

DOI 10.26886/2520-7474.5(49)2021.1

UDC: 616.13/.16-018.74

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND POLYHYPOVITAMINOSIS IN
PATIENTS WITH COMPLICATED DESTRUCTIVE ONYCHOMYCOSIS
AND THE COMORBID METABOLIC SYNDROME**

Andrii Romanovych Vergun, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the
Family Medicine Department,

<https://orcid.org/0000-0002-7521-3241>

e-mail: plagi@mail@meta.ua

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,

Yaroslav Bohdanovych Chulovskyi

e-mail: 4kmkl_uoz_lviv@ukr.net

Chief Doctor, Municipal Non-Commercial Enterprise "4th City Clinical
Hospital of Lviv", Lviv, Ukraine,

Bohdan Myronovych Parashchuk, MD, PhD, Associate Professor of
Family Medicine,

e-mail: pb02@ukr.net

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University,

Oksana Mykhailivna Vergun, MD, PhD, Associate Professor of
Associate Professor

<https://orcid.org/0000-0002-0239-5638>

e-mail: vergunkafedra@gmail.com

Department of Therapy №1, Medical Diagnostics and Hematology and
Transfusiology FPDO, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine,

Mykhailo Romanovych Krasnyi, MD, PhD, Associate Professor,

<https://orcid.org/0000-0003-4341-4329>

e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Department of Endocrinology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,

Zoriana Mykhailivna Kit, MD, PhD, Associate Professor of the Family Medicine Department,

<https://orcid.org/0000-0001-6151-5583>

e-mail: zoryana.kit27@gmail.com

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,

Yurii Mykhailovych Matsyakh, Graduate Student,

<https://orcid.org/0000-0003-1386-5161>

e-mail: yuriy.mazyakh31g@gmail.com

Medical faculty №2, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,

Oksana Mykolaivna Moshchynska, Head of the palliative care department,

e-mail: o.moshchik@gmail.com

Municipal non-profit enterprise "4th City Clinical Hospital of Lviv", Lviv, Ukraine,

Mykhailo Mykhailovych Lytvynchuk, Senior ordinator of the palliative care department,

e-mail: kateryna.lt@gmail.com

Municipal non-profit enterprise "4th city clinical hospital of Lviv", Lviv, Ukraine, **Oksana Hryhorivna Marko,** Senior ordinator of the palliative care department,

e-mail svati4ka@gmail.com

Municipal non-profit enterprise "4th City Clinical Hospital of Lviv", Lviv, Ukraine,

Ihor Olexandrovykh Makahonov, MD, PhD, Associate Professor of the Family Medicine Department,

<https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>

e-mail: igormakagonov@gmail.com

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

In the pathogenesis of chronic infectious fungal processes, an important role is determined by the weakening of the body's protective factors. There are "endogenous and exogenous factors" that contribute to the transformation of fungi from vegetation to pathogenic. Endogenous factors (age, general infections, metabolic diseases, hypo- and avitaminosis, metabolic syndrome, gastrointestinal diseases, neuropathy) are define some clinical variants. Destructive fungal lesions predominate in middle-aged and elderly people, in elderly patients "surgical nail pathology" is half of all observations of purulent-necrotic chronic lesions of the distal parts of the hand and foot.

The purpose of the work was to introduce minimally invasive nail removal or resection of nails by block-shaped eponychectomy access with the use of pedicure instruments, study of biochemical changes in the background of pathology, detection of correlations between hypo- and avitaminosis with the development of destructive onychomycosis. It has been established that conservative, podiatric and orthopedic treatment of mycotic surgical lesions and secondary nail incarnation are not very effective, while some classical methods are Dupuytren's nail removal, Emmert-Schmiden operation and others in 2-20% of cases (depending on the absence or presence of onychocryptosis and associated fungal lesions) determine recurrences. Instead, the proposed low-trauma removal or resection of nails by block-shaped eponychectomy access using pedicure instruments, excision of dermatophytoma with partial marginal

matrixectomy, which significantly reduces the number of recurrences of ingrowth (respectively 1-3% in the early stages and, 3,25% ma 6,42% periods of growth, $\chi^2 = 28,17$, $p < 0,01$) and determines the improvement of quality of life. The study of endothelial function revealed the presence of endothelial dysfunction in most patients, which confirms our previous studies and literature data. Blood lipid spectrum was significantly higher in both groups of patients (main and comparison group), compared with almost healthy individuals ($p < 0.01$ for both groups, compared with controls), which is consistent with the literature. It was found that the supply of vitamins B1, B2, PP, B6 and C directly correlated with the severity of the underlying disease. In patients with polyonychomycosis with significant symptoms of background polyhypovitaminosis, some purulent complications of mycotic onychodestruction were detected – subungual abscess / panaritium, complicated nail incarnation and mycotic-associated paronychia with purulent onychia / onycholysis of more than three nail plates. For comparison, in the other half of the sample of persons with less pronounced symptoms of polyhypovitaminosis, some purulent complications were found in only 37.5% of the subsample, which suggests that there is a relationship between the manifestations of multivitamin deficiency and the severity of necrotic complications. Low-traumatic mobilization of the nail through a block-like eponiectomy and nail plates removal or resection (some nail incarnation) of through areas of onycholysis/onychomadesis, or resection of nails through hyperkeratosis / onycholized structures using our methods, according to our complex analysis, due to reduction of intraoperative injury, determines increasing the rate of wound healing ($\chi^2=32,14$, $p < 0,01$) and statistically significant minimization of the risk of mixed and reinfection of adjacent anatomical structures.

Key words: Complicated destructive onychomycosis, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, polyvitaminosis, biochemical deviations, complex treatment

Вергун Андрій Романович, д.мед.н., доцент кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна; **Чуловський Ярослав Богданович**, головний лікар, комунальне некомерційне підприємство «4-а міська клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна; **Паращук Богдан Миронович**, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; **Вергун Оксана Михайлівна**, к. мед. н., доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; **Красний Михайло Романович**, к. мед. н., асистент кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; **Кім Зоряна Михайлівна**, к.мед.н., доцент кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна; **Мацях Юрій Михайлович**, студент 31 групи 3 курсу медичного факультету №2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; **Мощинська Оксана Миколаївна**, завідувач відділенням паліативної допомоги, комунальне некомерційне підприємство «4-а міська клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна; **Литвинчук Михайло Михайлович**, ординатор відділення паліативної допомоги, комунальне некомерційне підприємство «4-а міська клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна; **Марко Оксана Григорівна**, ординатор відділення

паліативної допомоги, комунальне некомерційне підприємство «4-а міська клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна; **Макагонов Ігор Олександрович**, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна / Ендотеліальна дисфункція та полігіповітаміноз у пацієнтів з ускладненим деструктивним оніхомікозом на фоні метаболічного синдрому.

У патогенезі хронічних інфекційних мікотичних процесів важлива роль детермінується ослабленням захисних чинників організму. Виділяють "ендогенні й екзогенні чинники", що сприяють трансформації грибів зі стану вегетації в патогенний. Вирішальне значення відіграють ендогенні чинники (вік, загальні інфекції, хвороби обміну, гіпо- і авітамінози, метаболічний синдром, захворювання шлунково-кишкового тракту, нейропатії). Деструктивні мікотичні ураження превалюють в осіб середнього та похилого віку, у пацієнтів старечого віку «хірургічна оніхопатологія» становить половину всіх спостережень гнійно-некротичних хронічних уражень дистальних відділів кисті та стопи.

Нашою метою було впровадження малотравматичного видалення або резекції нігтів блокоподібним епоніхектомічним доступом із застосуванням педикюрних інструментів, дослідження біохімічних змін на фоні патології, виявлення кореляції між гіпо- і авітамінозами з розвитком деструктивного оніхомікозу. Встановлено, що консервативне, подологічне та ортопедичне лікування мікотичних хірургічних уражень та вторинних інкарнацій не є надто ефективними, тоді як основні методи – видалення нігтя за Дюпюїтреном, операція Еммерта-Шмідена та ін. у 2-20% випадків (залежно від відсутності або наявності оніхокриптозу та асоційованих грибкових уражень) детермінують рецидиви.

Натомість запропоноване малотравматичне видалення або резекція нігтів блокоподібним епоніхектомічним доступом із застосуванням педикюрних інструментів, висічення дерматофітоми з частковою крайовою матриксектомією, що сприяє значному зменшенню кількості рецидивів вросання (відповідно 1-3% на ранніх стадіях, 3,25% та 6,42% у пізніх періодах вросання; $\chi^2=28,17$, $p<0,01$) і детермінує поліпшення якості життя. При дослідженні функції ендотелію було констатовано наявність ендотеліальної дисфункції у більшості пацієнтів, що підтверджує наші попередні дослідження та дані літератури. Показники ліпідного спектру крові були істотно вищими в обох групах пацієнтів (основної та групі порівняння), порівняно з практично здоровими особами ($p<0,01$ для обох груп, порівняно з контролем), що відповідає даним літератури. Встановлено, що забезпеченість вітамінами B_1 , B_2 , PP, B_6 і C прямо корелювала з тяжкістю основного захворювання. У хворих на поліоніхомікоз зі значно вираженими симптомами фонового полігіповітамінозу було констатовано гнійні ускладнення мікотичної оніходеструкції – піднігтьовий панарицій та мікотично-асоційовану пароніхію з гнійним оніхолізисом понад трьох нігтьових пластин. Для порівняння, у іншій половині вибірки осіб з менш вираженими симптомами полігіповітамінозу гнійні ускладнення констатовано лише у 37,5% субвибірки, що дозволяє зробити припущення про наявність взаємозв'язку між проявами полівітамінної недостатності та вираженістю некротичних ускладнень. Малотравматична мобілізація нігтя через блокоподібний епоніхектомічний розтин та видалення нігтьових пластин через ділянки оніхолізису/оніхомадезу, через ділянки гіперкератозу/оніхолізовані структури або резекція нігтів за допомогою наших методів, згідно здійсненого нами комплексного аналізу, внаслідок зменшення інтраопераційного

пошкодження нігтьового ложа детермінує збільшення швидкості загоєння ран ($\chi^2=32,14$, $p<0,01$) та статистично достовірну мінімалізацію ризику мікст- і реінфекції прилеглих анатомічних структур.

Ключові слова: Ускладнений деструктивний оніхомікоз, метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція, полігіповітаміноз, біохімічні зміни, комплексне лікування

Вступ. У патогенезі хронічних інфекційних мікотичних процесів важлива роль детермінується ослабленням захисних чинників організму [2, 11, 13]. Виділяють "ендогенні й екзогенні чинники", що сприяють трансформації грибів зі стану вегетації в патогенний [2, 15, 19]. Причому вирішальне значення дослідники надають ендогенним чинникам (вік, загальні інфекції, хвороби обміну, гіпо- і авітамінози, метаболічний синдром, захворювання шлунково-кишкового тракту, нейропатії) [13]. Одним з найважливіших фонових процесів, що сприяє розвитку деструктивного оніхомікозу та панарицію є метаболічний синдром, а також інші чинники: вплив на шкіру токсичних та подразнювальних речовин, її мацерація, переохолодження, вібрація, що призводять до місцевих розладів мікроциркуляції та трофіки тканин [2, 11, 19]. Деструктивні мікотичні ураження превалюють в осіб середнього та похилого віку [12, 13], у пацієнтів старечого віку «хірургічна оніхопатологія» становить половину всіх спостережень хронічних гнійних уражень дистальних відділів кисті та стопи [6, 10-13]. Вірулентність грибів зумовлена хімічними сполуками, що входять до складу клітин та виділяються в оточуюче середовище: ферментами, екзо- та ендотоксинами, включаючи специфічні глікопротеїни, та ліпіди [13, 18, 19]. Серед патогенетичних ланок, детермінант зростання ризику розвитку і прогресування мікозів стопи у хворих виділяють

патологію судинної та нервової систем, порушення гліколізу, що призводить до зниження енергетичного забезпечення клітин шкіри та змін в обміні речовин, порушень функції шкіри і, разом з іншими чинниками, знижує інтенсивність запальної реакції. Ці фактори детермінують прогресування мікозу та пришвидшення розвитку оніходеструкції [12, 13, 19]. Комплексне лікування гнійної оніхеальної патології включає хірургічний етап: розкриття, некректомію, дренажування гнійних вогнищ, при необхідності – санацію кісткових уражень, консервативне лікування мікотичних і супутніх коморбідних процесів [4, 7, 12, 13, 17-19]. Найбільш ефективними методами антимікотичної терапії є пульс-терапія ітраконазолом або тербінафіном [12, 13, 18, 19], комбіноване застосування антимікотичних лініментів та лаків у осіб [6, 12, 18], включаючи випадки вростань – вторинних мікотичних інкарнацій нігтів (ІН) при наявності піднігтьового гіперкератозу або оніхогрифозу [12, 13].

Мета роботи. Вивчити стан функції ендотелію та вмісту вітамінів у хворих на метаболічний синдром, асоційований з ускладненим поліоніхомікозом.

Матеріали та методи. Проспективно обстежено за десятирічний період (2006-2015 рр) 103 пацієнти з ускладненим мікотичним ураженням нігтів, віком від 52 до 85 років, комплексно пролікованих у відділеннях комунальної 4 міської лікарні, клінічної поліклініки №2 м. Львова із застосуванням системної антимікотичної терапії тербінафіном та антимікотичних лаків, хірургічних методів видалення ІН та нігтьових пластин. Додатково, за 5-річний період (1916-2020 рр) вивчено віддалені результати комплексного лікування, зокрема оніхектомій та резекцій ІН з дослідженням частоти вимушених повторних операційних втручань на нігтьовій фаланзі у основної та контрольної груп пацієнтів. Основною групою було 93 хворих з МС, АГ

I-II стадії, 1-2 ступеня та ускладненим мікотичним ураженням нігтів. Інші 10 пацієнтів з мікотичною оніходеструкцією та ІН становили групу порівняння. Контрольну групу становили 20 практично здорових добровольців. Тривалий вплив таких факторів ризику як АГ та дисліпідемія пригнічує вазодилатуючу здатність ендотелію, збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяє розвитку атеросклерозу. Нами вивчено біохімічні показники (ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ); оксид азоту (NO) плазми крові; лептин [2, 9]. Ліпідний спектр крові та рівень оксиду азоту визначали до і після курсового прийому вище згаданих препаратів та на фоні постійної антигіпертензивної терапії (проводили корекцію інтеркурентної та коморбідної патології). Ліпіди крові визначали на біохімічному аналізаторі «Stat Fax 1904» наборами реагентів згідно зі стандартизованими методиками «Human GmbH». Визначення загального холестерину проводилося колориметричним ферментативним методом при довжині хвилі 500 нм. Оксид азоту досліджували методом специфічної кольорової реакції нітрит аніону з реактивом Грісса [1, 3]. Проведено дослідження вмісту вітамінів В₁, В₂, РР, В₆ і С у крові та екскреції їх у вигляді дериватів з сечею до і в процесі лікування хворих на деструктивний оніхомікоз [13]. Визначення рівня вмісту вітамінів та їх дериватів в крові і добовій сечі проводилося до початку системної антимікотичної пульс-терапії, під час лікування без полівітамінних препаратів (через тиждень після первинного забору біоматеріалу) та через 2 тижні після їх призначення. З метою порівняння вмісту досліджуваних речовин створено контрольну групу з 30 здорових добровольців, віком 20-35 років. Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького не виявлено порушень морально-етичних норм.

Оцінка безпечності препаратів включала реєстрацію та аналіз побічних ефектів [5-7, 12, 13]. Від усіх учасників одержано інформаційну згоду та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності отриманих клінічних результатів. Обстеження і лікування пацієнтів проведені за інформованою згодою відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Отримані результати були опрацьовані методами описової та варіаційної статистики з визначенням ступеня впливу досліджуваних засобів на швидкість кіркування та загоєння, математичного прогнозування. У статистичних сукупностях визначали прогнозовану частоту виявлення ускладнень і рецидивів у подібних вибірках (довірювальний інтервал 95%) за методом інтерполяції з ціллю вивчення ефективності хірургічної тактики та прогнозування якості життя. При порівнянні груп між собою використовували критерії Спірмена, Йетса і тест ANOVA. Для вивчення ефективності методик комплексного лікування використано ліцензійне забезпечення, застосовано «LibreOfficeOrg 5.3.0», програми «LibreOfficeCalc» та пакети математичної обробки «Derive» та «StatSoftStatistica 10» для Windows.

Результати та обговорення. Встановлено, що консервативне, подологічне та ортопедичне лікування мікотичних хірургічних уражень та вторинних ІН не є надто ефективними, тоді як основні методи – видалення нігтя за Дюпюїтrenom, операція Еммерта-Шмідена та ін. у 2-20% випадків (залежно від відсутності або наявності оніхокриптозу та асоційованих грибкових уражень) детермінують рецидиви [4, 7, 8]. Вибір методів хірургічних інтервенцій, фунгіцидної терапії, протирецидивних заходів залишаються актуальною проблемою не тільки дерматології, але і амбулаторної хірургії кисті та стопи. Значна кількість незадовільних результатів спостерігається при видаленні

нігтів за способом Дюпюїтрена та інших відомих хірургічних методах [12, 13, 17], відмові від проведення одночасних хірургічних втручань на пароніхеальних і піднігтьових структурах при комбінованих ураженнях, пов'язаних з мікозами, – особливо при неврахуванні морфологічних змін мікотичного піднігтьового гіперкератозу, $\chi^2=22,18$, $p<0,01$, що відповідає даним літератури [6-8, 12-15]. Недосконалість хірургічних методик становить понад половину причин рецидивів [7, 8, 12, 13], включаючи випадки ІН з піднігтьовим гіперкератозом або оніхогрифозом [4, 10-12], $\chi^2=20,13$, $p<0,01$. Найвища частота повторних ІН серед технічних причин рецидиву спостерігається при необгрунтованій відмові від часткової матриксектомії – 19,8% [7, 14-16] та при травматичній мобілізації/видалення нігтів (травматичній оніхектомії). Найчастіше уражався галюкс лівої стопи – у 48,85%, правої – у 33,26%, наявність ІН обох галюксів виявлено у 17,89% пацієнтів.

Основною патологічною структурою деструктивного оніхомікозу є піднігтьовий гіперкератоз, який характеризується наявністю патологічного надлишкового «ороговіння» та деформацією нігтів [4, 10-12]. Для оніхогрифозу (рис. 1) характерна наявність деформованої безформенної, надзвичайно твердої нігтьової пластини бурого або сіро–коричневого кольору, однорідної консистенції, а також гіперкератоз з кальцинозом та деформацією – тотальне “термінальне” ураження патогенним грибом усіх структур нігтя та його росткової зони [10, 12, 13, 19].

Інкарнований гіперкератоз, інші варіанти оніходеструкції [13], як і поліоніхомікоз є характерні для осіб похилого та старечого віку ($\chi^2=24,12$, $p=0,028$). Найбільшу кількість становили особи з ускладненим оніхомікозом ($\chi^2=20,87$, $p<0,01$), діагностовано вторинну деформацію мікотично зміненого нігтя, $\chi^2=17,35$, $p=0,022$, вrostання

країв нігтя у епоніхеальні валики, $\chi^2=15,36$, $p<0,05$. У 48% спостережень констатовано мікотичне ураження однієї, у 27% – двох, у інших 25% парціальної проспективної вибірки – більше двох нігтьових пластинок. При проведенні патоморфологічного дослідження симультанно вивчено та конкретизовано ускладнений, торпідний, хронічний, а також – рецидивний варіанти перебігу гнійно-некротичної патології кисті та стопи, пато- та морфогенез деструктивного оніхомікозу [10, 13]. Приєднання до мікотичної «хірургічної оніхопатології» бактерійної суперінфекції [12, 13, 18, 19] детермінує формування мало- або безсимптомного піднігтьового панариція змішаної етіології.



Рисунок 1. Клінічне спостереження трихофітії нігтів і шкіри стоп з локальними некрозами м'яких тканин, деструктивного руброоніхомікозу, поліоніхогрифозу, хронічної мікотичної пароніхії. Нігті потовщені, деформовані в вигляді «баранячих рогів» у хворого ЛАЗ-ко. Відділення паліативної допомоги КНП «4МКЛ» м.Львова, 23.08.2021 року.

Оригінальною методикою є спосіб видалення нігтьової пластини при ускладненому мікотичному піднігтьовому гіперкератозі, який характеризується центральною деструкцією нігтя з його фрагментацією та двостороннім вrostанням патологічно змінених країв нігтьової пластини у епоніхеальні валики, з одномоментною ліквідацією ділянок вrostання нігтя (Патент України №32201, МПК А 61В 17/00, зареєстр. 12. 05. 2008 р) [13]. Виконано оперативні втручання з приводу мікотичного піднігтьового гіперкератозу, ускладненого фрагментацією нігтьової пластини та двостороннім вrostанням нігтя 1 пальця стопи 35 пацієнтам віком 67–80 років. В зоні піднігтьового гіперкератозу по дистальному краю нігтя візуалізували найменш ригідну, розм'ягшену ділянку [4, 10, 11, 15], яку вишкрібали ложечкою Фолькмана [12, 13], видаляючи піднігтьові гіперкератоїдні нашарування, відсепаровуючи та припіднімаючи центральну частину нігтя пушером. У сформований канал вводили затискач, яким фіксували центральну частину нігтьової пластини [13]; видаляли у проксимальному напрямку лише центральну, найбільш уражену мікозом частину нігтя. Відбувалася остаточна фрагментація та розшарування нігтьової пластини із залишенням фіксованих у епоніхеальні валики фрагментів. Останні мобілізували гострим скальпельним лезом [12, 13, 14], фіксували затискачем типу “Москіт” та проводили їх блокоподібне висікання разом з патологічно зміненими епоніхеальними валиками. Візуалізували оголене нігтьове ложе з залишками дерматофітомних гіперкератоїдних нашарувань у дистальній частині [4, 11].

При оніхогрифозі распатором або пушером також аналогічно формували канал, тупим шляхом послідовними рухами відділяли оніхогрифотично змінену нігтьову пластину у контрлатеральному напрямку, протилежному стороні вrostання. Нігтьову пластину фіксували затискачем та видаляли. Останні додатково санували

ложечкою Фолькмана, видаляючи патологічні елементи вишкрібанням (свідоцтво про раціоналізаторську пропозицію №1829, видане ЛНМУ ім. Данила Галицького 11. 03. 2008 р) [12, 13]. Виконували парціальну матриксектомію [7, 8, 16, 17].

Малотравматичне видалення або резекція нігтів [8, 12-15] блокоподібним епоніхектомічним доступом із застосуванням педикюрних інструментів у пацієнтів з деструктивним оніхомікозом [12, 13], ускладненим піднігтьовим гіперкератозом або оніхогрифозом із інкарнацією нігтів [10-12], здійснюване з використанням малотравматичної мобілізації нігтів через ділянки оніхолізису [10-13, 15] за допомогою стерильного леза педикюрного інструменту (пушера з кутоподібним шпателем), із застосуванням стерильних лез, закругленого пушера з лопаточкою, стерильного закругленого пушера із зігнутих лезом; одночасне послідовне видалення гіперкератозу [10, 12, 13], оніхоматриками [4] (дерматофітоми), ділянок вrostання та гіпергрануляцій значно зменшує травматизм операційного втручання та післяопераційний біль ($\chi^2=48,32$, $p<0,01$, коефіцієнт Спірмена (ρ) залежно від аналізованого фактора у подібних вибірках становить 0,624-0,692). У деяких випадках ускладненого оніхомікозу та інкарнації нігтів ми вважаємо оптимальною процедурою малотравматичне видалення нігтів або резекцію нігтів за допомогою епоніхектомічного блокоподібного доступу, висічення дерматофітоми з частковою крайовою матриксектомією ($\chi^2=31,23$, $p<0,01$), що сприяє значному зменшенню кількості рецидивів вrostання (відповідно 1-3% на ранніх стадіях, 3,25% та 6,42% у пізніх періодах вrostання; $\chi^2=28,17$, $p<0,01$) і детермінує поліпшення якості життя. Своєчасне хірургічне лікування ІН адекватно попереджало деякі ускладнення та рецидиви, $\chi^2=28,13$, $p<0,01$, включаючи мікотичну змішану та мікст-інфекцію [5, 6, 17-19].

Показники функції ендотелію констатували наявність

ендотеліальної дисфункції у більшості пацієнтів, що підтверджує наші попередні дослідження [13] та дані літератури [1-3, 9]. Показники ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ) були істотно вищими в обох групах пацієнтів (основної та групі порівняння), порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,01$ для обох груп, порівняно з контролем), що відповідає даним літератури [2, 9]. Підвищений рівень ЗХС понад 5,18 ммоль/л спостерігався як у пацієнтів з нормальною масою тіла, – $5,23 \pm 0,08$ ммоль/л, так і у хворих з МС, – $5,33 \pm 0,11$ ммоль/л; рівень ХС ЛПНЩ становив понад 3,0 ммоль/л у хворих основної групи, – $3,23 \pm 0,12$ ммоль/л та у хворих групи порівняння, – $3,31 \pm 0,15$ ммоль/л [13]. Концентрація ХС ЛПВЩ у хворих на МС з АГ I-II стадії, 1-2 ступеня та ускладненим мікотичним ураженням нігтів становила $1,12 \pm 0,06$ ммоль/л та у хворих групи порівняння – $1,07 \pm 0,06$ ммоль/л. Після проведення комплексного лікування зменшення вмісту ХС ЛПВЩ нижче 0,9 ммоль/л спостерігалось у 28,7% хворих основної групи та у 42,4% хворих групи порівняння. Водночас не виявлено істотної різниці між середніми рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ у обох (основній та порівняння) досліджених групах хворих, прооперованих з приводу ускладненого ІН трихофітного піднігтьового гіперкератозу ($p > 0,05$). Вважаємо, що для правильної інтерпретації девіацій лабораторних показників також необхідно враховувати різноманітні фактори, які призводять до змін ліпідного спектру крові [2, 9, 13]: вік пацієнтів (65% пацієнтів були старші 60 років), спадковість (30%), ожиріння (61% пацієнтів) та наявність іншої супутньої патології [2, 3, 9, 13]. В обох групах хворих спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та лептину ($r = 0,38$; $p < 0,01$). Виявлено, що співвідношення між рівнем лептину та концентрацією ЗХС у плазмі крові основної групи дещо відрізнялося від аналогічного показника у групі порівняння. Це пояснюється клініко-біохімічним варіантом

вмісту ЗХС у частини пацієнтів цієї групи у межах норми [2, 9], тоді як рівень лептину змінювався у більшості випадків пропорційно тяжкості мікотичного ураження [13, 18-19].

Середній вміст оксиду азоту в хворих основної групи був вищим, ніж у практично здорових, – $15,06 \pm 0,97$ мкМоль/л, $p < 0,05$, тоді як у пацієнтів з групи порівняння цей показник незначно відрізнявся від практично здорових осіб, – відповідно $10,12 \pm 0,23$ мкМоль/л та $8,47 \pm 1,59$ мкМоль/л, $p > 0,05$. Аналіз величин оксиду азоту [1, 3] в хворих основної групи показав, що збереження його середнього рівня в межах норми зумовлено низькими концентраціями ($< 7,0$ мкМоль/л) майже у 45% пацієнтів, тоді як у інших він був підвищеним. Нами також стверджено, що повної нормалізації показників функції ендотелію після лікування не відбувалося, що детермінує необхідність подальшого дослідження ефективності та впливу комплексного лікування на деякі аспекти патогенезу та клінічні прояви метаболічного синдрому, асоційованого з поліоніхомікозом [12, 13].

У 75 хворих на поліоніхомікоз з наявністю двох і більше вогнищ оніходеструкції, незалежно від пори року, констатовано вітамінну недостатність різного ступеня вираженості: від безсимптомної, яка виявлялась лише лабораторними методами до клінічно вираженої на фоні типового симптомокомплексу оніхомікозу з деструктивним оніхолізисом та іншими оніхонекротичними змінами, що проявлялась хейлозом, ангулярним стоматитом, гіпертрофією сосочків язика, кровоточивістю ясен, себорейним дерматитом, фолікулярним гіперкератозом, локальними міальгіями, парестезіями [13, 17, 19]. Виражена клініка полігіповітамінозу, підтверджена лабораторними даними, була наявна у 46 пацієнтів. Забезпеченість вітамінами В₁, В₂, РР, В₆ і С прямо корелювала з тяжкістю основного захворювання. У 35

хворих на поліоніхомікоз зі значно вираженими симптомами фонового полігіповітамінозу було констатовано гнійні ускладнення [7, 11-13, 15-17] мікотичної оніходеструкції – піднігтьовий панарицій та мікотично-асоційовану пароніхію з гнійним оніхолізісом [17] понад трьох нігтьових пластин. Для порівняння, у іншій половині вибірки осіб з менш вираженими симптомами полігіповітамінозу – 40 осіб, прооперованих з приводу мікотичної оніходеструкції, – гнійні ускладнення констатовано лише у 15 хворих (37,5% субвибірки), що дозволяє зробити припущення про наявність взаємозв'язку між вираженістю некротичних ускладнень [4, 6-8] та проявами полівітамінної недостатності. У інших пацієнтів констатовано незначно виражену полівітамінну недостатність (біохімічно підтверджену, проте без маніфестних клінічних проявів). Усім хворим було проведено адекватне комплексне лікування – антимікотичну терапію [5, 6, 13, 18, 19] та етапні (хірургічні) санації деструктивно змінених нігтьових пластин [12, 13]. У лікування були включені полівітамінні комплекси з урахуванням визначених нами мінімальних (адекватних щодо вираженості симптомів клінічно та біохімічно підтвердженої полівітамінної недостатності) добових доз вітамінів: В₁ – 8-12 мг, В₂ – 6-10 мг, РР – 85-110 мг, В₆ – 10-18 мг, С – 250-350 мг. У 29 пацієнтів на 7 день лікування спостерігали редукцію клінічних ознак вітамінної недостатності за умов застосування полівітамінних препаратів у комплексному лікуванні, з вираженим покращенням загального самопочуття. У інших пацієнтів повне зникнення клінічних явищ полігіповітамінозу спостерігали на 10-12 день після призначення полівітамінних препаратів. У післяопераційному періоді після проведення комплексу місцевої та системної антимікотичної терапії ранніх локальних рецидивів піднігтьового гіперкератозу не виявлено. У пацієнтів, які отримували пероральний тербінафін, клінічна ремісія через 1,5 роки після початку лікування

становила 78,26%, тоді як у групі, яка отримувала ітраконазол та місцевий лінімент тербінафіну, становила 82,69%, що вказує на ефективність комплексного лікування з використанням хірургічних методів при застосуванні способів малотравматичної мобілізації [12, 13] та місцевих антимікотичних засобів (включаючи лінімент тербінафіну та антимікотичні лаки) [4-6], що знижують ризик мікотичного обсіменіння прилеглих структур та ризик реінфікування ($\chi^2=27,41$, $p<0,01$). Максимальна частота рецидивів поліоніхомікозу спостерігалася протягом 12-15 місяців, $\chi^2=25,52$, $p=0,018$, у разі системної терапії – на третій рік після лікування, $\chi^2=13,47$, $p=0,023$, у таких випадках нерідко виникали показання до повторних втручань, $p=0,511-0,791$. Резекція або малотравматичне видалення нігтів через оніхолізовані структури з видаленням дерматофітоми, гіперкератозу, інкарнацій, гіпергрануляцій та частковою матриксектомією оптимізують результати лікування, $\chi^2=27,43$, детермінують статистично значиме збільшення швидкості загоєння рани (тобто індексу Попової), $\chi^2=32,14$, $p<0,01$, [12, 13] зменшення інтраопераційного пошкодження нігтьового ложа, ($\chi^2=20,13$, $p<0,01$) [14-17], ризику мікотичного забруднення інших прилеглих структур ($\chi^2=27,41$, $p<0,01$) [12, 16, 19], інтенсивності болю ($\chi^2=48,32$, $p<0,01$). Особливість запропонованих нами хірургічних методів полягає в елімінації центральної фрагментованої частини нігтя шляхом мобілізації через патологічно змінені структури та поетапним блокоподібним висіканням залишених фрагментів нігтьової пластини з патологічно зміненими епоніхеальними валиками, чим досягається зменшення інтраопераційної травми неуражених ділянок нігтьового ложа та покращення якості життя пацієнтів.

Висновки. У пацієнтів на фоні метаболічного синдрому констатовано ендотеліальну дисфункцію, що характеризувалася помірним зростанням ендотеліну-1; при надмірній масі тіла

констатовано зростання ендотеліну-1 у 2,4 рази та оксиду азоту в 1,5 рази, що свідчить про декомпенсацію ендотелію щодо синтезу оксиду азоту. У більшості хворих на поліоніхомікоз наявна полівітамінна недостатність, яка при відсутності проведення адекватних заходів має тенденцію до поглиблення. Малотравматична мобілізація нігтя через блокоподібний епоніхектомічний розтин та видалення нігтьових пластин через ділянки оніхолізису/оніхомадезу, через оніхолізовані структури або резекція нігтів за допомогою наших методів, згідно здійсненого нами комплексного аналізу, внаслідок зменшення інтраопераційного пошкодження нігтьового ложа детермінує збільшення швидкості загоєння ран ($\chi^2=32,14$, $p<0,01$) та статистично достовірну мінімалізацію ризику мікст- і реінфекції прилеглих анатомічних структур. Хворим з множинним грибковим ураженням нігтів та гнійними ускладненнями, на нашу думку, доцільно включати вітаміни B₁, B₂, PP, B₆ і C в розроблених нами добових дозах та полівітамінні препарати, що детермінує підвищення ефективності комплексної терапії мікотичної оніходеструкції.

Перспективи подальших досліджень. Планується продовження вивчення ефективності лікування хворих на поліоніхомікоз з метаболічним синдромом, розробкою способів комплексного лікування для зменшення інтенсивності післяопераційного болю, що сприяє покращенню якості життя хворих на комбіновані оніхеальні ураження з урахуванням віддалених результатів згідно з принципами доказової медицини.

Література:

1. De Souza C. A., Van Guilder G. P., Greiner J. J. et al. (2005). Basal endothelial nitric oxide release is preserved in overweight and obese adults. *Obes. Res.* 3 (8). P.1303-1306.

2. Ferrario C. M. (2006). Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*. 47. P.515-521.
3. Gamboa A. , Shibao C., Diedrich A. et al. (2007). Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans. *Hypertension*. 49 (1). P.170-177.
4. Goettmann S. et al. (2006). Onychomatricoma with pterygium aspect: unusual clinical presentation. *Acta Derm Venereol*. 86 (4). P.369-370.
5. Ghannoum M., et al. (2016). Erratum to: Amorolfine 5% Nail Lacquer Exhibits Potent Antifungal Activity Compared to Three Acid-Based Devices Indicated for the Treatment of Onychomycosis: An In Vitro Nail Penetration Assay. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 6 (3). P.440-451.
6. Gupta A.K. (2001). Ciclopirox nail lacquer topical 8% solution in the treatment of toenail onychomycosis. *J. Amer. Acad. Dermatol*. 43 (1). P.81-95.
7. Kim J.Y., Park J.S. (2009). Treatment of symptomatic incurved toenail with a new device. *Foot Ankle Int*. 30 (1). P.1083-1087.
8. Kim M., et al. (2015). Partial Removal of Nail Matrix in the Treatment of Ingrown Nails: Prospective Randomized Control Study Between Curettage and Electrocauterization. *Int. J. Low Extrem Wounds*. 14 (2). P.192-195.
9. Kohlstedt K., Brandes R.P., Muller-Esterl W. et al. (2001). Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ. Res*. 94. P. 60-67.
10. Kosaka M. et al. (2010). Morphologic study of normal, ingrown, and pincer nails. *Dermatol Surg*. 36 (1). P.31-38.
11. Leeyaphan C. et al. (2016). Dermatophytoma: An under-recognized condition. *Indian. J. Dermatol. Venereol Leprol*. 82 (2). P.188-189.

12. Vergun A.R. (2017). Destructive complicated onychomycosis with nail incarnation: case series, complex surgical treatment. Bull. Sci. Res. (4). P.56–60.
13. Vergun A.R. (2018). Surgical nail pathology: some problems of diagnosis and complex treatment. Qualifying scientific work on the rights of DSc manuscripts. Lviv. Danylo Halytskyi Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. 286 p.
14. Yabe T., Takahashi M. (2010). A minimally invasive surgical approach for ingrown toenails: partial germinal matrix excision using operative microscope. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 63 (1). P.170–173.
15. Zaias N., Escovar S.X., Zaiac M.N. (2015) Finger and toenail onycholysis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 29 (5). P.848–853.
16. Zang K., Sullivan R., Shanks S. (2017). A Retrospective Study of Non-thermal Laser Therapy for the Treatment of Toenail Onychomycosis. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 10 (5). P.24–30.
17. Zavala Aguilar K. et al. (2013). Management of onychocryptosis in primary care: A clinical case. Semergen. 39 (6). P.38–40.
18. Zecha M. et al. (2001). Combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole: a new approach for the treatment of severe onychomycosis. JEADV. 5. P. 67.
19. Zeichner J. A. (2015). Onychomycosis to fungal superinfection: prevention strategies and considerations. J. Drugs Dermatol. 14 (10). P. 32–34.

References:

1. De Souza C. A., Van Guilder G. P., Greiner J. J. et al. (2005). Basal endothelial nitric oxide release is preserved in overweight and obese adults. Obes. Res. 3 (8). P.1303-1306.

2. Ferrario C. M. (2006). Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*. 47. P.515-521.
3. Gamboa A. , Shibao C., Diedrich A. et al. (2007). Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans. *Hypertension*. 49 (1). P.170-177.
4. Goettmann S. et al. (2006). Onychomatricoma with pterygium aspect: unusual clinical presentation. *Acta Derm Venereol*. 86 (4). P.369-370.
5. Ghannoum M., et al. (2016). Erratum to: Amorolfine 5% Nail Lacquer Exhibits Potent Antifungal Activity Compared to Three Acid-Based Devices Indicated for the Treatment of Onychomycosis: An In Vitro Nail Penetration Assay. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 6 (3). P.440-451.
6. Gupta A.K. (2001). Ciclopirox nail lacquer topical 8% solution in the treatment of toenail onychomycosis. *J. Amer. Acad. Dermatol*. 43 (1). P.81-95.
7. Kim J.Y., Park J.S. (2009). Treatment of symptomatic incurved toenail with a new device. *Foot Ankle Int*. 30 (1). P.1083-1087.
8. Kim M., et al. (2015). Partial Removal of Nail Matrix in the Treatment of Ingrown Nails: Prospective Randomized Control Study Between Curettage and Electrocauterization. *Int. J. Low Extrem Wounds*. 14 (2). P.192-195.
9. Kohlstedt K., Brandes R.P., Muller-Esterl W. et al. (2001). Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ. Res*. 94. P. 60-67.
10. Kosaka M. et al. (2010). Morphologic study of normal, ingrown, and pincer nails. *Dermatol Surg*. 36 (1). P.31-38.
11. Leeyaphan C. et al. (2016). Dermatophytoma: An under-recognized condition. *Indian. J. Dermatol. Venereol Leprol*. 82 (2). P.188-189.

12. Vergun A.R. (2017). Destructive complicated onychomycosis with nail incarnation: case series, complex surgical treatment. Bull. Sci. Res. (4). P.56–60.
13. Vergun A.R. (2018). Surgical nail pathology: some problems of diagnosis and complex treatment. Qualifying scientific work on the rights of DSc manuscripts. Lviv. Danylo Halytskyi Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. 286 p. (in Ukrainian).
14. Yabe T., Takahashi M. (2010). A minimally invasive surgical approach for ingrown toenails: partial germinal matrix excision using operative microscope. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 63 (1). P.170–173.
15. Zaias N., Escovar S.X., Zaiac M.N. (2015) Finger and toenail onycholysis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 29 (5). P.848–853.
16. Zang K., Sullivan R., Shanks S. (2017). A Retrospective Study of Non-thermal Laser Therapy for the Treatment of Toenail Onychomycosis. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 10 (5). P.24–30.
17. Zavala Aguilar K. et al. (2013). Management of onychocryptosis in primary care: A clinical case. Semergen. 39 (6). P.38–40.
18. Zecha M. et al. (2001). Combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole: a new approach for the treatment of severe onychomycosis. JEADV. 5. P. 67.
19. Zeichner J. A. (2015). Onychomycosis to fungal superinfection: prevention strategies and considerations. J. Drugs Dermatol. 14 (10). P. 32–34.

Citation: Andrii Romanovych Vergun, Yaroslav Bohdanovych Chulovskyi, Bohdan Myronovych Parashchuk, Oksana Mykhailivna Vergun, Mykhailo Romanovych Krasnyi, Zoriana Mykhailivna Kit, Yurii Mykhailovych Matsyakh, Oksana Mykolaivna Moshchynska, Mykhailo Mykhailovych Lytvynchuk, Oksana Hryhorivna Marko, Ihor Olexandrovych Makahonov, (2021). ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND POLYHYPOVITAMINOSIS IN PATIENTS WITH COMPLICATED DESTRUCTIVE ONYCHOMYCOSIS AND THE COMORBID METABOLIC SYNDROME. Frankfurt. TK Meganom LLC. Paradigm of knowledge. 5(49). doi: 10.26886/2520-7474.5(49)2021.1

Hryhorivna Marko, Ihor Olexandrovysh Makahonov ©. 2021. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.