

І.Є. Кізіна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Диференційований підхід до комплексного лікування оніхомікозів із урахуванням коморбідних мікроциркуляторних порушень

Мета роботи — розробити та оцінити ефективність удосконаленого методу лікування оніхомікозу шляхом диференційованого застосування хворими засобів для корекції різних гемодинамічних типів мікроциркуляторного русла, визначених за даними лазерної доплерівської флоуметрії.

Матеріали та методи. Комплексно обстежено 125 хворих (40 чоловіків, 85 жінок) на оніхомікоз віком від 18 до 74 років (у середньому $48,86$ року $\pm 13,92$ року). Середня тривалість захворювання становила ($2,97 \pm 5,17$) року (від 3 міс до 35 років). Пацієнтам порівняльної групи ($n = 49$) призначали місцевий та/або системний антимікотик, хворим основної групи ($n = 76$) додатково рекомендували засоби для корекції мікроциркуляторних порушень із урахуванням індивідуальних особливостей.

Результати та обговорення. На підставі результатів дослідження мікроциркуляції за методом лазерної доплерівської флоуметрії у $56,8\%$ хворих на оніхомікоз виявлено мікроциркуляторні розлади в шкірі уражених пальців, із них: за спастичним типом — у $44,8\%$, застійно-стазичним — у $9,6\%$ та гіперемічним — у $2,4\%$ пацієнтів. Середні строки антифунгальної терапії виявилися істотно вищими в групі порівняння пацієнтів із оніхомікозами — ($12,45 \pm 3,92$) і ($9,34 \pm 3,24$) тиж — у основній групі, де проводили диференційовану корекцію виявлених, за даними лазерної доплерівської флоуметрії, мікроциркуляторних порушень ($p < 0,001$). Переважна більшість хворих основної групи (65 , або $85,5\%$) мали мікологічну негативацію до 12-го тижня, що було на $40,6\%$ більше, ніж у хворих порівняльної групи, де на 12-му тижні лікування мікологічна негативація відбулася тільки в 22 ($44,9\%$) випадках (СШ $7,25$; 95% ДІ $3,095$ – $16,99$; $p < 0,001$). Терміни мікологічної елімінації збудника у хворих зі спастичними та застійно-стазичними порушеннями мікроциркуляції були вірогідно тривалішими порівняно з хворими без розладів: відповідно ($13,79 \pm 3,24$) та ($15,6 \pm 1,67$) тиж порівняно з ($10,19 \pm 3,89$) тиж у хворих із нормоциркуляторним типом гемодинаміки ($p = 0,002$ та $p < 0,001$). Сповільнене одужання прямо корелює із наявністю мікроциркуляторних розладів ($r = 0,504$; $p < 0,001$), а застійно-стазичний тип порушення мікроциркуляції найбільше подовжує терміни мікологічної негативації у хворих на оніхомікоз ($p < 0,001$).

Висновки. Гемодинамічні порушення мікроциркуляторного русла впливають на терміни негативації результатів мікологічного дослідження у хворих із оніхомікозом. Застосування диференційованого підходу до корекції коморбідних мікроциркуляторних порушень дає змогу прискорити елімінацію збудників оніхомікозу та скоротити тривалість застосування антимікотиків.

Ключові слова

Оніхомікоз, мікроциркуляція, лікування.

За останніх 15–20 років в Україні, як і в усьому світі, істотно підвищилася частота інфекційних захворювань, спричинених грибами. Статистичні дані ВООЗ доводять, що понад 20% населення Землі хворіють на мікози, а в деяких країнах Європи цей показник коливається від 20 до 70% [2, 4, 6].

На сьогодні в літературі висвітлено багато аспектів патогенезу оніхомікозу, є публікації даних дослідження захворюваності на мікози

стоп у пацієнтів із облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок, хворобою Рейно, хронічною венозною недостатністю [1, 5].

Гемодинамічні порушення мікроциркуляторного русла вірогідно впливають на терміни негативації результатів мікологічного дослідження у хворих на оніхомікоз стоп. Гриби у разі тривалого персистування зумовлюють порушення кровообігу в мікроциркуляторному руслі [3]. Водночас дані про вплив мікроциркуляторних пору-

шень на ефективність лікування грибкового ураження нігтів нечисленні. Не вивчено вплив розладів мікроциркуляції на швидкість мікологічної негативації та залежність ефективності терапії від стану останньої. Це питання важливе не тільки для уточнення патогенезу оніхомікозу у хворих з коморбідними мікроциркуляторними порушеннями, а й для обґрунтування та розробки комбінованої терапії в комплексі з вазоактивними засобами, венотоніками тощо.

Мета роботи — розробити та оцінити ефективність удосконаленого методу лікування оніхомікозу шляхом диференційованого застосування засобів для корекції різних гемодинамічних типів мікроциркуляторного русла, визначених за даними лазерної доплерівської флоуметрії.

Матеріали та методи

Обстежено й проліковано 125 хворих (85 жінок, 40 чоловіків) з грибковими ураженнями нігтів кистей та стоп, яких лікували від січня 2012 до липня 2014 року на базі Вінницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру відповідно до норм етичного протоколу й інформованої згоди пацієнтів. Критерієм введення у дослідження було одностороннє ураження нігтів оніхомікозом для проведення порівняльного дослідження стану мікроциркуляції на уражених і неуражених грибом пальцях. Вік хворих становив від 18 до 74 років, середній віковий інтервал — $(48,86 \pm 13,92)$ року. Середня тривалість захворювання — $(2,97 \pm 5,17)$ роки (від 3 міс до 35 років). У 54 (43,2 %) хворих був оніхомікоз кистей, у 51 (40,8 %) — стоп, у 20 (16 %) — стоп і кистей. У більшості (88,8 %) пацієнтів діагностовано дистально-латеральну форму оніхомікозу, у 9,6 % — білу поверхневу та у 1,6 % — проксимальну. Пошкодження нігтьової пластинки до 1/3 її довжини мали 20 (16 %) хворих, від 1/3 до 2/3 довжини — 58 (46,4 %), 2/3 довжини і більше — 47 (37,6 %) пацієнтів.

Усім хворим проведено клінічне обстеження (скарги, анамнез захворювання, об'єктивне дослідження шкіри та нігтів), діагноз оніхомікозу підтверджено мікологічним дослідженням уражених ділянок нігтів. Стан мікроциркуляції досліджували за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії в діагностичному центрі «Меділюкс» Вінниці. Використовували лазерний доплерівський флоуметр Periflux System 5000 («Perimed», Швеція). Вимірювання проводили на долонній та підшовній поверхнях дистальних фаланг пальців.

Рандомізовано сформовано дві клінічні групи пацієнтів. Рандомізацію проводили за допомогою генератора випадкових чисел. Під час

включення пацієнта в дослідження відкривали конверт з кодом, що визначав належність до певної групи. Порівняльну групу склали 49 хворих на оніхомікоз, які отримували стандартне лікування системними та/або місцевими антимікотичними засобами відповідно до «Протоколу надання медичної допомоги хворим на дерматофітії нігтів» (Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання»). Пацієнтам основної групи ($n = 76$) призначено комбіновану терапію, тобто аналогічні системні та/або місцеві протигрибкові препарати та засоби для корекції мікроциркуляторних порушень із урахуванням індивідуальних особливостей хворих.

Лікарський засіб для корекції мікроциркуляторних порушень призначали диференційовано з урахуванням виявленого за даними лазерної доплерівської флоуметрії гемодинамічного типу мікроциркуляції. Пацієнтам зі спастичним гемодинамічним типом мікроциркуляції призначали нафтидрофурилу гідрогеноксалату («Енелбін») по 100–200 мг/добу, із гіперемічним типом — «Детралекс» по 2 таблетки на добу (у два прийоми). У випадках діагностованого застійно-стазичного типу мікроциркуляції хворі отримували нафтидрофурилу гідрогеноксалату у комплексі з «Детралексом» у зазначених вище дозах. Три-вала корекційна програма 3 міс.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS20 (©SPSS Inc.). Кількісні параметри представлено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення).

Результати та обговорення

Результати оцінки у хворих на оніхомікоз мікроциркуляції за методом лазерної доплерівської флоуметрії показали суттєву різницю тканинного кровоплину у разі грибкового ураження нігтів. Початковий тканинний кровоплин ($36,43 \pm 27,56$) ПО був удвічі нижчим, ніж на аналогічних сегментах неуражених пальців другої кінцівки ($(78,56 \pm 57,15)$ ПО; $p = 0,023$).

На уражених грибом пальцях резерв капілярного кровоплину в 54 (43,2 %) випадках відповідав нормоциркуляторному гемодинамічному типу мікроциркуляторного русла (рис. 1), тоді як у 56 (44,8 %) хворих виявлено спастичний (рис. 2), у 3 (2,4 %) — гіперемічний (рис. 3) та у 12 (9,6 %) — застійно-стазичний (рис. 4) гемодинамічний тип мікроциркуляції. Водночас на здорових пальцях резерв капілярного кровотоку, що відповідав нормоциркуляторному гемодинамічному типу мікроциркуляторного русла, було виявлено у більшості випадків (104 хворі,

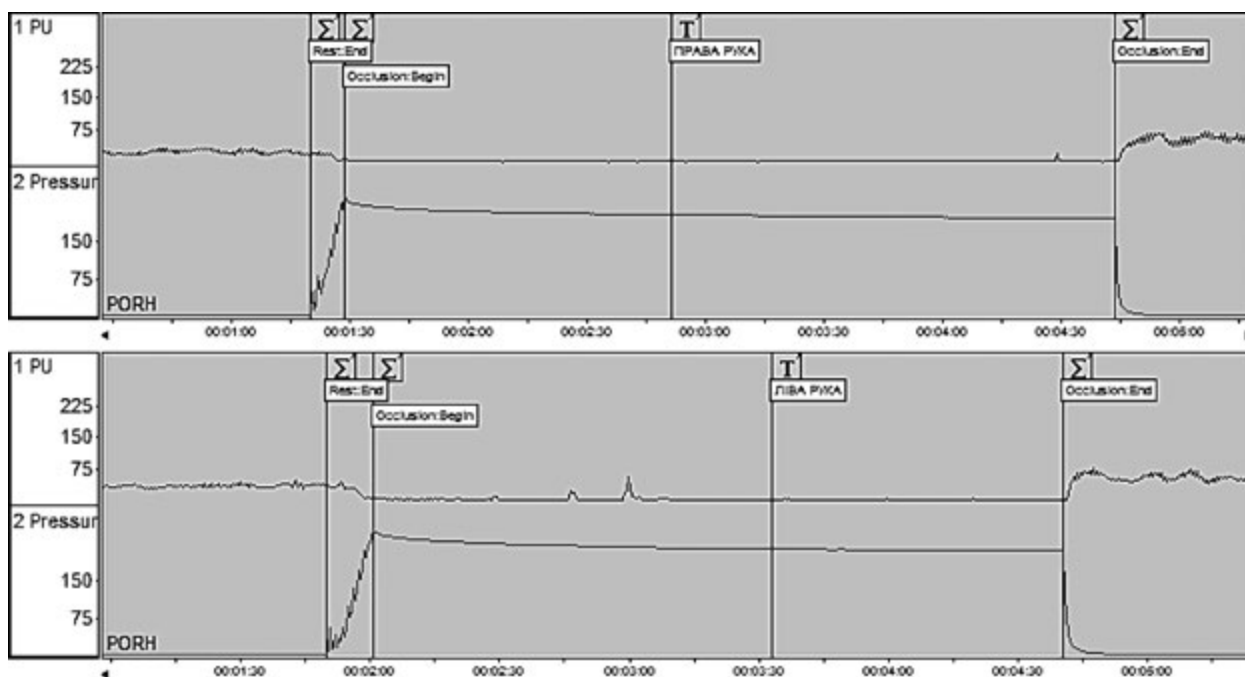


Рис. 1. Хворий П., 31 рік. Нормоциркуляторний гемодинамічний тип мікроциркуляторного русла

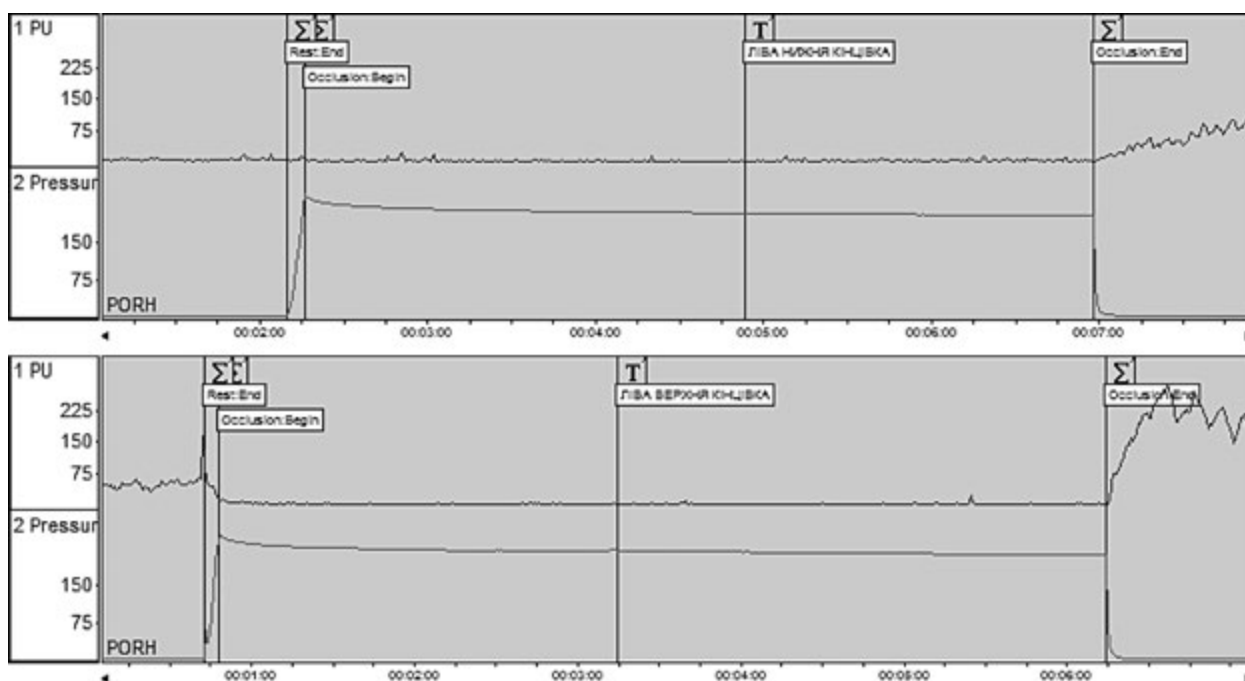


Рис. 2. Хвора В., 60 років. Спастичний гемодинамічний тип мікроциркуляторного русла

або 83,2 %). Спастичний тип, котрий спостерігається за зниження припливу крові в мікроциркуляторне русло та підвищення тону микросудин, діагностовано в 18 (14,4 %) випадках, а гіперемічний, пов'язаний із дилатацією микросудин припливу, – в 3 (2,4 %).

Таким чином у 56,8 % випадків тканинний кровоплин пальців з ураженими грибом нігтями

відрізняється від такого на аналогічних сегментах неуразжених пальців другої кінцівки.

Аналіз динаміки мікологічної негативації протягом лікування свідчить, що середні строки антифунгальної терапії виявилися істотно більшими у пацієнтів із оніхомікозами порівняльної групи – $(12,45 \pm 3,92)$ і $(9,34 \pm 3,24)$ тиж – в основній групі, де проводили диференційовану

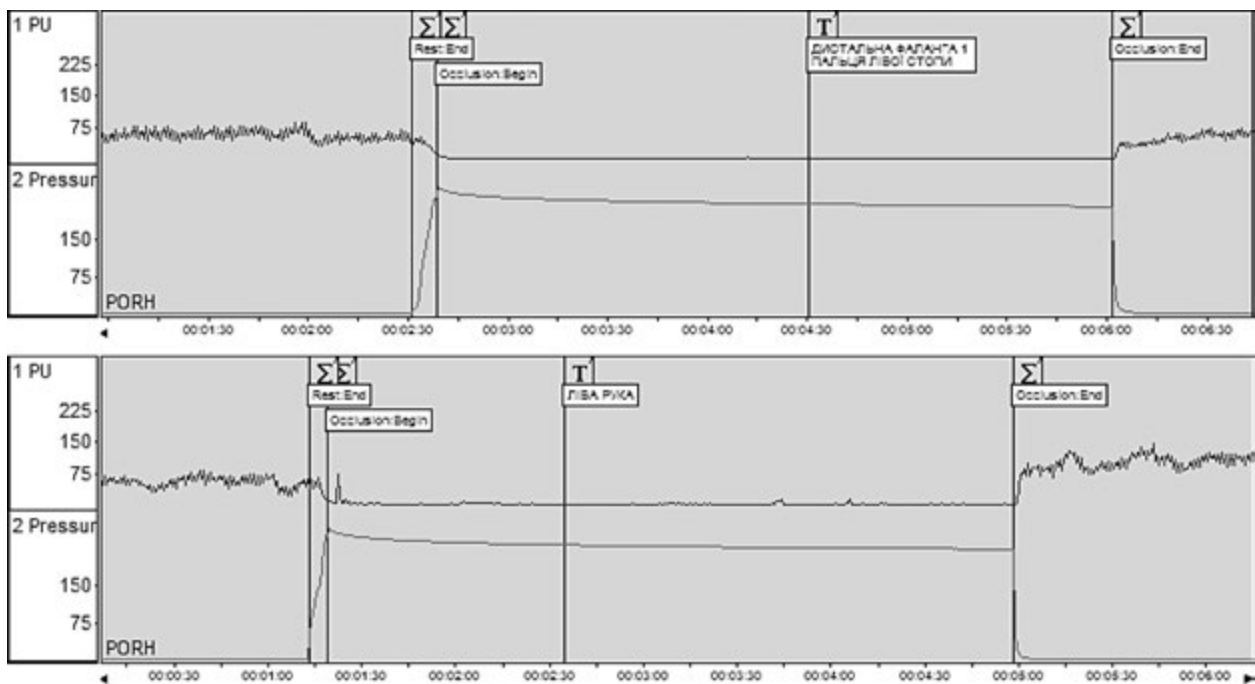


Рис. 3. Хворий Н., 45 років. Гіперемічний гемодинамічний тип мікроциркуляторного русла

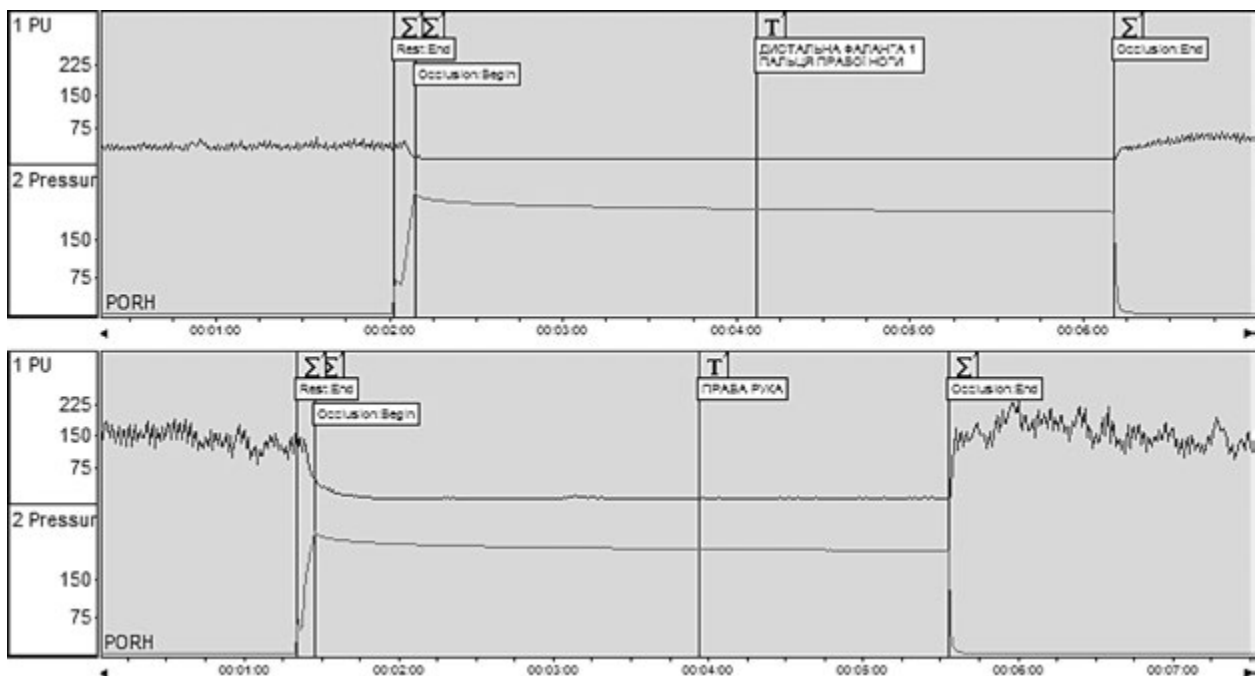


Рис. 4. Хвора П., 26 років. Застійно-стазичний гемодинамічний тип мікроциркуляторного русла

корекцію виявлених за даними лазерної доплерівської флоуметрії мікроциркуляторних порушень ($p < 0,001$). Цей показник набув вірогідної різниці за рахунок вірогідно швидшого мікологічного виліковування при оніхомікозі стоп, середні строки якого в основній групі становили ($11,9 \pm 2,1$) тиж. У порівняльній групі – ($14,5 \pm 2,1$) тиж ($p < 0,05$). Середні ж строки міко-

гічної негативації збудника у хворих на оніхомікоз кистей вірогідно не відрізнялися – ($6,34 \pm 0,91$) та ($6,77 \pm 1,01$) тиж відповідно ($p > 0,05$).

При цьому переважна кількість хворих основної групи (65, або 85,5 %) мали мікологічну негативацію до 12-го тижня, що було на 40,6 % більше, ніж у групі порівняння, де на 12-му тижні лікування мікологічна негативація відбу-

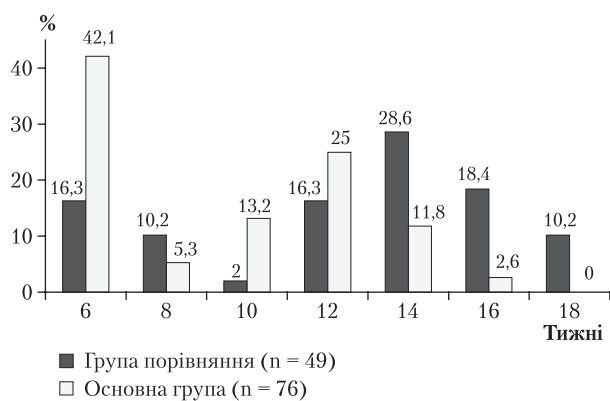


Рис. 5. Терміни мікологічної негативації у хворих на оніхомікоз із групи порівняння та основної

лася тільки у 22 (44,9 %) хворих (СШ 7,25; 95 % ДІ: 3,095–16,99; $p < 0,001$) (рис. 5). На 14-му тижні мікологічне виліковування відбулося у 14 (28,6 %) хворих з групи порівняння та у 9 (11,8 %) з основної; на 16-му – у 9 (18,4 %) та 2 (2,6 %) хворих відповідно, на 18-му – у 5 (10,2 %) хворих з групи порівняння (рис. 5).

Більші терміни мікологічної негативації у хворих з групи порівняння, можливо, пов'язані з мікроциркуляторними порушеннями, які, за даними літератури, підтримують персистенція грибкової інфекції. Це припущення підтвердив аналіз строків мікологічної негативації у хворих з групи порівняння та з різними типами порушення мікроциркуляції. З'ясовано, що вірогідна різниця між підгрупами хворих спостерігається як у разі розладів мікроциркуляції загалом ($13,79 \pm 3,24$) тиж, так і без таких порушень ($10,19 \pm 3,89$) тиж ($p = 0,005$), і у пацієнтів з окремими видами мікроциркуляторних порушень вірогідно вищі строки антифунгальної терапії порівняно з хворими з нормоциркуляторним типом гемодинаміки, за даними лазерної доплерівської флоуметрії (рис. 6).

Таким чином, строки мікологічної негативації статистично не відрізнялися у хворих зі спастичним і застійно-стазичним типами гемодинаміки ($p = 0,251$), однак терміни мікологічної елімінації збудника у хворих зі спастичними та застійно-стазичними порушеннями мікроциркуляції

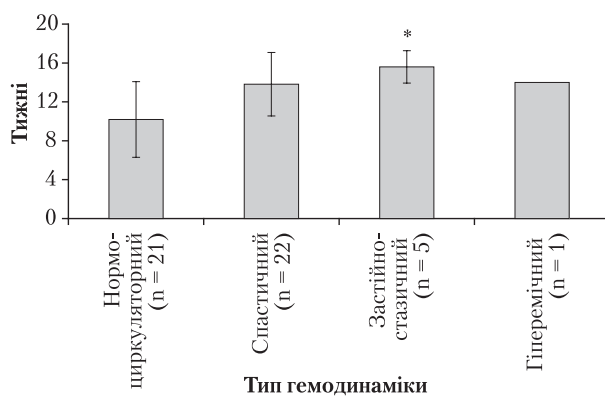


Рис. 6. Терміни мікологічної негативації в порівняльній групі хворих на оніхомікоз (n = 49)

були вірогідно тривалішими, ніж у хворих без таких розладів: відповідно ($13,79 \pm 3,24$) тиж та ($15,6 \pm 1,67$) і ($10,19 \pm 3,89$) тиж у хворих із нормоциркуляторним типом гемодинаміки ($p = 0,002$ та $p < 0,001$).

Висновки

1. У 56,8 % пацієнтів з оніхомікозом без видимої судинної патології діагностовано мікроциркуляторні розлади в шкірі уражених пальців за спастичним (44,8 %), застійно-стазичним (9,6 %) та в одиничних випадках (2,4 %) – гіперемічним типами.

2. Гемодинамічні порушення мікроциркуляторного русла впливають на терміни негативації результатів мікологічного дослідження у хворих на оніхомікоз.

3. Комплексний метод лікування хворих на оніхомікоз із залученням як протигрибкових засобів, так і для корекції мікроциркуляторних порушень, скорочує терміни елімінації збудників у середньому від ($12,45 \pm 3,92$) до ($9,34 \pm 3,24$) тиж ($p < 0,001$). Корекцію мікроциркуляторних розладів у хворих на оніхомікоз доцільно забезпечувати з урахуванням гемодинамічного типу мікроциркуляції: в разі спастичного гемодинамічного типу – нафтидрофурилом гідрогеносалатом («Енелбін»), гіперемічного – «Детралексом», застійно-стазичного – нафтидрофурилом гідрогеносалатом у комплексі з «Детралексом».

Список літератури

1. Дюдон А.Д., Салей Е.А., Полион Н.Н. Комплексное лечение больных онихомикозом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 1. — С. 87–91.
2. Калюжная Л.Д. Терапия онихомикозов с применением тербинафина по схеме пульс-терапии // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 4 (96). — С. 75–77.
3. Резайкин А.В., Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Состояние реактивности микроциркуляторного русла нижних конечностей при онихомикозе // Вестн. дерматол. и венерол. — 2009. — № 5. — С. 69–74.
4. Руденко А., Коваль Э., Заплавская Е. и др. Этиология онихомикозов у жителей Украины // Ліки України. — 2000. — № 10 (39). — С. 52–54.
5. Сундукова И.О., Курицын В.П. Лечение онихомикозов у больных с сосудистой патологией // Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — № 1. — С. 64.
6. Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.J. Fungal nail infections — an update: Part 1 — Prevalence, epidemiology, predisposing conditions, and differential diagnosis // Hautarzt. — 2012. — Vol. 63, N 1. — P. 30–38.

И.Е. Кизина

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Дифференцированный подход к комплексному лечению онихомикозов с учетом коморбидных микроциркуляторных нарушений

Цель работы — разработать и оценить эффективность усовершенствованного метода лечения онихомикоза путем дифференцированного назначения больным средств для коррекции различных гемодинамических типов микроциркуляторного русла согласно данным лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы. Комплексно обследовано 125 больных (40 мужчин, 85 женщин) онихомикозом в возрасте от 18 до 74 лет (в среднем $48,86 \pm 13,92$ года). Средняя продолжительность заболевания — $(2,97 \pm 5,17)$ года (от 3 мес до 35 лет). Пациентам сравнительной группы ($n = 49$) был назначен местный и/или системный антимикотик, больным основной группы ($n = 76$) — дополнительно рекомендовали средства для коррекции микроциркуляторных нарушений с учетом индивидуальных особенностей.

Результаты и обсуждение. На основании результатов исследования микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у 56,8 % больных онихомикозом выявлены микроциркуляторные расстройства в коже пораженных пальцев, а именно: по спастическому типу — у 44,8 %, застойно-стазическому — у 9,6 % и гиперемическому — у 2,4 % пациентов. Средние сроки антифунгальной терапии оказались существенно больше в сравнительной группе пациентов с онихомикозами — $(12,45 \pm 3,92)$ и $(9,34 \pm 3,24)$ нед — в основной группе, где проводили дифференцированную коррекцию выявленных, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, микроциркуляторных нарушений ($p < 0,001$). Подавляющее большинство больных основной группы (65, или 85,5 %) имели микологическую негативацию на 12-й неделе, что было на 40,6 % больше, чем у больных сравнительной группы, где на 12-й неделе лечения микологическая негативация состоялась только в 22 (44,9 %) случаях (СШ 7,25; 95 % ДИ 3,095–16,99; $p < 0,001$). Сроки микологической элиминации возбудителя у больных со спастическими и застойно-стазическими нарушениями микроциркуляции были достоверно более длительными по сравнению с больными без расстройств: соответственно $(13,79 \pm 3,24)$ и $(15,6 \pm 1,67)$ нед по сравнению с $(10,19 \pm 3,89)$ нед у больных с нормоциркуляторным типом гемодинамики ($p = 0,002$ и $p < 0,001$). Замедленное выздоровление прямо коррелирует с наличием микроциркуляторных расстройств ($r = 0,504$; $p < 0,001$), а застойно-стазический тип нарушения микроциркуляции в наибольшей степени увеличивает сроки микологической негативации у больных онихомикозом ($p < 0,001$).

Выводы. Гемодинамические нарушения микроциркуляторного русла влияют на сроки негативации результатов микологического исследования у больных онихомикозом. Применение дифференцированного подхода к коррекции коморбидных микроциркуляторных нарушений позволяет ускорить элиминацию возбудителей онихомикоза и сократить сроки применения антимикотиков.

Ключевые слова: онихомикоз, микроциркуляция, лечение.

I.E. Kizina

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Differentiated approach to comprehensive treatment of onychomycosis with consideration of comorbid microcirculatory disturbances

Objective – to develop and assess the effectiveness of a differentiated method of treatment of onychomycosis by prescription of means for correction of various hemodynamic types of microvasculature according to laser Doppler flowmetry.

Materials and methods. 125 patients (40 men, 85 women) with onychomycosis were comprehensively examined. The patients' age was from 18 to 74 years (mean age – 48.86 ± 13.92 years). The mean duration of the disease was (2.97 ± 5.17) years (from 3 months to 35 years). Local and/or systemic antifungals were prescribed for patients of the comparative group ($n = 49$); patients of the main group ($n = 76$) were additionally given medications for microcirculatory disorders correction, with consideration of their individual characteristics.

Results and discussion. Based on the results of the study of microcirculation by laser Doppler flowmetry, the presence of microcirculatory disorders in the skin of the affected fingers was revealed in 56.8 % of patients with onychomycosis. Among them, the spastic type was found at 44.8 %, stagnantstatic type – at 9.6 %, congestive type – at 2.4 % of patients. The average time of antifungal therapy was significantly greater in the comparative group of patients with onychomycosis – (12.45 ± 3.92) weeks vs. (9.34 ± 3.24) weeks in the main group where differentiated correction of microcirculatory disturbances detected by laser Doppler flowmetry was performed ($p < 0.001$). The vast majority of patients in the main group – 65 (85.5 %) persons – had mycological negative reaction at week 12, which was 40.6 % higher than among patients in the comparative group, where in 12 weeks of treatment the mycological negative reaction took place only in 22 (44.9 %) cases (OR = 7.25, 95 % CI 3.095–16.99, $p < 0.001$). The time of mycological elimination of the pathogen in patients with spastic and stagnantstatic microcirculation disturbances were significantly longer compared with patients without disturbances of microcirculation: (13.79 ± 3.24) and (15.6 ± 1.67) weeks vs (10.19 ± 3.89) weeks, respectively, in patients with normal hemodynamics results ($p = 0.002$ and $p < 0.001$). Slow recovery is directly correlated with the presence of microcirculatory disturbances ($r = 0.504$, $p < 0.001$). Stagnantstatic type of microcirculatory disorders to the maximum extent increases the time of mycological negative reaction in patients with onychomycosis ($p < 0.001$).

Conclusions. Hemodynamic disorders of microvasculature affect the time of negative reaction of mycological study results in patients with onychomycosis. Application of differential approach to correction of comorbid microcirculatory disorders makes it possible to accelerate the elimination of pathogens of onychomycosis and reduce the time of antifungals application.

Key words: onychomycosis, microcirculation, treatment.

Дані про автора:

Кізіна Ірина Євгенівна, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
21000, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (097) 118-30-08.
E-mail: kizina.irina74@gmail.com