

На правах рукописи

Энхтур Ядамсурен

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ОНИХОМИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НОВОСИБИРСК – 2009

Работа выполнена в Монгольском государственном медицинском университете
Министерства образования, науки и культуры Монголии (г. Улан-Батор)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лыкова Софья Григорьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зуев Андрей Викторович

доктор медицинских наук, профессор

Юцковский Александр Дмитриевич

Ведущая организация: Омская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ

Защита диссертации состоится «___» июня 2009 г. в «___» часов на заседании
диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном
медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию РФ (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.:
(383) 229-10-83)

Автореферат разослан «_____» мая 2009 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского
государственного медицинского университета Росздрава

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Микотические инфекции кожи и ее придатков являются общепризнанной медицинской проблемой в силу ее распространенности – частота поверхностных грибковых поражений достигает 20 – 25 % в мировой популяции (Сергеев А. Ю и соавт.; 2002, Seebacher C. and al., 2008). Одним из самых стойких резервуаров микозов стоп являются лица, страдающие онихомикозами, число которых по статистике европейских стран в последние десятилетия растет. Данные по азиатским странам довольно противоречивы, так как до недавнего момента высокий приоритет отдавался другим нозологиям, и только в последнее десятилетие этой проблеме стало уделяться активное внимание врачей и пациентов. Крупное азиатское исследование, проведенное в конце 1990-х годов, показало, что распространенность онихомикоза варьирует от довольно невысокой в тропических странах (3,8 %) до очень значимой в странах с субтропическим и умеренным климатом (18 %) (Bramono K., 2001). Данные о распространенности и видовом составе онихомикозов в Монголии еще недостаточно точны. До определенного момента упор делался в основном на зоофильные микотические инфекции (Ядамсурен Т., 1974), что связано с тем, что Монголия является скотоводческой страной, но в настоящее время процесс урбанизации происходит и в ней. Из 2,5 миллионов жителей 50,4 % проживают в городских условиях, что все более способствует развитию так называемых болезней цивилизации.

В 1988 году G. Reaven опубликовал концепцию метаболического синдрома, согласно которой гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нарушенная толерантность глюкозы, атерогенные дислипидемии могут являться проявлением нарушения инсулин-опосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями – инсулинорезистентности тканей. Согласно данным национального монгольского исследования 2006 года распространенность сахарного диабета составляла 8,2 %, что на 3,1 % выше аналогичного показателя в 1999 году, 21,8 % популяции в возрасте 15 – 64 лет имело избыточный вес и 9,8 % – ожирение той или иной степени, у 22,2 % отмечается повышенный уровень артериального давления (Халдварт бус евчний эрсдэлт хучин зуйлсийн тархалтын тувшин тогтоох шаталсан судалгаа, 2006; Эруул Мэндийн, 2007). Не вызывает сомнения факт, что нарушения углеводного обмена способствуют развитию микотических инфекций (Корнишева В. Г. и соавт. 2003; Кулагин В. И. и соавт., 2003; Gupta A. and al., 2000). В ответ на признание целостности симптомокомплекса метаболического синдрома стали появляться работы о

клинической картине микозов на фоне метаболического синдрома (Лыкова С. Г. и соавт., 2006; Chang S. J. and al., 2008).

В настоящий момент отсутствуют работы, описывающие течение микозов стоп и онихомикозов у больных метаболическим синдромом, также не удалось найти исследований, посвященных оценке влияния немедикаментозных факторов коррекции метаболических нарушений, модификации образа жизни на эффективность традиционной системной антимикотической терапии. Интерес к нефармакологическим факторам коррекции метаболического синдрома неслучаен – доказано, что систематическое соблюдение диеты и выполнение физической нагрузки с продолжительностью не менее 3 – 6 месяцев приводит к достоверному улучшению показателей его диагностических компонентов (Мамедов М. Н., 2005; Johnson J.L. and al., 2007).

Цель исследования. Определить характер клинического течения микозов и онихомикозов у пациентов с различными вариантами метаболического синдрома, обосновать эффективность использования регулярных физических нагрузок в комплексе с системной антимикотической пульс-терапией итраконазолом.

Задачи исследования:

1. Дать сравнительную оценку клинического течения микозов и онихомикозов стоп у пациентов с различными вариантами метаболического синдрома.

2. Оценить состояние сосудистого русла методом объемной сфигмографии у пациентов с онихомикозами на фоне метаболического синдрома различной степени выраженности.

3. Изучить динамику клинических проявлений и показателей состояния сосудистого русла в группе пациентов с онихомикозами стоп и метаболическим синдромом при использовании системной антимикотической терапии итраконазолом на фоне регулярных физических нагрузок.

Научная новизна. Впервые установлены особенности клинического течения микоза стоп и онихомикоза на фоне метаболического синдрома в зависимости от выраженности его компонентов, характеризующиеся увеличением доли пациентов с непрерывным характером обострений микоза стоп, ростом числа больных с онихомикозами, вызванными ассоциацией дерматофитов и недерматофитов, повышением частоты сопутствующих дерматологических заболеваний (поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек, отрубевидного лишая и эритразмы), изменением спектра специфических жалоб. Впервые доказано, что в группах с метаболическим

синдромом наблюдается увеличение биологического возраста и скорости распространения пульсовой волны за счет повышения жесткости магистральных сосудов. Впервые доказано, что регулярное выполнение физических нагрузок умеренной интенсивности сопровождается положительными гемодинамическими изменениями и повышает клиническую и микологическую эффективность терапии онихомикозов итраконазолом у больных с различными вариантами метаболического синдрома.

Практическая значимость. С помощью клинических, лабораторных и функциональных методов исследования определены клинические особенности микозов и онихомикозов стоп у пациентов с метаболическим синдромом, изучено состояние периферической гемодинамики, обосновано применение немедикаментозного фактора регулярных физических нагрузок у пациентов с различными вариантами метаболического синдрома, позволяющее повысить эффективность этиотропной терапии онихомикозов стоп итраконазолом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Микозы и онихомикозы на фоне метаболического синдрома без сахарного диабета 2-го типа характеризуются увеличением частоты случаев непрерывного характера обострений, ростом количества пациентов с ассоциативной микотической инфекцией ногтевых пластинок, сопутствующими дерматологическими состояниями, изменением спектра жалоб по сравнению с контролем.

2. Метаболический синдром с сахарным диабетом 2-го типа сопровождается дальнейшим увеличением количества пациентов с непрерывным характером обострений и острыми проявлениями в дебюте, ростом доли дисгидротической формы микоза стоп и проксимальной подногтевой формы; преобладанием микст-микотической флоры в спектре возбудителей онихомикоза.

3. У пациентов с метаболическим синдромом имеются нарушения периферической гемодинамики за счет повышения жесткости сосудистой стенки, наличие сахарного диабета 2-го типа усугубляет эти изменения.

4. Применение регулярных умеренных физических нагрузок в течение 18 месяцев в комплексе терапии у пациентов с онихомикозом, страдающих метаболическим синдромом, уменьшает жесткость сосудов, позволяя добиться положительных гемодинамических сдвигов, повышает клинические и микологические результаты системной терапии итраконазолом до результатов контрольной группы.

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации доложены на международной конференции, посвященной 80-летию дерматовенерологической службы в Монголии (Улан-Батор, 2006), на рабочем совещании дерматологов и экологов, посвященном проблеме экологии (Хэнтий аймак, 2007) и на международной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения в дерматологии» (Улан-Батор, 2008).

Внедрение в клиническую практику. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику здравоохранения в Дерматологическом центре Монголии, лечебный процесс сектора дерматологии научно-исследовательского института Медицины Монголии и учебный процесс на кафедре дерматовенерологии в Монгольском государственном медицинском университете Министерства образования, науки и культуры Монголии (г. Улан-Батор).

Публикации по теме диссертации: По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 1 в научном ведущем журнале, рецензируемом ВАК РФ.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, главы с описаниями собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 12 рисунками. Библиографический список включает 165 работ (84 российских и 81 зарубежных авторов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. С целью изучения характера клинического течения микозов и онихомикозов (ОМ) у пациентов с различными вариантами метаболического синдрома (МС) и оценки эффективности использования регулярных физических нагрузок в комплексе с системной антимикотической пульс-терапией итраконазолом проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование, которое было выполнено на клинической базе Монгольского государственного медицинского университета.

Критерии включения: подписанное информированное согласие пациентов; возраст больного от 30 до 60 лет; физическая и умственная способность пациентов к участию в исследовании; диагноз онихомикоза стоп, подтвержденный положительными результатами микроскопии и культурального

исследования; клиническая картина, соответствующая диапазону значений КИОТОС 12 – 16 (при расчете по округленным показателям клинического и ростового индекса); возможность получения системной терапии итраконазолом; предыдущее лечение ОМ не ранее, чем за 18 месяцев до включения в исследование.

Критерии исключения: беременность, лактация; любые тяжелые сопутствующие заболевания; перенесенный инсульт в течение 6 месяцев, инфаркт миокарда – 3 месяцев, предшествующих исследованию, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность; сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го, требующий медикаментозной коррекции инсулином; наркомания, алкоголизм; аллергодерматозы, состояния, при которых, имеются противопоказания к назначению системных антимикотиков, использование местных антимикотиков и кератолитических средств одновременно с системной терапией.

Было отобрано 160 пациентов с ОМ стоп, которых осмотрели специалисты клиники (дерматолог, терапевт, кардиолог, невропатолог, психотерапевт). Всем пациентам были проведены инструментальные и лабораторные исследования для диагностики, оценки тяжести ОМ и МС и определения характера сопутствующей патологии. Критерии МС оценивались по АТР-III (Ford E. S. and al., 2002).

В результате проведенного комплексного обследования у 122 пациентов был диагностирован МС. В зависимости от присутствия сахарного диабета (СД) 2-го типа были выделены группы А (n = 71) и В (n = 51), далее в зависимости от вариантов сопутствующей терапии методом простой рандомизации с помощью таблицы случайных чисел были сформированы группы А1, А2, В1 и В2.

Группа А (n = 71): пациенты, страдающие ОМ стоп на фоне сочетания любых трех из критериев МС по версии АТР III, кроме СД 2-го типа. Эта группа состояла из двух подгрупп: А1 (n = 34) данная группа регулярно выполняла динамические физические нагрузки умеренной интенсивности (велотренажер) 4 – 5 занятий в неделю по 30 – 45 мин; А2 (n = 37) данная группа нерегулярно выполняла динамические физические нагрузки или не выполняла их. Группа А2 являлась контрольной для определения эффективности включения физических нагрузок в комплексное лечение онихомикоза стоп у пациентов с метаболическим синдромом без верифицированного СД 2-го типа.

Группа В (n = 51): пациенты, страдающие ОМ стоп на фоне сочетания любых трех из критериев МС по версии АТР III, причем присутствие СД 2-го

типа являлось обязательным. Далее были сформированы следующие подгруппы: В1 (n = 26) данная группа регулярно выполняла динамические физические нагрузки умеренной интенсивности (велотренажер) – 4 – 5 занятий в неделю по 30 – 45 мин; В2 (n = 25) данная группа нерегулярно выполняла динамические физические нагрузки или не выполняла их. Группа В2 являлась контрольной для определения эффективности включения физических нагрузок в комплексное лечение онихомикоза стоп у пациентов с метаболическим синдромом с компонентом СД.

Группа С (контрольная, n = 38) – пациенты, страдающие ОМ стоп, у которых после проведения комплексного обследования не были обнаружены признаки метаболического синдрома. По основным отборочным параметрам (возраст больных, распределение по полу) данная группа рандомизирована с основными.

Все пациенты получили курс системной противогрибковой терапии препаратом итраконазол по схеме пульс-терапии (3 пульсовых (по 200 мг итраконазола 2 раза в день – 7 дней) цикла с трехнедельными интервалами). Всем пациентам давались рекомендации по диетотерапии. Вводный курс велонагрузок (8 – 12 занятий) проводился на велотренажере KE-12 (Hungary) врачом, в первой половине дня не ранее чем через 2 часа после приема пищи. При проведении велотренировки проводилось наблюдение и систематический опрос на предмет выявления болевых ощущений в грудной клетке, конечностях, головной боли, одышки; клинический осмотр больного; измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений.

После прохождения курса антимикотической терапии все пациенты динамически наблюдались еще в течение 15 месяцев до завершающего контрольного обследования, группы А1 и В1 продолжали регулярные физические нагрузки, все пациенты регулярно посещали специалистов клиники (1 раз в месяц первые 3 месяца, далее 1 раз в 3 месяца). Клиническим излечением считалось отсутствие онихолизиса, гипекератоза, изменений цвета ногтевой пластинки, микологическим – отсутствие роста возбудителя в повторных посевах.

Количество пациентов мужского и женского пола в исследуемых группах было сопоставимо (таблица 1). Средний возраст пациентов различных групп находился в интервале 40 – 52 года (таблица 2). Дерматологическое обследование включало общепринятые этапы. Оценка тяжести поражений ногтевых пластинок и динамика терапии отслеживалась по шкале КИОТОС

(Сергеев А. Ю., 1999). Диагноз микоза стоп выставлялся больным на основании комплексной оценки – визуальный осмотр кожного процесса и подтверждение диагноза при исследовании патологического материала микроскопическим и культуральным методом.

Таблица 1

Распределение пациентов мужского и женского пола по группам (человек)

	Группа А		Группа В		Группа С**	ВСЕГО
	А1	А2 *	В1	В2*		
Мужчины	16	18	13	12	18	77
Женщины	18	19	13	13	20	83
Итого:	34	37	26	25	38	160

Примечание: * – контрольная группа по эффекту включения физических нагрузок;

** – контрольная группа по изучению особенностей течения микоза стоп.

Таблица 2

Средний возраст пациентов (лет), $M \pm m$.

	Группа А		Группа В**		Группа С**	Среди всех групп
	А1	А2*	В1	В2*		
Средний возраст	42,2 ± 3,9	41,8 ± 4,8	49,5 ± 6,4	51,5 ± 3,4	47,3 ± 4,2	46,0 ± 3,8

Примечание: * – контрольная группа по эффекту включения физических нагрузок; ** – контрольные группы по изучению особенностей течения микоза стоп

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование: измеряли рост, массу тела, объем талии (ОТ), бедер (ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), ОТ/ОБ (Бунак В. В., 1941; Гмошинская А. А., 2003). Ожирение диагностировали в соответствии с классификацией ВОЗ, 1997 г. Компонентом метаболического синдрома по критериям АТР III считалось систолическое артериальное давление (САД) выше 135 мм рт.ст. и/или диастолическое (ДАД) выше 85 мм рт.ст. во время трех различных измерений. Тяжесть АГ оценивалась по критериям ВОЗ и МОАГ, 1999. Лабораторные исследования производились на фотометре «Photometer 5010» наборами «Bioson» (Germany). Забор крови проводили после 12 часового голодания. Компонентом метаболического синдрома считался уровень глюкозы венозной крови натощак более 6,1 ммоль/л, или проведение сахароснижающей терапии по показаниям. Всем пациентам, за

исключением пациентов с верифицированным диагнозом СД, проводился пероральный тест толерантности глюкозы (ВОЗ, 1999). Определение гликозилированного гемоглобина HbA1c на аппарате DCA 2000 (Bayer) методом латексного ингибирования иммуноагглютинации. Оценка степени нарушений проводилась по критериям ВОЗ, 1999. Уровень компенсации сахарного диабета оценивался согласно рекомендаций Европейского бюро Международной федерации диабетологов и Европейское бюро ВОЗ (1998). Для анализа общего холестерина (ОХС), ТГ использованы наборы, основанные на ферментативных методах, а для определения ХС ЛПВП – осадитель фирмы «Bioson». Мочевая кислота определялась в плазме сыворотки крови. Гиперурикемией считался уровень мочевой кислоты свыше 420 мкмоль/ л (7,0 мг/дл) (Донсков А. С. и соавт., 1999). Для оценки состояния сосудистой системы использован метод объемной сфигмографии с помощью аппарата «VaSera-1000» («Fukuda Denshi», Япония). Состояние периферической гемодинамики исследовали до назначения терапии и через 18 месяцев от начала исследования.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на IBM – компьютере, процессор Intel Pentium – 4.1 с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и «SPSS - 10.0». Для данных с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента (при наблюдении в различных группах). Данные приведены в виде $M \pm m$. При неправильном распределении для повторных наблюдений использовали парный критерий Уилкоксона (Лакин Г. Ф., 1973; Гублер Е. В., 1978). Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$. Графические иллюстрации построены с помощью компьютерных программ Microsoft Office. 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе преобладали пациенты с давностью ОМ более 5 лет, в группе В преобладали лица с давностью онихомикоза до 1 года (64,7 %), число пациентов с длительностью более 5 лет было меньше контрольной группы в 3,5 раза. Группа А представляла из себя «промежуточную» по длительности онихомикоза группу – в ней в 2 раза чаще встречались лица с длительностью до 1 года и в 1,8 раз реже пациенты с длительностью более 5 лет по сравнению с контрольной группой. Непрерывный характер обострений в группах А и В наблюдался более чем в половине случаев и превышал показатели контрольной

группы в 9 и 11,2 раза соответственно (рисунок 1), что согласуется с данными литературы (Chang S. J. and al., 2008). Клинические проявления дебюта дерматоза в группе А и С чаще выражались стертыми клиническими признаками, однако частота по группам достоверно не отличалась. В группе В в дебюте заболевания у пациентов на 33 % чаще, по сравнению с контролем, наблюдались острые явления воспаления – эритема, зуд, жжение, везикуляция. Вероятно, остроту процесса потенцировала ассоциативная микрофлора, находящая себе благоприятную почву для питания (Macura A.B. and al., 2007).

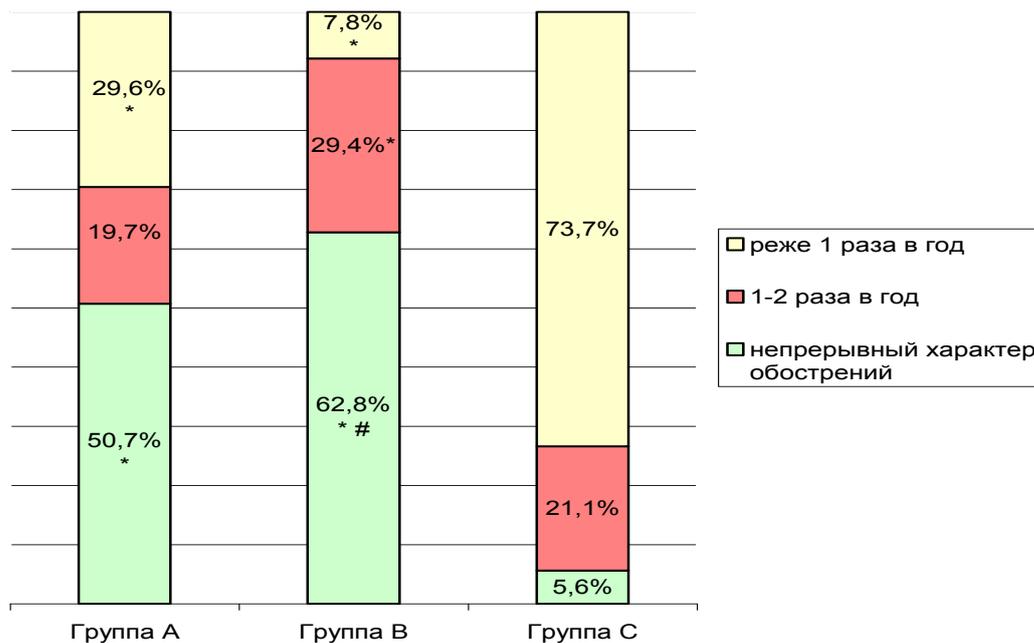


Рисунок 1. Количество обострений микоза стоп по группам, %

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы С; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы А

Условия, с которыми пациенты наблюдаемых групп связали развитие микоза стоп, были следующие – физические травмы; ношение тесной обуви; ношение чужой обуви; повышенная сухость стоп, хождение по коврам без обуви, посещение общественных бань и саун. Наибольшее количество пациентов с повышенной сухостью стоп было в группе В, что подтверждается данными литературы, что периферическая диабетическая нейропатия сопровождается нарушением функции потоотделения уже на ранних стадиях развития (Markendeya N. and al., 2004; Gulbandilar E. and al., 2008.). Фактор ношения тесной обуви в группе В встречался реже, чем в группе А и С. Это может быть связано с тем, что данная группа пациентов изначально ориентирована на опасность развития диабетической стопы вследствие

травмирующего влияния тесной и неудобной обуви. Во всех группах в высоком проценте (79 % – 92,2 %) встречался факт хождения по коврам без обуви, это связано с распространенным использованием ковров в быту в Монголии.

Во всех группах межпальцевая форма микоза стоп встречалась в относительных показателях приблизительно в равных долях, составляя от трети до половины всех случаев (таблица 3).

Таблица 3

Частота встречаемости различных форм микоза стоп по группам, %

	Группа А	Группа В	Группа С
Межпальцевая	43,7 %	47,1 %	36,8 %
Сквамозно-гиперкератотическая	47,9 %	27,4 %*	55,3 %
Дисгидротическая	8,4 %	25,5 %*#	7,9 %

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы С; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А

В группах с метаболическим синдромом клинические проявления были значительно более обширными по сравнению с группой С, где в основном поражался третий и четвертый межпальцевой промежутки. Сквамозно-гиперкератотическая форма достоверно чаще встречалась в группе А и С, где верифицировалась в 1,75 и в 2 раза чаще чем в группе В. В группах с метаболическими нарушениями распространение на латеральные поверхности стоп было обширным, при этом у всех этих пациентов имелись явления гиперкератоза, выраженные более на участках, несущих наибольшую нагрузку: у основания I и V пальцев и по боковым краям. Дисгидротическая форма микоза стоп встречалась относительно реже других форм микоза стоп, однако в группе В, у лиц страдающих СД, эта форма встречалась в четверти случаев (25,5 %), что в 3 раза чаще показателя группы А и в 3,2 раза чаще группы С, возможно это связано с преобладанием недерматофитийных возбудителей, обладающих значительными сенсibiliзирующими свойствами (Безнос Т. И., 1970), а возможно с иммунопатологическими изменения на фоне нарушений углеводного обмена (Vuxton P. K. and al., 1996). Во всех группах в абсолютных и относительных величинах преобладала дистально-латеральная форма ОМ, а проксимальная подногтевая встречалась реже (таблица 4). При межгрупповом сравнении относительные показатели встречаемости последней формы онихомикоза были выше в группе В. Известно, что у пациентов с СД данная

нозологическая единица встречается гораздо чаще, чем в общей популяции (Сундуков И. О. и соавт., 2001; Бурова С. А., 2005; Gupta A. and al., 1998, Manzano-Gayosso P. and al., 2008, Ginarte M. and al., 2009).

Таблица 4

Частота встречаемости различных форм ониомикоза по группам, %

	Группа А	Группа В	Группа С
Дистально-латеральная	85,9 %	74,5 %*	92,1 %
Проксимальная подногтевая	14,1 %	25,5 %*#	7,9 %

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы С; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А

В группе В число пациентов с ОМ, вызванным ассоциацией возбудителей, включающие *Candida*, плесени и дерматофиты, в 1,7 раз превышало число пациентов с только дерматофитийным ониомикозом (рисунок 2). В группе контроля С пациентов с ОМ смешанной этиологии было 1/10 часть от всех пациентов. Группа А по этому показателю была промежуточной – изолированное выделение дерматофитов было выявлено в 3,44 раза чаще, чем микст-инфекция.

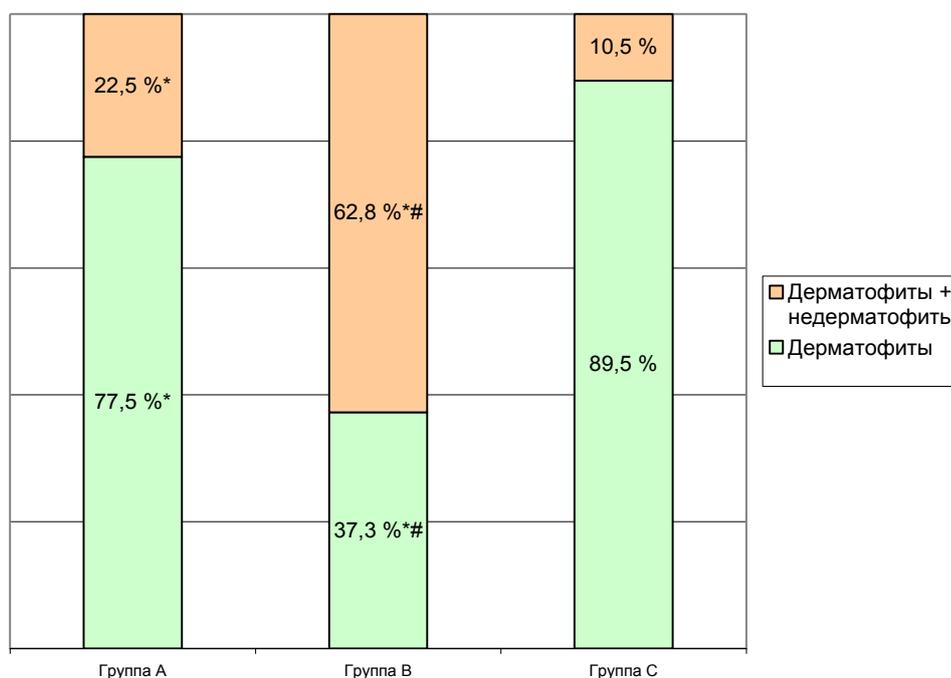


Рисунок 2. Этиологическая характеристика ониомикозов, %

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений С; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А

Эти сведения согласуются и с данными других авторов, рассматривающих нарушения углеводного обмена как благоприятный фундамент для заселения как патогенной, так и условно-патогенной флорой, что объясняется функциональными нарушениями в работе пептидов, синтезируемых в коже и выступающих регуляторами иммунологических защитных реакций (Rurangirwa A. and al., 1990; Gallo R. L. and al., 2002; Piérard and al., 2005). После этиологического уточнения вида возбудителей-дерматофитов было выяснено, что между группами в абсолютном значении преобладал *Tr. rubrum* и его ассоциации с *Tr. interdigitale* и *E. floccosum* (рисунок 3). Случаи моноинфекции *Tr. interdigitale* были единичными. Четкой связи с особенностями клиники микоза стоп и этиологией грибкового процесса выявить не удалось, однако дисгидротическая форма микоза стоп встречалась преимущественно у пациентов, у которых выделялся *Tr. interdigitale* изолированно, либо в ассоциации с *Tr. rubrum*. В группе В на 13,6 % чаще встречалось сочетание *Tr. rubrum* и *Tr. interdigitale*. Известно, что *Tr. interdigitale* обладает значительными сенсibiliзирующими свойствами, изменяя клинику в сторону более острых экссудативных проявлений (Джансугурова У. И.; 1964; Кулагин В. И. и соавт., 2003).



Рисунок 3. Этиологический спектр возбудителей-дерматофитов, %

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы С; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А

В группе А и В в 31 % и 57 % случаев имелись клинические и

лабораторные признаки кандидоза гладкой кожи и слизистых оболочек, в группе С таких пациентов не было. Частота отрубевидного лишая в группах А и В составила соответственно 15,5 % и 13,7 %, достоверно отличаясь от группы С. В отличие от группы контроля С, где во всех случаях наблюдались типичные высыпания в обычной для дерматоза локализации, в группе А и В были выявлены случаи атипичной картины (Брагина Л. М., 1975; Сергеев А. Ю. и соавт., 2003; Mandel E. H. and al., 1974). При люминесцентной диагностике у 22,5% пациентов группы А и у 33,3 % группы В выявлены очаги эритразмы – в аксиллярных, паховых, межъягодичных складках, пупочной ямке. Таким образом, клиническая манифестация нарушений углеводного обмена выразилась в росте числа больных эритразмой на треть. В литературных источниках эритразма также рассматривается в качестве парадиабетического заболевания (Рудяк А. Л., 1970; Степанова Ж. В. и соавт., 2000; Perez M. and al., 1994). Даже транзиторная гликемия, значительно увеличивает уровень глюкозы в интерстициальной жидкости кожи, повышает ее содержание в физиологических секретах (Marston W. A., 2006).

Пациентов группы А и В достоверно чаще по сравнению с контрольной группой беспокоило чувство генерализованного зуда, боль в суставах (таблица 5). При межгрупповом сравнении групп А и В – болезненность, жжение, чувство зуда в пораженной области как жалобу предъявляли чаще в группе В. В ранее проводившихся исследованиях показана взаимосвязь кожного зуда с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно атеросклеротического генеза, СД (Малышева Г. Е., 1971; Машкиллейсон А. Л. и соавт., 1989; Bristow I., 2008).

Таблица 5

Распределение жалоб в различных группах, %

	Группа А	Группа В	Группа С
Деформация ногтевой пластинки	71,8 %	78,4 %	78,9 %
Болезненность, жжение, чувство зуда в пораженной области	18,3 %	25,5 %*	13,2 %
Генерализованный зуд	21,1 %*	37,2 %*#	2,6 %
Боли в суставах нижних конечностей	25,3 %*	39,2 %*#	5,23 %

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы С; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А

Результаты анализа спектра метаболических нарушений у пациентов всех

трех групп были предсказуемы, закономерно отражая принадлежность к популяционным группам с данными состояниями. В группах А и В наследственность по заболеваниям, ассоциируемых с метаболическим синдромом, была отягощена достоверно чаще по сравнению с группой С. В группах А и В имелись достоверные различия в показателе ИМТ, превышая контрольные показатели на $4,5 \text{ кг/м}^2$ и на $6,6 \text{ кг/м}^2$ соответственно; в группе с максимально выраженными метаболическими нарушениями (группа В) данный антропометрический индекс был максимальным. У 55 % пациентов группы А и у 94 % группы В – имелось абдоминальное ожирение. По показателю ИМТ и/или ОТ пациенты групп А и В имели высокий риск развития сопутствующих ожирению заболеваний.

Степень повышения артериального давления в различных группах значительно варьировала – в группах А и В достоверно чаще верифицировалась АГ I и II степени; АГ III степени наблюдалась у 11,3 % и 15,7 % соответственно. При межгрупповом сравнении в группе А достоверно чаще (на 22,4 %) встречалась АГ I степени, по сравнению с группой В. В группе А и В пациентов с нормальным артериальным давлением и повышенным нормальным давлением не было, что отличало эту группу от группы С, где число пациентов с нормальным артериальным давлением и повышенным нормальным давлением составляло 79 % группы. В группе В длившаяся годами стадия относительной компенсации гликемии за счет гиперинсулинемии у 76,5 % завершилась развитием симптоматики СД 2-го типа. Коррекция гликемических нарушений производилась согласно современных рекомендаций диетотерапией, препаратами сульфонилмочевины и инсулиносенситайзерами (Scheen A. J., 2008). В группе В уровень HbA1c, отражающий гликемию за последние 2 – 4 месяца, был выше 7,5 % в более чем половине случаев. В группе А, по дизайну исследования, у пациентов не было клинически значимых нарушений углеводного обмена согласно тесту толерантности к глюкозе, но у 18,3 % показатель HbA1c был выше уровня здоровых людей. Установлено, что в группах пациентов, страдающих МС, имеются выраженные нарушения липидного спектра плазмы крови, которые характеризуются снижением уровня ХС ЛПВП, повышением уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. Гиперхолестеринемия обнаружена у 63,4 % в группе А и у 86,3 % в группе В. В группе А у 64,8 % обследованных уровень ХС ЛПВП был ниже 35 мг/дл (средняя величина составила $32,3 \pm 4,51$ мг/дл), в группе В таких пациентов было 80,4 % (средняя величина составила $31,8 \pm 5,27$ мг/дл). В группах А и В уровень триглицеридемии был достоверно выше, чем в контрольной. В

исследуемых группах наблюдалась тенденция к увеличению концентрации МК в сыворотке крови в зависимости от тяжести метаболических нарушений. Исходные показатели концентрации мочевой кислоты в группе В достоверно превышали контрольные на 68,5 %, а в группе А на 54,3 %. Имелась прямая сильная корреляция между уровнем МК и присутствием болевого суставного синдрома. Уже на ранних стадиях АГ наблюдается снижение интенсивности периферического кровотока и повышение сосудистого тонуса, ухудшая кровоснабжение в мышцах и коже. Процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы затрагивает сердечную мышцу, крупные и мелкие сосуды (Цанкетти А., 1997; Маколкин В. И. и соавт., 2002; Luscher T. P. and al., 2000). Это согласуется с результатами собственных исследований, выявлено, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (САVI) исходно были выше у пациентов с МС, причем наличие СД 2-го типа еще более повышало эти показатели, что объясняется прямым и опосредованным влиянием гиперинсулинемии на сосудистую стенку (Asmar R., 2001; Чазова И. Е., 2004).

При анализе результатов исследования было отмечено, что у больных в группе А наблюдались статистически достоверное увеличение СРПВ на 8,1 % между плечом и правой голенью и на 9,7 % между плечом и левой голенью. Прогрессирование метаболических изменений в группе В сопровождалось достоверным увеличением показателей СРПВ пульсовой волны по артериям преимущественно эластического типа - на 9,6 % между плечом и правой голенью, на 11,2 % между плечом и левой голенью. В группе В достоверно увеличился показатель СРПВ по артериям мышечного типа – на 11,8 %. Таким образом, при МС, еще в отсутствие клинических проявлений диабетических ангиопатий, происходит прогрессирующее повышение сосудистого тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки. Увеличение физической активности оказывает положительное действие на все параметры метаболического синдрома. Эффект достигается как за счет увеличения расхода энергии и связанного с этим снижения веса, так и благодаря увеличению чувствительности к инсулину. Использование регулярных физических нагрузок в качестве дополнительной терапии в группе А1 сопровождалось положительной динамикой: было зафиксировано статистически достоверное уменьшение в среднем по группе СРПВ между левым плечом и лодыжкой на – 9,4 %, между правым плечом и лодыжкой на – 6,3 %, индекс САVI1 снизился на 10,34 %. Средний по группе А1 показатель биологического возраста достоверно снизился на 4,2 года. В группе

сравнения А2 значимая динамика изучаемых показателей отсутствовала. Использование регулярных физических нагрузок в качестве дополнительной терапии в группе В1 также сопровождалось положительными гемодинамическими изменениями: было зафиксировано статистически достоверное уменьшение в среднем по группе СРПВ между правым плечом и лодыжкой на – 4,8 %, между левым плечом и лодыжкой на – 4,6 %, снижение индекса САVI1 на 5,4 %. В группе В1 было отмечено снижение показателя среднего биологического возраста на 4 года, что является благоприятным признаком. В группе сравнения В2 значимая динамика изучаемых показателей отсутствовала. Таким образом, изучение параметров периферической гемодинамики на фоне регулярных дозированных физических упражнений показало их позитивное влияние на сосуды, приведшее к регрессу сосудистого ремоделирования и уменьшению биологического возраста пациентов. Эти данные коррелируют с результатами исследования по изучению индекса САVI у пациентов, страдающих ожирением и МС (Sato N. and al., 2008).

В течение 18 месяцев наблюдения спектр жалоб претерпел изменения во всех группах. Причем, если к 3 месяцу деформацию ногтевой пластинки в качестве симптома отмечало хотя и меньшее число пациентов, но достоверно не отличающееся от исходного показателя, то к 18 месяцу в группах А1, В1 и С количество пациентов с данной жалобой уменьшилось до 14,7 %, 19,2 % и 7,9 %, соответственно. В группах А2 и В2 динамика этого показателя также была положительной через 18 месяцев, но в меньшей степени.

Симптомы воспаления в виде болезненности, жжения, зуда в пораженной области значительно уменьшились уже сразу после 3 месяцев антимикотической терапии. На 18 месяце лишь в группах с метаболическими нарушениями остались единичные пациенты с подобными субъективными ощущениями, что согласуется с данными о высокой эффективности современных антимикотиков (Cathcart S. and al., 2009). Число пациентов с генерализованным зудом в группах с метаболическим синдромом после антимикотической терапии уменьшилось до 8,8 % и 13,5 % в группах А1 и А2; до 15,4 % и 16 % в группах В1 и В2. В группах А1 и В1, проводивших умеренные физические нагрузки, динамика была более заметна и через 3 месяца антимикотической терапии, и через 18 месяцев от начала лечения.

Боли в суставах стоп достоверно чаще беспокоили пациентов групп А1; А2; В1 и В2 по сравнению с контрольной группой на всем протяжении исследования. После 18 месяцев наблюдения динамика внутри группы была достоверно

положительной во всех группах, кроме В2, однако по окончании исследования у 11,8 % и 16,2 % в группах А1 и А2 и у 19,2% в группах В1 сохранялся болевой синдром в суставах стоп. В группе В2 положительная динамика отсутствовала – на всем протяжении жалобы на боль в суставах стоп предъявляли 36 %. Известно, что гиперурикемия является достаточно сложно компенсируемым состоянием и стабильно сохраняется без этиотропного лечения, поэтому боли в суставах могут отражать как начальные подагрические изменения, так и органические трансформации стопы на фоне избыточной массы тела.

После 3 месяцев наблюдения динамика индекса КИОТОС была достоверно положительной во всех группах ($p < 0,05$). В группах А1 и А2, В1 и В2 сразу после окончания антимикотической терапии не было выявлено достоверной разницы в результатах.

Через 18 месяцев после включение в исследование положительная динамика индекса в группе А1 составила 84,9 %, в группе А2 – 59,1 %, в группе В1 – 70,4 %, В2 – 53,2 %, в группе С – 86,4 % (рисунок 4).

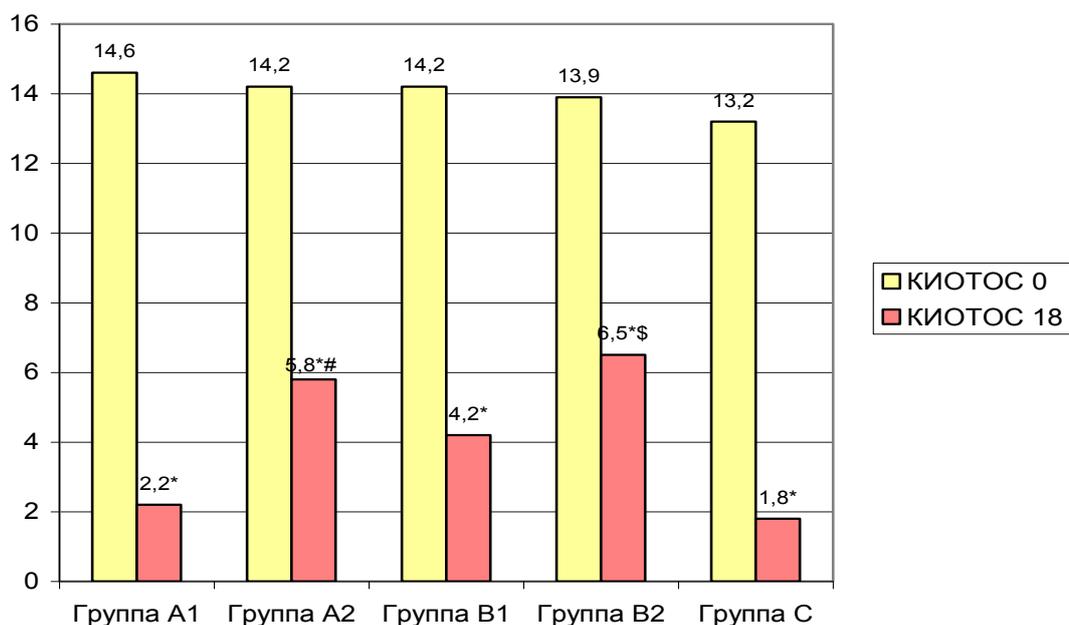


Рисунок 4. Динамика индекса КИОТОС, 18 месяц наблюдения, отн. ед.

Примечание: * – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от исходных значений; # – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А1, \$ – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы В1

Таким образом, регулярное выполнение динамических физических нагрузок умеренной интенсивности положительно повлияло на скорость отрастания здоровых ногтевых пластинок.

Во всех группах частота микологического излечения была выше показателей клинического излечения на 5,6 % – 11,2 % (рисунок 5). Частота микологического и клинического излечения была наибольшей в группе С и А1. В подгруппах, где пациенты регулярно выполняли умеренные физические нагрузки, частота излечения, как клинического, так и микологического, была выше. Частота клинического излечения в группе А1 была достоверно выше на 6,7 %, чем в группе А2. Аналогичный показатель среди групп с развернутым МС был на 12,9 % выше в группе, использовавшей регулярные физические нагрузки в качестве немедикаментозной терапии.

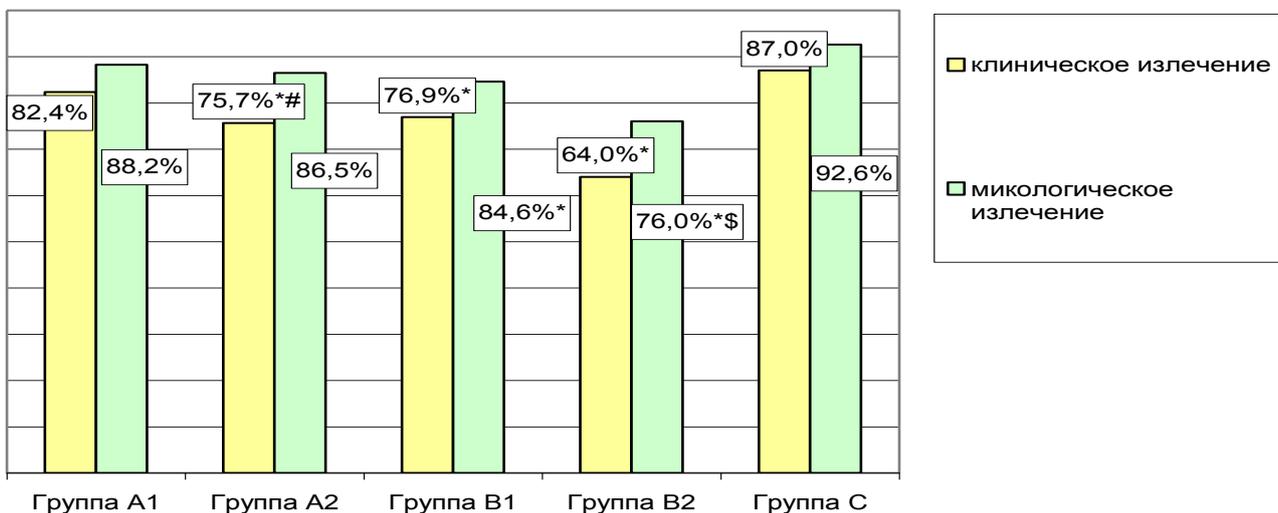


Рисунок 5. Частота клинического и микологического излечения в группах к 18 месяцу исследования, %

Примечание: * обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных значений группы С; # обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы А1, \$ – обозначены величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений группы В1

Таким образом, регулярное использование умеренных физических нагрузок у пациентов, страдающих онихомикозом стоп на фоне метаболического синдрома, улучшило показатели периферической гемодинамики и позволило повысить показатели эффективности антимикотической системной терапии до уровня контрольной группы.

ВЫВОДЫ

1. Микозы и онихомикозы стоп на фоне метаболического синдрома без сахарного диабета 2-го в 9 раз чаще характеризуются непрерывным характером обострений микоза стоп; частота онихомикозов, вызванного ассоциацией дерматофитов и недерматофитов увеличивается в 2,14 раз, до 19,7 % возрастает количество пациентов с *Tr. rubrum* в ассоциации с *Tr. interdigitale*; клинические признаки поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек имеются у 31% пациентов; в 2,9 и 4,2 раза увеличивается количество пациентов с отрубевидным лишаем и эритразмой; изменяется характер жалоб – в 8,1 и 4,8 раза чаще беспокоит чувство генерализованного зуда и боли в суставах нижних конечностей.

2. Присутствие в клинике метаболического синдрома верифицированных нарушений углеводного обмена на 12,1 % увеличивает количество пациентов с непрерывным характером обострений; на 20 % чаще наблюдаются острые явления воспаления и в 3 раза дисгидротическая форма микоза стоп. Возрастает доля проксимальной подногтевой формы до 25,5 %; число пациентов с онихомикозом, вызванным ассоциацией возбудителей, в 1,7 раз превышает изолированный дерматофитийный онихомикоз. Возрастает в 1,8 и 1,5 раза частота сопутствующего поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек и эритразмы. По сравнению с контролем в 1,9, 7,5 и 14,4 раз увеличивается количество пациентов с жалобами на болезненность и зуд в пораженной области, боли в суставах нижних конечностей и генерализованный зуд.

3. У больных в группе с метаболическим синдромом без сахарного диабета 2-го типа наблюдается статистически достоверное увеличение скорости распространения пульсовой волны по магистральным артериям. Прогрессирование метаболических изменений сопровождается достоверным увеличением показателей скорости показателей пульсовой волны по артериям преимущественно эластического типа. Показатель биологического возраста в начале исследования в группах с метаболическим синдромом достоверно отличается от среднего по группе паспортного возраста.

4. Регулярное выполнение физических нагрузок умеренной интенсивности сопровождается положительными гемодинамическими изменениями, более выраженными в группе с метаболическим синдромом без сахарного диабета, положительно влияет на интенсивность роста здоровых ногтевых пластинок, динамику жалоб пациентов на фоне системной антимикотической терапии,

улучшая показатели клинической и микологической эффективности системной терапии итраконазолом до результатов контрольной группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных микозами стоп и онихомикозами на фоне абдоминального ожирения (окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см), артериальной гипертензии (артериальное давление более 135 и более 85 мм рт ст или прием антигипертензивных препаратов), дислипидемий (уровень триглицеридов больше 1,7 ммоль/л; холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин меньше 1,0 ммоль/л), у женщин меньше 1,3 ммоль/л) рекомендовано включать в схемы обследования методы лабораторной диагностики метаболического синдрома.

2. При отсутствии противопоказаний со стороны терапевта и кардиолога рекомендовано включение регулярных умеренных физических нагрузок (4 – 5 занятий в неделю по 30 – 45 мин) в комплекс системной антимикотической итраконазолом терапии у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, что позволит повысить улучшить показатели периферической гемодинамики и повысить частоту клинического и микологического излечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Энхтур, Я. Видовой состав и клиника микозов в Монголии (1996 – 2006 гг) / Я. Энхтур, С. Лхундэв, Ш. Намжилмаа // Актуальные вопросы медицины в Монголии: материалы международной научно-практической конференции Монгольской Академии Медицинских Наук. – Улан-Батор, 2005. – С. 26 – 29.

2. Энхтур, Я. Клиника и диагностика микозов Монголии / Я. Энхтур, Ц. Уранчимэг, Х. Ганбаатар // Научно-практической конференции преподавателей Монгольского государственного медицинского университета: тезисы докладов. – Улан-Батор, 2007. – С. 68 – 69.

3. Терапия микозов стоп на фоне метаболического синдрома / С. Г Лыкова, О. Б. Немчанинова, О. С. Петренко, Я. Энхтур // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. - № 3. – С. 25 – 28.

4. Лыкова, С.Г. Эпидемиология микозов стоп у пациентов с сахарным диабетом / С. Г Лыкова, О. С. Петренко, Я. Энхтур// Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2008. - № 9. – С. 43 – 44.

5. Лыкова, С.Г. Особенности клинического течения онихомикозов среди больных дерматологического центра Монголии / С. Г Лыкова, Я. Энхтур, Ц.

Уранчимэг // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2008. – № 9. – С. 44 – 45.

6. Динамика видового состава микозов в Монголии с 1964 по 2006 год / С. Г. Лыкова, Я. Энхтур, Ц. Уранчимэг, Ш. Намжилмаа // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2008. – № 9. – С. 45 – 46.

7. Энхтур, Я. Результаты видового Мониторинга возбудителей микозов в Монголии с 1964 по 2006 год / Я. Энхтур, Ц. Уранчимэг, Ш. Намжилмаа, С. Г. Лыкова // Успехи медицинской микологии: материалы VI всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2008. – С. 121.

8. Энхтур, Я. Микозы в Монголии / Я. Энхтур, С. Г. Лыкова, Х. Алтайсайхан // Современные методы диагностики и лечения в дерматологии: материалы международной научно-практической конференции. – Улан-Батор, 2008. – С. 39 – 42.

9. Лыкова, С.Г. Сахарный диабет и метаболический синдром – взгляд дерматолога / С. Г. Лыкова, О. С. Петренко, Я. Энхтур // Современные методы диагностики и лечения в дерматологии: материалы международной научно-практической конференции. – Улан-Батор, 2008. – С. 70 – 78.

10. Эпидемиология дерматофитов Монголии / Я. Энхтур, Ш. Намжилмаа, Ч. Отгонбаяр, Ц. Уранчимэг., Х. Алтайсайхан, С. Г. Лыкова // Mongolian Medical Sciences. – 2008. – № 1 (143). – P.56 - 59.

11. Lykova, S. G. Adherence of topical antifungal therapy after single visit to the dermatologist / S. G. Lykova, O. S. Petrenko, Y. Enkhtur // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, Volume 22, Supplement 2, October 2008 – abstract number 0556.

12. Лыкова, С. Г. Опыт включения регулярных умеренных физических нагрузок в комплекс системной антимикотической терапии у пациентов с метаболическим синдромом в Монголии / С. Г. Лыкова, Я. Энхтур // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2009. – № 10 (I). – С. 12 – 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МС	метаболический синдром

ОБ	объем бедер
ОМ	онихомикоз
ОТ	объем талии
САД	систолическое артериальное давление
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
ТГ	триглицериды
ХС	холестерин
САVI	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
САVII	показатель жесткости сосудов на участке от сердца до артерий голени