

Е.В. Герасимчук\*<sup>1</sup>, В.В. Гладько<sup>2</sup>, М.Ю. Герасимчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Филиал № 6 ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО РФ», Москва, Россия

<sup>2</sup> — ИМСТ ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва, Россия

<sup>3</sup> — ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета, Москва, Россия

## МЕДИЦИНСКАЯ МИКОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ, ГЕПАТОЛОГИЯ — АКТУАЛЬНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА, ПУТИ РЕШЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

E.V. Gerasimchuk\*<sup>1</sup>, V.V. Gladko<sup>2</sup>, M.Y. Gerasimchuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Head of the department of dermatology, Branch 6, A.Vishnevsky 3 Central Military Hospital of Russian Ministry of defense, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — FGBOU VPO "MGUPP's" IMST

<sup>3</sup> — Department of psychiatry and narcology, I. M. Sechenov Moscow state medical University, Moscow, Russia

## MEDICAL MYCOLOGY, PSYCHIATRY, HEPATOLOGY — ACTUAL INTERDISCIPLINARY CLINICAL PROBLEM, SOLUTION DEVELOPMENT, TREATMENT PECULIARITIES

### Резюме

Между патологическими кожными процессами, психическим состоянием и нарушениями гепатобилиарной системы существует тесная клиническая и филогенетическая связь. Представлено исследование сравнительной эффективности системной противогрибковой монотерапии препаратом тербинафин и его комбинации с адеметионином, гепатопротектором с антидепрессивной активностью, у больных (n=108) с верифицированным диагнозом онихомикоза, сочетанного с зудящими дерматозами. Отмечена успешность применения адеметионина с целью снижения риска гепатотоксичности, нормализации биохимических показателей и нервно-психического статуса.

**Ключевые слова:** онихомикоз, депрессия, гепатопротектор, адеметионин, тербинафин

### Abstract

Close clinical and phylogenetic relationship of skin conditions, mental health and disorders of the hepatobiliary system was established. The aim of the study was to evaluate the efficacy of systemic antifungal monotherapy (terbinafine) plus S-adenosylmethionine (AdoMet, SAMe), as compared to terbinafine alone, in patients (n=108) with onychomycosis and different chronic itching dermatoses. Management with terbinafine plus hepatoprotective agent was associated with better therapy response, SAMe supplementation seem to be effective in the prevention of liver injury, normalization of biochemical parameters and neuropsychological evaluation of patients.

**Key words:** onychomycosis, depression, ademetionine (S-adenosylmethionine, AdoMet, SAMe), hepatoprotector, terbinafine

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-68-71

HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии Гамильтона, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГГТП — гаммаглутамилтрансфераза, ДИКЖ МБ — дерматологический индекс качества жизни микологического больного, КИОТОС — клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева, НЛР — нежелательные лекарственные реакции, ЩФ — щелочная фосфатаза

## Транссиндромальная и транснозологическая коморбидность: дерматология, клиника внутренних болезней, психический статус

Концепция современной медицины подразумевает комплексный интегративный подход, целостное рассмотрение единства патологических процессов во всей сложности их соотношений [3, 4]. Согласно Н.С. Краemer и М. van den Akker «коморбидность» (A.R. Feinstein, 1970) — сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них [13, 16]. Основоположник русской дерматологической школы А.Г. Полотебнов еще в 1886г. в монографии «Дерматологические исследования» представил данные о связи болезней кожи с общим состоянием организма, и в особенности — нервной системы [8].

В 60-е гг. 20 века Н.В. Коновалов дал определение гепатоцеребрального синдрома (*s. hepatocerebrale*) — нервно-психических расстройств при патологии печени, желчных путей, поджелудочной железы. Изменение импульсации висцерально-вегетативных рефлексов, ведущих к раздражению гипоталамостволовых структур мозга, обуславливает полиморфизм клинических кожных проявлений (гипералгезия, зуд, трофические изменения, расстройства пототделения) [9].

При нарушении экскреторной функции печени на фоне сопутствующей патологии повышается концентрация токсичного аммиака с проникновением через гематоэнцефалический барьер. Обезвреживание его ограничено вследствие понижения активности ферментов орнитинового цикла и уменьшения синтеза мочевины. В результате аммиак связывается с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой, выключение последней из цикла трикарбоновых кислот влечет за собой снижение продукции АТФ, развитие энергодефицита в нервной ткани. Повышенный катаболизм белков способствует накоплению ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), которые снижая внутримозговой синтез дофамина и норадреналина, способствуют накоплению в ЦНС так называемых *ложных нейротрансмиттеров*. Кроме того, развитию печеночной энцефалопатии способствует повышение концентрации *нормальных нейротрансмиттеров*. Вследствие поступления из кишечника в кровь токсических веществ микробного метаболизма (кадаверин, индол, скатол, фенол, гистамин) наступает общая интоксикация организма [2]. Клинически это проявляется психоэмоциональной неустойчивостью. Уменьшение активности диаминооксидазы, разрушающей гистамин, ведет к аллергическим реакциям на коже. Раздражение чувствительных нервных окончаний кожи желчными кислотами проявляется кожным зудом, нарастает уровень тревоги, депрессии.

Снижение иммунитета, изменение метаболического статуса — универсальные патогенетические факторы инфицированности патогенными грибами (30-40%); микоз стоп (11,5-18%), онихомикоз — поражение клинически измененных ногтей, в свою очередь ведут к снижению социального функционирования, работоспособности и качества жизни [4].

Эпидермис кожи, его производные (волосы, ногти, сальные, потовые и молочные железы), и нервная ткань имеют общее эмбриогенное эктодермальное происхождение [12]. Психические расстройства встречаются у 30–40% пациентов дерматологического профиля [15]. По данным British Association of Dermatologists (BAD), более 85% больных расценивают психический аспект в качестве ведущего [14]. Расстройства, относимые к психосоматическим (дерматопсихиатрия, психосоматоз желудочно-кишечного тракта), включают не только формирующуюся под влиянием психогенных вредностей соматическую патологию, но значительно более широкий круг нарушений: соматизированные расстройства, патологические психогенные реакции на заболевание [10]. Тюльпин Ю.Г. указывает на то, что терапия соматогенных расстройств должна быть в первую очередь нацелена на лечение основного соматического заболевания, дезинтоксикацию, из антидепрессантов предпочтение следует отдавать средствам с малым количеством побочных эффектов (коаксил, гептрал и др.) [5].

## Предупреждение риска лекарственной гепатотоксичности

Препараты выбора при лечении онихомикоза — системные антимикотики из группы азолов (кетоконазол, флуконазол и итраконазол) метаболизируются с помощью системы P450 (изофермент CYP3A4) и сами являются не только субстратом, но и ингибитором этого цитохрома. Чем более длительно они применяются, тем ниже активность цитохрома, выше концентрация азолов и сильнее их гепатотоксичность.

Тербинафин из группы аллиламинов, имея свои особенности (конкурентная ингибция CYP2D6, что следует учитывать при совместном применении с amitриптилином), является безопасной альтернативой азолам, при приеме *per os* создает антифунгальные концентрации в ногтевом ложе [7].

Данные о целесообразности сочетанного применения гепатопротекторов и системных антимикотиков при лечении онихомикоза противоречивы [6, 11]. Учитывая полиморбидность, соматическую отягощенность, риск лекарственной гепатотоксичности и индивидуальную генетическую предрасположенность (исследование изоферментов CYP2D6 и гликопротеина-P), обуславливающую неэффективность терапии/развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), подобная комбинация профилактически оправдана.

Особое внимание привлекают препараты с широким спектром клинического действия, такие как гепатопротектор-холеретик-антидепрессант адеметионин, синтетический аналогом эндогенного вещества S-аденозил-L-метионина, с детоксикационной, регенерирующей, антиоксидантной активностью и опосредованным участием в процессах кератинизации.

## Клиническое наблюдение

*Цель исследования:* определить клиническую и лабораторную эффективность сочетанного применения системного антимикотика из группы алиламинов (тербинафина) и гепатопротектора адеметионина (гептрала) у микологических больных с онихомикозом стоп и психосоматическими расстройствами.

*Материалы и методы:* 10-летний катамнез ведения больных (n=108) в возрасте от 48 до 84 лет (средний возраст 67,5 лет; женщины — 15,4%, мужчины — 84,6%). В целях верификации соматического и психического состояний была проведена полная клиническая (психопатологическая) и психометрическая оценка расстройств, контент-анализ медицинской документации. Для унификации исследования использован модифицированный авторский вариант анкеты-опросника Дерматологического индекса качества жизни микологического больного (ДИКЖ МБ), для объективной оценки степени тяжести онихомикоза — Клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева (КИОТОС), для оценки эмоционального состояния больных — Госпитальная шкала тревоги и депрессии Гамильтона (HADS).

*Критерии включения:* наличие информированного согласия (в соответствии с Законом «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 с изменениями, вступившими 01.09.2015); клинически выраженные поражения кожи стоп и ногтей более двух ногтевых пластинок, подтвержденные положительными результатами микологических исследований (прямая микроскопия с применением 10% раствора КОН), верифицированный диагноз онихомикоза, дерматофития ногтей, диптертофическая, дистально-латеральная форма [В 35.1; МКБ-10] в сочетании с поражением кожи подошв, дерматофития стоп, сквамозная форма [В 35.3; МКБ-10]; КИОТОС — от 16 до 30 баллов; HADS — от 11 баллов и выше, что соответствует клинически выраженным признакам тревоги и депрессии.

Все больные были рандомизированы в две группы, сопоставимые по количеству, демографическим характеристикам (пол, возраст), длительности течения онихомикоза, клинической картине, преморбидному фону, биохимическим печеночным маркерам и показателям тревоги и депрессии. В I группе (n=54) проводилась системная противогрибковая монотерапия препаратом из группы алиламинов (тербинафин) в дозе 0,25 г 1 раз в день в течение 3 месяцев непрерывно. В II (n=54) больные наряду с терапией тербинафином по стандартной схеме, получали адеметионин

(гептрал) в/в в дозе 400-800 мг/сутки (1-2 флакона) ежедневно или через день в течение первых 2-4 недель, с переходом в течение последующих 2-4 недель на ступенчатую терапию адеметионином per os в дозе 800-1600 мг/сутки (2-4 таблетки) преимущественно в утренние часы. До и после 1-3 курсов системной терапии проводился 4-кратный биохимический контроль анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ); общий, свободный (непрямой), связанный (прямой) билирубин, тимоловые пробы; щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтрансфераза (ГГТП).

*Результаты:* у всех обследуемых был установлен сложный дерматологический диагноз, в структуре дерматопатологии прослеживались коморбидные связи, преобладали заболевания, относимые к психосоматическому спектру: псориаз — 21% [L40, МКБ-10], хронические зудящие дерматозы: себорейный дерматит — 24% [L21.8], экзема — 31% [L30.9], атопический и аллергический дерматиты — 8% [L28] и 16%, [L30.9].

Основную долю составили пациенты с сопутствующей хронической соматической патологией: заболевания гепатобилиарной системы (хронический бескаменный холецистит — 74%, стеатоз печени — 63%, гепатиты — 23%), психосоматические расстройства пищеварительной системы (язвенная болезнь 12-перстной кишки — 18%, синдром раздраженного кишечника — 68%), в 20% случаев — сочетание патологий различной локализации.

Распределение по баллам ДИКЖ МБ до лечения (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов, максимально — 30 баллов): от 0 до 5 баллов (5%); 6-10 (11%); 11-15 (15%); 16-20 (19%); 21-25 (22%); 26-30 (28%). Среднее значение ДИКЖ МБ — 20,2±3,7 баллов.

Показатели индекса КИОТОС до лечения: 16 баллов — 15%; 16,7 — 15%; 20 — 25%; 24 — 5%; 25 — 16%; 30 — 24%, среднее значение 20±4,2 баллов. Распределение психических нарушений характеризовалось преобладанием тревожных и депрессивных состояний, нозогений над расстройствами ненозогенной природы. Сумма баллов HADS до лечения составила: 28 баллов (20%); 30-33 (24%); 34-38 (31%); 39-42 (25%).

Лабораторные показатели до назначения курсов терапии:

- маркеры цитолитического синдрома — норма (АЛТ — 0-40 Ед/л, АСТ — 0-38 Ед/л)/превышение показателей в среднем в 0,5 раз (АЛТ — 0-65 Ед/л, АСТ — 0-58 Ед/л);
- маркеры мезенхимально-воспалительного синдрома на 15% выше референсных значений — общий (5-23 мкмоль/л), свободный (непрямой) (1,7-17 мкмоль/л), связанный (прямой) билирубин (0,9-5,3 мкмоль/л);
- маркеры холестатического синдрома на 15% выше нормативных — ЩФ (70-380 Ед/л), ГГТП (2-30 Ед/л).

В I группе (тербинафин) регресс кожного зуда не наблюдался, что потребовало включения в протоколы ведения антигистаминных препаратов — хлоропрамин в/м по 2 мл, ежедневно № 10 и тиосульфат натрия 30% в/в по 10 мл ежедневно, 10-15 инъекций. Во II группе (тербинафин+адеметионин) стабилизация кожного процесса, активная редукция воспалительных и соматовегетативных проявлений отмечались уже на 1-3 сутки, что коррелировало с изменениями показателей шкалы ДИКЖ (с  $20,2 \pm 3,7$  до  $5,6 \pm 1,5$  баллов), присоединение гистаминолитиков не требовалось.

В I группе показатели HADS оставались без изменения в процессе терапии, для уменьшения чувства тревоги применялись седативные препараты синтетического и растительного происхождения, во II группе показатели HADS снизились с 100 до 38%, субъективное уменьшение зуда, чувства тревоги наблюдалось после первой инъекции адеметионина, дополнительно психотропные препараты не назначались.

Динамика показателей биохимического профиля: в I группе — увеличение всех маркеров выше исходных значений, во II — отмечена хорошая переносимость адеметионина, нормализация лабораторного профиля: АЛТ (среднее значение до лечения — 26 Ед/л, на фоне монотерапии тербинафином (I) — 40 Ед/л, на фоне тербинафин+адеметионин (II) — 11,7), АСТ (до лечения — 23 Ед/л, I — 34 Ед/л, II — 12,3 Ед/л), общий билирубин (до лечения — 9 мкмоль/л, I — 12,7 мкмоль/л, II — 5 мкмоль/л), ЩФ (до лечения — 134 Ед/л, I — 246 Ед/л, II — 112 Ед/л), ГГТП (до лечения — 14,9 Ед/л, I — 22 Ед/л, II — 18,1 Ед/л).

**Заключение:** Дерматологические заболевания на всем протяжении имеют тенденцию к формированию устойчивых коморбидных связей. Включение гепатопротективных средств (адеметионин) в стандарты лечения микологических больных с целью элиминации триггерных факторов (отягощенный гепатобилиарный компонент, повышенная тревожность, депрессия) является патогенетически обоснованным, безопасным и повышает клиническую эффективность терапии.

A

### Список литературы/References:

1. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты эпидемиологии, патогенеза и терапии онихомикозов. Рос. журн. кожн. и вен. бол. 2005; 3: 42-44. Vasenova V.Yu., Butov Yu.S. Some aspects of the epidemiology, pathogenesis, and treatment of onychomycoses. Ros. zhurn. kozhn. i ven. bol. [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases]. 2005; 3: 42-44 [in Russian].
2. Герасимчук Е.В. Целесообразность коррекции микробиоценоза кишечника при комплексной терапии больных микозами в амбулаторных условиях. Клиническая дерматология и венерология. 2008; 2: 51-54 Gerasimchuk E.V. The feasibility of correction microbiocenosis of intestines in outpatient management of patients with mycoses. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. [Journal of Clinical Dermatology and Venerology]. 2008; 2: 51-54 [in Russian].
3. Герасимчук Е.В., Герасимчук М.Ю. Психосоматические параллели дерматозов и микозов. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6 (1s): 77 Gerasimchuk E.V., Gerasimchuk M.Y. Dermatoses and fungal infections: parallels in psychosomatic medicine. Arhivъ vnutrenney meditsinyi. [Archive of internal medicine]. 2016; 6 (1s): 77 [in Russian].
4. Герасимчук М.Ю. Депрессия: перспективы дифференцированной психофармакотерапии. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6 (4) Gerasimchuk M.Y. Towards personalized treatment of depression. Arhivъ vnutrenney meditsinyi. [Archive of internal medicine]. 2016; 6 (4) [in Russian].
5. Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия. М.: Медицина, 2000: 293 Zharikov N.M., Tyulpin Yu.G. Psihiatriya. [Psychiatry]. Moscow, «Meditsina» Publ., 2000: p.293 [in Russian].
6. Курдина М.И., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Системные антимикотики при дерматомикозах и патологии гепатобилиарной системы. Пособие для врачей. М.: Медиа Сфера, 2004: 14-15. Kurkina M.I., Ivanikov I.O., Syutkin V.E. Sistemnyie antimikotiki pri dermatomikozah i patologii gepatobiliarnoy sistemyi. Posobie dlya vrachey. [Systemic antifungals for ringworm and pathology of the hepatobiliary system. Manual for doctors]. Moscow, «Media Sfera» Publ., 2004: 14-15 [in Russian].
7. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты. Проблемы медицинской микологии. 2001; 3(2):6-14. Mitrofanov V.S. Systemic antifungal drugs. Problemyi meditsinskoy mikologii. [Problems in medical mycology]. 2001; 3(2):6-14 [in Russian].
8. Павлова О.В. Основы психодерматологии. М.: Издательство ЛКИ, 2007: 7 Pavlova O.V. Osnovy psihodermatologii. [Basic aspects of psychodermatology]. Moscow, «Izdatelstvo LKI», 2007: p.7 [in Russian].
9. Проблемы психоневрологии. Научные труды. Под ред. Л.Г. Урсовой и др. М.: 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. ВНО невропатологов и психиатров, 1969: 280 Ursova L.G. Problemyi psihonevrologii. Nauchnyie trudyi. [Problems of Psychoneurology. The scientific study]. Moscow, «1-y Moskovskiy meditsinskij institut im. I.M. Sechenova. VNO nevropatologov i psihiatrov» Publ., 1969: p. 280 [in Russian].
10. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2000; 2: 35-40. Smulevich A.B. Psychosomatic disorders (clinic, therapy, organization of care). Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina. [P.B. Gannushkin Psychiatry and psychopharmacotherapy]. 2000; 2: 35-40 [in Russian].
11. Шевяков М.А. Гепатотоксичность антифунгальных препаратов. Проблемы медицинской микологии. 2011; 13 (2): 121-122. Shevyakov M.A. The hepatotoxicity of antifungal drugs. Problemyi meditsinskoy mikologii. [Problems in medical mycology]. 2011; 13 (2): 121-122 [in Russian].
12. Jafferany M., Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. Acta Derm Venereol. 2016; 96(217):35-7.
13. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity. Stat. Med. 1995; 14: 721-723.
14. Marshall C., Taylor R., Bewley A. Psychodermatology in Clinical Practice: Main Principles. Acta Derm Venereol. 2016; 96(217): 30-4.
15. Picardi A., Abeni D., Melchi C.F. et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: An issue to be recognized. Br J Dermatol. 2000; 143: 983-91.
16. Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. Eur. J. Gen. Pract. 1996; 2 (2): 65-70.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 26.08.2016 г.