

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА, СТРАДАЮЩИХ ОНИХОМИКОЗАМИ СТОП

Белова С.Г.

НИИ Медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава, Санкт-Петербург, Россия
© Белова С.Г., 2005

Была исследована микроциркуляция в задних ногтевых валиках стоп у 31 больного сахарным диабетом второго типа (СД 2 типа), страдающих онихомикозом стоп (27 женщин, 4 мужчин в возрасте 45-76 лет). Контрольную группу составили 16 обследованных лиц в возрасте 45-71 год. Оценку гемодинамики проводили с использованием ультразвукового компьютеризированного прибора «Минимакс-Доплер-К». Для прозвучивания *a.dorsalis pedis* и *a.tibialis posterior* использовался датчик 10 МГц. Микроциркуляцию исследовали с помощью датчика (25 МГц) в области ногтевых валиков I пальцев стоп. Анализ проводили при температуре воздуха 24 °C в положении пациента лежа на спине. В зависимости от длительности СД 2 типа больные были разделены на три группы: I – с длительностью диабета 5 лет и менее, II – 6 – 10 лет, III – более 10 лет. Усиление тканевой перфузии в ногтевых валиках стоп было выявлено во всех группах больных диабетом, причем максимальные значения отмечены при длительности диабета более 10 лет, что связано с прогрессированием диабетической микроангиопатии, облитерацией части нутритивных капилляров и сопровождалось капилляротрофической недостаточностью и тканевой гипоксией. Таким образом, тяжесть поражений капилляров нарастает с увеличением длительности СД 2 типа. Системное энтомопротонное лечение онихомикоза у больных СД 2 типа должно сочетаться с патогенетической сосудистой терапией, интенсивность которой определяется длительностью течения диабета.

Ключевые слова: микроциркуляция, онихомикоз, сахарный диабет второго типа

EXTREMITIES MICRO-CIRCULATION IN INSULIN-INDEPENDENT DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH FEET ONYCHOMYCOSES

Belova S.G.

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

The posterior nail fold microcirculation of all the toenails in 31 patients with insulin-independent diabetes mellitus and onychomycoses (27 females, 4 males, with a range of 45-76 years) was examined. Control group consisted of 16 healthy people (a range of 45-71 years). Apparatus «Minimax-Doppler-K» with 25 Hertz sensor was used to investigate the posterior nail fold microcirculation, the blood velocity in arteria dorsalis pedis and arteries tibialis posterior was determined with 10 Hertz sensor; with patients being kept in supine position at the air temperature of 24°C. The diabetic patients were divided into three groups according to the duration of diabetes: the first group - less 5 years, the second one - from 5 to 10 years, the third one - more 10 years.

The decrease in the blood velocity in all groups of diabetic patients compared with the control group with the blood velocity in group 3 was highest due to the increasing of diabetic microangiopathy and obliterating of some part of nutritive capillary accompanying with tissue hypoxia.

Thus, severity of angiopathy increased together with the duration of diabetes. Antifungal therapy must be added to vascular medicine. Vascular therapy must be more intensive if diabetic microangiopathy is revealed.

Key words: insulin-independent diabetes mellitus, microcirculation, onychomycoses

В мире около 1/3 населения страдают микозами различной этиологии и локализации [1]. Онихомикозами стоп болеют от 2 до 26% жителей планеты [1-3]. Факторами, способствующими заболеванию микозом, являются прием сульфаниламидных препаратов, антибиотиков, синтетических аналогов кортикоидов, цитостатических средств, интеркурентные заболевания, злокачественные опухоли, аутоиммунные болезни, иммунодефицитные состояния, гиповитаминозы, эндокринопатии, в том числе сахарный диабет (СД) [1, 4]. СД является хроническим заболеванием, обусловленным как наследственными факторами, так и условиями окружающей среды. Заболевание поражает все социальные и возрастные группы, и частота его постоянно растет. Распространенность СД в различных странах колеблется от 1,5 до 6%. По прогнозам ВОЗ, общая численность больных СД в мире, составлявшая в 1996 году 120 миллионов человек, возрастет к 2025 году до 250 миллионов человек из-за увеличения продолжительности жизни, ожирения, малоподвижного образа жизни и изменения режима питания [5]. В России за последние 15 лет число больных СД удвоилось, достигнув в отдельных районах 2-4% от всего населения, а среди лиц старше 70 лет, проживающих в крупных городах, превысило 10% [6].

Поражение ногтевых пластинок стоп – это наиболее распространенная клиническая форма дерматомикозов у больных СД [7, 8], на фоне СД онихомикозы стоп выявляют в 1,48 раза чаще, чем в основной популяции [2]. К развитию онихомикозов у больных СД предрасполагают длительная и стойкая декомпенсацию основного заболевания, вторичный иммунодефицит, метаболические нарушения, диабетическая полинейропатия и ангиопатия нижних конечностей, приводящие к нарушению трофики и дистрофии тканей нижних конечностей [2, 7, 9, 10, 11]. Микозы стоп были выявлены у 36% больных

диабетической ангиопатией нижних конечностей, в то время как на фоне других хронических облитерирующих заболеваний артерий — только в 10,4% [12]. Не представляя серьезной угрозы для основной популяции, микотическая инфекция стоп при СД может приводить к тяжелым последствиям [2, 3, 5, 9]. Больные СД с нарушенной гемодинамикой нижних конечностей составляют особую группу риска развития осложнений микозов и онихомикозов стоп. Минимальные повреждения кожи на фоне диабетической нейропатии часто остаются незамеченными и служат входными воротами для вторичной бактериальной инфекции, что приводит к развитию синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей [9–11].

Таким образом, целью нашего исследования было изучение состояния гемодинамики в стопах у больных СД 2 типа и онихомикозом стоп для разработки комплексной терапии онихомикоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был обследован 31 больной СД 2 типа, страдающий онихомикозом стоп, в возрасте от 45 до 76 лет, женщин — 27, мужчин — 4. Всем больным проводили клиническое, биохимическое и микологическое обследование. Микологическое исследование включало микроскопию и посев на дерматомицеты ногтевых и кожных чешуек стоп. Контрольная группа состояла из 16 лиц обоих полов в возрасте от 45 до 71 года, не имеющих эндокринологической патологии, хронических заболеваний в состоянии обострения или декомпенсации.

Для оценки гемодинамики в стопах использовали транскутанную ультразвуковую допплерографию (УЗД). УЗД проводили неинвазивным способом на ультразвуковом компьютеризированном приборе «Минимакс-Допплер-К» (фирма «СП Минимакс», Санкт-Петербург) для исследования кровотока в крупных кровеносных сосудах и в микрососудах (диаметром менее 1 мм). Метод УЗД основан на эффекте измерения частоты отраженного сигнала движущегося объекта на величину, пропорциональную скорость движения. Отраженный сигнал свидетельствует о наличие кровотока в зоне ультразвуковой локации. Для прозвучивания магистральных сосудов обеих стоп a.dorsalis pedis и a.tibialis posterior использовали датчик 10 МГц. Микроциркуляцию исследовали, используя датчик 25 МГц в области ногтевых валиков I пальцев стоп. При этом фиксировали интегральную гемодинамику данного среза ткани [13, 14]. Обследование проводили утром, через 1 час после еды, в положении больного лежа на спине, при температуре воздуха 22–24 °С. У всех обследованных оценивали плече-лодыжечный индекс (ПЛИ).

Анализ проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows версия 5.5, при этом определяли основные статистические характеристики: среднее, ошибка среднего. В связи с тем, что неко-

торые показатели не отвечали нормальному закону распределения, проверку гипотез о равенстве двух средних производили с помощью критерия U, тест Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ногтевые пластинки I пальцев обеих стоп были поражены у всех обследованных. В зависимости от типа поражения ногтевой пластинки I пальца стоп, гипертрофический тип поражения наблюдали в 44 (0,71), атрофический — в 14 (0,23), нормотрофический — в 4 (0,06) случаях. У всех обследованных больных онихомикоз сочетался с микозом стоп, протекающим по сквамозно-гипертрофическому типу. Кожа стоп была застойно-гиперемичная, с муковидным шелушением, гиперкератозом, больше выраженным в области пяток. При микроскопии ногтевых пластинок стоп мицелий дерматомицета выявлен у 27 (0,87) обследованных. Культуру дерматомицета удалось получить в 21 случае (0,68). Рост *Trichophyton rubrum* имел место в 19 случаях, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* — в двух.

Достоверных различий в показателях магистрального кровотока и интегральной перфузии в тканях ногтевых валиков I пальцев стоп на правой и левой нижних конечностях у обследованных как основной, так и контрольной группы выявлено не было — показатели гемодинамики на правой и левой нижней конечности не различались. Так как обследованные группы по возрасту значимо не отличались, влияние возраста на показатели кровотока не учитывали.

В группе больных СД 2 типа имелись только начальные проявления облитерирующего атеросклероза нижних конечностей. Несмотря на то, что у некоторых пациентов старше 60 лет высушивали «дующий» систолический шум на бедренных артериях, у всех больных отсутствовал синдром перемежающейся хромоты, стопы были теплые, кожные покровы тыльной поверхности стопы обычной окраски, пульсация на a.dorsalis pedis и a.tibialis posterior сохранена. ПЛИ был 1,0 – 1,4 и не отличался от нормальных показателей у обследованных лиц контрольной группы. В таблице 1 представлены показатели гемодинамики в основной и контрольной группах. Из данных, представленных в таблице, видно, что линейный и объемный кровотоки на магистральных артериях стоп в группе больных СД 2 типа, страдающих микозами стоп, не отличались от тактовых в контрольной группе ($p > 0,05$). Показатели тканевой перфузии в области задних ногтевых валиков I пальцев обеих стоп у больных СД 2 типа были достоверно выше по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 1.
Гемодинамика в a.dorsalis pedis и a.tibialis posterior и в области задних ногтевых валиков первых пальцев стоп у больных СД 2 типа и обследованных контрольной группы

	контрольная группа	СД 2 типа с микозом стоп
п	62	32
ПЛИ	1,07 ± 0,02	1,07 ± 0,01
	a.dorsalis pedis	
Vas	13,68 ± 0,89	15,37 ± 1,00
Vam	3,18 ± 0,23	3,03 ± 0,23
Qas	0,65 ± 0,14	0,54 ± 0,08
Qam	0,16 ± 0,04	0,12 ± 0,02
	a.tibialis posterior	
Vas	14,44 ± 0,99	14,55 ± 0,75
Vam	3,89 ± 0,40	3,32 ± 0,26
Qas	0,45 ± 0,03	0,46 ± 0,02
Qam	0,14 ± 0,04	0,12 ± 0,02
	микроциркуляция в области заднего валика I пальца стоп,	
Qam I палец	0,000 784 ± 0,000 084	0,004 637 ± 0,000 321*

*различие достоверное ($p < 0,001$)

п - количество обследованных конечностей

Vas - линейная максимальная скорость, см/с

Vam - линейная средняя скорость, см/с

Qas - объемная максимальная скорость, мл/с

Qam - объемная средняя систолическая скорость, мл/с

Вторым этапом исследования было изучение показателей микрогемодинамики в тканях ногтевого валика I пальца стоп у больных СД 2, страдающих оникомикозом. Б.Б.Салтыков и В.С.Пауков (2002), в результате изучения биоптатов кожи у больных СД 2 типа, установили, что наличие и тяжесть поражений микроциркуляторного русла зависит от длительности диабета. При сроке заболевания до 5 лет диабетическую микроангиопатию (ДМАП) диагностировали у 69,8% обследованных, причем в большинстве случаев она имела начальный характер. При продолжительности СД 2 типа – 6-10 лет ДМАП определяли в 94,9% наблюдений и она, как правило, была незначительной (61,6%). Через 10 лет от начала заболевания у 98% больных развивались поражения мелких сосудов, у $\frac{1}{2}$ из них достигали умеренной или выраженной степени [6]. Эти данные послужили основой для разделения больных СД 2 типа на подгруппы.

В первую группу были включены 14 больных, страдающих СД 2 типа не более 5 лет, причем одиннадцать из них имели такие поздние осложнения диабета, как диабетическая полинейропатия и диабетическая нефропатия. Вторую группу составили 9 больных СД 2 типа с продолжительностью заболевания 6-10 лет, третью – 8 больных, страдающих диабетом более 10 лет. В таблице 2 представлена средняя объемная скорость крови в ногтевых валиках пальцев стоп в контрольной группе и трех группах больных СД 2 типа. Объемная скорость крови в задних ногтевых валиках пальцев стоп в трех группах больных СД 2 типа была достоверно выше, чем в контроль-

ной группе ($p < 0,001$). Эти показатели у больных СД 2 типа первой и второй группы практически не отличались ($p > 0,05$). Объемная скорость крови в ногтевых валиках стоп в третьей группе больных с длительностью диабета более 10 лет была достоверно выше, чем в первой и второй группах ($p < 0,001$).

Таблица 2.

Показатели средней объемной скорости кровотока в области задних ногтевых валиках I пальцев стоп

группа	п	Qam
контрольная группа	32	0,000 723 ± 0,000 038
I группа	28	0,004 768 ± 0,000 520*
II группа	18	0,003 889 ± 0,000 517*
III группа	16	0,006 475 ± 0,000 350***

* достоверно различие с контрольной группой ($p < 0,001$)

** достоверное различие с I и II группами больных СД 2 типа

п - количество обследованных конечностей

Qam - объемная средняя систолическая скорость, мл/с.

В результате проведенного обследования нам не удалось выявить значимых различий в показателях микроциркуляции крови в тканях ногтевых валиков стоп у обследованных больных в зависимости от длительности микоза или типа поражения ногтей.

На основании полученных данных мы применили следующие принципы в тактике лечения:

1) комплексная терапия — этиотропная, патогенетическая и симптоматическая;

2) дифференцированный подход к лечению, т.е. учитывали тяжесть и длительность СД 2 типа, степень нарушения микроциркуляции крови, сопутствующую патологию;

3) диспансерное наблюдение дерматолога и эндокринолога.

Этиотропную терапию проводили как системными антимикотиками (тербинафин, флюконазол), так и местными противогрибковыми кремами (микозорал, экзодерил, батрафен). Тербинафин назначали в дозе 250 мг/сутки на протяжении 12 недель, флюконазол – 150 мг/неделю, продолжительность курса 8-12 месяцев. Аппаратную подчистку ногтей стоп проводили один раз в месяц в условиях подиатрического кабинета Городского диабетологического центра № 4 специально обученным медицинским персоналом. С учетом сниженной чувствительности стоп и возможного развития синдрома диабетической стопы в результате использования кератолитиков, наружную антимикотическую терапию проводили только мягкими лекарственными формами, больные ежедневно сами осматривали стопы.

Этиотропное лечение проводили на фоне сосудистой терапии, интенсивность которой определяли по выраженности микроциркуляторных нарушений и длительности диабета. У больных, страдающих СД 2 типа более 10 лет, назначение ангиотропных препаратов на месяц предшествовало началу системной антифунгальной терапии. Больные получали тикид, пентоксифилин, трентал 400 (при отсутствии диабе-

тической ретинопатии), а также препараты, корригирующие метаболические нарушения и гипоксию в тканях (актовегин), антиоксиданты (аевит). При диабетической нейропатии применяли витамины группы В (милдгама, нейромультивит). Всех больных лечили направленно на компенсацию углеводного обмена.

Четырем обследованным пациентам, которым было абсолютно противопоказано применение системных антифунгальных препаратов, назначали только наружное лечение. Флуконазол получали 13 пациентов, ламизил – 14. Планируемый курс системной терапии не закончили пять человек (отказ от продолжения лечения, утяжеление течения СД 2 типа, развитие почечной недостаточности, не связанные с применением антимикотиков). Микологическую санацию ногтевых пластинок стоп удалось достичь у 16 (0,73) пациентов, получавших системные препараты в сочетании с патогенетической терапией. Микологическое излечение коррелировало с длительностью диабета.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из современных особенностей течения СД 2 типа является развитие комбинированных сосудистых осложнений – диабетической макро- и микроангиопатии. Первая характеризуется типичным атеросклерозом и артериосклерозом Менкеберга, который выявляют у больных диабетом уже в течение 40 лет. «Классический» атеросклероз с преимущественным поражением артерий нижних конечностей развивается, в среднем, на 10 лет раньше, по сравнению с аналогичной группой лиц без диабета [15]. Если диабетическая макроангиопатия встречается, как правило, у лиц пожилого возраста, то изменение сосудов микроциркуляторного русла имеют особенно важное значение в течение заболевания и наблюдаются у больных всех возрастов [6].

Нам не удалось выявить значимых различий в показателях регионарного кровотока крови в стопах у обследованных в основной и в контрольной группах, в то время как показатели тканевой перфузии в ногтевых валиках I пальцев стоп у больных СД 2 типа достоверно превышали эти значения в контрольной группе.

При исследовании влияния длительности СД 2 типа на показатели тканевой перфузии было выявлено, что средняя объемная скорость крови в задних ногтевых валиках I пальцев стоп у больных, страдающих микозами нижних конечностей, с продолжительностью СД 2 типа пять лет и менее (I группа) и 6–10 лет (II группа) практически не различались между собой, но достоверно превышали эти показатели у лиц без диабета ($p < 0,001$). Вероятно, данные изменения у больных диабетом обусловлены компенсаторным расширением сосудов микроциркуляторного русла и нарушением их проницаемости в ответ на метаболический дисбаланс, изменения эритроцитов

(изменение их формы, белково-липидного состава мембран, накопления гликозилированного гемоглобина, снижение их текучести) и тканевую гипоксию [16, 17]. При диабете увеличение кожной перфузии не равнозначно улучшению кровоснабжения вследствие структурных изменений стенок капилляров, характеризующихся явлениями плазматического пропитывания сосудистой стенки, пролиферацией эндотелицитов и перицитов, утолщением базальных мембран сосудов, гиалинозом артериол и капилляров собственно дермы, усиливающих гипоксию тканей [5, 6, 18]. Отсутствие различий в показателях микроциркуляции в I и II группах может быть связано с тем, что у большинства больных I группы, с продолжительностью диабета не более 5 лет, уже при выявлении СД 2 типа имелись его поздние осложнения (полинейропатия, нефропатия), которые обычно наблюдают при длительности диабета более 5 лет, то есть имела место поздняя диагностика диабета.

При длительном течении диабета в условиях продолжающего воздействия патогенных факторов – гипергликемии и метаболического дисбаланса, возникает гиалиноз микрососудов, который постепенно приобретает циркуляторный характер вплоть до полной их облитерации [6]. Число истинных капилляров в тканях уменьшается, в этих условиях открываются артериоло-венозные шунты, значительное количество артериальной крови по магистральным сосудам микроциркуляторного русла поступает в венозную систему, минуя нутритивные капилляры, способствуя усилению капилляротрофической недостаточности [5, 6, 17]. Увеличение показателей средней объемной скорости крови в тканях ногтевых валиков стоп, выявленное нами в III группе больных с продолжительностью СД 2 типа более 10 лет, по сравнению с I и II группами, вероятно, отражают эти изменения и обусловлены централизацией микрогемодинамики, развивающейся на фоне редукции капилляров нутритивных капилляров. Известно, что централизация микрогемодинамики сначала носит компенсаторный характер, так как способствует ускорению местного кровотока и разгрузке периферических капилляров. Со временем длительная тканевая гипоксия вызывает необратимые некротические и склеротические изменения. Наличие депонирующих капилляров, артериоло-венулярных ведет к перегрузке микрососудов, дилатации их просвета, атонии, ДВС [5, 6, 16, 17].

ВЫВОДЫ

1. Онихомикоз стоп у больных СД2 развивается на фоне выраженных нарушений микроциркуляции крови, которая характеризуется усилением кожной перфузии на фоне капилляротрофической недостаточности.

2. Тяжесть нарушений микроциркуляции при СД2 и микозе стоп зависит от продолжительности СД 2 типа и максимально выражена при длительности заболевания более 10 лет.

3. Системное этиотропное лечение онихомикоза у больных СД 2 типа необходимо проводить на фоне патогенетической ангиотропной терапии, интенсивность и объем которой определяют инди-

видуально, в зависимости от длительности диабета; при длительности диабета более 10 лет назначение сосудистых препаратов должно предшествовать назначению системных антимикотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. — Москва, «МСД», 1999. — 317 с.
2. Gupta K, Hutmke S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients//Eur. J. Dermatol. — 2000. — Vol. 10, №5. — P. 379-84.
3. Levy L.A. Epidemiology of onychomycosis in special-risk population//Am. Podiatr. Med. Assoc. — 1997. — Vol. 87, №12. — P. 546-50.
4. Разнотовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова А.П. Дерматомикозы. — СПб.: МАПО, 2003. — 158 с.
5. Международное соглашение по диабетической стопе. Сост. Международная группа по диабетической стопе. — М.: «Берег», 2000. — 96 с.
6. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроangiопатия. — М.: «Медицина», 2002. — 240 с.
7. Нерсесян С.А. Дерматофитии при эндокринной патологии: Автореф. дисс...док. мед. наук. — СПб., 1997. — 38 с.
8. Михеев Г.Н. Диабет и дерматозы//Основы дерматологии в вопросах и ответах. Ред. Самцов А. В. — СПб., 2000. — С. 186-92 (13).
9. Dogra S., Kumar B., Bhansoli A., Chacrabarty A. Epidemiology of onychomycosis patients with diabetes mellitus in India//Int. J. Dermatol., 2002. — Vol. 41, №10. — P. 647-51.
10. Rich P. Onychomycoses and tinea pedis in patients with diabetes//J. Am. Acad. Dermatol. — 2000. — Vol. 43. — P. 130-4 (10).
11. Rich P, Hare A. Onychomycosis in a special patient population: focus on the diabetic//Intern. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 38, Suppl.2. — P. 17-19.
12. Скрухина И.О., Будумян Т.М., Ермоляев В.Л. Микозы стоп у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями нижних конечностей//Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2001. — №3. — с. 38-42.
13. Козлов В.А., Артюшенко Н.К., Шалак О.В., Васильев А.В., Гирина М.Б. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. — СПб., 2000. — 30 с.
14. Гирина М.Б., Извекова А.В., Папп М.О. Перспективы изучения тканевого кровотока методом ультразвуковой высокочастотной доплерографии//Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике. — СПб., 2003. — с. 8-14.
15. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М. 1994. — 383 с.
16. Толстых П.И., Кривихин В.Т., Ауцевич Э.В. Лазерное излучение и антиоксиданты в лечении гнойнокротических процессов нижних конечностей у больных сахарным диабетом. — М., 1998, с.
17. Jorneskog G., Brismar K., Fagrell B. Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bed metabolic control//Diabetol. — 1998. — Vol. 41. — P. 410-415.
18. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Гаслтян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. — М., 1998. — 144 с.

Поступила в редакцию журнала 02.09.2005

Рецензент: Корнишева В.Г.

