиева Н.У., Бадьян А.С., Чернова М.С., Азиева Л.Д. Персонализированный подход к лечению хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с учетом полиморфизма гена CYP2C19. Медицинский вестник Юга России. 2015; 4: 44-47.
5. Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербакова М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14, 2: 11-16.
6. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 2: 76-85.
7. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 5-12.
8. 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.
9. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Использование метода газожидкостной хроматографии для оценки метаболической активности кишечной микрофлоры у новорожденных детей. Медицинский алфавит. 2018; 2, 19 (356): 12.
10. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА. Чеснокова Л.В., Багиров 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.
11. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ. Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С. Уральский медицинский журнал. 2017. № 5 (149). С. 127-134.