

ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОМИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Котрехова Л.П., Разнатовский К.И.

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., 2005

В мире страдает от сахарного диабета порядка 175 млн. людей; 1/3 из них имеют онихомикоз стоп. Мы изучали эффективность, безопасность и переносимость тербинафина при продолжительном лечении онихомикоза стоп инсулином и гипогликемическими лекарственными средствами у лиц с инсулин-зависимым сахарным диабетом. Специальный интерес проявлен к возможным взаимодействиям лекарств с оральными гипогликемическими веществами.

Ключевые слова: онихомикоз стоп, сахарный диабет, тербинафин

ETIOLOGY, CLINIC, TREATMENT OF DERMATOMYCOSES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Kotrekova L.P., Raznatovskij K.I.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Dermatovenereology Department of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Kotrekova L.P., Raznatovskij K.I., 2005

Diabetes mellitus affects an estimated 175 million people worldwide. Approximately one-third of patients with diabetes mellitus have feet onychomycosis. We have studied the efficacy, safety and tolerability of continuous terbinafine treatment of feet onychomycosis in subjects with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus treated with insulin or oral hypoglycemic agents. Special interest was focused on potential drug interactions with oral hypoglycemic substances.

Key words: diabetes mellitus, feet onychomycosis, terbinafine.

В результате многочисленных клинических исследований установлено, что 50% случаев изменений ногтевых пластинок связано с развитием микотической инфекции. Онихомикозы являются наиболее часто встречающимися заболеваниями ногтей. Эпидемиологическими исследованиями, проведенными в России и зарубежных странах, выявлена высокая заболеваемость онихомикозами, которая составила в общей популяции населения от 2 до 13% [1–3]. Установлено, что риск развития грибкового поражения ногтевых пластинок наиболее высок у больных старшей возрастной группы. Заболеваемость онихомикозами у лиц старше 70 лет может составлять более 50 % [2, 4, 5]. Ряд исследователей считают, что этому способствуют медленный рост ногтевых пластинок, нарушения периферического и магистрального кровообращения у лиц пожилого возраста [6]. Высокая заболеваемость онихомикозами имеет место также у больных с иммунодефицитными состояниями (в том числе у больных СПИД) и у больных сахарным диабетом [6–8].

По данным ВОЗ, в 1994 году было зарегистрировано 110 млн. больных сахарным диабетом (СД), в том числе 11 млн. больных инсулин-зависимым (ИЗСД) и 99 млн. больных инсулин-независимым сахарным диабетом (ИНЗСД). К 2010 году ожидается увеличение числа больных СД до 240 млн., соответственно, увеличится число больных ИЗСД до 24 млн., а больных ИНЗСД — до 216 млн. [9, 10]. Быстрый рост числа заболевших СД, развитие тяжелых осложнений данного заболевания, приводящих к инвалидности, ухудшение качества жизни таких больных привели к тому, что СД стали называть «проблемой XXI века».

Риск развития онихомикоза стоп у больных СД в 2,8 раза выше, чем в популяции людей с нормальной толерантностью к глюкозе. По данным некоторых авторов, одна треть из числа больных СД страдает онихомикозом стоп [11]. Другими авторами показано, что микоз и онихомикоз стоп могут способствовать возникновению серьезных осложнений СД и приводить к развитию диабетической стопы [7, 8].

Изучению возбудителей онихомикозов было посвящено несколько исследований, проведенных в России и за рубежом [6, 12, 13]. Однако остается не до конца ясным, как часто имеет место изолированное, не связанное с дерматомицетами, поражение ногтевых пластинок и какова роль дрожжей и плесеней в развитии онихомикозов у больных СД.

Несмотря на то, что за последние десятилетие было проведено много клинических испытаний, посвященных изучению эффективности, безопасности и переносимости системных антифунгальных препаратов [14, 15], на сегодняшний день не существует четкого положения, касающегося выбора метода лечения, продолжительности системной антифунгальной терапии онихомикозов у больных СД. Уделяется недостаточное внимание профилактическим мероприятиям, средствам личной гигиены, способам ухода

за пораженными ногтями и методам наружной терапии у больных СД. Все проведенные клинические исследования нацелены на оценку эффективности, безопасности и переносимости системных антимикотиков [6, 13, 15].

Цель нашего исследования — изучение этиологии, основных звеньев патогенеза, клинического течения онихомикозов стоп у больных СД, а также разработка и оценка комплексной антифунгальной терапии онихомикозов у больных СД при назначении тербинафина (250 мг/сутки сроком на 12 недель), аппаратной обработке ногтевых пластинок, нанесении местных антифунгальных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 84 больных микозом, онихомикозом стоп (стоп и кистей) и сахарным диабетом в возрасте от 18 до 70 лет. У 27 пациентов (13 мужчин, 14 женщин) имел место ИЗСД, а у 57 (21 — мужчины, 36 — женщины) — ИНЗСД.

Диагноз микоза, онихомикоза стоп (стоп и кистей) был установлен на основании клиники и результатов микроскопического и культурального исследований кожных чешуек и ногтевых пластинок стоп.

Все больные прошли обследование у врача подиатра с целью выявления нейротрофических, микроциркуляторных нарушений в конечностях. Тяжесть нейротрофических нарушений определяли по шкале Young. Для этого оценивали порог вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности. Нарушения микроциркуляции в нижних конечностях исследовали при помощи прибора «Минимакс Доплер К». Также всем больным было проведено доплерографическое ультразвуковое исследование магистрального кровообращения нижних конечностей на артериях *dorsalis pedis* и *tibialis posterior*.

Одной из задач нашего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости тербинафина в терапии онихомикозов стоп у больных сахарным диабетом. Критериями включения больных в исследование являлись — возраст от 18 до 70 лет, наличие сахарного диабета длительностью не менее 1 года, наличие онихомикоза стоп, вызванного дерматомицетами и подтвержденного микроскопическим и/или культуральным методами исследования. Критерии исключения — беременность; прием системных антифунгальных препаратов не позднее 6 месяцев до начала лечения тербинафином; онихомикоз стоп, вызванный плесневыми микромицетами или *Candida* spp.; хронические вирусные гепатиты; нарушение функции печени и почек.

Тербинафин (Ламизил®) в дозе 250 мг в сутки сроком на 12 недель принимали больные, у которых грибковое поражение ногтевых пластинок и кожи стоп было вызвано дерматомицетами или дерматомицетами в сочетании с дрожжеподобными или плесневыми грибами. Всем больным была проведена

аппаратная обработка ногтевых пластинок и назначен лак с аморолфином (1 раз в 7 дней).

В конце четвертой, восьмой и двенадцатой недель от начала приема тербинафина (Ламизила®) было проведено биохимическое исследование крови. Определяли содержание АСаТ, АЛаТ и сахара в венозной крови.

Оценку эффективности терапии проводили в конце шестого и двенадцатого месяцев от начала приема тербинафина (Ламизила®) на основании результатов микроскопического и культурального исследования кожных чешуек и ногтевых пластинок стоп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате обработки данных анамнеза заболевания было установлено, что средняя продолжительность заболеваемости онихомикозом у больных ИЗСД составила $8,2 \pm 3,3$ года, а у больных ИНЗСД — $15,3 \pm 6,7$ года. У 78% (21) больных ИЗСД начало сахарного диабета предшествовало развитию онихомикоза и микоза. Появление первых признаков микотического поражения кожи и ногтей больные ИЗСД отмечали через $3,2 \pm 0,3$ года от дебюта СД. В группе больных ИНЗСД микоз и онихомикоз стоп у 54% (31) больных имел место до диагностирования СД.

У всех 84 больных (как у 27 больных ИЗСД, так и у 57 больных ИНЗСД) наблюдали грибковое поражение кожи и ногтевых пластинок стоп. Поражение ногтевых пластинок кистей и стоп в сочетании с поражением кожи кистей и стоп отмечали у 5 (18%) больных ИЗСД и у 7 (12%) больных ИНЗСД. Распространенное поражение кожи туловища, крупных складок кожи в сочетании с онихомикозом стоп и кистей было выявлено у 2 (7%) больных ИЗСД и у 5 (9%) больных ИНЗСД. При всех вариантах онихомикоза было поражено от 3 до 20 ногтевых пластинок.

По данным проведенного лабораторного исследования установлено, что основными возбудителями микозов кожи у больных СД явились дерматомицеты — 59% случаев, в 21% — дерматомицеты сочетались с *Candida* spp., а в 9% — с плесневыми грибами. *Candida* spp. были причиной развития микозов в 11% случаев. Среди дерматомицетов доминировал *Trichophyton rubrum*. Его выделяли в 71% случаев, *T. mentagrophytes* — в 19%, *Epidermophyton floccosum* — в 10%. Ни одного случая изолированного поражения ногтевых пластинок плесневыми грибами установлено не было.

Нейротрофические нарушения разной степени тяжести выявили у 55% (15) больных ИЗСД и у 40% (23) больных ИНЗСД. Микроциркуляторные нарушения в дистальных отделах нижних конечностей наблюдали у 59% (16) больных ИЗСД и у 51% (29) больных ИНЗСД. Нарушения магистрального кровообращения в конечностях были установлены у 7% (2) больных ИЗСД и у 33% (19) больных ИНЗСД. У всех больных с выявленными микроциркуляторными и нейротрофическими нарушениями отмечен

медленный рост ногтевых пластинок. Отрастание ногтевых пластинок у больных СД, в среднем, составило $4,51 \pm 0,94$ мм за 6 месяцев ($1,48 \pm 0,02$) и было минимальным у больных, у которых имело место сочетание нейротрофических расстройств и нарушения микроциркуляции.

Лечение тербинафином (Ламизилом®) в дозе 250 мг/сут продолжительностью 12 недель получили 75 больных СД. К концу 12 недели от начала лечения клиническое выздоровление наблюдали у 34% больных, микологическое — у 56%, полное — у 52%. К концу 24 недели от начала лечения клиническое выздоровление имело место у 69% больных, микологическое — у 81%, полное — у 72% больных. К концу 48 недели клиническое выздоровление наблюдали у 75% больных, микологическое — у 79%, полное — у 72%. Медленным ростом ногтевых пластинок, на наш взгляд, можно объяснить причину отставания регресса клинических проявлений онихомикоза от результатов микологического выздоровления.

В течение всего периода приема тербинафина все больные отмечали хорошую переносимость препарата, только у 1 больного к концу 12 недели от начала приема появилось изменение вкусовой чувствительности. Других нежелательных явлений не отмечено. Изучение концентрации сахара в крови у больных, принимающих пероральные противодиабетические препараты, для нас представляло особый интерес,

так как при приеме некоторых системных антимикотиков (производных азолов) и противодиабетических препаратов существует риск развития гипогликемии. В литературе не описано ни одного случая развития гипогликемии у больных, принимавших тербинафин и производные сульфаниламочевин. И в нашем исследовании ни у одного из 75 больных СД, в том числе и у 52 больных ИНЗСД, принимавших противодиабетические препараты — производные сульфаниламочевин, в период приема тербинафина (Ламизила®) развития гипогликемии не отмечали. Колебания концентрации сахара в крови составили от 4,8 ммоль/л до 9,6 ммоль/л.

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом основными возбудителями микозов и онихомикозов стоп (стоп и кистей) являются дерматомицеты.
2. Сочетание нейротрофических и микроциркуляторных нарушений у больных сахарным диабетом способствует медленному отрастанию ногтевых пластинок, что является причиной медленной регрессии клинических проявлений онихомикозов.
3. Тербинафин (Ламизил®) в терапии онихомикозов у больных сахарным диабетом является высоко эффективным, безопасным и хорошо переносимым антифунгальным препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнишева В.Г. Микозы кожи и подкожной клетчатки, патогенез клиника, лечение: Авторефер. дисс. д-ра мед. наук. — С.Пб., 1998. — 34 с.
2. Levy A. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations// J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 1997. — Vol. 87. — P. 546-550.
3. Herikilä H., Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland// B. J. Dermatol.-1995. — Vol. 133.- P. 699-703.
4. Руковишников В.М. Микозы стоп.// М., 1999.- 317 с.
5. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.- 126 с.
6. Cribier B.J., Bakshi R. Terbinafin in treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections //B. J. Dermatol.- 2004.-Vol. 150.- P. 414-420.
7. Yosipovitch G., Hodak E., Vardy P. et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications// Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 506 — 509.
8. Rich P. Special patient population: onychomycosis in the diabetic patient// J. Am. Acad. Dermatol. — 1996. — Vol. 35. — S.10-12.
9. World Health Organization. The World Health Report 1997. Conquering Suffering, Enriching Humanity// Geneva: World Health Organization. — 1997. — P. 47-50.
10. Dobson R. Number of UK diabetic patients set to double by 2010// Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P.1029.
11. Gupta A. K., Konnikov N., Mac Donald P. et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey// Br. J. Dermatol. — 1998.- Vol. 139. — P. 546 — 550.
12. Беличков А.Н., Леценко В.М., Леценко Г.М. Лечение тербинафином (ламизилом) онихомикозов у больных сахарным диабетом// Вестн. дерматол. — 2001. — №.2. — С.69-71.
13. Evans E., Sigurgeirsson B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis// Br. Med.J.-1999.- Vol. 318. — P. 1031-1035.
14. Руковишников В.М. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика микозов стоп// Materia medica. Ежеквартальный бюллетень для врачей и фармацевтов. Российская медицинская ассоциация. — М.: ФАРГУС ПРИНТ, 1997.- Т. 2, №14.- С. 11-40.
15. Farkas B., Paul C. et al. Terbinafine (Lamisil®) treatment of toenail onychomycosis in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter trial// Br. J. Dermatol. — 2002.- Vol. 146. — P. 254 — 260.

Поступила в редакцию журнала 21.09.05

рецензент: В. Б. Антонов