

УДК 616.596-002.828

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-31-37

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К УГЛЕВОДАМ ПРИ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ АНТИМИКОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Онихомикозы представляют собой давнюю проблему с неубывающей актуальностью. Эффективная терапия больных онихомикозом представляет собой сложную задачу. Трудности лечения обусловлены наличием генетически детерминированной устойчивости микромицетов к препаратам и приобретенной резистентностью. При тотальном или множественном поражении ногтевых пластин проводится терапия системными антимикотическими препаратами. Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, однако особенности изменений у больных онихомикозами с нарушенной толерантностью к углеводам остаются малоизученными.

Цель работы – изучение функциональных изменений основных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам на фоне антимикотической терапии.

Материалы и методы. Отобрана группа из 11 пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам, которым было проведено биохимическое исследование крови до лечения пероральными антимикотическими препаратами и через месяц после его начала. При первичном обследовании у 4 больных выявлено незначительное повышение общего билирубина и ALT, остальные показатели находились в пределах нормы. Пациенты принимали системные противогрибковые препараты с учетом выявленной чувствительности возбудителей.

Результаты. На фоне терапии антимикотическими препаратами у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение печеночных проб.

Выводы. Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, подвергающейся выраженной нагрузке при применении системных антимикотических препаратов, позволяют разработать алгоритм диагностики и терапии онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

Ключевые слова: онихомикоз, нарушение толерантности к глюкозе, печеночные пробы.

Введение. Онихомикозы – грибковые инфекции ногтей – представляют собой давнюю проблему с неубывающей актуальностью [1, 2]. Заболеваемость населения России онихомикозами составляет не менее 5–15 % и определяется различными факторами, включая экологические и социальные, а также индивидуальными особенностями организма, такими как пол, возраст, состояние сосудистой, иммунной и эндокринной систем [3–8].

Возбудителями онихомикозов могут быть дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы [4, 5, 9, 10]. Роль многих грибов как возможных возбудителей онихомикоза в настоящее время до конца не установлена, однако не подлежит сомнению тот факт, что основными

возбудителями онихомикозов являются дерматомицеты, на долю которых приходится около 80–90 % случаев заболевания [2, 3, 6, 11]. Вторыми по частоте встречаемости возбудителями онихомикозов являются *Candida spp.*, их доля составляет 5–10 %. Среди плесневых грибов в ногтевых пластинках чаще выявляются следующие виды: *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium spp.* [1, 4, 7, 12].

Ведущими предрасполагающими к онихомикозу факторами являются периферические ангиопатии любой этиологии (21 %), ожирение (17 %) и различные деформации стопы (15 %). Четвертый (8 %) по значимости фактор – сахарный диабет (СД), при котором

распространенность заболевания возрастает в 3 раза [3, 4, 8, 13].

Ежегодная заболеваемость СД составляет 4–5 %. К началу XXI в. в мире было зарегистрировано более 151 млн больных СД 2-го типа, что составило 85–90 % от общего количества больных сахарным диабетом [6–9].

Масштабность проблемы тем более значительна, что, наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2-го типа, у значительной части населения диагноз не установлен.

Согласно техническому отчету ВОЗ, в понятие преддиабета, или ранних нарушений углеводного обмена, входят нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак. По данным эпидемиологических исследований, в мире 314 млн чел. имеют преддиабет (8–14 % взрослой популяции), через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн [7–9]. Эти пациенты также имеют высокий риск неблагоприятных клинических исходов [5, 6, 11].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), каждый четвертый взрослый больной диабетом не знает о наличии у него заболевания. Исследования на наличие СД обычно проводятся только при клиническом подозрении на болезнь. В результате сахарный диабет 2-го типа часто не диагностируется, пока не станут очевидными поздние осложнения [9, 14].

Эффективная терапия больных онихомикозом представляет собой сложную задачу. Трудности лечения обусловлены наличием генетически детерминированной устойчивости микромицетов к препаратам и приобретенной резистентности. Согласно клиническим рекомендациям по лечению больных с заболеваниями кожи, при тотальном или множественном поражении ногтевых пластин проводится терапия системными антимикотическими препаратами. Показано, что многие антифунгальные средства метаболизируются с использованием системы цитохрома P450 и CYP3A4 печени, что приводит к прогрессирующему гепатотоксичному эффекту [12, 14].

Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, однако особенности

этих изменений у больных онихомикозами с нарушенной толерантностью к углеводам остаются малоизученными.

Цель исследования. Изучить функциональные изменения основных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам на фоне антимикотической терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением в ГУЗ ОККВД г. Ульяновска находилось 38 пациентов (28 женщин и 10 мужчин) с диагнозом онихомикоза, у которых были выявлены один или несколько признаков нарушения углеводного обмена (избыточная масса тела, кожный зуд, кандидоз, высокий уровень глюкозы в одном из исследований в анамнезе, жажда, упадок сил, сонливость, полиурия). Возраст обследованных составлял 45–65 лет.

На основании оценки степени тяжести онихомикоза (индекс КИОТОС) было выявлено, что у больных с НТГ достоверно чаще встречаются поражения ногтевых пластин с КИОТОС 13–16 баллов – 68,3 % случаев (рис. 1). КИОТОС 13–16 баллов свидетельствует об обширном вовлечении пластинки ногтя в патологический процесс, что требует длительного лечения системными препаратами. Кроме того, 11,1 % больных с КИОТОС 17–20 баллов и 4,8 % пациентов с КИОТОС 21–30 баллов нуждаются в комбинированной терапии с применением кератолитиков или удалением ногтевой пластинки. Из оставшихся 20 чел. у 12,7 % КИОТОС был равен 4–6 баллам, у 1,6 % – 7–9 баллам и у 1,6 % – 10–12 баллам.

Все больные были направлены на обследование к врачу-эндокринологу, где был проведен тест на толерантность к углеводам и определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который является интегральным показателем гликемии за последние 2–3 мес.

При сборе анамнеза заболевания также удалось установить, что 27 чел. ранее проходили лечение системными препаратами по поводу грибкового поражения ногтевых пластин, но оно оказалось безуспешным, 4 чел. ранее не лечились и только 7 пациентов имели опыт успешного излечения в анамнезе, но через несколько лет у них наблюдался рецидив онихомикоза.

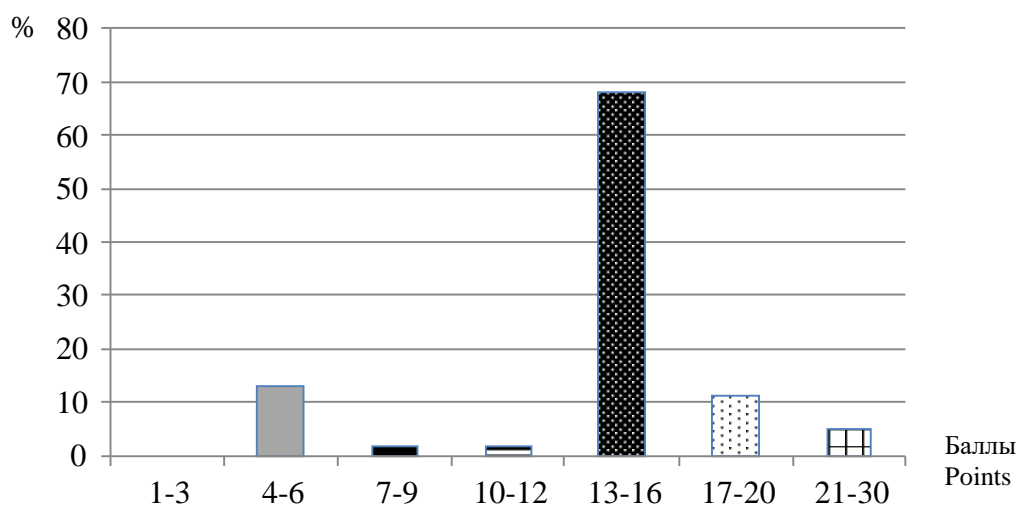


Рис. 1. Распределение больных с НТГ по степени тяжести онихомикоза, %

Fig. 1. Distribution of patients with impaired glucose tolerance by the severity of onychomycosis, %

Нарушение толерантности к глюкозе было подтверждено у 27 обследуемых (17 женщин и 10 мужчин), еще 5 пациентам выставлен диагноз СД 2-го типа. Превышение нормы гликолизированного гемоглобина диагностировано у 20 чел. (у 15 чел. с НТГ и 5 чел. с СД).

У всех пациентов с НТГ было проведено изучение этиологической структуры микромицетов (посев на селективную питательную среду Сабуро).

Результаты и обсуждение. Грибы-дерматофиты выявлены у 54,3 % обследованных пациентов с НТГ, недерматофитные микромицеты – у 45,7 %.

Из недерматофитов встречались следующие виды возбудителей: *Candida spp.* – 22,5 %, *Aspergillus spp.* – 31,7 %, *Penicillium spp.* – 12,5 %, *Aspergillus spp.* в сочетании с другими возбудителями – 33,3 % случаев (рис. 2).

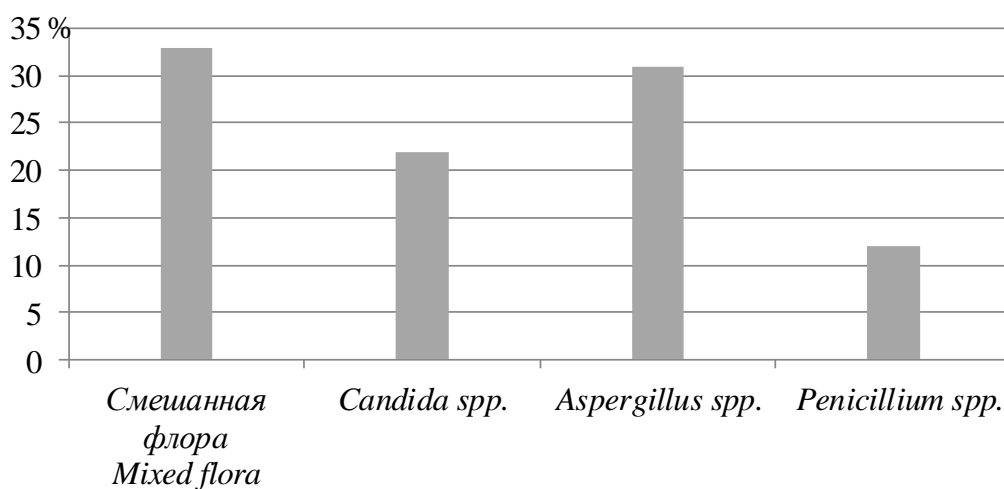


Рис. 2. Соотношение грибов-недерматофитов у больных с НТГ, %

Fig. 2. The ratio of non-dermatophyte fungi in patients with impaired glucose tolerance, %

Среди представителей плесневых грибов рода *Aspergillus* в половине случаев выделены *A. flavus*, в 24,7 % – *A. niger* и в 25,3 % – *A. fumigatus*. Следует отметить, что грибы в виде монокультуры выделены у 7 пациентов, в виде двухчленных ассоциаций – у 3 больных, трехчленных – у 2 чел.

Этой группе пациентов (12 чел.) до начала лечения системными антимикотическими препаратами было проведено биохимическое исследование крови (общий билирубин, холестерин, мочевины, ALT, AST, ЩФ). В результате первичного обследования выявлено не-

значительное повышение общего билирубина и ALT у 4 больных, остальные показатели находились в пределах нормы. У одного пациента были значительно увеличены показатели общего билирубина, холестерина и ALT, он был направлен на консультацию к терапевту, антимикотическую терапию не получал. Остальные 11 чел. принимали системные противогрибковые препараты с учетом выявленной чувствительности возбудителей. Повторное обследование проводилось через месяц от начала терапии. Результаты исследования представлены на рис. 3 и 4.

ммоль/л
mmol/l

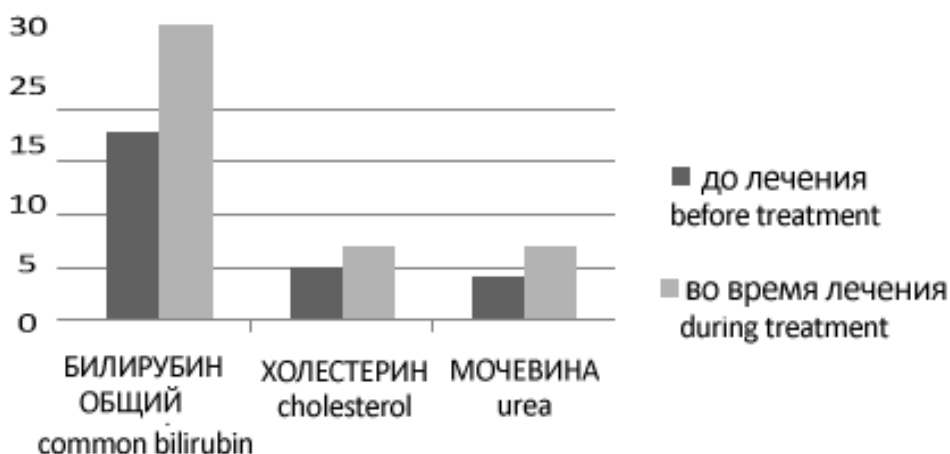


Рис. 3. Средние значения показателей общего билирубина, холестерина, мочевины, ммоль/л

Fig. 3. Average values of total bilirubin, cholesterol, and urea, mmol/l

Ед/л
Units/l

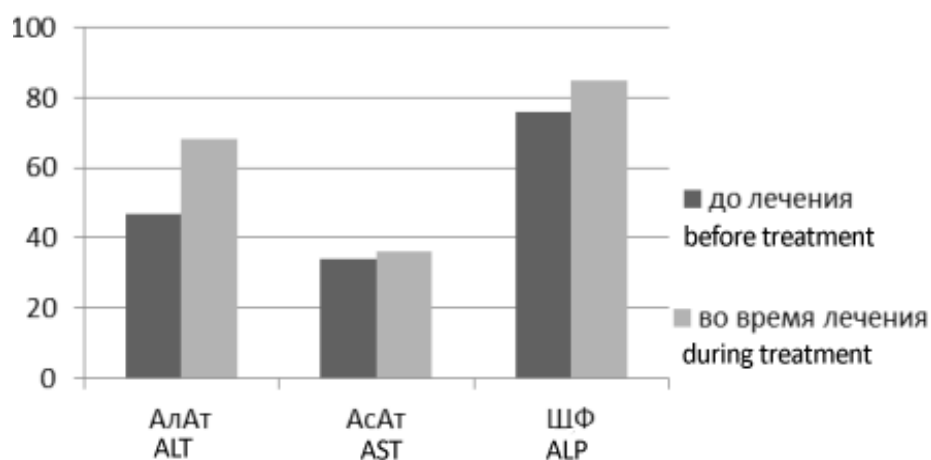


Рис. 4. Средние значения показателей ALT, AST, ЩФ, Ед/л

Fig. 4. The average values of ALT, AST, ALP, U/l

Установлено, что на фоне терапии антимикотическими препаратами у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение печеночных проб.

Заключение. Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, которая

подвергается выраженной нагрузке при нарушении углеводного обмена и применении системных антимикотических препаратов, позволят разработать алгоритм диагностики и терапии онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Баткаев Э.А., Мальгинова Л.В., Баткаева Н.В. Онихомикоз: оптимизация комплексной терапии включением кератолитического препарата «Уродерм». Москва; 2016. URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (дата обращения: 15.01.2020).
2. Белоусова Т.А. Онихомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения. Российский медицинский журнал. 2007; 19: 1383.
3. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Современные возможности терапии онихомикозов. Российский медицинский журнал. 2016; 10: 623–627.
4. Динер А.В. Современные подходы в лечении микозов. Российский медицинский журнал. 2003; 17: 994.
5. Золотова Э.И., Галстян Г.Р. Особенности течения микозов у больных сахарным диабетом. URL: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531427> (дата обращения: 15.01.2020).
6. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва; 2005. URL: <http://oscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (дата обращения: 15.01.2020).
7. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действий, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора. Российский медицинский журнал. 2006; 27: 1991.
8. Потекаев Н.С. Программа лечения онихомикоза у взрослых. Российский медицинский журнал. 2015; 5: 249–250.
9. Потешкина Н.Г., Мирина Е.Ю. Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа. Российский медицинский журнал. 2010; 9: 608.
10. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.B., Paul C., Billstein S., Evans E.G. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. Arch. Dermatol. 2002; 138 (3): 353–357.
11. Сергеев А.Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. Российский медицинский журнал. 2011; 11: 461.
12. Sterry W., Paus R., Burgdoerfer W. Dermatology. Germany; 2006: 4–16.
13. Цыкин А.А., Ломоносов К.М. Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение. Российский медицинский журнал. 2015; 19: 1371.
14. Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes. URL: <https://www.univadis.ru/medical-news/183> (дата обращения: 15.01.2020).
15. Сергеев А.Ю., Щербо С.Н., Богущ П.Г. Успехи медицинской микологии. Москва; 2006; 8: 105–106.

Поступила в редакцию 19.01.2020; принята 25.03.2020.

Авторский коллектив

Ермолаева Ирина Юрьевна – врач-дерматовенеролог; очный аспирант кафедры инфекционных и кожно-венерологических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

Образец цитирования

Ермолаева И.Ю., Нестеров А.С. Изучение функциональных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам при терапии системными антимикотическими препаратами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 31–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-31-37.

STUDY OF HEPATOBILIARY SYSTEM FUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE UNDER SYSTEMIC ANTIMYCOTIC THERAPY

I.Yu. Ermolaeva, A.S. Nesterov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Onychomycosis is a long-standing challenging problem. Effective treatment of patients with onychomycosis is a difficult task. Genetically determined resistance of micromycetes to drugs and acquired resistance contribute to problematic treatment. Systemic antimycotic therapy is conducted in case of total or multiple lesions of ungual plates. The problem of hepatotoxicity of systemic antimycotics is known; however, lesion pattern in patients with onychomycosis and impaired carbohydrate tolerance are still understudied.

The purpose of the work is to study functional changes in the main indicators of the hepatobiliary system in patients with impaired carbohydrate tolerance under antimycotic therapy.

Materials and Methods. The study enrolled 11 patients with impaired carbohydrate tolerance. They underwent a biochemical blood test before treatment with oral antimycotic drugs and a month after treatment onset. At presentation, 4 patients revealed a slight increase in total bilirubin and ALT; other findings were normal. Patients took systemic antifungal drugs, providing for the identified sensitivity of pathogens.

Results. All patients under antimycotic therapy demonstrated a statistically significant increase in liver tests. Conclusion. The revealed changes in the hepatobiliary system under a pronounced load in case of systemic antimycotic therapy allow us to develop an algorithm for diagnosis and treatment of onychomycosis in patients with impaired carbohydrate tolerance.

Keywords: onychomycosis, impaired glucose tolerance, liver function tests.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Batkaev E.A., Mal'ginova L.V., Batkaeva N.V. *Onikhomikoz: optimizatsiya kompleksnoy terapii vkhlyucheniem keratoliticheskogo preparata «Uroderm»* [Onychomycosis: optimization of complex therapy with the keratolytic drug "Uroderm"]. Moscow; 2016. Available at: <https://retinoids.ru/pub/articles/onikhomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vkhlyucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (accessed: 15.01.2020) (in Russian).
2. Belousova T.A. Onikhomikozy: osobennosti sovremennogo techeniya i ratsional'nye terapevticheskie resheniya [Onychomycosis: modern characteristics of clinical course and rational therapy]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 19: 1383 (in Russian).
3. Vasenova V.Yu., Butov Yu.S. Sovremennye vozmozhnosti terapii onikhomikozov [Current treatment options for onychomycosis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 10: 623–627 (in Russian).
4. Diner A.V. Sovremennye podkhody v lechenii mikozy [Modern approaches in mycoses treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 17: 994 (in Russian).
5. Zoloeva E.I., Galstyan G.R. *Osobennosti techeniya mikozy u bol'nykh sakharnym diabetom* [Characteristics of mycoses development in patients with diabetes mellitus]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531427> (accessed: 15.01.2020) (in Russian).
6. Mamedov M.N. *Narushenie tolerantnosti k glyukoze: kto i kak dolzhen lechit'? Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Glucose tolerance disorder: who should treat it and how? Cardiovascular therapy and prevention]. Moscow; 2005. Available at: <http://oscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (accessed: 15.01.2020) (in Russian).

7. Mkrtumyan A.M., Biryukova E.V. Metformin – edinstvennyy biguanid s shirokim spektrom deystviy, rekomendovannyi IDF kak preparat pervogo ryada vybora [Metformin as the only wide-action biguanide recommended by IDF as the first-line drug]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 27: 1991 (in Russian).
8. Potekaev N.S. Programma lecheniya onikhomikoza u vzroslykh [Onychomycosis treatment in adults]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 5: 249–250 (in Russian).
9. Poteshkina N.G., Mirina E.Yu. Korrektsiya narusheniy obmena veshchestv pri sakharnom diabete 2 tipa [Correction of metabolic disorders in type 2 diabetes]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 9: 608 (in Russian).
10. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.B., Paul C., Billstein S., Evans E.G. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (3): 353–357.
11. Sergeev A.Yu. Opyt izucheniya onikhomikozov, podkhody k ikh terapii i profilaktike [Experience in the study of onychomycosis, approaches to their therapy and prevention]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 11: 461 (in Russian).
12. Sterry W., Paus R., Burgdoorn W. *Dermatology*. Germany; 2006: 4–16.
13. Tsykin A.A., Lomonosov K.M. Onikhomikoz: etiologiya, diagnostika, klinika i lechenie [Onychomycosis: etiology, diagnosis, clinical course and treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 19: 1371 (in Russian).
14. *Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes*. Available at: <https://www.univadis.ru/medical-news/183> (accessed: 15.01.2020).
15. Sergeev A.Yu., Shcherbo S.N., Bogush P.G. *Uspekhi meditsinskoy mikologii* [Successes in medical mycology]. Moscow; 2006; 8: 105–106 (in Russian).

Received 19 January 2020; accepted 25 March 2020.

Information about the authors

Ermolaeva Irina Yur'evna, Dermatologist/Venereologist; Full-time Postgraduate Student, Chair of Infectious and Skin Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Nesterov Aleksey Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Course of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

For citation

Ermolaeva I.Yu., Nesterov A.S. Izuchenie funktsional'nykh pokazateley gepatobiliarnoy sistemy u patsientov s narushennoy tolerantnost'yu k uglevodam pri terapii sistemnymi antimikoticheskimi preparatami [Study of hepatobiliary system functional parameters in patients with impaired carbohydrate tolerance under systemic antimycotic therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 31–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-31-37 (in Russian).