

А. Ю. Сергеев

**ГРИБКОВЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ НОГТЕЙ**

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

А. Ю. Сергеев

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НОГТЕЙ

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Москва
«Медицина для всех» —
«Национальная академия микологии»
2001

УДК 616.596-002
ББК 55.8
С32

Рецензент:
профессор *В. М. Лещенко*,
руководитель Московского городского микологического центра.

С32 **А. Ю. Сергеев. Грибковые заболевания ногтей.** — М.: Медицина для всех — Национальная академия микологии, 2001.— 160 с.: илл.

ISBN 5-93649-005-X
ISBN 5-90157-812-0

Руководство посвящено проблеме грибковых заболеваний ногтей — онихомикозов. Подробно рассмотрены вопросы современной эпидемиологии и этиологической структуры онихомикозов. Предложена целостная концепция патогенеза, обосновывающая клинические варианты заболевания и подходы к его диагностике и терапии. Особый раздел посвящен клинической оценке тяжести и течения онихомикозов с помощью индекса КИОТОС. Представлен практический алгоритм лабораторной диагностики грибковой инфекции ногтей. Даны принципы современной терапии онихомикозов, рекомендации по использованию системных и местных противогрибковых средств. Выделены подходы к комбинированной и корригирующей терапии. Впервые сформулирована концепция первичной и вторичной профилактики онихомикозов, включая общественную профилактику и организацию кампаний по активному выявлению заболевания.

Издание предназначено для дерматологов и врачей других клинических специальностей, эпидемиологов, микробиологов и студентов медицинских вузов.

УДК 616.596-002
ББК 55.8

*Издано в Российской Федерации в рамках программы
Национальной академии микологии.*

Все права на данное издание принадлежат Национальной академии микологии. Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательства.

ISBN 5-93649-005-X
ISBN 5-90157-812-0

© Сергеев А. Ю., 2001
© Национальная академия микологии, 2001
© Медицина для всех, 2001

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Эпидемиология	8
1.1. Заболеваемость	9
1.2. Механизмы передачи инфекции	11
1.3. Предрасполагающие факторы	11
Глава 2. Этиология онихомикозов	15
2.1. Дерматофиты	15
2.2. Дрожжевые грибы	16
2.3. Плесневые грибы	17
2.4. Особенности этиологии онихомикозов в России	18
Глава 3. Патогенез	26
3.1. Строение ногтя и грибковая инфекция	26
3.2. Пути внедрения возбудителя	28
3.3. Биофизическая концепция патогенеза	30
3.4. Патогенетические варианты онихомикоза	33
3.5. Патогенность возбудителей при онихомикозе	35
Глава 4. Клинические проявления	40
4.1. Симптомы болезней ногтей	40
4.2. Клинические классификации онихомикоза	42
4.3. Дерматофитный онихомикоз	43
4.4. Кандидная паронихия и онихомикоз	45
4.5. Недерматофитные плесневые онихомикозы	49
4.6. Дифференциальная диагностика онихомикозов	52
Глава 5. Клиническая оценка тяжести и течения онихомикоза	54
5.1. Оценка клинических особенностей онихомикоза	54
5.1. Оценка скорости роста ногтя	56
5.1. Расчет КИОТОС	58
5.1. Устройства для расчета КИОТОС	59
5.2. Применение КИОТОС	61

Глава 6. Лабораторная диагностика	62
6.1. Особенности организации	63
6.2. Сбор материала	65
6.3. Микроскопия патологического материала	67
6.4. Ориентировочная диагностика при микроскопии	69
6.5. Посев материала	73
6.6. Культивирование	75
6.7. Интерпретация результатов	78
6.8. Спорные результаты и их оценка	80
6.9. Окончательный ответ лаборатории	84
Глава 7. Современные принципы терапии онихомикозов	85
7.1. Виды этиотропной терапии	85
7.2. Определение подхода к терапии	87
Глава 8. Системная противогрибковая терапия	89
8.1. Фармакокинетические предпосылки системной терапии	90
8.2. Ноготь как мишень для системных антимикотиков	91
8.3. Системные противогрибковые препараты	93
<i>Гризеофульвин</i>	93
<i>Тербинафин</i>	95
<i>Кетоконазол</i>	97
<i>Итраконазол</i>	100
<i>Флуконазол</i>	103
8.4. Выбор препарата	105
8.5. Продолжительность лечения	108
8.6. Схемы назначения препаратов	108
8.7. Вопросы безопасности лечения	109
8.8. Возможные осложнения и их профилактика	113
Глава 9. Местная терапия онихомикозов	117
9.1. Двухэтапный подход к местной терапии	118

9.2. Способы удаления пораженных частей ногтя	119
<i>Механическое удаление</i>	119
<i>Химическое удаление</i>	119
9.3. Хирургическое удаление ногтевой пластинки	121
9.4. Местная этиотропная терапия	123
<i>Местные антимикотики</i>	123
<i>Другие местные противогрибковые препараты</i>	128
<i>Местные антисептики</i>	128
<i>Многокомпонентные препараты</i>	130
Глава 10. Комбинированная терапия	133
10.1. Обоснование комбинированной этиотропной терапии	134
10.2. Виды и возможности комбинированной этиотропной терапии	135
10.3. Последовательная комбинированная терапия на основе КИТОСМия микопогии	137
10.4. Комбинированная терапия с удалением пораженных структур ногтя	139
Глава 11. Поддерживающая терапия	142
11.1. Обеспечение системной терапии	142
11.2. Ускорение роста ногтя	142
11.1. Целесообразность поддерживающей терапии	144
Глава 12. Профилактика	145
12.1. Первичная профилактика онихомикоза	145
<i>Первичная личная профилактика</i>	145
<i>Первичная общественная профилактика</i>	147
12.2. Вторичная профилактика онихомикоза	151
<i>Рецидивы и реинфекции</i>	151
<i>Исследование частоты рецидивов</i>	153
<i>Вторичная личная профилактика</i>	154
Литература	157

Глава 1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Онихомикоз — очень распространенное заболевание. По данным середины 90-х годов XX века, в Европе распространенность заболевания среди всего населения составляла от 3 до 7%. Ранее считалось, что онихомикоз выявляется у 15% пациентов, обращающихся к дерматологу, а среди патологии ногтей доля онихомикозов может составлять до 40—50%. Заболеваемость онихомикозами заметно возросла в XX веке. Так, по данным зарубежных авторов, отношение встречаемости онихомикозов всех поверхностных грибковых инфекций изменилось с 0,1-0,2% в 10-е годы на 30% к началу 80-х.

Истинная картина распространенности заболевания традиционно считается большей, охватывающей не менее 10—20% населения. Весомый вклад в изучение современной эпидемиологии онихомикозов внесло общеевропейское исследование под названием «Ахиллес», проводившееся в 1997—1998 гг., в ходе которого было обследовано более 19 тыс. человек (см. рис. 1.1).

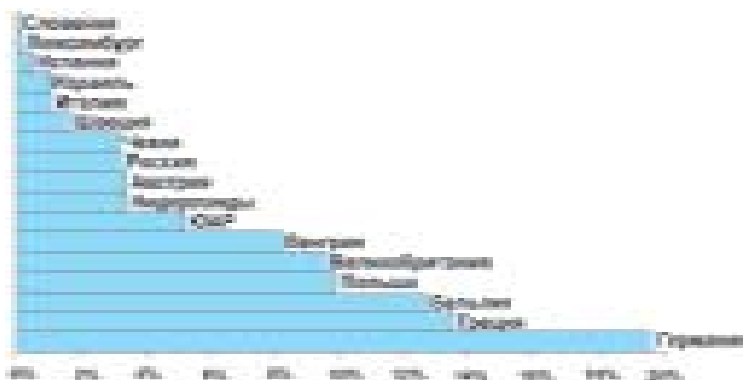


Рисунок 1.1. Вклад стран — участниц проекта «Ахиллес»

Согласно данным проекта «Ахиллес», распространенность онихомикоза по общей обращаемости к врачу составила 22%, а к дерматологу — 30%.

Наиболее крупным эпидемиологическим исследованием в России является проект «Горячая линия» Национальной академии микологии (начат в апреле 2001 г.). Уже за 2 первых месяца его работы было обработано более 13 тыс. телефонных звонков (из 52 тыс. поступивших), а предварительный диагноз «онихомикоз» поставлен 11335 обратившимся. Рассчитанная частота обращения по поводу онихомикоза по Москве составила 2,2 на 1 тыс. населения в месяц. Подсчет окончательных результатов данного эпидемиологического исследования будет осуществлен к концу 2001 г.

1.1. Заболеваемость

Заболеваемость среди различных групп населения не одинакова и зависит от местности, где проживает обследуемая группа (страна, климат, город или село), возраста, профессии, пола и некоторых других факторов. Кроме того, онихомикозы, вызванные разными группами возбудителей, имеют эпидемиологические особенности.

Грибковые инфекции ногтей на стопах чаще встречаются в странах с умеренным и холодным климатом, а в любом климате — в городах, где люди носят плотную и тесную обувь, что создает благоприятные условия для развития инфекции. На картину заболеваемости оказывает влияние социальный уровень населения.

Онихомикозы почти никогда не поражают детей, в большинстве эпидемиологических исследований встречаемость заболевания не превышала 1%. Заболеваемость увеличивается с возрастом и наиболее высока у пожилых людей (пик приходится на возраст 79 лет) (см. рис. 1.2). По данным проекта «Ахиллес», мужчины страдают онихомикозом чаще женщин, с разницей в 1,3 раза. Возраст и пол были признаны факторами, достоверно влияющими на заболеваемость онихомикозом при $p < 0,001$.

Результатами того же исследования установлено, что отношение распространенности микозов кожи стоп к распространенности онихомикозов стоп изменяется в зависимости от возраста. Так, у детей и молодежи этот показатель смещен в сторону микоза

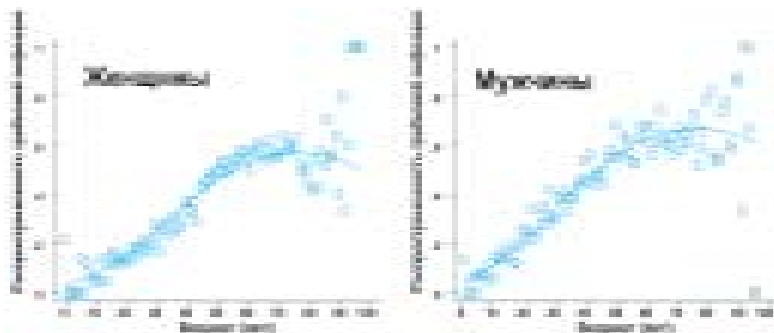


Рисунок 1.2. **Заболееваемость онихомикозом стоп в зависимости от возраста**

стоп, у лиц среднего возраста соотношение приблизительно равно, а у пожилых преобладают онихомикозы.

Одной из отечественных эпидемиологических особенностей онихомикоза является больший средний возраст больных. По данным проекта «Ахиллес», средний возраст во всем исследовании составил 44 года, а в координированном и проанализированном нами его российском сегменте — 47 лет. Доля пациентов старше 65 лет в России достигала 29,9%, тогда как в остальных европейских странах она находилась в среднем на уровне 18%.

Средний возраст получивших предварительный диагноз в рамках проекта «Горячая линия», по предварительным данным, составил 51 год.

Гораздо чаще, чем среди остального населения, онихомикозы стоп можно встретить у представителей ряда профессий: шахтеров, технического персонала атомных электростанций, рабочих металлургических заводов, военнослужащих и спортсменов. Частота встречаемости онихомикоза в этих группах составляет до 25—30%. Предрасполагающими к инфекции факторами являются замкнутые коллективы, собранные на ограниченной территории, общие душевые и раздевалки, а также форма одежды — сапоги или тяжелые ботинки.

Онихомикоз на руках встречается гораздо реже (в 3—7 раз), чем на ногах. Онихомикоз на руках, вызываемый *Candida albicans*, в 3 раза чаще встречается у женщин, а также у поваров, кондитеров, прачек, рабочих консервных фабрик, которым приходится подолгу держать руки в воде или работать с сахарами.

1.2. Механизмы передачи инфекции

Основные возбудители онихомикоза — антропофильные грибы-дерматофиты *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale*. Источником возбудителя при *tinea unguium* служит, как правило, кожа самого больного, уже зараженного и имеющего микоз стоп (*tinea pedis*), например межпальцевую форму при инфекции *T. mentagrophytes* и сквамозную форму при инфекции *T. rubrum*, а чаще — стертую форму. Поэтому источник возбудителя при *Tinea unguium* следует устанавливать не для онихомикоза, а для дерматофитоза стоп.

Источник при инфекции *T. rubrum* (руброфитии стоп и ногтей), как правило, следует искать в семье больного. Возбудитель передается через общую обувь, белье, ковры и т.п. Онихомикоз у одного из старших членов семьи, который скрывается им или игнорируется, может послужить источником инфекции кожи, а потом и ногтей для остальных.

При инфекции *T. mentagrophytes* (эпидермофитии стоп и ногтей) заражение чаще происходит в местах общего пользования: душевых, банях, бассейнах, спортзалах. Источником возбудителя может служить, например, деревянный пол этих помещений.

При кандидозе ногтей грибы проникают либо с кожи и слизистых оболочек самого больного, либо из внешней среды, например из пищевых продуктов, богатых углеводами.

В странах с тропическим и субтропическим климатом в Африке, Центральной Америке, Юго-Восточной Азии и в Индии чаще встречаются инфекции, вызванные распространенными там плесневыми грибами *Scytalidium spp.*

Многие плесневые грибы, выделяющиеся из пораженных ногтей, обитают в почве, их споры можно встретить на окружающих нас предметах. Источник возбудителя при плесневых недерматофитных онихомикозах находится во внешней среде.

В целом сам онихомикоз не передается непосредственно от человека к человеку.

1.3. Предрасполагающие факторы

Восприимчивость к грибковым инфекциям кожи и ногтей является спорным вопросом. С одной стороны, дерматофиты — явно патогенные грибы, способные активно разрушать кератин. С дру-

гой стороны, грибковые инфекции гораздо чаще можно встретить у лиц с изначально поврежденными ногтями.

В 1996 г. N. Zaias предположил возможность аутосомно-доминантного наследования восприимчивости к *T. rubrum*-инфекции. Справедливости ради, следует заметить, что о семейственности и возможном наследовании онихомикоза и руброфитии отечественные ученые говорили еще в 1928 г.

Онихомикозы чаще поражают пожилых людей, и существенный прирост распространенности заболевания связывают прежде всего со старением населения. Главным фактором, предрасполагающим к онихомикозу у пожилых и защищающим от него молодых, считается сокращающаяся с возрастом скорость отращивания ногтя.

Если онихомикоз встречается у детей, то, как правило, у страдающих тяжелыми болезнями и иммунодефицитом, в частности при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек. Вне этих групп у детей и молодых к онихомикозу предрасполагают занятия спортом и связанная с ними травматизация стопы.

Иммунодефицит чаще всего предрасполагает не непосредственно к онихомикозу, а к инфекциям кожи, следствием которых

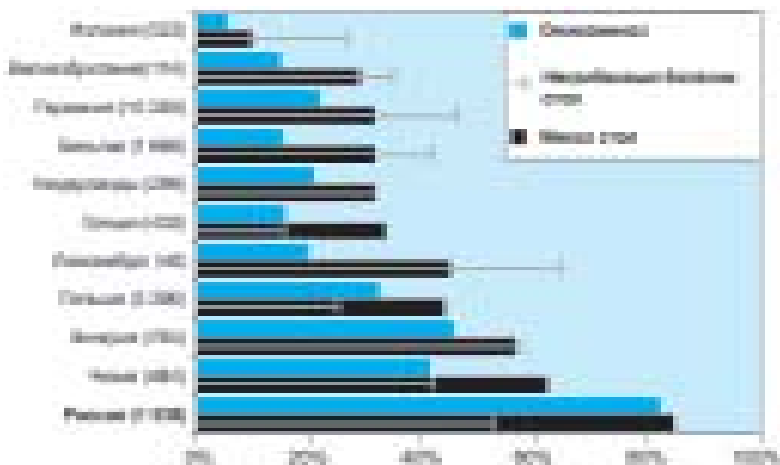


Рисунок 1.3. Соотношение онихомикоза, микоза стоп и негрибковой патологии стопы в европейских странах

является онихомикоз. У большинства наблюдаемых нами детей с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек онихомикозу предшествовала травма ногтя. При СПИДе онихомикоз встречается несколько чаще и имеет нетипичную клиническую картину.

Онихомикоз отмечается у почти трети больных сахарным диабетом, наиболее часто при синдроме диабетической стопы из-за травматизации ногтей стоп и окружающей кожи. Различная патология стопы — плоскостопие, hallux valgus, другие деформации, мозоли, также обуславливают постоянные микротравмы ногтя и ассоциируются с онихомикозом (см. рис. 1.3).

По данным проекта «Ахиллес», среди достоверно ($p < 0,001$) предрасполагающих к онихомикозу факторов у взрослых и пожилых людей, на первом месте стоят заболевания сосудов (21%), на втором — ожирение (17%) и на третьем — патология стопы (15%) (данные по странам Европы представлены рис. 1.4—1.6). У подростков в числе ассоциированных с онихомикозом факторов выступают занятия спортом и atopический анамнез.

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

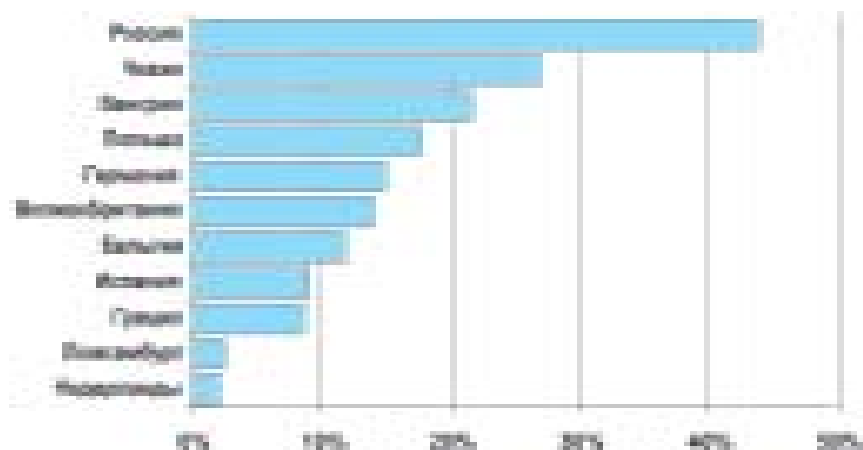


Рисунок 1.4. Встречаемость заболеваний сосудов у больных микозами стоп и онихомикозом в европейских странах

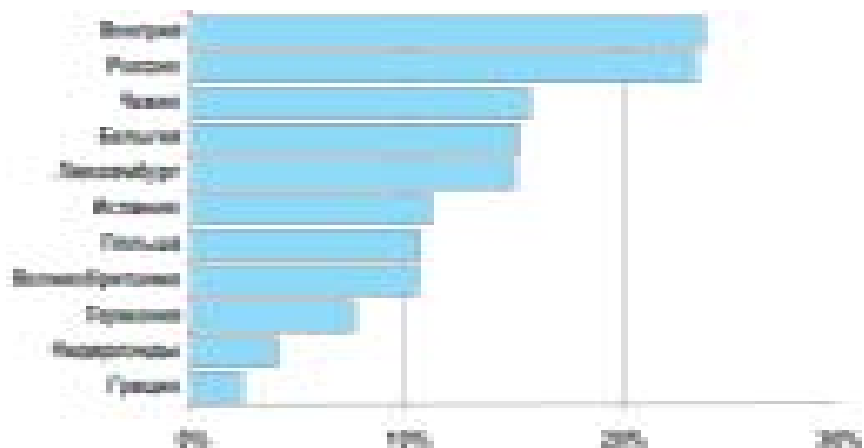


Рисунок 1.5. Встречаемость ожирения у больных микозами стоп и ониомикозом в европейских странах

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

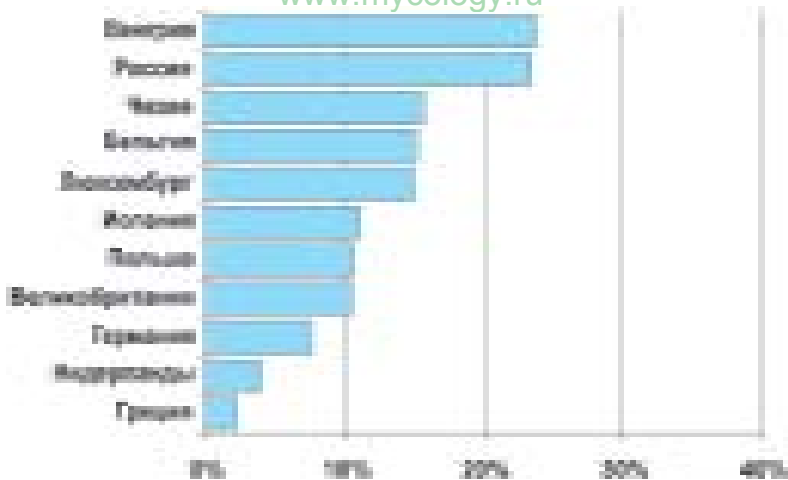


Рисунок 1.6. Встречаемость патологии стопы у больных микозами стоп и ониомикозом в европейских странах

Глава 2.

ЭТИОЛОГИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

Около 50 видов грибов более или менее часто выделяются из пораженных ногтей. Разнообразие этиологии становится более заметным, если учесть случаи смешанной инфекции, когда из пораженного ногтя выделяют сразу несколько видов грибов. Роль многих грибов как возможных возбудителей онихомикоза в настоящее время выяснена не до конца.

Известных возбудителей принято делить на три группы: дерматофиты, дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы-недерматофиты. Соответственно этиологии выделяют три разновидности онихомикоза: *tinea unguium* (дерматофитный онихомикоз), кандидоз ногтей и недерматофитные плесневые инфекции ногтей. Несмотря на лидирующее положение дерматофитов, недерматофитная этиология может встречаться не менее чем в 1/4 случаев онихомикоза.

2.1. Дерматофиты

Дерматофиты считаются главными возбудителями онихомикоза. На их долю приходится до 90% всех грибковых инфекций ногтей. Возбудителем онихомикоза может быть любой из дерматофитов, но чаще всего *tinea unguium* вызывают два вида — *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (см. рис. 2.1 и 2.2).

T. rubrum — главный возбудитель *tinea unguium* и онихомикозов вообще. В России, западноевропейских странах и США около 80% (от 70 до 90%) всех случаев онихомикозов вызвано *T. rubrum*.

T. mentagrophytes var. interdigitale — второй наиболее распространенный возбудитель онихомикозов. В Европе от 10 до 20%, а, по нашим данным, в России не более 10% случаев *tinea unguium* вызвано *T. mentagrophytes*.

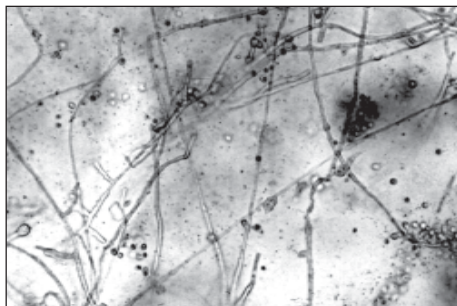


Рисунок 2.1. Мицелий
и микроконидии
T. rubrum

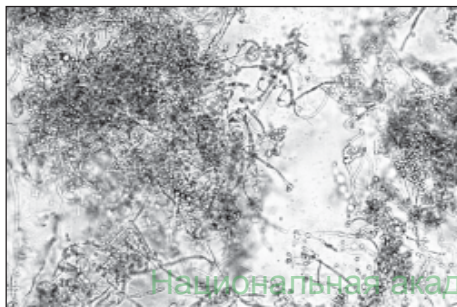


Рисунок 2.2. Мицелий
и микроконидии
T. mentagrophytes
var. interdigitale

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Соотношение *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* в разных регионах мира может меняться. Отмечается равная частота встречаемости этих возбудителей или преобладание *T. mentagrophytes*, например в африканских странах.

Остальные дерматофиты вызывают до 3% tinea unguium, из них чаще встречаются *Epidermophyton floccosum* (1-2%), *T. violaceum* и *T. tonsurans* (вместе около 1%).

2.2. Дрожжевые грибы

Candida spp. — вторые по частоте после дерматофитов возбудители онихомикоза. Доля *Candida spp.* в числе возбудителей онихомикозов стоп невелика — не более 5—10%. Но онихомикоз на руках обычно вызывают именно грибы рода *Candida*, составляя до 40% и даже 50—60% всех случаев в европейских исследованиях. При этом в некоторых странах мира кандидоз ногтей и на стопах встречается чаще.

Среди представителей рода *Candida* преобладают *C. albicans*, вызывающие кандидоз ногтей более чем в 90% случаев (см. рис. 2.3

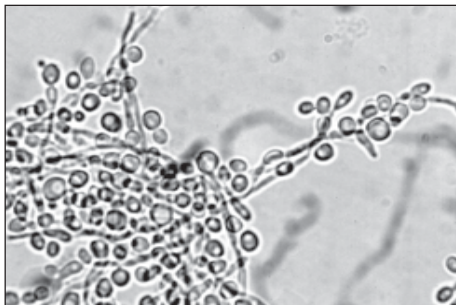


Рисунок 2.3. **Микроморфология культуры *C. albicans* (среда Сабуро).** Видны псевдомицелий и бластоконидии

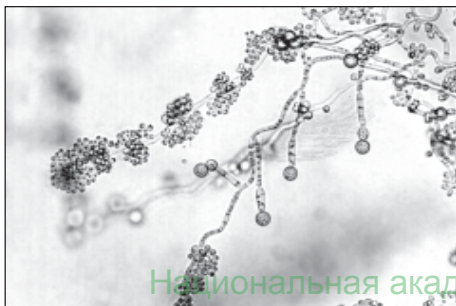


Рисунок 2.4. **Микроморфология культуры *C. albicans* (кукурузный агар).** Видны псевдомицелий, скопления бластоконидий у его перемычек и терминальные хламидоконидии

и 2.4). Реже из пораженных ногтей выделяют *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. guilliermondii*. Эти же виды являются временными или постоянными комменсалами в составе микрофлоры кожи (особенно *C. guilliermondii*) и слизистых оболочек человека.

2.3. Плесневые грибы

Плесневые грибы-недерматофиты представлены разными видами из семейств Moniliaceae и Dematiaceae. Большинство из них не считается патогенными, то есть способными самостоятельно вызывать онихомикозы. Несколько видов плесневых грибов признаны самостоятельными возбудителями. К таковым относятся *Scytalidium dimidiatum* (*Natrassia magniferae*) и *Scytalidium hyalinum*, по патогенности не уступающие дерматофитам, а также вид *Onychocola canadensis*, не встречающийся как контаминант или сапрофит и выделяемый только из пораженных ногтей. Инфекции, вызванные этими грибами, встречаются чаще в странах с субтропическим и тропическим климатом.

Онихомикозы может вызывать *Scopulariopsis brevicaulis*, встречающийся в любой стране мира. По данным европейских исследований, до 3% всех случаев онихомикоза может быть вызвано этим грибом.

Следующими по частоте встречаемости при онихомикозе плесневыми грибами считаются разные *Aspergillus spp.*, а также *Fusarium* и *Acremonium*.

Грибы из семейства Dematiaceae, которые могут вызывать темную пигментацию ногтей, представлены видами *Alternaria*, *Cladosporium*, *Curvularia*, реже другими. Онихомикозы, вызванные темноокрашенными грибами, встречаются редко и еще реже диагностируются.

До сих пор неясно, могут ли перечисленные грибы (за исключением *Scytalidium spp.*) вызывать онихомикозы сами или они инфицируют ногти вторично, после внедрения дерматофитов или на фоне заболевания ногтей неинфекционной природы. Сложные взаимоотношения между дерматофитами и другими плесневыми и дрожжевыми грибами при смешанных инфекциях также до конца не изучены. Патогенные свойства разных возбудителей описаны в следующей главе.

Имеющиеся сведения о грибах — возбудителях онихомикоза представлены в табл. 2.1.

2.4. Особенности этиологии онихомикозов в России

Данные собственных исследований этиологии, проводящихся с 1994 г., позволяют сформулировать ряд характерных признаков, по нашему мнению, отличающих спектр возбудителей онихомикоза в России.

Общая этиологическая структура онихомикоза по результатам наших исследований выявила преобладание дерматофитов: 87% в 1994—1996 гг. и 78% в 1997—1998 гг. (в рамках проекта «Ахиллес»). Мы объясняем меньший удельный вес дерматофитов в последнем исследовании как тем, что в нем изучалась этиология только онихомикоза стоп, так и тем, что за указанный период в лаборатории были внедрены усовершенствованные методы культивирования и идентификации плесневых грибов. В структуре онихоми-

Таблица 2.1. Этиология онихомикозов

Достоверные возбудители	Сомнительные возбудители	Вероятные возбудители
Дерматофиты: <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> <i>var. interdigitale</i> , и другие виды <i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> и <i>Microsporum</i> <i>Candida albicans</i> <i>Onychocola canadensis</i> <i>Scytalidium dimidiatum</i> <i>Scytalidium hyalinum</i>	<i>Aphanoascus fulvescens</i> <i>Aspergillus candidus</i> <i>Aspergillus glaucus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus sydowii</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus ustus</i> <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Cladophialophora</i> <i>carrionii</i> <i>Fusarium. oxysporum</i> <i>Fusarium solani</i> <i>Gymnascella</i> <i>dankaliensis</i> <i>Lasiodiplodia</i> <i>theobromae</i> <i>Pyrenochaeta unguis-</i> <i>hominis</i> <i>Scopulariopsis</i> <i>brevicaulis</i>	<i>Acremonium spp.</i> <i>Alternaria spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> (прочие виды) <i>Aureobasidium spp.</i> <i>Bipolaris spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Chaetomium spp.</i> <i>Chrysosporium spp.</i> <i>Cladosporium spp.</i> <i>Curvularia spp.</i> <i>Exophiala spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> (прочие виды) <i>Microascus spp.</i> <i>Paecilomyces spp.</i> <i>Penicillium spp.</i> <i>Pseudeurotium ovale</i> <i>Scopulariopsis spp.</i> (прочие виды) <i>Ulocladium spp.</i>

коза стоп преобладание *T. rubrum* по отношению к *T. mentagrophytes* значительно более выражено, чем в остальных европейских странах — 10:1 против 4:1 (см. рис. 2.5).

Недерматофитная этиология онихомикоза стоп в России характеризуется малым удельным весом дрожжевых грибов. В то время, как в остальных сегментах проекта «Ахиллес» удельный вес дрожжевых грибов составил около 10%, по результатам наших исследований *Candida spp.* составляли не более 2—3% этиологии онихомикоза за весь период 1994—1998 гг. (см. рис. 2.6).

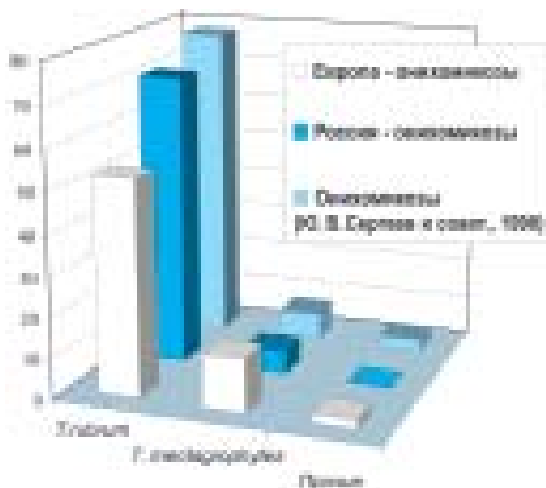


Рисунок 2.5. Дерматофиты — возбудители онхимикоза в европейском и российском сегментах проекта «Ахиллес» и по Ю. В. Сергееву и соавт. (1998)

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

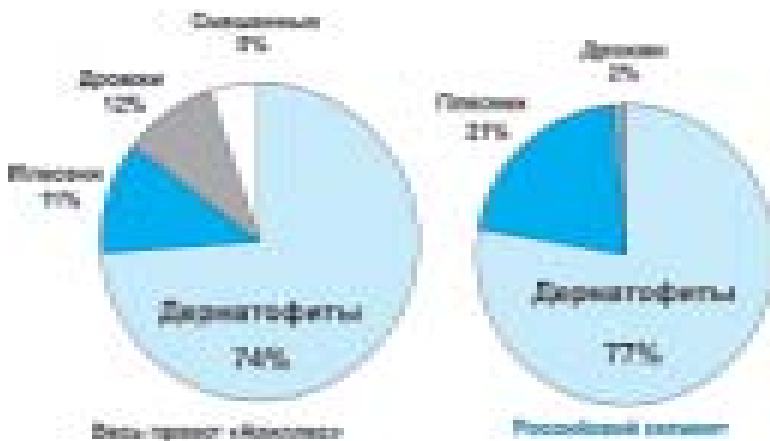


Рисунок 2.6. Этиологическая структура онхимикоза в проекте «Ахиллес» и его российском сегменте

Распределение частоты дерматофитной, плесневой и дрожжевой этиологии онихомикоза в разных странах Европы представлено на рис. 2.7 и 2.8.

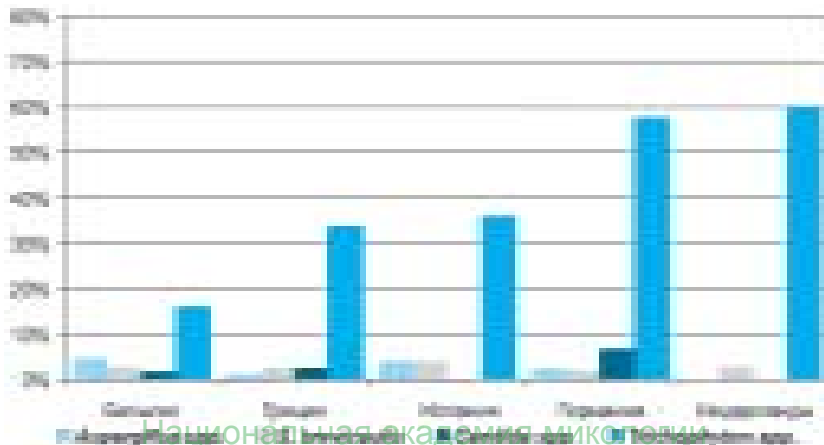


Рисунок 2.7. Встречаемость различной этиологии онихомикоза в странах Западной и Южной Европы

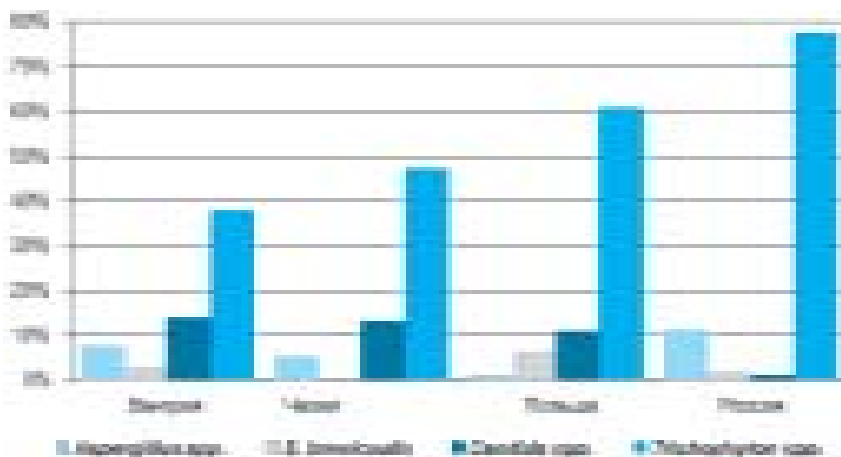


Рисунок 2.8. Встречаемость различной этиологии онихомикоза в странах Восточной Европы

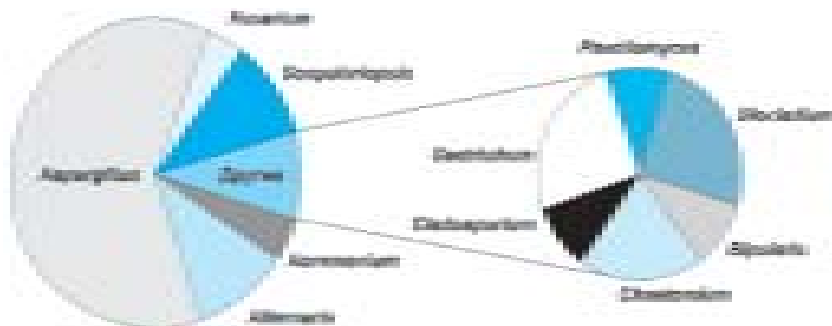


Рисунок 2.9. Этиологическая структура недерматофитного онихомикоза в России

В этих условиях плесневые грибы составляют более 1/5 этиологии онихомикоза стоп в России. Среди отдельных видов и родов плесневых грибов *Aspergillus spp.* встречаются чаще (11,7% против 5,9%), а *Scopulariopsis brevicaulis* — реже (2% против 3%). Редкие облигатно патогенные возбудители плесневого онихомикоза, такие как *Scytalidium spp.* и *Onychocola canadensis*, в нашей стране выделены не были. Этиологическая структура недерматофитного онихомикоза по нашим данным и данным российского сегмента проекта «Ахиллес» представлена на рис. 2.9. Иллюстрации собственных случаев плесневой этиологии онихомикоза представлены на рис. 2.10—2.20.

Нами также было впервые установлено значение редких видов *Aspergillus* — *A. ustus* и *A. clavatus* как самостоятельных возбудителей онихомикоза (см. рис. 2.21 и 2.22). Возможность грибковой инфекции ногтей, вызванных данными видами, до этого была неизвестна.

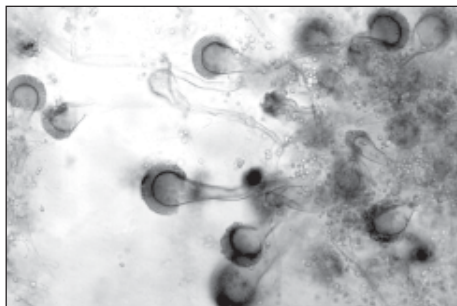


Рисунок 2.10. Микроморфология *Aspergillus fumigatus*

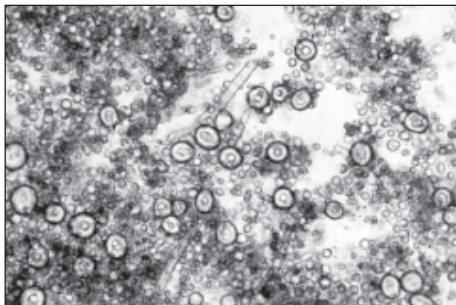


Рисунок 2.11. Микроморфология *Aspergillus nidulans*

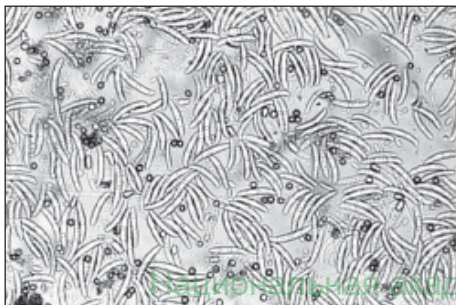


Рисунок 2.12. Микроморфология *Fusarium spp.*

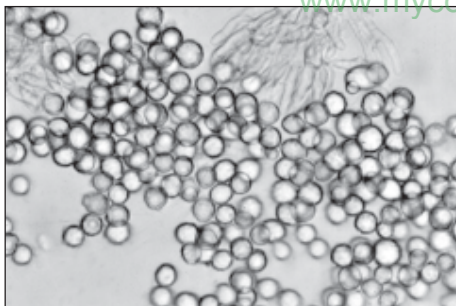


Рисунок 2.13. Микроморфология *Scopulariopsis spp.*

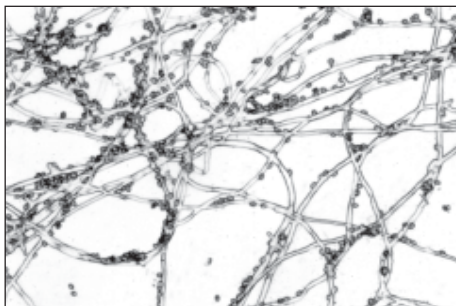


Рисунок 2.14. Микроморфология *Acremonium spp.*

Научно-образовательная академия МИКОЛОГИИ
www.mycology.ru

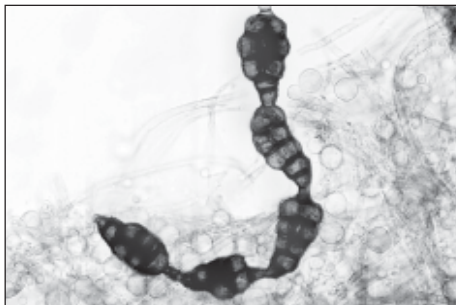


Рисунок 2.15. **Микроморфология**
Alternaria spp.

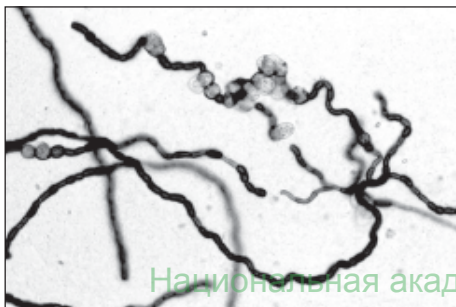


Рисунок 2.16. **Микроморфология**
Aureobasidium spp.

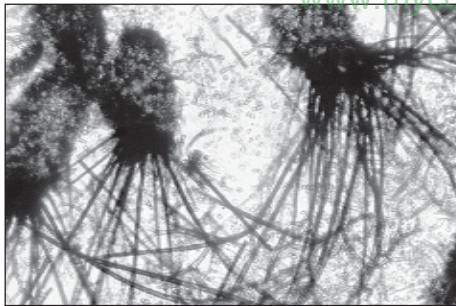


Рисунок 2.17. **Микроморфология**
Chaetomium spp.

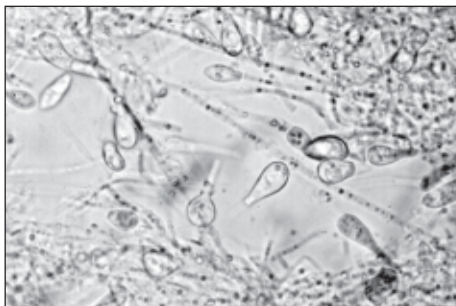


Рисунок 2.18. **Микроморфология**
Chrysosporium spp.



Рисунок 2.19. Микроморфология *Microascus* spp.



Рисунок 2.20. Микроморфология *Ulocladium* spp.

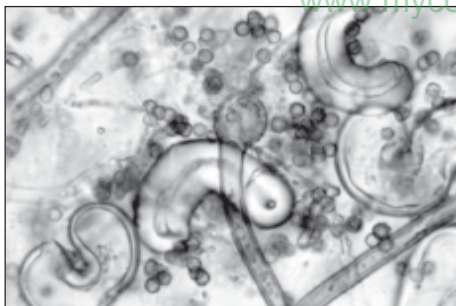


Рисунок 2.21. Микроморфология *Aspergillus ustus*

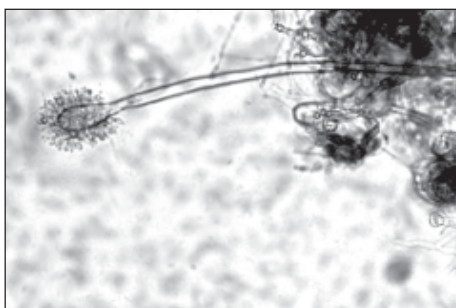


Рисунок 2.22. Микроморфология *Aspergillus clavatus*

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Глава 3.

ПАТОГЕНЕЗ

Клиническое деление онихомикозов на дистально-латеральную подногтевую, проксимальную подногтевую и поверхностную формы целиком основывается на существующих представлениях о патогенезе, то есть о том, откуда и как грибок проникает в ноготь. Но прежде, чем приступить к изложению собственно патогенеза, нам представляется необходимым напомнить о строении ногтя — этого театра действий грибковой инфекции.

3.1. Строение ногтя и грибковая инфекция

Ноготь состоит из трех главных частей: пластинки, ложа и матрикса (см. рис. 3.1). Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Ногтевая пластинка является уже сформированной, построенной из ороговевших клеток и потому наиболее прочной структурой ногтя. Матрикс состоит из быстро размножающихся клеток-

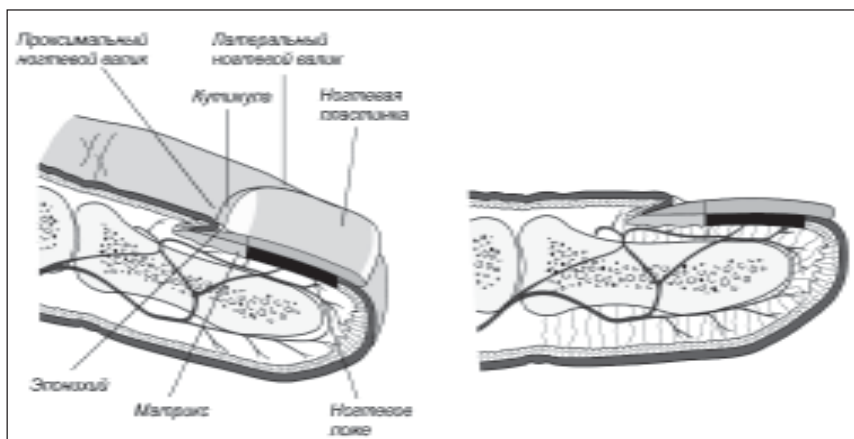


Рисунок 3.1. Строение органа ногтя

кератиноцитов, из которых строится вещество и пластинки, и ложа ногтя. За счет их постоянного образования в матриксе происходит рост ногтя от проксимального конца к дистальному.

Изменения ногтевой пластинки, наблюдаемые при онихомикозе, являются результатом инфицирования одной или нескольких частей ногтя, причем не всегда самой пластинки.

Ни матрикс, ни ложе, ни, за редкими исключениями, пластинка ногтя сами по себе не являются идеальной средой обитания для грибов. Ногтевая пластинка, почти не достигаемая для клеток и гуморальных факторов защитных систем организма, несмотря на свою относительную безопасность, является, особенно в дорсальной части, наиболее прочной тканью, содержащей трудно перерабатываемый кератин и наименьшее количество питательных веществ. Растить только в ее слоях могут немногие грибы, вызывающие поверхностную форму онихомикоза (см. рис. 3.2 и 3.3) и отличающиеся выраженными способностями к деструкции кератина.



Рисунок 3.2. Поверхностная форма онихомикоза

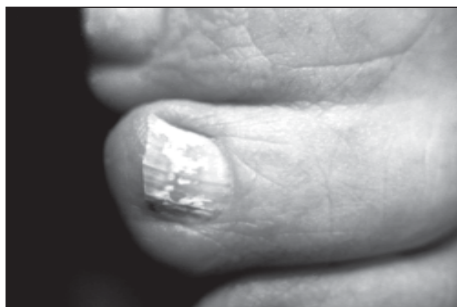


Рисунок 3.3. Поверхностная белая форма онихомикоза

Более податливые и богатые питательными веществами ложе и матрикс в то же время являются и наиболее защищенными тканями из-за близко расположенной сети кровеносных сосудов (см. рис. 3.1). Защитные специфические и неспецифические факторы, содержащиеся в крови, сдерживают рост грибов и препятствуют их распространению за пределы этих органов.

Единственной локализацией, в наиболее полной мере удовлетворяющей требованиям к среде обитания грибов, является область сочленения ногтевой пластинки и ложа. Здесь сходятся более мягкий вентральный слой ногтевой пластинки и верхний слой ногтевого ложа. Более того, сочленение ложа и пластинки происходит за счет их продольных тяжей, представленных совпадающими бороздками и гребешками. Пространства между ними — потенциальное место размещения грибковой колонии. Исключительно выгодным положением области под ногтевой пластинкой объясняется то, что в большинстве случаев онихомикоза наблюдается его подногтевая форма. Подногтевой эта форма названа потому, что основные события происходят не в пластинке, а под ней. При подногтевой форме локализацией поражения всегда является ногтевое ложе, как правило — ногтевая пластинка и редко — матрикс.

3.2. Пути внедрения возбудителя

Дистальная форма подногтевого онихомикоза развивается, когда грибы проникают из области гипонихия, латеральная — при их внедрении под пластинку из-под боковых валиков ногтя (см. рис. 3.4 и 3.5), проксимальная — при их внедрении из области проксимального валика (см. рис. 3.6 и 3.7).

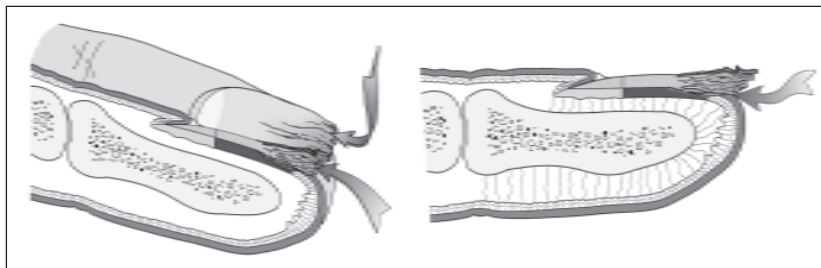


Рисунок 3.4. Дистальная (дистально-латеральная) форма онихомикоза



Рисунок 3.5. Дистальная (дистально-латеральная) форма онихомикоза

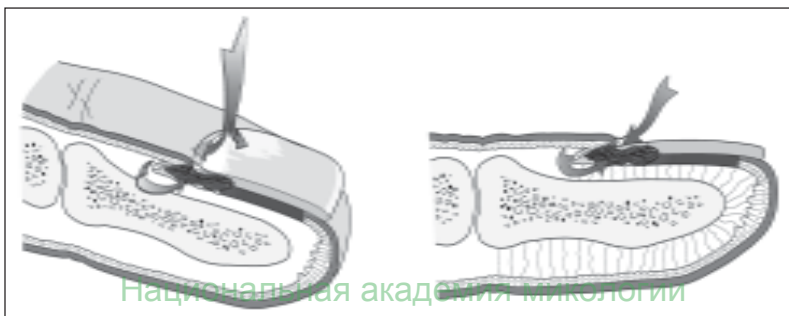


Рисунок 3.6. Проксимальная форма онихомикоза



Рисунок 3.7. Проксимальная форма онихомикоза. Определяется воспаление проксимального околоногтевого валика (паронихия)

Внедрению грибов в подногтевую область предшествует повреждение или разрушение ограничивающих ее структур. Поэтому наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию онихомикоза, является травма ногтя и окружающих его образований. Под травмой подразумеваются и травматический онихолизис с повреждением области гипонихия (способствует возникновению дистальной формы), и разрушение кожицы ногтя (способ-



Рисунок 3.8. Влияние травмы и окклюзии на патогенез онихомикоза

ствует возникновению паронихии и проксимальной формы), и повреждения боковых валиков (заусеницы, способствуют возникновению дистально-латеральной формы). Чаще всего к онихомикозу ведет не одномоментное сильное повреждение, а многочисленные последовательные микротравмы, например при ношении тесной обуви, деформации стопы (hallux valgus), синдроме диабетической стопы. Окклюзия и мацерация окружающей ноготь кожи также приводят к воспалению и повреждению барьеров гипонихия, кожицы ногтя и боковых валиков (см. рис. 3.8).

3.3. Биофизическая концепция патогенеза

После внедрения гриба развитие онихомикоза можно представлять как борьбу растущей колонии гриба и структур ногтя, противостоящих инвазивному росту статически, за счет прочности своей структуры, и динамически, за счет постоянного обновления и смещения возбудителей к дистальному концу. Прогноз заболевания при наиболее распространенной дистально-латеральной подногтевой форме онихомикоза определяется местом внед-

рения гриба и во многом обеспечивается балансом противостоящих сил. Возбудитель продвигается в ногтевой пластинке и на ее стыке с ногтевым ложем в направлении матрикса, опережая скорость линейного роста ногтей (см. рис. 3.9):

$$V_{\text{вовлечения}}, \text{ мм/мес} = V_{\text{инвазии гриба}} - V_{\text{линейного роста ногтя}},$$

где

$V_{\text{вовлечения}}$ — скорость вовлечения в процесс новых отделов ногтя от дистального края ногтя в направлении матрикса, может быть оценена визуально;

$V_{\text{инвазии гриба}}$ — скорость инвазивного роста грибковой колонии внутри ногтевой пластинки, ногтевого ложа или на их стыке в том же направлении, может быть рассчитана на основе экспериментальных данных;

$V_{\text{линейного роста ногтя}}$ — линейная скорость роста ногтевой пластинки в обратном (естественном) направлении, может быть рассчитана индивидуально при наблюдении или исходя из средних показателей в зависимости от роста и типа ногтя.

R (равнодействующая векторов) = $V_{\text{вовлечения}}$. Принимает положительные значения при прогрессирующей онихомикозе, отрицательные — при эффективном лечении. При замедленном росте ногтей стремится к нулю, что следует учитывать во время лечения (во избежание рецидива).



Рисунок 3.9. Патогенез дистальной формы онихомикоза

Если бы этого не происходило, то по мере отрастания (продвижения) ногтевой пластинки массы гриба смещались бы к свободному концу и удалялись. Возможно, именно этим, то есть более быстрым отрастанием ногтей, объясняется малая распространенность онихомикозов в детском возрасте. Медленное отрастание ногтей после 60—70 лет обуславливает высокую заболеваемость онихомикозом в данной возрастной группе.

Чем больше $V_{\text{вовлечения}}$, тем скорее процесс достигнет матрикса, что приведет к расстройству всего процесса образования ногтя, развитию тотального дистрофического онихомикоза, то есть разрушению всех отделов ногтя и его утрате как функционирующего органа.

Концепция баланса векторов роста ногтя и инвазии гриба, так называемая ΔV -концепция, впервые предложенная нами в 1999 г., призвана объяснить прежде всего саму возможность онихомикоза и динамику изменений при его системной терапии. В объяснении патогенеза прогрессирующего онихомикоза это положение следует привлекать с осторожностью, поскольку инвазия всегда происходит в точках наименьшего сопротивления — щелях, бороздках, на стыке слоев ногтевой пластинки и ложа. Зарубежные и некоторые отечественные авторы в последнее время обращают внимание на эту особенность, называя продольно расположенные пути продвижения инфекции «туннели». Мы в монографии «Онихомикозы» (1998) и ранее использовали термин «каналы». На наш взгляд, эти проводники инфекции не являются какими-либо особенными образованиями, присущими онихомикозу, а образуются постоянно в силу естественной ориентации роста ногтя при его травматизации, частичном онихолизисе или в запустевających полостях, остающихся после геморрагий в ногтевом ложе (см. рис. 3.10—3.12).

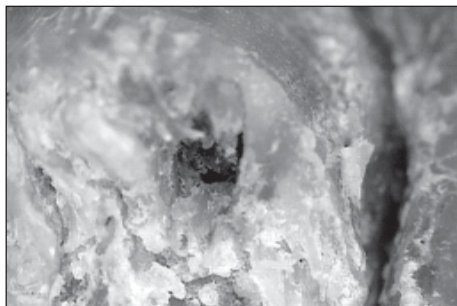


Рисунок 3.10. **Видеоскопическая картина дистальной формы онихомикоза. Видны «каналы» в толще ногтевой пластинки**



Рисунок 3.11. «Каналы», видимые после частичного удаления ногтевой пластинки



Рисунок 3.12. Распространение микотического процесса по «каналам»

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

С большой степенью вероятности можно предположить, что прогрессирование дистальной формы онихомикоза не непрерывный монотонный процесс, а последовательность периодов, приводящих к быстрому продвижению гриба в проксимальном направлении. Такие периоды могут отмечаться после травм ногтей (см. рис. 3.8). Скорость линейного роста ногтя также подвержена изменениям в течение коротких отрезков времени.

3.4. Патогенетические варианты онихомикоза

События, к которым приводит грибковая инфекция ногтей, на наш взгляд, можно условно разделить на три группы: простое присутствие и продвижение возбудителя в структурах ногтя (1), их последовательное разрушение (2) и ответная реакция структур ногтя (3). Во многом этому видению проблемы соответствует классификация А. М. Ариевича, делящая онихомикозы на нормотрофические, атрофические и гипертрофические.

Простое присутствие и продвижение без значительного разрушения составляющих ногтя наблюдается при подногтевых формах онихомикоза. В случае дистальной формы этому способствует наличие предсуществующего повреждения, проводника инфекции в проксимальном направлении. Так, в частности, может развиваться ранее описанный нами так называемый дистально-проксимальный вариант онихомикоза, когда по имеющемуся посттравматическому «каналу» возбудитель быстро продвигается к матриксу и распространяется далее уже в обратном направлении (см. рис. 3.13). Так развивается и проксимальная форма с незначительно выраженным онихолизисом.

Преобладающее разрушение структур ногтя наблюдается при поверхностной форме онихомикоза и некоторых вариантах дистальной формы. Предпосылками для подобного течения инфекции являются кератинолитическая активность и степень агрессии возбудителя по отношению к роговым структурами. Так, *T. mentagrophytes var. interdigitale* при поверхностной форме онихомикоза не имеет готового проводника инфекции, но, закрепившись на поверхности ногтевой пластинки, разрушает эту наиболее прочную структуру ногтя. Обычным вариантом дистальной формы является так называемый эндоникс-онихомикоз, выделенный зарубежными авторами в последние годы. При этом варианте возбудитель все время находится только в ногтевой пластинке, последовательно расслаивая ее. Поскольку возбудителями являются довольно редкие виды *T. violaceum* и *T. soudanense*, эндоникс-онихомикоз можно отнести к онихолитической форме трихофитии ногтей, описанной ранее многими отечественными авторами, в том числе Г. К. Андриасяном и А. М. Ариевичем. Разрушение ногтевой пластинки в разной степени наблюдается вообще при всех вариантах дистальной формы.



Рисунок 3.13. Проксимальный онихомикоз, развившийся из дистального за счет быстрого продвижения по «каналу» в ногте (виден маршрут инвазии в середине ногтевой пластинки)

Поскольку ногтевая пластинка представляет ороговевшее, неживое образование, единственными структурами, способными дать ответную реакцию на присутствие гриба в ноге, являются ложе, матрикс и ограничивающие ноготь валики. Со стороны ложа может возникать гиперкератоз, со стороны матрикса — дистрофические изменения, а со стороны ногтевых валиков — воспаление, то есть паронихия.

Гиперкератоз является типовой реакцией ногтевого ложа на присутствие гриба (в частности, антигенов *T. rubrum*), причем возможно в той же мере, что и реакция шелушения при дерматомикозах, направленная на удаление массы возбудителя вместе со слущенным эпидермисом. Молекулярные механизмы, способствующие развитию подобной реакции, пока не ясны. Одним из возможных механизмов является репрессия проапоптотических или индукция антиапоптотических факторов (например, семейства Bcl-x), приводящая к нарушению процесса дифференцировки в ногтевом ложе, как это имеет место при расстройствах кератинизации. Нельзя исключить и цитокиновые механизмы взаимодействия между кератиноцитами ногтевого ложа, антигенпредставляющими клетками и димфоцитами, расположенными в соединительной ткани или выселяющимися в ногтевое ложе.

Дистрофия матрикса возникает либо вследствие его прорастания массой гриба, либо, что вероятнее, как результат воспалительной реакции окружающих тканей.

Паронихия, характерная для кандидоза и ряда плесневых онихомикозов, является типичной воспалительной реакцией боковых или проксимального валиков ногтя.

Дистальная форма онихомикоза зачастую сочетает в себе все три патогенетических варианта.

3.5. Патогенность возбудителей при онихомикозе

Долгое время, говоря о патогенности грибов при онихомикозе, имели в виду только дерматофиты. К факторам их агрессии относили кератиназы и так называемые перфорирующие органы. До недавнего времени считалось, что грибы-недерматофиты не способны ни к лизису кератина и разрушению ороговевших структур, ни к инвазивному росту в них. Плесневые грибы-недермато-

фиты рассматривались как контаминанты кожи и ногтей. Эти положения в настоящее время подвергаются пересмотру.

К главным факторам патогенности клинически значимых грибов относят их три свойства: выживаемость в среде макроорганизма, инвазивный рост и выработку литических ферментов. При онихомикозе, протекающем в структурах, более или менее изолированных от влияния защитных факторов, способность к выживанию зачастую отходит на второй план. На первое место выходит инвазивный рост.

Данное свойство более не считается прерогативой «перфорирующих» гиф, обладание которыми ранее приписывалось только дерматофитам. В настоящее время свойство инвазивного роста приписывают многим, особенно быстрорастущим грибам, способным расти в мицелиальной фазе. Способность к образованию гиф иногда рассматривается как самостоятельный фактор патогенности.

Тем не менее не приходится сомневаться в том, что дерматофиты, по-видимому, лучше приспособлены к продвижению в роговых структурах. Это может быть отчасти обусловлено более прочным и упорядоченным строением их мицелия, как он представляется при микроскопии. Перфорирующие гифы, ранее считавшиеся особыми органами инвазии, представляют собой обычные гифы плесневых грибов, внедряющиеся в межклеточные промежутки.

Направление роста в точки наименьшего сопротивления — межклеточные промежутки, щели и борозды в ногтевой пластинке и ложе является одной из характеристик инвазии в ногте. Направленный рост обеспечивается концентрацией веществ, из которых строится будущая мицелиальная клетка, у полюса материнской клетки, ориентированного на точку наименьшего сопротивления. Распределение внутриклеточных структур для направленного синтеза у грибов обеспечивается компонентами цитоскелета.

Литические ферменты, сосредоточиваемые у ориентированного полюса клетки, призваны помогать направленной инвазии. Представляется маловероятным, что разрушение тканей может идти только за счет секретлируемых литических ферментов.

Синтез кератиназ до недавнего времени также приписывался только одним дерматофитам. Представления о кератинолитиче-

ской активности при микозах претерпели изменения как при дальнейшем изучении кератиназ дерматофитов, так и после открытия протеиназ у многих плесневых и дрожжевых грибов.

При изучении физиологии дерматофитов оказалось, что у них имеется несколько типов литических ферментов: щелочные сериновые протеиназы, способные к лизису кератина, коллагена и эластина и считающиеся основными экзоферментами, а также щелочные фосфатазы, эстеразы и лейциновая ариламинидаза, частично обуславливающие вирулентность грибов. *T. rubrum* имеет по крайней мере два протеолитических фермента, деградирующих кератин. Экспериментальные данные говорят о том, что дерматофиты могут выделять во внешнюю среду сульфит, расщепляя дисульфидные связи кератина с образованием субстратов, доступных действию щелочных протеиназ.

Дерматофиты обладают неодинаковой кератинолитической и протеолитической активностью. Наиболее высока она у *Microsporum canis*, наименьшая отмечается у *Epidermophyton floccosum*. *T. mentagrophytes*, вызывающий поверхностную форму онихомикоза, для чего необходимы выраженные агрессивные свойства, также отличается значительно большей литической активностью и способностью разрушать кератинизированные структуры, чем *T. rubrum*. Это, в частности, подтверждается лабораторным тестом перфорации волоса и неоднократно доказывалось в эксперименте.

Однако *T. rubrum* вызывает до 90% общего числа дерматофитных онихомикозов, на долю *T. mentagrophytes* обычно приходится не более 10%. Очевидно, что патогенность возбудителя дерматомикоза или онихомикоза определяется не только его агрессивными свойствами по отношению к ороговевшим структурам. *T. rubrum* вызывает хронические инфекции, отличаясь невысокой иммуногенностью и лучшей способностью выживать на поверхности эпидермиса.

Исследования физиологии грибов привели к открытию разных литических ферментов у плесеней, выделяемых при онихомикозе и ранее считавшихся контаминантами или возбудителями с недоказанной патогенностью.

Так, у *Aspergillus spp.* выделены, клонированы и секвенированы эластазы: металлопротеиназа и сериновые протеиназы, ферменты, по природе и субстратной специфичности напоминающие

кератиназы дерматофитов. Литические ферменты *A. fumigatus* также могут разлагать кератин.

Аспартатные протеиназы были обнаружены и у *Fusarium spp.*, хотя их специфичность и роль в патогенезе микозов остаются неясными.

В настоящее время известны уже две кератиназы *Scopulariopsis brevicaulis*, одного из наиболее часто выделяемых при онихомикозе грибов. Эти ферменты проявляют свойства сериновых протеиназ, как и кератиназы дерматофитов.

Candida spp. синтезируют аспартатные протеиназы, одни из главных факторов их вирулентности. В настоящее время описано около 10 протеиназ, а также фосфолипазы и другие литические ферменты. Известен эффект кавитации, когда вокруг клетки *C. albicans*, секретирующей эти ферменты, в эпидермисе образуются полости.

Литическая активность и способность к разрушению роговых структур у дерматофитов в целом выше, чем у других грибов (см. рис. 3.14). Часть плесневых грибов вообще неспособна к деградации кератина.

Дерматофиты на 30% эффективнее разрушают ногтевые пластинки и на 20—25% активнее лизируют кератин, чем *Fusarium spp.*, и почти на столько же, как *Scytalidium spp.* Последние являются общепризнанными самостоятельными возбудителями дерматомикозов и онихомикозов, но, как видим, по агрессивности

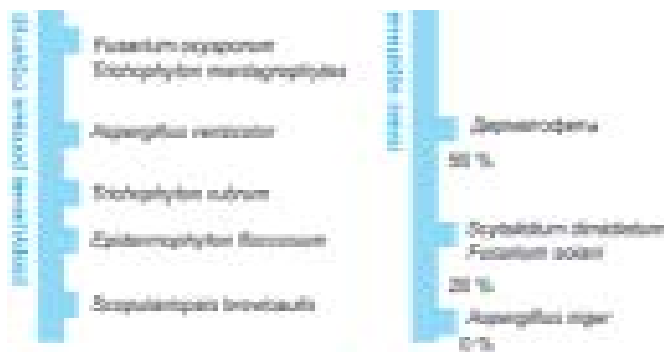


Рисунок 3.14. Степень разрушения кератина и роговых структур разными грибами

в отношении роговых структур уступают дерматофитам и соответствуют прочим плесневым грибам.

Однако некоторые плесневые грибы, в том числе *Acremonium spp.* и *Fusarium oxysporum*, вызывающие поверхностную (классическую белую и так называемую черную) форму онихомикоза, в эксперименте разрушают ногтевые пластинки, как и *T. mentagrophytes*.

В целом, при выраженности предрасполагающих факторов — травм, нарушения целостности ногтя и онихолизиса, медленном росте ногтя — онихомикоз может быть вызван многими плесневыми грибами, широко распространенными в окружающей среде.

Глава 4.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Разные клинические формы, отдельные симптомы и степени их выраженности могут наблюдаться при онихомикозе практически любой этиологии. Тем не менее выделяют некоторые сочетания симптомов, характеризующие дерматофитный, кандидный или плесневой онихомикоз. Отечественные исследователи всегда описывали разные клинические формы и симптомы онихомикоза отдельно для каждой группы инфекций, вызываемых каким-то одним или несколькими возбудителями (трихофития ногтей, эпидермофития ногтей, руброфития ногтей и т. д.). Повсеместное изменение этиологической структуры онихомикозов, распространение недерматофитных инфекций с проявлениями, аналогичными дерматофитным, более не позволяют соотносить какие-либо клинические формы заболевания с определенной этиологией. Так, поверхностной белой форме онихомикоза в целом соответствует эпидермофития ногтей. Однако как *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *E. floccosum* могут вызывать дистально-латеральную форму онихомикоза, так и поверхностная форма может быть вызвана *T. rubrum* или недерматофитными плесенями.

4.1. Симптомы болезней ногтей

Онихомикоз любой этиологии и вообще любое заболевание ногтей описываются специальными терминами (см. табл. 4.1). Основное изменение, наблюдаемое при онихомикозе, — это изменение цвета ногтя от присутствия грибковой колонии на ногтевой пластинке или под ней. Утрата ногтем своей упорядоченной структуры приводит к онихолизису, который также воспринимается как изменение цвета ногтя (исчезновение прозрачности). Кроме того, при онихомикозе происходит собственно разрушение ногтя и часто наблюдается подногтевой гиперкератоз.

Таблица 4.1

Симптомы заболеваний ногтей, встречающиеся при онихомикозе

Название	Клинические проявления	Причина
Лейконихия	Ноготь становится белым, начиная от области полунуния, то есть от матрикса	Утрата ногтем прозрачности (расстройство образования ногтевой пластинки в матриксе)
Псевдолейконихия	Ноготь становится белым, начиная от свободного или бокового края, то есть в месте отделения)	Онихолизис – частичное отделение пластинки от ложа ногтя, появление воздуха, роговых масс или колонии гриба между ними
Меланонихия	Ноготь становится черным	Онихолизис и расположение темноокрашенной колонии гриба под пластинкой
Хромонихия/дисхромия (собирательный термин)	Ноготь изменяет цвет	Онихолизис и расположение колонии гриба под пластинкой
Псевдопахионихия	Кажущееся утолщение ногтя (ногтевая пластинка поднимается над основанием)	Гиперкератоз (утолщение) ногтевого ложа
Онихогрифоз	Сильно утолщенный ноготь загибается в виде клюва	Гиперкератоз (утолщение) ногтевого ложа, частые микротравмы
Койлонихия	Ноготь выглядит вогнутым, напоминая чайную ложку	Неравномерная толщина пластинки из-за дистрофии матрикса
Паронихия	Ногтевой валик краснеет, набухает, кожа ногтя утрачена. Иногда отделяемое из-под валика	Воспаление ногтевого валика
Линии Бо	Поперечные борозды на ногтевой пластинке	Воспаление ногтевого валика с преходящей дистрофией матрикса

4.2. Клинические классификации онихомикоза

Современная классификация онихомикоза, принятая в зарубежной литературе, была предложена N. Zaïas в 1972 г. на основании трех вариантов проникновения и распространения гриба в ногте, то есть особенностей патогенеза. Согласно данной классификации, различают следующие клинические формы онихомикоза:

- поверхностная (поверхностная белая);
- дистальная (дистально-латеральная) подногтевая;
- проксимальная подногтевая.

Впоследствии европейскими авторами к этой классификации были добавлены тотальная дистрофическая форма и эндониксонихомикоз. Мы не считаем целесообразным выделение каких-либо иных форм, помимо предложенных изначально. Выделение других форм онихомикоза, на наш взгляд, скрывает патогенетическую сущность исходной классификации.

А. М. Ариевич предложил классифицировать руброфитию ногтей в зависимости от внешнего вида, в основном от толщины пораженного ногтя. Им были выделены три типа онихомикоза: нормотрофический, гипертрофический и атрофический (1976). При нормотрофической руброфитии, по Ариевичу, изменения ногтя сводятся к очаговым утратам прозрачности и изменению цвета ногтевой пластинки при сохранении ее толщины и конфигурации. При гипертрофической форме ноготь выглядит утолщенным. При дистрофической форме ноготь истончается, преобладают явления онихолизиса.

Если свести классификацию Ариевича только к клинике, то есть внешним различиям, станет очевидной ее несостоятельность: она основана на признаках, разных в патогенетическом плане. Гипертрофическая форма, особенно выраженная, по типу онихогрифоза, обусловлена прежде всего реактивным гиперкератозом ногтевого ложа, а не разрыхлением самой ногтевой пластинки, как писал Ариевич. При нормотрофической форме видимые изменения ногтя обусловлены тем же онихолизисом, что, по мнению Ариевича, лежит в основе атрофической формы. Собственно «атрофия» ногтя может быть обусловлена только повреждением матрикса, образующего ногтевую пластинку, но не непосредственным лизисом пластинки. Разрушение ногтевой пластинки не относится к онихолизису.

Однако, если рассматривать принцип классификации Ариеви-ча более широко, как выделяющий патогенетические варианты онихомикоза (см. главу 3), станет видно ее прогрессивное значение. В ней предусмотрена возможность эндоникс-онихомикоза (выделен европейскими авторами лишь в конце XX века) и учтен такой признак, как гиперкератоз. В классификации Zaias эти признаки не учитываются. Более того, гиперкератоз как фактор, влияющий на течение и исход терапии при онихомикозе, за рубежом стал признаваться лишь в последние годы.

Существующие проблемы, связанные с ограниченным спектром некоторых противогрибковых средств и недостаточным обеспечением средствами лабораторной диагностики, а также противоречия с определением клинических форм заставляют нас обратиться к этиологическому принципу классификации онихомикоза.

4.3. Дерматофитный онихомикоз

Онихомикоз, вызванный дерматофитами (*tinea unguium*), чаще всего протекает в дистально-латеральной подногтевой форме. Возбудителем, как правило, является *T. rubrum* (руброфития ногтей, рис. 3.5 и 5.11).

Поражение ногтя начинается от краев ногтевого ложа. Вначале можно наблюдать онихолизис у свободного и боковых краев ногтя: пластинка теряет прозрачность, становясь белесой или желтой, край ногтя неровный, иногда крошится, истончается. Как правило, развивается подногтевой гиперкератоз, при этом ноготь выглядит утолщенным. Иногда процесс долгое время протекает в форме только краевого поражения, иногда прогрессирует, захватывая все большие части ногтя. Чаще это выглядит как белые полосы, идущие от края ногтя к его проксимальной части. Конечной стадией заболевания является поражение всей видимой поверхности ногтя и вовлечение в процесс матрикса, приводящее к дистрофии ногтя. Для пожилых пациентов характерны длительное течение процесса, выраженный гиперкератоз, истончение и неровности пластинки, явления онихогрифоза, или койлонихии.

Вообще для инфекции, вызванной *T. rubrum*, характерно постепенное вовлечение всех ногтей на ногах. Ногти на руках поражаются реже. В этом случае можно наблюдать так называемый синд-

ром одной кисти и двух стоп: онихомикоз всех или почти всех ногтей стоп и нескольких ногтей одной — рабочей, то есть обычно правой, кисти, что указывает на самозаражение (см. рис. 4.1). Онихомикозу стоп (кистей) предшествует более или менее продолжительное течение руброфитии кожи, как правило, поражающей подошвы (ладони) в сквамозно-гиперкератотической форме.

Поверхностная форма онихомикоза редко бывает вызвана *T. rubrum*. Ее основным возбудителем — *T. mentagrophytes var. interdigitale* (см. рис. 3.3).

При поверхностной форме почти всегда поражается только дорсальная поверхность ногтевой пластинки. Все начинается с образования небольших белых пятен и полосок на поверхности пластинки, отчего за рубежом заболевание называют поверхностным белым онихомикозом. Пятна со временем захватывают все большую поверхность пластинки и изменяют цвет с белого на желтый, «охряный». В том, что поражения поверхностны, можно убедиться, соскабливая их. Пластинка становится шероховатой, рыхлой. Вовлечение всей поверхности ногтя (*pseudoleuconychia mucotica*) следует отличать от истинной лейконихии. Поверхностный белый онихомикоз обычно наблюдается на ноге большого пальца ноги, реже — на ноге мизинца и почти никогда — на ногтях кистей. В редких случаях поверхностная форма наблюдается вместе с дистальной формой.

Проксимальная подногтевая форма дерматофитного онихомикоза встречается редко, возбудителем является *T. rubrum*, очень редко — другие дерматофиты (*E. floccosum*, *T. schoenleinii* и др.). Случаи заболевания были описаны за рубежом у больных СПИДом с распространенной инфекцией кожи и быстрым вовлечением ногтей как на руках, так и на ногах. Заболевание считают индикатором



Рисунок 4.1. Инфекция, вызванная *T. rubrum*. Синдром одной кисти и двух стоп



Рисунок 4.2. Проксимальное поражение третьего пальца правой кисти, вызванного *T. rubrum* у больного хроническим кожно-слизистым кандидозом (синдром APESCED)

тором иммунодефицитного состояния. Мы наблюдали один случай руброфитии ногтя I пальца кисти, протекающей в проксимальной форме, у больного хроническим кожно-слизистым кандидозом (синдром APESCED, рис. 4.2).

Классическая проксимальная форма проявляется тем, что в области полулуния ногтя появляется белое пятно, со временем продвигающееся к свободному краю. Может развиваться онихолизис, цвет в этом случае иногда изменяется на желтый. Гиперкератоз не характерен.

Нами была описана новая разновидность проксимальной формы онихомикоза. При ней первичное распространение возбудителя идет быстро и незаметно по запустевшим каналам капилляров, возникающих после мелких посттравматических геморрагий. В дальнейшем, когда процесс, начавшийся с дистального края ногтя, достигает матрикса, развивается проксимальная подногтевая форма онихомикоза. Иначе говоря, дистальная по патогенезу форма клинически проявляется как проксимальная (см. рис. 3.13).

4.4. Кандидная паронихия и онихомикоз

Для кандидной паронихии в целом характерны хроническое волнообразное течение, умеренные воспалительные явления, отсутствие боли или слабая болезненность. Описаны случаи острой кандидной паронихии, однако остается неясным, что чаще является причиной острых явлений — *Candida spp.* или вторичное инфицирование бактериями.

Кандидной паронихией наиболее часто поражаются средний и безымянный пальцы правой руки и средний палец левой руки.

Это объясняется большей длиной этих пальцев, обуславливающей частую травматизацию при работе всей кистью. Кроме того, средний и безымянный пальцы располагаются наиболее близко друг к другу, и складка между ними, где чаще встречается межпальцевая эрозия, наиболее узкая. С меньшей частотой поражаются мизинец и указательный палец, еще реже — большой (поражение I пальца наблюдается у детей с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек). Вовлечение всех пальцев на руке или обеих руках встречается реже, а паронихия на ногах — крайне редко.

В начале заболевания кожа ногтевого валика или окружающая его краснеет, истончается, рисунок ее сглаживается. Валик припухает, край его становится закругленным или подрытым, ногтевая кожица исчезает. По краям валика можно наблюдать трещины, на внутренней (становится видной при удалении прилегающей ногтевой пластинки) или наружной его стороне — эрозии. Появляются болезненность или слабо интенсивные боли пульсирующего характера. В борозде под ногтевым валиком образуется гнойничок, вызывающий болезненность при надавливании. Иногда гнойничок возникает только в боковых углах валика, когда центральная его часть изменяется мало и даже сохраняется кожица ногтя. При надавливании на валик из-под него может появляться скудное беловато-желтое гноевое отделяемое.

Со временем воспалительные явления стихают, пропадают боли, исчезают или становятся малозаметными припухлость и гиперемия. На коже валика наблюдают мелкопластинчатое шелушение, особенно выраженное по краям. Отсутствие ногтевой кожицы также указывает на заболевание, продолжающееся в хронической стадии.

Обострение кандидной паронихии наступает обычно после воздействия факторов, изначально приведших к ней, например новой большой стиркой белья у прачек и домашних хозяек, обработкой следующей партии сырья на плодово-овощной фабрике и т.п.

О длительности и волнообразном характере течения паронихии свидетельствуют изменения поверхности ногтевой пластинки. Характерно появление чередующихся поперечных, параллельных луночке и свободному краю ногтя борозд и возвышений,

иногда называемых линиями Бо (Beau). Количество борозд и их глубина в общем соответствуют числу и интенсивности обострений паронихии. Зная среднее время отрастания ногтевой пластинки заново (4—6 месяцев для II—IV пальцев руки), можно с известным приближением назвать дату обострения. Например, если на среднем пальце с длиной ногтевой пластинки 1,2 см имеется борозда, отстоящая от проксимального валика на 0,4 см, то можно предположить, что обострение паронихии произошло 1,5—2 месяца назад. Или если на том же ногте соседние борозды отстоят друг от друга на 0,2 см, то между обострениями прошло около 3—4 недель. Иногда можно видеть продольные борозды и даже точечные наперстковидные вдавления. Выраженные изменения цвета ногтевой пластинки обусловлены, как правило, бактериями (например, *Pseudomonas spp.*). Для бактериальной паронихии характерны выраженные боли и обильное гнойное отделяемое.

Онихомикоз, вызванный *Candida spp.*, обычно представлен проксимальной формой, реже дистальной (см. рис. 4.3—4.5).



Рисунок 4.3. Паронихия и начальное поражение ногтевой пластинки по проксимальному типу, вызванные *C. albicans*

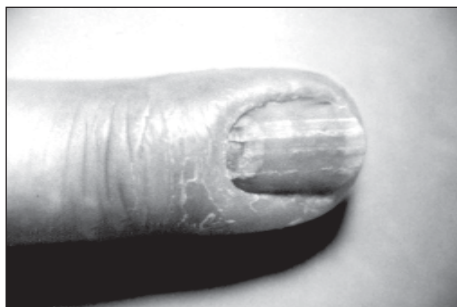


Рисунок 4.4. Проксимальная форма онихомикоза и паронихия, вызванные *C. albicans*



Рисунок 4.5. Дистальная форма
онихомикоза,
вызванного
C. albicans

Проксимальная форма кандидного онихомикоза как следствие паронихии начинается с потускнения и помутнения ногтевой пластинки у проксимального края, обычно у одного из ее углов. Вскоре ногтевая пластинка на этом участке становится ломкой, крошится, приобретает желтовато-коричневый или бурый цвет. По мере роста ногтя у его латерального края образуется полоска измененной ногтевой пластинки. Ноготь выглядит как бы обрезанным сбоку. Помимо проксимально-латерального типа поражения наблюдается и проксимальный тип с вовлечением пластинки по всей ширине. Описываемые явления онихолизиса могут дополняться видимым утолщением ногтевой пластинки за счет подногтевого гиперкератоза. При выраженных явлениях паронихии пластинка у проксимального края становится мягкой, слоится, прогибается при нажатии, иногда флюктуирует в гнойном отделяемом.

При дистальной форме кандидного онихомикоза наблюдается изменение цвета ногтевой пластинки у ее свободного края. Со временем пластинка становится ломкой, рыхлой, приподнимается за счет подногтевого гиперкератоза. Дистальную форму кандидного онихомикоза наблюдают чаще у больных с расстройствами периферического кровообращения, синдромом Рейно, существующими заболеваниями кожи (экзема, псориаз и др.).

Клиническая картина дистальной формы кандидоза ногтей напоминает таковую при более вероятном дерматофитном поражении. Последнее всегда необходимо исключать с помощью лабораторной диагностики. Для редкой проксимальной формы они-

хомикоза, вызванной дерматофитами, не характерна паронихия, но типично появление белых пятен под ногтевой пластинкой.

При хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек описаны различные типы онихомикоза. Наиболее часто встречается классическая кандидная паронихия, реже можно видеть дистальную форму онихомикоза.

Описанные ранее при хроническом кандидозе кожи тотальные дистрофические онихомикозы и паронихии с поражением всех пальцев, сопровождающиеся изменениями концевых фаланг в виде барабанных палочек, в последние годы встречаются редко. По нашим наблюдениям, в современной картине поражений ногтей при хроническом кандидозе кожи преобладают паронихии I—III пальцев кисти, которым предшествует травма ногтя, а на ногах онихомикозы чаще всего вызываются дерматофитами.

4.5. Недерматофитные плесневые онихомикозы

Любая клиническая форма онихомикоза может быть вызвана недерматофитными плесневыми грибами. Однако наиболее часто наблюдается дистальная форма онихомикоза стоп, развивающаяся на фоне существующего поражения ногтей грибковой или иной этиологии, как правило у пожилых пациентов, — так называемый вторичный онихомикоз. Кроме того, в последнее время участились случаи поражения ногтей на руках у лиц, часто травмирующих кожу и ногти кистей на рабочем месте, загрязненном плесенью (маляры, строительные рабочие и т.п.).

Клинические проявления плесневой инфекции, как правило, не имеют каких-либо четких отличительных особенностей, позволяющих дифференцировать их от дерматофитной или кандидной инфекции. Кроме того, они часто развиваются как вторичная или смешанная инфекция в уже измененных ногтях (см. рис. 4.6—4.8).

При плесневых инфекциях ногтевая пластинка может окрашиваться в черный (обычно *Scytalidium spp.* и разные *Dematiaceae*), зеленый или серый (*Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*) цвет.

Описаны случаи поверхностной формы онихомикоза, вызванные *Aspergillus terreus*, *Acremonium spp.*, *Fusarium oxysporum* и неко-



Рисунок 4.6. Дистально-латеральная форма онихомикоза, вызванного *A. ustus*



Рисунок 4.7. Дистально-латеральная форма онихомикоза, вызванного *Scopulariopsis brevicaulis*

Национальная академия микологии
www.mycology.ru



Рисунок 4.8. Дистальная форма онихомикоза, вызванного *Aspergillus spp.*

торыми другими плесневыми грибами. При *Scytalidium*-инфекции пластинка может становиться не белой, а черной — так называемая поверхностная черная форма.

Проксимальная форма онихомикоза с паронихией или без нее иногда вызывается *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* и *Fusarium spp.* и некоторыми другими плесневыми грибами.

Отличительные признаки онихомикозов разной этиологии представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Дифференциальная диагностика онихомикозов разной этиологии

Признак	Возбудитель			Плесневые грибы
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>var. interdigitale</i>	<i>Candida spp.</i>	
Локализация	Стопы, нередко и кисти	Стопы	Кисти, редко стопы	Стопы, редко кисти
На каких пальцах расположен	На нескольких, многих или всех	На I и V пальцах	На II—IV пальцах рабочей кисти	Не характерный признак
Клиническая форма	Дистальная-латеральная	Поверхностная	Проксимальная, реже дистальная	Дистально-латеральная
Подногтевой гиперкератоз	Характерен	Не характерен	Не характерен	Возможен как предрасполагающий фактор
Паронихия	Не характерна	Не характерна	Характерна	Может быть
Течение	Многолетнее постоянное	Постоянное	Волнообразное	Не характерный признак
Сочетание с микозом стоп	Характерно, сквамозный «сухой» тип	Характерно, интертригинозный тип	Не характерно, но возможно сочетание с межпальцевой эрозией кисти	Не характерно
Источник заражения	В семье больного	В местах общего пользования	Во внешней среде или эндогенный	Во внешней среде

4.6. Дифференциальная диагностика онихомикозов

Несмотря на то, что почти каждое второе заболевание ногтей оказывается онихомикозом, следует учитывать вероятную неинфекционную природу изменений ногтей, а также редкие случаи бактериальных инфекций (онихобактериозов), инфекций, обусловленных водорослями (онихоальгозы) и клещами (онихопаразитозы). Из неинфекционных причин онихопатологии следует выделить прежде всего хроническую травму ногтей, псориаз и экзему (см. табл. 4.3).

Хроническая травма ногтей — наиболее частое состояние, ошибочно принимаемое за онихомикоз. Патология стопы, ношение тесной обуви, занятия спортом (прежде всего легкая атлетика и футбол) приводят к частому онихолитическому повреждению ногтей стоп, иногда сопровождающемуся гиперкератозом. Постоянная травматизация ногтей кистей может быть обусловлена профессиональной деятельностью, нередко вызывается контактом с различными химическими веществами. Распространенные дерматозы — псориаз, экзема, контактные дерматиты при вовлечении

Таблица 4.3

Дифференциальная диагностика онихомикозов с неинфекционной патологией ногтей

Клинические проявления	Распространенные причины
Лейконихия	Псориаз Использование лаков для ногтей
Псевдолейконихия (онихолизис)	Хроническая травма Псориаз
Меланонихия	Подногтевая гематома Опухоли в области ногтя (в том числе меланома)
Хромонихия	Синдром желтых ногтей Токсидермии
Псевдопахионихия (гиперкератоз)	Псориаз Красный плоский лишай Экзема Хронический дерматит
Паронихия	Простой контактный дерматит Аллергический контактный дерматит

ногтей также нередко напоминают онихомикоз. Следует помнить, что, в отличие от других дерматозов, для дерматофитного онихомикоза в целом не характерно поражение ногтей только на руках.

Неинфекционная патология ногтей может наблюдаться одновременно с онихомикозом или предшествовать ему.

Из негрибковых инфекций ногтей чаще встречаются бактериальные паронихии. Острые стрептококковые и стафилококковые паронихии характеризуются выраженным воспалением, яркой гиперемией и блеском околоногтевого валика, болезненностью, выделением экссудата из-под валика, исчезновением симптомов после удаления гноя. Хроническую паронихию обычно вызывают *Staphylococcus* и *Pseudomonas spp.*, встречаются смешанные инфекции (см. рис. 4.9). Для бактериальной инфекции или контаминации характерно изменение цвета ногтя на зеленоватый или бурый.

Довольно редко встречается разновидность чесотки — норвежская чесотка с вовлечением ногтей. Характерны подногтевой гиперкератоз и поражение окружающей ноготь кожи.

Прототекоз ногтей (онихоальгоз), вызванный водорослью *Prototheca wickerhamii* (см. рис. 4.10), обычно представлен только измененным (бурым или серым) цветом ногтя.

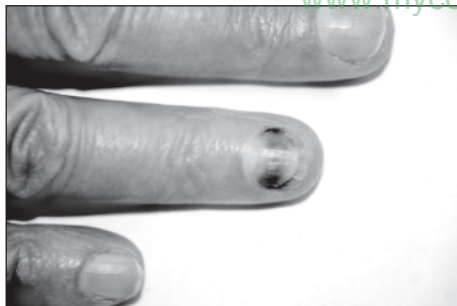


Рисунок 4.9. Смешанная инфекция, вызванная *Candida* и *Pseudomonas*.

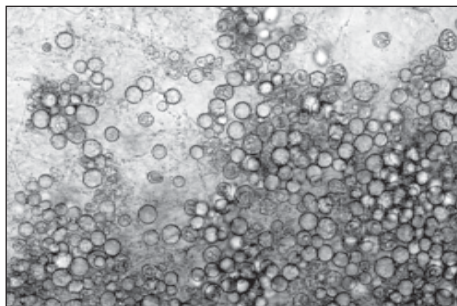


Рисунок 4.10. *Prototheca wickerhamii*

Глава 5.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ И ТЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗА

Для объективной оценки тяжести онихомикоза, учитывая его клинико-патогенетические особенности и физиологические характеристики ногтя, нами предложен индекс КИОТОС. Индекс является универсальной системой принятия терапевтических решений при онихомикозе. В основу системы КИОТОС положены наиболее значимые клинические характеристики онихомикоза и факторы, определяющие скорость роста ногтя.

5.1. Оценка клинических особенностей онихомикоза

Как показано данными мировой литературы и нашими исследованиями, при выборе и определении длительности лечения онихомикоза необходимо учитывать клиническую форму заболевания, выраженность подногтевого гиперкератоза при его дистальной форме, а также степень вовлечения ногтя, то есть длину пораженной дистальной части ногтя от свободного края ($1/3$, $2/3$ ногтевой пластинки и тотальное поражение). Так, поверхностная форма требует местной терапии, а проксимальная — системной, тогда как дистальная форма отличается большим разнообразием проявлений, влияющих на подход к терапии. Выраженный гиперкератоз препятствует как проведению местных средств к ногтевому ложу, так и поступлению системных средств через ложе в ногтевую пластинку. Длина поражения указывает на его давность и возможность вовлечения матрикса. Указанные три параметра были использованы при разработке индекса КИОТОС.

Каждой клинической форме онихомикоза, длине пораженной части ногтя и степени подногтевого гиперкератоза в системе

КИОТОС соответствует балл единой трехбалльной шкалы градации (см. табл. 5.1).

Таблица 5.1

Шкала оценки клинических проявлений онихомикоза

Оцениваемый параметр	Деления шкалы		
	1	2	3
Клиническая форма (f)	поверхностная	дистальная	проксимальная
Глубина поражения (d)	до 1/3	1/3—2/3	более 2/3
Степень гиперкератоза (h)	нет/до 1 мм	умеренный (1—2 мм)	выраженный (> 2 мм)

Глубина поражения и степень гиперкератоза оцениваются только при дистальной подногтевой форме онихомикоза. Тяжесть онихомикоза при его дистальной форме можно описать формулой типа длина поражения \times степень гиперкератоза, что в системе КИОТОС выражено уравнением:

$$КИ = \frac{d}{3} \times (f + h),$$

где КИ — клиническая составляющая КИОТОС; d — число, соответствующее делению шкалы по параметру глубины поражения, а выражение d/3 — пораженной трети ногтевой пластинки, считая от ее свободного края; f — число, соответствующее делению шкалы по параметру клинической формы; h — число, соответствующее делению шкалы по параметру степени гиперкератоза.

КИ рассчитывается, используя градацию, приведенную табл. 5.1., и при дистальной форме принимает значения от 1 до 5.

При проксимальной подногтевой форме, начинающейся с поражения зоны матрикса и не сопровождающейся гиперкератозом, клиническая составляющая принимает фиксированное значение, равное 3.

При поверхностной форме онихомикоза, когда поражаются только верхние слои ногтевой пластинки, нет угрозы вовлечения

матрикса и подногтевого гиперкератоза, клиническая составляющая также принимает фиксированное значение, равное 1.

Терапевтический подход можно принимать уже соответственно значениям клинической составляющей (см. табл. 5.2).

5.1. Оценка скорости роста ногтя

От скорости роста ногтя зависит продолжительность лечения онихомикозов системными препаратами. Скорость роста определяется локализацией (ногти на ногах растут медленнее), возрастом больного и сопутствующими заболеваниями — у пожилых и

Таблица 5.2

Терапевтический подход, определяемый по клинической составляющей КИОТОС

КИ	Клинические варианты, обуславливающие значение	Терапевтический подход
1	Поверхностная форма Дистальная форма: поражение до 1/3 глубины с отсутствующим или умеренным гиперкератозом	Показана местная терапия
2	Дистальная форма: поражение до 1/3 глубины с выраженным или до 2/3 с отсутствующим или умеренным гиперкератозом	Показана местная терапия, однако ее успех может быть ограничен, зависит от скорости роста ногтя. Возможна системная терапия
3	Проксимальная форма Дистальная форма: поражение до 2/3 глубины с умеренным или выраженным, или более 2/3 с отсутствующим гиперкератозом	Показана системная терапия
4	Дистальная форма: поражение более 2/3 глубины с умеренным гиперкератозом	Показана системная терапия, однако ее успех может быть ограничен без удаления роговых масс
5	Дистальная форма: поражение более 2/3 глубины с выраженным гиперкератозом	Показана комбинированная терапия с назначением системного препарата и обязательным удалением ногтевой пластинки и чистой ложа

ослабленных пациентов, лиц с хроническими системными заболеваниями или предшествовавшей патологией ногтей рост идет медленнее. Близко по значению к возрастному стоит такой фактор, как состояние сосудов конечности. Состояние сосудов и возраст определяют трофику матрикса и за счет этого — динамику образования новых слоев ногтевой пластинки. Однако состояние сосудов и другие факторы, обуславливающие трофику ногтей, зачастую являются сугубо индивидуальными, не поддающимися общей поверхностной оценке и требующие сложных исследований. В отличие от состояния сосудов и трофики, такие параметры, как возраст и локализация пораженных ногтей, для оценки не нуждаются в каких-либо дополнительных исследованиях. Их влияние на скорость роста ногтей может быть рассчитано как индивидуально, так и, что намного удобнее, из средних популяционных показателей. На основании последних нами была построена ростовая составляющая КИОТОС. Она использует факторы локализации поражения и возраст пациента, для каждого из которых имеется трехбалльная градация (см. табл. 5.3).

Ростовая составляющая КИОТОС рассчитывается по формуле, учитывающей динамику изменения скорости роста ногтей с возрастом и разницу между средней скоростью роста на отдельных пальцах:

$$РИ = l \times (a + 3),$$

где *РИ* — ростовая составляющая КИОТОС; *l* — локализация поражений в зависимости от конечности и пальца; *a* — возрастная группа больного.

Таблица 5.3.

**Значения ростовой составляющей КИОТОС (выделены)
и соответствующее им время отрастания ногтевой пластинки**

Оцениваемый параметр	Деления шкалы		
	1	2	3
Возраст, лет (<i>a</i>)	15—25	25—60	60—80
Локализация (<i>l</i>)	II—V пальцы рук	II—V пальцы ног или I рук	I пальцы ног

Ростовая составляющая КИОТОС построена таким образом, что значениям РИ в целом соответствуют средние популяционные сроки полного отрастания соответствующих ногтевых пластинок. Например, для I (большого) пальца ноги — от 12 до 18 мес., для II–V пальцев руки — от 4 до 5 месяцев. Это обеспечивает удобство расчета единого индекса КИОТОС.

5.1. Расчет КИОТОС

Индекс КИОТОС рассчитывается по единой формуле — произведению клинической и ростовой составляющих:

$$КИОТОС = \left(\left(\frac{d}{3} \right)^{3-f} \times (f + h(3-f)) \times l \times \frac{(a+3)}{3} \right)^{\frac{(2-f)(3-f)}{2}}$$

Дополнительные вычисления введены в данное уравнение, чтобы исключить необходимость расчета ростовых показателей при поверхностной форме онихомикоза, а гиперкератоза — при прокси-

Национальная академия микологии Таблица 5.4

Значения КИОТОС

Значения КИ	Значения РИ							
	4	5	6	8	10	12	15	18
1	1.333	1.667	2	2.667	3.333	4	5	6
1,3	1.778	2.222	2.667	3.556	4.444	5.333	6.667	8
1,6	2.222	2.778	3.333	4.444	5.556	6.667	8.333	10
2	2.667	3.333	4	5.333	6.667	8	10	12
2,6	3.556	4.444	5.333	7.111	8.889	10.667	13.333	16
3,3	4.444	5.556	6.667	8.889	11.111	13.333	16.667	20
3	4	5	6	8	10	12	15	18
4	5.333	6.667	8	10.667	13.333	16	20	24
5	6.667	8.333	10	13.333	16.667	20	25	30

* Данный диапазон представлен для дистально-латеральной формы онихомикоза. Диапазон значений для проксимальной формы соответствует третьей снизу строке со значением клинического индекса, равным 3. Для поверхностной формы диапазона нет, поскольку значение КИОТОС для этой формы всегда равно 1. Верхние выделенные ячейки отражают показания для местной, а нижние — для комбинированной терапии.

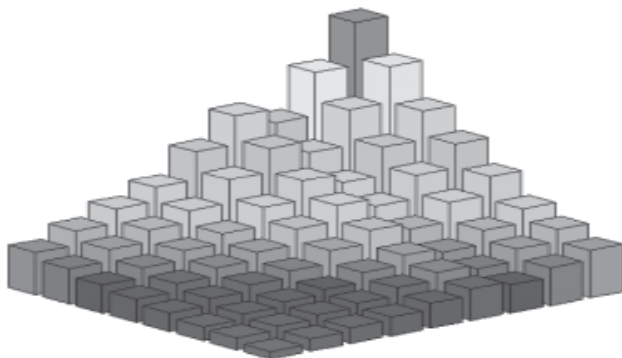


Рисунок 5.1. Диапазон значений КИОТОС

мальной. Так, при поверхностной форме КИОТОС всегда соответствует 1, независимо от показателей гиперкератоза или ростовых.

Значения КИОТОС приведены в табл. 5.4 и на рис. 5.1. Они представляют перечень постепенно возрастающих чисел, от 1 до 30.

5.1. Устройства для расчета КИОТОС

Чтобы избежать вычисления КИОТОС с помощью расчетной формулы или таблицы, нами разработано особое устройство — расчетная линейка (см. рис. 5.2).

Вращая круги линейки, врач сопоставляет имеющиеся клиническую форму поражения, длину вовлечения и степень гиперкератоза с локализацией поражения и возрастом больного и в прорези линейки получает значение КИОТОС. Схема и продолжительность лечения подбираются в зависимости от полученного значения (см. главы 7 и 8).

При расчете КИОТОС без использования линейки следует учитывать, что в диапазон значений КИОТОС от 3 до 6 попадают и случаи проксимальной формы онихомикоза на быстро растущих ногтях (в этом случае верный ответ дает клиническая составляющая).

Кроме того, нами разработана программа-калькулятор для расчета КИОТОС как для персональных компьютеров, так и для использования в сети Интернет (см. рис. 5.3).

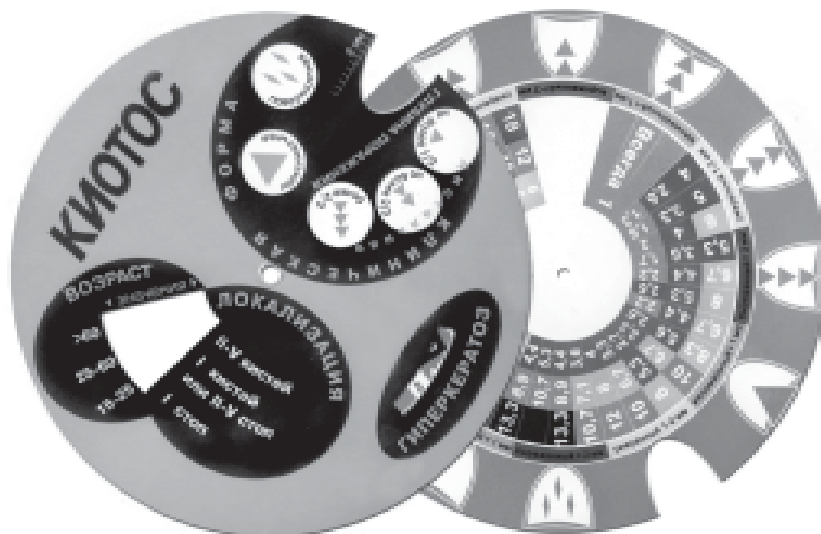


Рисунок 5.2. Внешний вид линейки для расчета КИОТОС
 Национальная академия микологии
www.mycology.ru

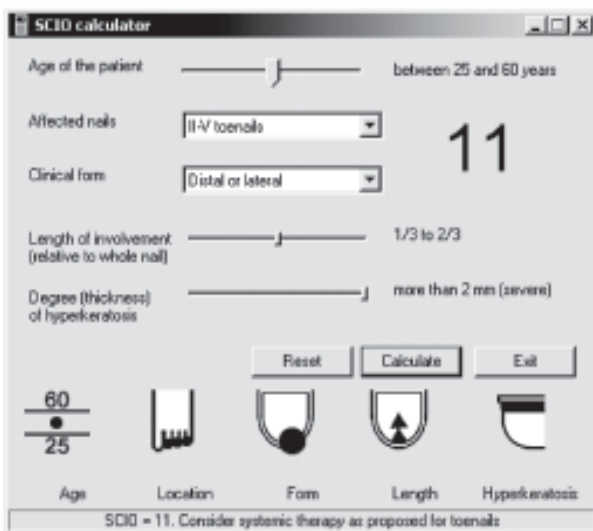


Рисунок 5.3. Электронный калькулятор КИОТОС

5.2. Применение КИОТОС

Система КИОТОС позволяет определить подход к лечению, основываясь на объективных клинических характеристиках заболевания, а также рассчитать приблизительную продолжительность системной терапии.

Кроме того, индекс КИОТОС может найти применение в сравнительных исследованиях клинической эффективности противогрибковых препаратов. Формирование групп сравнения на основе КИОТОС является, на наш взгляд, гарантией объективной оценки эффективности.

Нами (вместе с Ю. В. Сергеевым, В. Н. Ларионовой и П. В. Каменных) было проведено два сравнительных исследования эффективности системной монотерапии итраконазолом и тербинафином с использованием КИОТОС. Первое показало, что разница в эффективности лечения разными препаратами у пациентов с равными или близкими значениями индекса КИОТОС оказалась незначительной. Кроме того, была установлена достоверная (при $p < 0,05$) зависимость излеченности от значения КИОТОС. Второе (проспективное) исследование подтвердило полученные результаты.

Таким образом, система КИОТОС является объективным клиническим инструментом для оценки онихомикоза и принятия терапевтического решения.

Клинические примеры различной степени тяжести онихомикоза приведены на цветной вклейке-атласе (см. рис. 5.4—5.15, в скобках указан возраст).

Глава 6.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика онихомикозов имеет две главные задачи. Первая — подтвердить или опровергнуть клинический диагноз. Вторая задача, лишь недавно ставшая реальностью — ориентировать врача в терапевтическом подходе.

Лабораторная диагностика микозов на современном уровне состоит из двух компонентов — микроскопии и культурального исследования.

Микроскопии и посеву предшествует подготовительный этап: сбор материала. Задача этого этапа — сделать возможным качественный результат микроскопии и культурального исследования.

Микроскопия позволяет в основном подтвердить или опровергнуть наличие грибов в ноге, то есть, собственно, и является главным средством подтверждения диагноза. Этап микроскопии состоит из подготовки препарата, изучения его под микроскопом, оценки микроскопической картины.

Культуральное исследование, заключающееся в посеве материала из ногтей, выделении возбудителя и его изучении, в части случаев выполняет задачи микроскопии, а кроме того решает вторую задачу лабораторной диагностики, по типу выделенного гриба определяя терапевтический подход. Культуральное исследование состоит из посева материала, его культивирования, выделения чистой культуры, идентификации выделенного гриба, установления его значения и определения чувствительности к антимикотикам. В связи с тем, что настоящее издание предназначено для лечащих врачей, а не персонала специализированных лабораторий, в данной главе будут рассмотрены только особенности сбора материала, микроскопии, техники посева и интерпретации результата.

6.1. Особенности организации

Организация всех этапов лабораторной диагностики может быть разной, в зависимости от учреждения и медперсонала, выполняющего каждый этап.

Врач, принимающий больного, может сам взять материал и выполнить микроскопию, если обладает соответствующей квалификацией (дерматолог, прошедший повышение квалификации по микологии и лабораторной диагностике, так называемый врач-миколог или дерматомиколог), а затем передать оставшийся материал в лабораторию для посева. Другой вариант: дерматолог берет материал и направляет его в лабораторию для микроскопии и посева. Третий вариант: дерматолог направляет больного в лабораторию, чтобы все этапы исследования были пройдены там. Первый вариант характерен для частнопрактикующих дерматологов, второй — для дерматологических отделений крупных поликлиник, клинических центров, третий — для специализированных дерматологических учреждений со своими лабораториями (КВД, клиники кожных болезней). В последнем случае материал берет, как правило, не врач, а лаборант (медсестра лаборатории).

Микроскопию патологического материала обычно выполняет врач-миколог или врач лаборатории, реже обученная медсестра лаборатории. Медсестра-лаборант обычно также готовит материал для микроскопии и производит его посев на питательную среду. Идентификацию выделенных грибов осуществляет врач лаборатории. Интерпретирует полученные данные и дает заключение только врач.

Окончательный ответ лаборатории обычно состоит из ответов микроскопии и культурального исследования. Классический положительный ответ звучит так: мицелий патогенных грибов найден/не найден, рост гриба такого-то/нет роста.

Идеальный ответ, по нашему мнению, звучал бы так: в препарате (указать материал) видны элементы гриба (мицелий или споры)/грибковых элементов не обнаружено; рост гриба такого-то/роста нет. В случае роста — чувствителен к антимикотикам (перечень), устойчив к антимикотикам (перечень). Желательно интерпретировать ответ, то есть указать вероятность инфекции или

контаминации при росте недерматофитов. В случае отрицательного или сомнительного ответа и требованиях повторного исследования следует обратить внимание лечащего врача на более качественный сбор материала.

Если выделение культуры возбудителя неосуществимо из-за недостаточного оборудования или иных причин, то лаборатория или врач-миколог могут давать заключения только по микроскопии. В этом случае ответ может быть только положительным или отрицательным, обычно без заключения о качественных характеристиках гриба. Стандартный ответ звучит так: мицелий патогенных грибов обнаружен/не обнаружен. Результаты исследования в данном случае являются ориентировочными, хотя при должной квалификации врача-лаборанта могут влиять на терапевтический подход.

6.2. Сбор материала

Правильный сбор материала является залогом лабораторного подтверждения диагноза. Он должен обеспечивать потребности как прямой микроскопии, так и культурального исследования.

Материал, содержащий элементы гриба в достаточном количестве, дает возможность получить положительный результат микроскопии. Материал, содержащий жизнеспособные клетки гриба в достаточном количестве, дает возможность получить положительный результат культурального исследования. Наиболее жизнеспособные и многочисленные клетки гриба содержатся в месте активной инвазии, где идет борьба с кератинизированными структурами ногтя.

Таким образом, и при микроскопии, и при культуральном исследовании рекомендуется брать материал для исследования из видимых очагов поражения, предпочитая границы этих очагов с еще неповрежденной тканью ногтя.

Конкретный участок ногтя, из которого следует брать материал, определяется типом поражения и клинической формой онихомикоза. При подногтевой дистальной и проксимальной форме возбудитель располагается под ногтевой пластинкой и внутри ее, при поверхностной форме — в поверхностных слоях пластинки, при паронихии — в заднем ногтевом валике (см. табл. 6.1).

Таблица 6.1

Сбор материала при разных клинических формах онихомикоза

Клиническая форма	Источник материала	Методика сбора
Поверхностная	Ногтевая пластинка	Соскоб с поверхности ногтевой пластинки
Дистально-латеральная подногтевая	Ногтевое ложе и ногтевая пластинка	Срез фрагмента ногтевой пластинки, соскоб ногтевого ложа ближе к проксимальному краю
Проксимальная подногтевая	Ногтевое ложе, околоногтевой валик и ногтевая пластинка	Срез фрагмента ногтевой пластинки, ногтевая пыль (собранная бормашиной), удаление (биопсия) ногтя, соскоб из-под удаленной части ногтевой пластинки

Перед взятием материала поверхность ногтя следует обработать тампоном с раствором 70-проц. медицинского спирта с целью очищения и устранения риска бактериальной контаминации, затрудняющей культуральное исследование.

Материал забирают скальпелем или лезвием бритвы. Фрагменты ногтя (срезы) можно удалить маникюрными ножницами или кусачками.

При поверхностной форме онихомикоза скальпелем или лезвием бритвы выполняют соскобы с поверхности ногтевой пластинки в пораженной области. Соскабливают до появления слоев, не пораженных грибом. Самые поверхностные слои по возможности не следует использовать для анализа, предпочитая им промежуточные, но не самые глубокие.

При дистально-латеральной подногтевой форме онихомикоза существует два типа материала. Первый — фрагменты ногтевой пластинки, срезанные во всю ее толщу. Такие фрагменты можно получить скальпелем, ножницами или кусачками. При этом желательно сделать срез как можно дальше расположенный от свободного края ногтя. Второй тип материала — роговые массы ногтево-

го ложа, образующиеся под ногтевой пластинкой вследствие реактивного гиперкератоза. Чтобы освободить ногтевое ложе, рекомендуется сначала срезать часть ногтевой пластинки с ее свободного края, а потом выполнять соскоб. Тем не менее обычно роговые массы собирают путем соскоба остроконечным скальпелем из-под ногтевой пластинки, стараясь захватить наиболее проксимальные и глубокие слои. Первые порции соскоба также не используют для анализа, поскольку они в наибольшей степени подвержены бактериальной, грибковой и другой контаминации.

При проксимальной подногтевой форме с локализацией возбудителя под ногтевой пластинкой в проксимальной ее трети выполнить резульативный соскоб, последовательно удаляя слои с поверхности, удастся не всегда. Иногда материал собирают бормашиной, просверливая толщу ногтевой пластинки и извлекая пыль отсосом. Другим путем сбора является удаление всей ногтевой пластинки или ее проксимальной части с помощью скальпеля.

При кандидной паронихии материалом служат чешуйки с заднего и латеральных околоногтевых валиков, собранные скальпелем. Кроме того, желателно выполнить соскоб из-под заднего ногтевого валика, взяв материал с его внутренней поверхности и дорсальной поверхности ногтевой пластинки, скрытой под валиком. Материалом для исследования служит и гной, если его удастся получить, надавливая на задний околоногтевой валик.

Кератинизированные ткани с элементами плесневого гриба могут храниться долгое время, оставляя грибок жизнеспособным. Материал не требует выдерживания в транспортной среде или особой посуде, за исключением *Candida spp.*, и всех случаев сбора жидкого материала, которые должны сохраняться влажными.

Полученный материал помещают на вощеную бумагу, желателно темного цвета, для лучшей визуализации на ее фоне светлых чешуек и обрезков ногтя и заворачивают наподобие конверта. Конверт маркируют, указывая дату сбора материала, фамилию и инициалы врача и пациента, возраст пациента, номер истории болезни, место, откуда был взят материал, а также предварительный диагноз. Другая полезная информация может включать результаты предыдущих исследований, данные о проводимой терапии.

6.3. Микроскопия патологического материала

Непосредственное исследование патологического материала под микроскопом называется прямой микроскопией. Нередко один этот метод позволяет подтвердить диагноз, не прибегая к посеву, не всегда дающему положительный результат. В большинстве медицинских учреждений России прямая микроскопия является единственным средством лабораторной диагностики онихомикозов.

Материалом служат фрагменты ногтевой пластинки, соскобы с ее поверхности, из-под нее, или с кожи ногтевых валиков, гипонихия и эпонихия, ногтевая пыль, собранная бормашиной, реже отделяемое. Крупные фрагменты ногтевой пластинки измельчают до частиц размером 1—2 мм. Кератинизированные структуры, то есть чешуйки кожи и полученные любым способом фрагменты ногтя, перед исследованием обрабатываются раствором щелочи.

Этот метод называется «просветление препарата». В сильном растворе щелочи разрушается и становится незаметным большинство посторонних органических структур, оставляя для наблюдения сохранившиеся структуры грибов. Для просветления используют различные простые или составные растворы едкой щелочи — гидроксида калия (KOH) или натрия (NaOH). Распространенные методики просветления представлены в табл. 6.2.

Таблица 6.2

Методики просветления

Щелочь, концентрация, %	Добавка	Нагреть до, t° C	Время выдержки, ч	Преимущество
5	нет	нет/комнатная	24	стандартный метод
10—15	чернила	стекло нагревают над пламенем горелки, не доводя до кипения		контрастирование элементов гриба
20	ДМСО	не надо	не надо	скорость
20	нет	нет/комнатная	1	стандартный метод
25	глицерин	50—55	1	предотвращение кристаллизации щелочи
30	нет	нет/комнатная	0,5	стандартный метод

Разные лаборатории предпочитают различные методики просветления. Чаще всего используют раствор КОН как менее склонный к кристаллизации. В нашей стране обычно принято использовать растворы щелочи без подогревания препарата, выдерживая их в течение суток. Материал, залитый 1 мл раствора щелочи, выдерживают в центрифужной пробирке в течение суток при комнатной температуре. Затем пастеровской пипеткой извлекают весь материал, выливают его на стекло, удаляют раствор, отсасывая его пипеткой, и изучают.

Быстрые методики используют более высокие, до 20—30%, концентрации щелочи. При этом время выдержки сокращается до 0,5—1 часа, а с подогреванием — до нескольких минут. Подогревать следует до просветления, но не доводя до кипения и кристаллизации щелочи, затрудняющей изучение препарата.

На предметное стекло помещают измельченный материал, затем каплю щелочи и накрывают покровным стеклом. Над пламенем горелки препарат нагревают до тех пор, пока попавшие под покровное стекло пузырьки воздуха не начнут смещаться к его краям.

Добавление диметилсульфоксида (ДМСО) позволяет приступить к изучению препарата почти сразу, через 5—10 минут, обходясь без нагревания и длительной выдержки. Перед изучением следует слегка надавить иглой на покровное стекло, чтобы сделать препарат по возможности однослойным и однородным. Недостатком просветления с ДМСО является образование округлых артефактов, затрудняющих распознавание грибов. Кроме того, при исследовании под люминесцентным микроскопом диметилсульфоксид дает фоновое свечение.

Глицерин, добавляемый к раствору щелочи, предотвращает образование кристаллов в течение нескольких часов. Для лучшего контрастирования элементов гриба можно использовать чернила.

Использование люминесцентных красителей, окрашивающих хитиновые клеточные стенки грибов (белый калькофлур), требует наличия люминесцентного микроскопа.

Поскольку большинство препаратов не окрашены, традиционная световая микроскопия не является наилучшим методом для обнаружения грибов в препарате. Разница в светопреломлении элементов гриба и их окружения в препарате при обычном источ-

нике света невелика. В связи с этим рекомендуется использовать фазово-контрастную и темнопольную микроскопию. Микроскопия в темном поле особенно хороша для просматривания препарата под малым увеличением. Светлые клеточные стенки грибов четко выделяются на окружающем темном фоне.

Большинству лабораторий, не имеющих оборудования для фазово-контрастной и темнопольной, а тем более люминесцентной микроскопии, приходится пользоваться традиционной методикой. В этом случае рекомендуется изучать препарат с опущенным конденсором и суженной диафрагмой. Наилучшее освещение подбирается опытным путем.

Препарат изучают сначала под малым увеличением (объектив до 20×), затем под большим, без иммерсии (объектив до 40×).

Под малым увеличением пытаются обнаружить типичные для грибов элементы — нити мицелия, споры или клетки дрожжей, под большим — разглядеть особенности строения этих элементов или различить их с артефактами.

Наиболее частыми артефактами являются нити от ткани, ваты (она не должна употребляться для сбора материала), пузырьки воздуха и мозаичный грибок. Первые обычно выглядят более толстыми и грубыми, чем нити мицелия, вторые — гораздо крупнее, чем любая клетка гриба в препарате, третий чаще представлен в виде сетки или «сот», ограниченных роговыми чешуйками. От этих и прочих артефактов элементы гриба поможет отличить то, что они, как явление живой природы, не могут принимать строго правильные формы, но имеют внутреннюю структуру (перегородки), ветвятся, образуют цепочки спор.

6.4. Ориентировочная диагностика при микроскопии

Положительным результатом микроскопии считается обнаружение мицелия (нити) или спор (обычно отдельные клетки). Нити мицелия могут быть длинными или короткими, содержащими одну или несколько перегородок, в препарате их может быть много или могут иметься единичные элементы (см. рис. 6.1).

Главная цель микроскопии — подтвердить клинический диагноз онихомикоза. Микроскопия обычно не преследует цели иден-

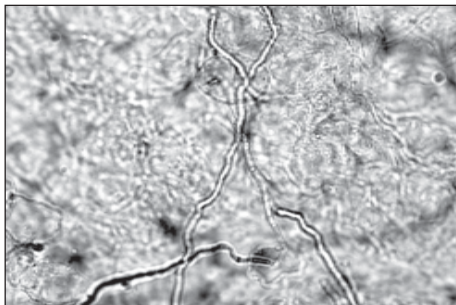


Рисунок 6.1. Микроскопия соскоба с ногтей, пораженных *T. rubrum*

тификации гриба. Однако, несмотря на это, при изучении препарата почти всегда можно провести предварительную идентификацию, относя наблюдаемые элементы гриба к определенному семейству и даже роду.

Носитель вегетативной фазы (нитевидные гифы или дрожжевые клетки) легко определяется при микроскопии. При кандидозе ногтей, обычно вызываемом *C. albicans*, тем не менее, в препарате будут часто видны не только дрожжевые клетки, но и псевдомицелий, то есть те же нити.

Толщина и организация мицелия являются отличительными признаками для дерматофитов и прочих плесневых грибов. Дерматофиты, как правило, имеют тонкий (2—4 мкм по ширине), однородный, довольно прямой и редко ветвящийся цилиндрический мицелий. Мицелий прочих плесневых грибов ветвится более часто и выглядит не таким тонким и однородным, «изящным», как у дерматофитов. В препарате встречаются и атипичные формы мицелия дерматофитов, представленные цепочками толстых (более 4 мкм), набухших, округлых клеток, напоминающими цепочки артроконидий, но обычно без их разделения. Нити типичного мицелия в препарате могут переходить в цепочки атипичного мицелия или артроконидий, соседствовать с ними или перемежаться. Картину, представленную одними артроконидиями, могут иметь *Onychocola canadensis*, *Scytalidium spp.*

Цвет мицелия в неокрашенном препарате позволяет исключить, реже подтвердить онихомикоз, вызванный темнопигментированными грибами из семейства Dematiaceae (например, *Scytalidium dimidiatum*).

Споры (конидии) разных плесневых грибов, видимые в препарате, нередко являются главным критерием, позволяющим ус-

тановить недерматофитную этиологию онихомикоза при неоднозначной интерпретации культурального исследования.

Наиболее часто можно увидеть округлые или напоминающие формой лимон конидии *Scopulariopsis*. Возможно также обнаружение конидий, характерных для *Alternaria* и *Cladosporium*. В последних случаях, тем не менее, для точного диагноза необходимы посев материала и выделение гриба. Очень редко, преимущественно в сильно разрушенной ногтевой пластинке с выраженным гиперкератозом, в материале можно разглядеть целые конидиальные головки *Aspergillus*. Возможные заключения при прямой микроскопии приведены в табл. 6.3.

Таблица 6.3

Интерпретация данных прямой микроскопии

Наблюдаемая картина	Интерпретация	Ответ лаборатории	Значение и тактика*
1	2	3	4
Тонкий, однородный, редко ветвящийся цилиндрический мицелий или подобные отдельные филаменты	Мицелий дерматофитов	Мицелий патогенных грибов найден	Диагноз подтвержден. Дальнейшие исследования не обязательны. Можно приступать к лечению любым антимикотиком
«Правильные» однородные цепочки артроконидий	Скорее всего, мицелий дерматофитов	Мицелий патогенных грибов найден	Диагноз подтвержден. Желательно культуральное исследование. До его результатов лечение отложить или назначить препарат широкого спектра
Более толстые, грубые, неоднородные, часто ветвящиеся нити мицелия	Возможна как недерматофитная этиология, так и атипичные варианты дерматофитов	Найден атипичный мицелий	Диагноз подтвержден. Необходимо культуральное исследование. До его результатов лечение отложить или назначить препарат широкого спектра

1	2	3	4
Темные нити мицелия, артроконидии или толсто-стенный светлый мицелий	Характерно для <i>Scytalidium spp.</i>	Мицелий патогенных грибов найден	Диагноз подтвержден, однако необходимо культуральное исследование. Назначить препарат широкого спектра
Дрожжевые клетки единичные или в скоплениях, короткие или длинные ветвящиеся нити мицелия	<i>Candida sp.</i>	Найдены клетки и мицелий <i>Candida</i> (кандидоз ногтей и/или паронихия)	Диагноз подтвержден. Желательно культуральное исследование. Назначить препараты из группы азолов
Овоидные дрожжевые клетки, типичные для <i>M. furfur</i>	<i>Malassezia</i> – контаминация ногтей	Мицелий не найден	Диагноз не подтвержден. Рекомендуются культуральное исследование и повторный сбор материала.
Крупные, округлые или в форме лимона золотистые или коричневатые конидии с четкими стенками, нитями мицелия или без них	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Найдены мицелий и споры <i>S. brevicaulis</i>	Диагноз подтвержден. Желательно культуральное исследование. Назначить препарат широкого спектра
Единичные клетки, напоминающие споры (конидии) грибов	Возможна недерматофитная этиология онихомикоза	Найдены споры грибов	Необходимо культуральное исследование. До получения его результата диагноз не подтвержден. Рекомендуются повторный сбор материала
Ничего из перечисленного	Отрицательный ответ	Мицелий не найден	Диагноз не подтвержден. Рекомендуются культуральное исследование и повторный сбор материала

* Лечебная тактика при наличии микроскопии как основного или единственного метода лабораторной диагностики

Обнаружение в препарате дрожжевых, почкующихся, напоминающих бутылку (крупная овоидная клетка и отпочковывающаяся от нее маленькая клетка с перемычкой в области отхождения) клеток *Malassezia furfur*, а иногда и коротких нитей мицелия обычно предлагается расценивать как контаминацию ногтей. Однако Silva et al. (1997) предлагают считать обнаружение более 20 клеток в поле зрения диагностическим критерием инфекции, с учетом данных культурального исследования и предрасполагающих клинических факторов.

6.5. Посев материала

После получения результата прямой микроскопии или не дожидаясь его, материал помещают на питательную среду для выделения культуры. Выбор питательной среды может быть обусловлен результатами микроскопии. Прочие особенности культурального исследования зависят от возможностей лаборатории и квалификации персонала.

Материалом служат чешуйки, полученные при соскобе из-под ногтевой пластинки (реже с ее поверхности), фрагменты ногтевой пластинки, при паронихии — отделяемое из-под ногтевого валика.

Фрагменты ногтевой пластинки для посева должны быть мелкими, не более 1—2 мм. Крупные фрагменты ногтевой пластинки измельчают с помощью стерилизованных скальпеля, ножниц или кусачек. Желательно использовать ногтевую пыль (измельченные фрагменты ногтя или материал, взятый бормашиной).

Готовый (измельченный) материал не требует какой-либо дополнительной обработки перед посевом. Иглой или бактериологической петлей, простерилизованной в пламени, охлажденной и увлажненной прикосновением к поверхности среды, забирают материал и помещают его на поверхность среды. При этом если используют скошенный агар в пробирке, а материал жидкий или содержит жидкость, то первые сутки пробирку рекомендуется удерживать в таком положении, чтобы поверхность агара была расположена горизонтально. Если посев производят на среду в чашке Петри, следует поместить разные фрагменты материала в разные секторы, а порошкообразный материал желательно рассеять над поверхностью агара.

В практике отечественных микологов принято производить первичные посевы на среды в пробирках со скошенным агаром, закрытых ватно-марлевыми пробками. Это делается из-за того, что многие отечественные лаборатории не могут обеспечить достаточную защиту от контаминации культур, а также из-за большого объема работы в тех учреждениях, где производят посевы.

Вместе с тем большинство зарубежных микологов рекомендуют использовать среды в чашках Петри, наиболее удобных по площади как для роста разных грибов, особенно при смешанной инфекции, так и для различных манипуляций с культурой. Вероятность получения культуры на среде, содержащейся в чашке Петри, выше, чем на среде в пробирке. Достоинства и недостатки обоих методов приведены в табл. 6.4.

Таблица 6.4

Достоинства и недостатки культивирования в пробирке и чашке Петри

	Достоинства	Недостатки
Чашка Петри	<p>Возможна качественная макроскопическая оценка</p> <p>Можно посеять больше материала</p> <p>Легко проводить манипуляции (культура на стекле, клейкая лента)</p> <p>Лучшая аэрация</p> <p>Возможна оценка чувствительности к антимикотикам методом дисков</p> <p>Возможен подсчет колоний</p>	<p>Высокая вероятность контаминации</p> <p>Склонность к высыханию при небольшом объеме среды</p> <p>Вероятность рассеивания спор</p>
Пробирка	<p>Устойчива к высыханию</p> <p>Устойчива к контаминации</p> <p>Относительная безопасность (нет рассеивания спор)</p> <p>Возможно использование двухфазных сред</p> <p>Пригодна для хранения культур</p> <p>Менее трудоемкий метод, пригодный для больших лабораторий</p>	<p>Меньше возможностей для макроскопической оценки</p> <p>Невозможны манипуляции</p> <p>Небольшой размер колонии</p> <p>При состоявшейся контаминации малая поверхность не позволяет сохраниться медленнорастущему грибу</p>

6.6. Культивирование

Стандартной и рекомендуемой во всех случаях для выделения грибов из патологического материала в культуре остается среда Сабуро. Среда Сабуро в классическом варианте обеспечивает рост большинства грибов, при этом подавляя рост бактерий. Для большинства грибов даны описания морфологии именно для среды Сабуро. Кроме того, среда Сабуро позволяет проводить ориентировочную идентификацию по морфологии многих видов грибов.

Вместе с тем выделение культуры на чистой среде Сабуро сопряжено с рядом трудностей.

Во-первых, не удастся избежать контаминации среды бактериями и другими видами грибов. При бактериальной контаминации иногда не удастся получить культуру гриба из-за подавления роста. При росте предварительная идентификация затрудняется за счет получения атипичных колоний в присутствии бактерий. Отсутствие чистой культуры не позволит провести точную идентификацию в дальнейшем. Контаминация среды быстрорастущими плесенями приводит к ошибкам при интерпретации результатов, особенно если эти плесени известны как потенциальные возбудители онихомикоза. Поскольку на чистой среде Сабуро в равной мере растут как дерматофиты, так и другие плесени, быстрорастущие виды зигомицетов, *Aspergillus*, *Penicillium* и разных *Dematiaceae* будут иметь преимущество, что в ограниченном объеме пробирки приведет к подавлению роста дерматофита.

Во-вторых, довольно высокая кислотность классической среды Сабуро хотя и сдерживает рост бактерий, однако не является оптимальной для роста самих грибов. Важные в морфологической диагностике репродуктивные структуры на среде Сабуро образуются плохо. За исключением дерматофитов, большинство грибов для точной идентификации требует посева на специальные среды.

Для преодоления контаминации в среду Сабуро принято добавлять антибактериальные антибиотики (левомецетин, гентамицин, хлортетрациклин) и цитостатик циклогексимид (актидион), подавляющий быстрорастущие грибы-контаминанты, но не препятствующий росту дерматофитов и некоторых других патогенных грибов. В настоящее время выпускаются готовые среды, по составу соответствующие среде Сабуро, с добавками против контаминантов (*Mycosel*, *Mycobiotic*).

Однако добавление этих компонентов одну проблему полностью не решило, а к другой добавило дополнительные трудности. Антибактериальные добавки нередко оказываются бесполезными при контаминации полирезистентной, особенно внутрибольничной, бактериальной флорой. В этом отношении подкисление (ацидификация) среды или посев на другие среды, препятствующие росту бактерий без антибиотиков, более эффективны.

Добавление циклогексимида позволяет избавиться от лабораторных, обычно аэрогенных, контаминантов культуры. Циклогексимид препятствует росту и многих возможных возбудителей онихомикоза, в том числе явно патогенных *Scytalidium spp.* Отрицательные результаты культурального исследования при выраженной клинической картине онихомикоза и положительные результаты микроскопии иногда бывают обусловлены именно недерматофитной этиологией и посевом на среду, содержащую циклогексимид (это касается прежде всего готовых коммерческих сред).

С целью улучшения условий для роста грибов используют модификацию Эммонса для среды Сабуро с более высокой рН. Поскольку при этом рост бактерий сдерживается в меньшей степени, для этой модификации всегда рекомендуется использовать антибактериальные добавки.

Другие среды для выделения грибов из материала (сусло-агар, подавляющий плесневой агар, среда Литтмана) могут служить заменой среды Сабуро при ее отсутствии или быть использованы для выделения культуры одновременно с ней. В целом не рекомендуется использовать эти среды для рутинного выделения культуры грибов.

Стандартной температурой для культивирования грибов считается 25—30°C. Более высокая температура задерживает или делает невозможным рост части грибов, а кроме того, приводит к быстрому высыханию. Температура от 37°C и выше используется в идентификации как физиологическая характеристика. При отсутствии термостата культуру можно выдерживать при комнатной температуре.

Чтобы избежать высыхания, более вероятного при культивировании в чашках Петри, рекомендуется разливать больше среды (не менее 20 мл на чашку диаметром 9 см), заклеивать края чашки клейкой лентой, хранить чашки в пластиковых мешках или

металлических контейнерах, держать в термостате сразу много чашек и пробирок. При низкой влажности в термостате можно разместить несколько емкостей с водой. Инкубация должна идти в аэробных условиях.

Заключение об отрицательном результате культурального исследования можно дать только спустя 4 недели после посева. С другой стороны, быстрое получение культуры на чашке Петри (не в пробирке) не означает, что первичную культуру можно выбросить сразу после ее идентификации. Следует ждать возможного появления колоний медленно растущих грибов.

Если на скошенном агаре в пробирке одновременно появляются две разные колонии или более, каждую из них следует перенести на среду в чашке Петри. В противном случае будет трудно избежать гибели медленно растущего гриба или взаимодействия разных грибов, которое приводит к атипичной морфологии культуры, препятствующей идентификации.

В течение 1-й недели состояние культуры проверяют ежедневно, чтобы отметить появление быстрорастущих колоний. В течение 2-й и 3-ей культуру проверяют дважды в неделю.

Несмотря на применение различных, прогрессивных и обоснованных методик культивирования, процент положительных результатов культурального исследования при положительном ответе в прямой микроскопии и несомненной клинической картине онихомикоза остается невысоким. По сообщениям авторов середины XX века, приводимых в монографии Г.К. Андриасяна, они составляют 20—40%. Современные зарубежные авторы говорят о характерном для нашего времени 50-проц. успехе культурального исследования. По нашим данным, выделить культуру возбудителя в 1994—1996 гг. удавалось в 36% случаев, а в последующие годы за счет внедрения более прогрессивных методик культивирования, этот показатель повысился примерно на 10%. Мы склонны относиться скептически к подчас публикуемым в отечественной литературе данным о 70-проц. и большей высеваемости возбудителей из ногтей, тем более когда речь заходит о плесневых грибах.

Меры, направленные на повышение числа положительных результатов, можно разделить на две группы. К первой относятся повышенные требования к сбору материала. Сущность их заключается в том, что, во-первых, доставляемый в лабораторию ма-

териал должен содержать жизнеспособные клетки гриба, во-вторых, этих клеток должно быть достаточно для воспроизведения, то есть выделения культуры. Обеспечение этих требований достигается сбором достаточного количества материала соответственно клинической форме онихомикоза.

Ко второй группе относятся требования к исходной технике посева. Рекомендуется засеять достаточным количеством материала достаточный объем среды. Говоря проще, следует собрать побольше материала и засеять им всем сразу несколько пробирок (лучше чашек Петри). При этом хорошо посеять материал на среду с циклогексимидом и одновременно на среду Сабуро без циклогексимида. Преимущества использования сразу двух сред для выделения первичной культуры заключаются в том, что на большем числе посевов выше вероятность выделения культуры и сокращается время на идентификацию.

6.7. Интерпретация результатов

Результаты прямой микроскопии и культурального исследования с идентификацией могут быть следующими сочетаниями: положительный результат микроскопии с выделением гриба; отрицательный результат микроскопии с выделением гриба; положительный результат микроскопии без выделения гриба; отрицательный результат микроскопии без выделения гриба (см. рис.9.1).

Характеристики грибов при положительных результатах культурального исследования и микроскопии также могут быть разными. При положительном ответе при микроскопии и в культуре нередко получают противоречивые результаты: мицелий дерматофитов в препарате, но имеется рост *Fusarium sp.*, и, наоборот, в препарате цепочки темных артроконидий при росте *Candida sp.* Отрицательный ответ и микроскопии, и культурального исследования объясняется не всегда отсутствием грибов в ногте, но также погрешностями или ошибками исследования — от стадии сбора материала до стадии идентификации (ложноотрицательные результаты). Ложноположительный ответ культурального, а иногда и микроскопического исследования объясняется контаминацией материала.

Далее приводится наша градация всех результатов исследования, позволяющая проводить их комплексную оценку.

Результат микроскопии (М) может быть оценен как отрицательный или нулевой (нет результата) — М0. Положительный ответ (М>0) означает обнаружение элементов, характерных для дерматофитов (М1), элементов, характерных для других грибов (М3), или элементов, не позволяющих по микроскопической картине ориентироваться в идентификации и могущих отражать как дерматофитную, так и иную этиологию (М2).

Результат культурального исследования может быть оценен следующим образом: отрицательный/нулевой — С0, то есть роста нет; С1 — выделены патогенные грибы — возбудители онихомикоза; С2 — выделены другие грибы (см. рис.6.1.). От деления С2 на условно-патогенные грибы и контаминанты (С3) мы отказались, поскольку границу между ними трудно установить.

Ответ лаборатории позволяет подтвердить или исключить диагноз «онихомикоз» и поэтому определяет решение врача (лечить или не лечить), а в качественной части еще и влияет на выбор препарата по спектру действия.

Качественный ответ лаборатория дает после комплексной оценки результатов микроскопического и культурального исследований. Следует помнить, что каждый метод сам по себе редко является достаточным для подтверждения диагноза. Положительный ответ микроскопического исследования позволяет заключать об онихомикозе, но не дает ясного представления о его этиологии. Достаточным для начала лечения, но недостаточным для точно соответствующего этиологии подбора препарата является обнаружение в препарате правильных филаментов мицелия, характерных для дерматофитов. Несмотря на то, что такая микроскопическая картина чаще всего означает строго дерматофитную инфекцию (*Tinea unguium*), нельзя исключить как того, что подобные филаменты могут принадлежать другим плесневым грибам, так и возможности смешанной инфекции.

Положительный ответ только в культуре дает окончательное подтверждение диагноза лишь в случае инфекции, вызванной явными (облигатными) патогенными грибами, неизвестными как контаминанты или комменсалы человека. К таковым относят почти все дерматофиты, *Scytalidium spp.* и, с недавних пор, *Onychocola canadensis*. Наличие в ногте даже нескольких клеток этих грибов чаще всего означает имеющуюся или имеющую быть инфекцию. В

связи с этим микроскопия как количественный метод исследования в данном случае желательна, но ее отрицательный ответ не исключает инфекцию и не противоречит положительному ответу в культуре.

6.8. Спорные результаты и их оценка

Выделение из ногтей видов грибов, не относящихся к дерматофитам, *Scytalidium spp.* или *Onychocola canadensis*, в большинстве случаев не является свидетельством инфекции и не может служить основанием для подтверждения диагноза. Причины появления таких грибов в культуре могут быть следующими.

1. Аэрогенная (внешняя) контаминация в лаборатории. Чтобы исключить ее, следует знать перечень аэрогенных контаминантов как вообще, так и наиболее распространенных в данной географической области и в конкретной лаборатории. Для внешней контаминации характерен повсеместный рост или рост, не приуроченный к месту инокуляции.

2. Контаминация материала. Источником могут служить споры грибов, случайно попадающие под ногти, комменсалы кожи человека (обычно это *Candida* и *Malassezia spp.*), виды, сапрофитирующие на коже обуви. Чтобы исключить контаминацию материала, следует знать перечень видов-контаминантов. Элементы грибов-контаминантов нельзя увидеть при микроскопии материала из ногтевой пластинки. Однако при неправильно собранном материале, включающем соскоб из-под свободного края ногтевой пластинки, в том числе его первую порцию, мицелий и споры можно будет разглядеть под микроскопом, что приведет к неправильному (ложноположительному) ответу.

3. Вторичная инфекция или сапрофитирование. Включает случаи заселения изначально поврежденных ногтей теми видами гриба, которые не способны к самостоятельной инвазии ногтя. Предсуществующее повреждение ногтей может иметь неинфекционную природу (травма, разные болезни кожи с вовлечением ногтей) или быть вызвано дерматофитами. Различить вторичное поражение ногтей и первичную инфекцию очень трудно, а объективно на современном уровне вряд ли возможно.

4. Первичная инфекция. Включает все случаи недерматофитного онихомикоза, при котором грибы-возбудители обнаруживаются в отсутствие дерматофитов, *Scytalidium spp.* или *Onychocola canadensis*. Поскольку те же самые грибы-недерматофиты являются контаминантами материала или культуры, также трудно различить инфекцию, вторичное заселение ногтей или факт контаминации.

Для оценки значения недерматофитов, выделяемых из ногтей, предлагались разные критерии. Так, Götz (1965, цит. по Н.Д. Шеклакову) предложил считать возбудителем тот плесневой грибок, который: обнаруживается при микроскопии материала, повторно выделяется из ногтей, патогенность которого подтверждена в эксперименте на животном. Более удобные критерии были предложены English (1976). Согласно им, выделение плесневых грибов может быть расценено как диагностически значимое, если эти грибы получены отдельно, а не вместе с дерматофитами, выделены не менее чем в 5 из 20 посевов и если в патологическом материале обнаруживаются мицелий этих грибов.

Еще Н.Д. Шеклаков отмечал, что к подобным сложным критериям следует относиться критически. Выделение недерматофитного гриба вместе с дерматофитами не дает основания исключить возможную этиологическую роль этого гриба. Несмотря на то, что обычно ассоциация дерматофитов и других грибов мало влияет на течение онихомикоза, в части случаев отмечается персистенция плесневых грибов после полноценного курса лечения. Для исключения дерматофитной этиологии производят посев на среду с циклогексимидом.

Наиболее разумными представляются те критерии, которые учитывают сочетание положительной культуры и микроскопии и повторное выделение культуры. Однако в первом случае необходима уверенность в том, что микроскопическая картина соответствует данным культурального исследования. Здесь может быть достоверным лишь обнаружение типичных элементов недерматофитов (головки *Aspergillus*, споры *Scopulariopsis*, темные гифы и споры *Dematiaceae*). В прочих случаях нельзя исключить того, что наблюдаемые при микроскопии элементы принадлежат другому грибу, в том числе дерматофиту, а не тому, что выделен в культуре.

Повторное многократное выделение культуры не всегда возможно и зачастую замедляет работу лаборатории. На практике культуру выделяют однократно для подтверждения или опровержения диагноза, причем это касается только быстрорастущих грибов, когда обе культуры одного и того же гриба получают в течение 7—10 дней.

Вместо повторного выделения можно использовать одномоментное, но с посевом разных частей материала в разные секторы чашки Петри или в разные чашки и пробирки. Рост сразу в нескольких секторах или разных чашках и пробирках с большей вероятностью свидетельствует об инфекции.

Поскольку часть методов подтверждения недерматофитной этиологии неосуществима на практике, при выделении плесневых грибов предложено использовать опыт авторов, ранее оценивавших роль этих грибов при онихомикозе и пользовавшихся всеми методами. Если определенный вид гриба, выделенного из ногтей, ранее был достоверно описан как возбудитель онихомикоза, то его выделение с большей вероятностью свидетельствует об инфекции. В данном случае достаточно однократного выделения культуры при положительном результате микроскопии или повторно-го выделения в отсутствие дерматофитов при отрицательном или неясном результате микроскопии.

Кроме того, при установлении роли выделенного гриба следует использовать сведения о его способности разрушать кератин ногтя. Такая способность означает возможность первичной инфекции и свидетельствует в пользу недерматофитной этиологии.

В оценке роли недерматофитных грибов при их одновременном выделении с дерматофитами следует учитывать три обстоятельства: во-первых, обнаружение при микроскопии нехарактерного для дерматофитов мицелия или спор; во-вторых, известные в литературе случаи самостоятельной инфекции, вызываемой этим видом гриба, или его способность разрушать кератин; в-третьих, повторные или множественные выделения данного гриба в культуре. При наличии этих обстоятельств диагноз «смешанная инфекция» должен быть подтвержден, а врачу рекомендуется назначить препарат со спектром действия, охватывающим все выделенные возбудители.

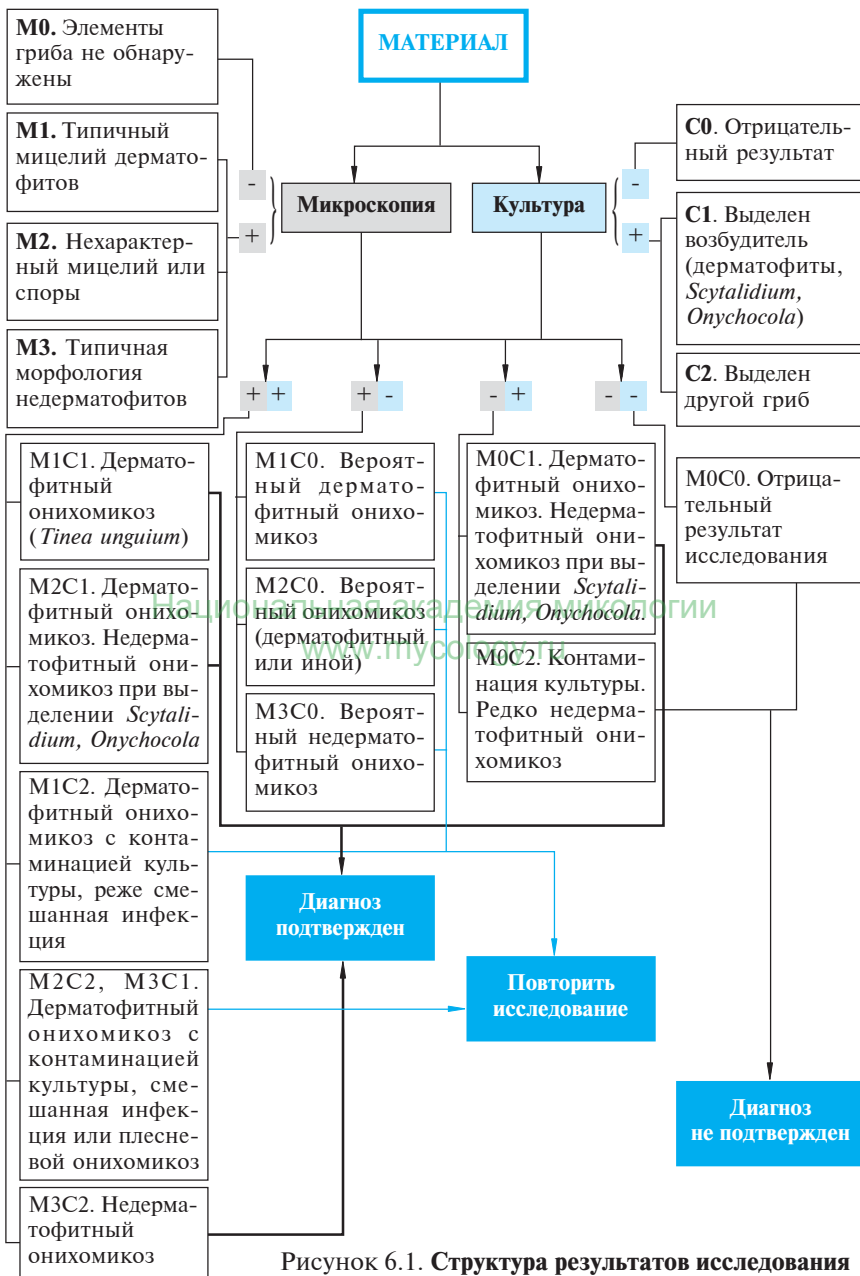


Рисунок 6.1. Структура результатов исследования

6.9. Окончательный ответ лаборатории

При завершении всех методик исследования, в том числе повторных, получения результатов, их комплексной оценки и разрешении спорных вопросов лаборатория выдает заключение, которое должно ориентировать врача в постановке диагноза и терапевтическом подходе. Возможные ответы представлены в табл. 6.6.

Таблица 6.6

Окончательный ответ лаборатории и его значение

Ответ	Основание	Значение
Найден возбудитель-дерматофит	M1C1, M2C1, M0C1, M1C0	Системная терапия любым препаратом
Найден возбудитель-недерматофит	M3C2, или M2C2 при решении спорных вопросов	Подобрать системный препарат с соответствующим спектром для данного возбудителя
Смешанная инфекция	M1C2, M2C2, M3C1 при решении спорных вопросов	Подобрать системный препарат с соответствующим спектром для всех возбудителей
Диагноз не подтвержден	M0C2, M0C3, M0C0, M2C0, M3C0	Не лечить системными препаратами

Глава 7.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

В наши дни существует много средств и методов лечения онихомикозов. Но, несмотря на их количество и разнообразие, все они прямо или косвенно направлены на удаление этиологического агента — патогенного гриба из пораженных ногтей. Этиотропная терапия — единственный эффективный подход к лечению грибковых инфекций ногтей.

7.1. Виды этиотропной терапии

Национальная академия микологии
и иммунологии

Этиотропное лечение онихомикозов бывает или местным, когда противогрибковый препарат наносят на пораженный ноготь, или системным, когда препарат назначают внутрь. Каждый подход имеет свои преимущества и недостатки и свой перечень показаний и ограничений. Прежде чем приступить к описанию существующих средств местной и системной терапии и методик их применения, мы приведем главные характеристики этих средств и основания для их назначения.

Системная терапия обеспечивает проникновение препаратов в ногти через кровь. Хотя она не позволяет сразу создавать в ногте такие высокие концентрации, как при местном нанесении, поступление препарата в ногтевое ложе и матрикс при системной терапии гарантировано. Кроме того, многие системные препараты накапливаются в матриксе ногтя в концентрациях, намного превосходящих минимальные подавляющие концентрации (МПК), и способны сохраняться там после окончания лечения.

Ограничением применения системной терапии является риск побочных, а иногда токсических явлений, связанный с длительным, многомесячным приемом препаратов. Поэтому беременным

и кормящим матерям, лицам с заболеваниями печени или лекарственной аллергией системная терапия не показана. С появлением современных противогрибковых препаратов и прогрессивных методик их применения риск развития побочных и токсических эффектов значительно сократился.

Местная терапия позволяет создавать на поверхности ногтя очень высокие концентрации противогрибкового препарата. Такие концентрации, фунгицидные для большинства возбудителей онихомикоза, невозможно создать при системном назначении, поскольку это было бы сопряжено с токсическим действием на организм больного. При местном нанесении препарат не всасывается в системный кровоток, поэтому такое лечение безопасно. Главное преимущество местной терапии — отсутствие побочных и токсических эффектов, наблюдаемых при применении системных препаратов. Второе преимущество — заведомо широкий спектр практически любого местного антимикотика вследствие того, что его концентрация превосходит концентрацию системных средств на 3—4 порядка.

Недостатком местной терапии является то, что при нанесении препарата на поверхность ногтя он не всегда достигает возбудителя — гриба, расположенного в ногтевом ложе и тем более в матриксе. Чтобы провести препарат к зараженному ногтевому ложу при явлениях гиперкератоза прибегают к вспомогательным средствам — кератолитикам, удалению ногтевой пластинки, чисткам ложа. Если затронут матрикс, лечение местными средствами заведомо неэффективно. Кроме того, местная терапия более трудоемка. При поражении многих или всех ногтей целесообразно назначение системных препаратов.

О комбинированной терапии мы говорим, когда местное лечение сочетают с системным. Цели применения комбинированной терапии могут быть различными. Чаще всего местное лечение сочетают с системным, чтобы сократить дозировки и сроки назначения системного препарата, тем самым сокращая и риск побочных эффектов. Кроме того, местные препараты можно использовать для противорецидивной профилактики после лечения системным препаратом. Наконец, назначение местного препарата может расширять этиологические показания к применению системного препарата более узкого спектра действия.

7.2. Определение подхода к терапии

Основной в выборе подхода к терапии является клиническая оценка онихомикоза. Определяя степень поражения конкретного ногтя, врач делает заключение, адекватно ли будет в данном случае назначение системной или местной терапии. Для выбора подхода к терапии мы предлагаем использовать индекс КИОТОС (см. главу 5). Значения КИОТОС, которым соответствует определенная тактика терапии, представлены в табл. 7.1.

В определении КИОТОС при поражении нескольких ногтей следует исходить из максимальных значений. Например, если назначается системная терапия при поражении трех ногтей при КИОТОС 9, 12 и 18, следует рассчитывать сроки лечения для КИОТОС = 18, во избежание рецидива инфекции из неизлеченного ногтя. Альтернативный подход — местная терапия по окончании системной (для ногтя с наибольшим КИОТОС, то есть системная для 12, местная для $18 - 12 = 6$), см. также главу 10.

Другие факторы, помимо включенных в систему КИОТОС, мы не считаем объективными, поскольку они не зависят от осо-

www.mycology.ru

Таблица 7.1

Подход к противогрибковой терапии по КИОТОС

Значение КИОТОС	Терапевтический подход
1–3	Показана местная терапия
3–6	Возможна местная терапия или системная терапия по схемам для онихомикозов на руках
6–9	Показана системная терапия по схемам для онихомикозов на руках
9–12	Показана системная терапия по схемам для онихомикозов на ногах
12–16	Показана системная терапия по схемам, превышающим продолжительность принятых для онихомикозов на ногах
Более 16	Показана комбинированная терапия
Более 20	В комбинированной терапии желательно удаление ногтя (см. главу 9)

бенностей цели лечения — онихомикоза, а лишь отражают неприемлемость или недоступность того или иного вида терапии.

К подобным факторам можно отнести отсутствие средств системной или местной терапии для пациента в определенной местности или в силу социально-экономических особенностей; противопоказания к назначению имеющихся системных или местных средств; сознательность и личные предпочтения пациента и т.п. Кроме того, косвенными факторами являются иммунодефицитное состояние, сахарный диабет, сопутствующая инфекция кожи или волос (возможность другого источника грибковой инфекции и необходимость его ликвидации). Замедленный рост ногтей и поражение нескольких ногтей также являются косвенными факторами, затрудняющими местную терапию, но не исключающими эффективность ее применения в принципе.

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Глава 8.

СИСТЕМНАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ТЕРАПИЯ

Системная монотерапия онихомикозов возможна при значениях индекса КИОТОС в диапазоне 3—16. Она показана, начиная с КИОТОС = 6, а вообще всегда — при проксимальной форме онихомикоза и при дистальной с вовлечением больше 1/3 ногтевой пластинки. Однако на выбор системной терапии могут оказывать влияние и другие факторы (см. табл. 8.1).

Например, согласно нашим наблюдениям и данным зарубежной литературы, сахарный диабет 2-го типа и синдром диабетической стопы являются показаниями к назначению системных антимикотиков. Кроме того, наш опыт свидетельствует о том, что

Таблица 8.1

Факторы, влияющие на выбор системной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения КИОТОС от 3 и выше
Течение заболевания	Поражение многих или всех ногтей Сочетание с распространенным поражением кожи и/или волос Длительное течение (более 3 лет) Безуспешное лечение местными препаратами
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет, включая синдром диабетической стопы Признаки Т-клеточного иммунодефицита
Особенности пациента	Возраст старше 50 лет Медленно растущие ногти
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на удаление ногтевой пластинки или длительную местную терапию

при Т-клеточных иммунодефицитах, сопровождающихся рецидивирующим лабиальным герпесом, кандидозом полости рта, рецидивирующими гнойными блефаритами, отитами и синуситами, распространенный дерматофитный или кандидный онихомироз — нередкое явление, как правило поддающееся только системной или комбинированной терапии.

8.1. Фармакокинетические предпосылки системной терапии

Эффективность этиотропной терапии каждого случая онихомироза зависит от того, насколько высока будет концентрация противогрибкового средства в пораженных участках ногтя. Большая часть случаев онихомироза относится к его подногтевой форме (дистально-латеральной или проксимальной), при которой возбудитель располагается не только в ногтевой пластинке, но и в ложе ногтя, пространстве между ним и пластинкой, иногда в матриксе. Ногтевая пластинка, состоящая из уплощенных слоев ороговевших кератиноцитов, а нередко и более или менее толстый слой гиперкератоза под ней служат препятствием для проникновения местных антимикотиков в ногтевое ложе. Поэтому для значительной части случаев онихомироза единственно приемлемым подходом к этиотропной монотерапии является назначение системных противогрибковых средств.

Говоря о системной терапии онихомикозов, нельзя забывать о том, что все системные антимикотики, в отличие от местных, в клинических условиях дают только фунгистатический эффект. Единовременной и радикальной элиминации возбудителя в ногте не происходит. Если какой-либо системный антимикотик действительно оказывал бы фунгицидное действие, то есть уничтожал грибок в ногте полностью, продолжительность терапии онихомикозов стоп и кистей была бы одинаковой. Однако на практике этого не случается, и схемы лечения онихомикозов стоп всегда продолжительнее схем для онихомикозов кистей. Более того, разница в продолжительности этих схем в целом соответствует разнице в скорости полного отрастания ногтевых пластинок на ногах и руках (2:1).

Чем это обусловлено? Фунгистатический принцип системной терапии онихомикозов заключается в том, что противогрибко-

вый препарат назначается на то время, которое необходимо для отрастания здоровой ногтевой пластинки. В то время, когда антимикотик находится в ноге, рост гриба подавляется, и ноготь по мере роста вытесняет грибковые клетки к своему свободному краю. Иными словами, равновесие или преимущество гриба в скорости роста в ноге, существовавшее до лечения, сменяется преимуществом в скорости роста самого ногтя на время лечения (см. рис 1.). Когда в ноге не остается жизнеспособных клеток гриба, лечение можно прекратить. Таким образом, грибковые инфекции ногтей пальцев ног, отрастающих в 2—3 раза медленнее, чем ногти пальцев рук, требуют схем системной терапии с продолжительностью, пропорциональной разнице во времени отрастания ногтя.

Какие фармакокинетические параметры определяют эффективность фунгистатической по характеру системной терапии онихомикоза? Опираясь на изложенное выше, можно выделить два основных параметра: способность накапливаться в пораженных частях ногтя в достаточной для подавления роста гриба концентрации; способность поддерживать эту концентрацию или ее эффект на время, необходимое для отрастания здорового ногтя.

Эти параметры зависят в основном от двух фармакокинетических характеристик препарата: его распределения в ткани ногтя и его аффинитета (сродства) к роговым структурам ногтя. Эти характеристики упрощенно являются производными гидрофильности/липофильности и кератинофильности любого препарата, соответственно.

8.2. Ноготь как мишень для системных антимикотиков

При онихомикозе конечной целью маршрута системных антимикотиков в крови является ногтевая пластинка, при дерматомикозе — эпидермис. В роговой слой системные антимикотики проникают тремя путями — при пассивной диффузии из крови, внедрении в кератиноциты базального слоя или выведении с секретом потовых и сальных желез. Липофильные средства (из современных — тербинафин, итраконазол) поступают в кожу преимущественно с секретом сальных желез и практически не обнаруживаются в секрете потовых желез. Липофильные средства накапливаются в коже и медленно выводятся из нее. Гидрофильные средства

имеют противоположные характеристики. Через базальный слой проникают все препараты — и гидрофильные, и липофильные.

Особенности фармакокинетики в ногте во многом обуславливаются тем, что ногтевая пластинка в 10 раз толще рогового слоя кожи и содержит меньше липидов. Выделяют 2 пути проникновения системных средств в ногтевую пластинку. Первый — «быстрый» — проходит через ногтевое ложе, лежащее между пластинкой и сетью кровеносных сосудов под ним. Гиперкератотические массы и полости, лежащие между пластинкой и ложем при подногтевом типе онихомикоза, являются основным препятствием антимикотиков на «быстром» пути.

Второй путь, «медленный», проходит через матрикс ногтя. Системные препараты внедряются в кератиноциты матрикса так же, как и в клетки базального слоя кожи, и попадают в ногтевую пластинку по мере ее образования из матрикса. Гипотетическое средство, которое попадало бы в пластинку только по «медленному» пути, оказалось бы у свободного края ногтя только тогда, когда пластинка полностью отрастет (на ногтях стоп это время составляет до 18 месяцев). На практике этого не происходит, поскольку все препараты могут проникать в ногтевую пластинку по обоим путям. Кинетика липофильных средств в ногте во многом определяется «медленным» путем.

Преимущество «медленного» пути заключается в том, что антимикотики поступают в ногтевую пластинку равномерно, по всему ее сечению, и остаются в ней на все время ее продвижения к дистальному концу. Иными словами, отрастает новая ногтевая пластинка, изначально пропитанная антимикотиком. Такие факторы, как подногтевой гиперкератоз и расслоение ногтевой пластинки, будут оказывать меньшее сопротивление, поскольку препарат, идущий по «медленному» пути, внедряется сразу во все слои пластинки и ложа.

Кератинофильные препараты, прочно и надолго связывающиеся с роговыми структурами, используют преимущества «медленного» пути в полной мере. Они накапливаются в матриксе, где создаются их очень высокие концентрации, возрастающие в ходе продолжительной терапии. После отмены препарата эти концентрации сохраняются в зависимости от степени его кератинофильности. Этим обуславливается долгое сохранение терапевтических концентраций современных антимикотиков в ногтевой пластинке.

8.3. Системные противогрибковые препараты

Системных антимикотиков всего восемь. Из них при лечении онихомикозов широко применяются пять: гризеофульвин, тербинафин, кетоконазол и итраконазол. Все эти препараты предназначены для приема внутрь.

Гризеофульвин

Противогрибковый антибиотик гризеофульвин — первый системный препарат для лечения дерматофитных инфекций — используется в лечении онихомикозов около 30 лет.

Механизм действия

Гризеофульвин связывается с микротрубочками в ядрах грибковых клеток, возможно за счет взаимодействия с димерами тубулина. В результате нарушается веретено деления, и митоз клетки останавливается на стадии метафазы. Таким образом, гризеофульвин оказывает фунгистатическое действие, препятствуя делению грибов. Кроме того, связываясь с микротрубочками цитоплазмы, гризеофульвин нарушает внутриклеточный транспорт различных веществ, в том числе компонентов клеточной стенки.

Действие гризеофульвина на микротрубочки неспецифично. Ограниченность спектра определенными видами грибов объясняется тем, что проникновение гризеофульвина внутрь клетки обеспечивается специальной транспортной системой, имеющейся только у дерматофитов.

Спектр действия

Спектр действия гризеофульвина включает только дерматофиты. МПК для них находится в пределах 0,1—5 мг/л.

Фармакокинетика

Гризеофульвин не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание улучшается при приеме с пищей. Для того чтобы улучшить всасывание, были разработаны микронизированные (мелкодисперсные) и ультрамикронизированные формы. Прием 500 мг гризеофульвина дает максимальные концентрации в 0,5—2,0 мг/л, что не всегда превышает МПК. Поэтому лечение онихомикозов обычно проводят дозами по 1000 мг в сутки.

В крови гризеофульвин частично связывается с белками плазмы. Метаболизм осуществляется в печени, более трети препарата выводится с калом.

Хотя гризеофульвин — липофильное вещество, способное накапливаться в тканях, сродство к кератину у него довольно низкое. Через 48—72 часа после отмены препарата его уже не обнаруживают в роговом слое. Поэтому лечение онихомикозов гризеофульвином проводят постоянно, до отрастания здоровой ногтевой пластинки. В целом кинетика гризеофульвина в ногте мало исследована.

Лекарственные формы

Гризеофульвин для приема внутрь выпускается в таблетках и в форме пероральной суспензии. Таблетки содержат 125 или 500 мг гризеофульвина, в упаковку входит 25 или 1000 таблеток по 125 мг, 25 или 250 таблеток по 500 мг. На 1 мл суспензии приходится 0,1 г гризеофульвина.

Формы с улучшенным всасыванием включают микронизированный гризеофульвин (гризеофульвин форте), выпускаемый в таблетках по 125, 250 или 500 мг и ультрамикронизированный гризеофульвин (таблетки по 125 мг). В последние десятилетия наиболее широко применяются микронизированные формы.

Способ назначения

Доза гризеофульвина подбирается в зависимости от возраста и массы тела пациента. Взрослая суточная доза при лечении микронизированной формой гризеофульвина при онихомикозе составляет от 500 до 1000 мг (в 2—4 приема), назначают не менее 10 мг/кг массы тела. Продолжительность лечения составляет при поражении ногтей на руках около 4—6 месяцев, на ногах — от 9 до 12, иногда до 18 месяцев.

Для детей с массой тела менее 25 кг суточную дозу назначают из расчета 10 мг/кг (или в два приема по 5 мг/кг) или 125—250 мг в сутки; детям с массой более 25 кг дают 250—500 мг в сутки. В целом не рекомендуется назначать гризеофульвин для лечения онихомикозов у детей.

При лечении ультрамикронизированным гризеофульвином дозу снижают на треть и даже на половину.

Лекарственные взаимодействия

При назначении гризеофульвина с другими препаратами следует учитывать их возможное взаимодействие. Барбитураты снижают всасывание гризеофульвина. Гризеофульвин ослабляет действие непрямых антикоагулянтов, снижает концентрации циклоспорина. Следует помнить, что гризеофульвин может значительно ослаблять действие гормональных контрацептивов.

Побочные эффекты

Наиболее распространенные побочные эффекты, наблюдаемые при приеме гризеофульвина, включают тошноту, иногда рвоту, ощущение дискомфорта в эпигастрии, головную боль и головокружение. Кроме того, гризеофульвин обладает фотосенсибилизирующим свойством. К токсическим эффектам относят действие на печень, а также редкие случаи агранулоцитоза. Гризеофульвин не назначают беременным и кормящим матерям.

Тербинафин (Ламизил)

Тербинафин — синтетический препарат из класса аллиламинов — используется в терапии онихомикозов с начала 90-х годов.

Механизм действия

Тербинафин подавляет синтез эргостерола, составляющего мембрану грибов, за счет действия на фермент сквален-эпоксидазу, контролирующей образование одного из ранних предшественников эргостерола. В результате содержание эргостерола снижается, но повышается содержание сквалена. Фунгистатический эффект тербинафина связан именно с угнетением синтеза мембраны из-за нехватки эргостерола. Кроме того, тербинафин проявляет выраженный фунгицидный эффект (по крайней мере, *in vitro*), точный механизм которого не выяснен. Гибель грибов может наступать в результате полного угнетения синтеза эргостерола, но, вероятнее всего, это происходит за счет накопления больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов. Возможно также, что расстройство синтеза эргостерола приводит к нарушению синтеза хитина, основы клеточной стенки плесневых грибов. Фунгицидный эффект возникает при меньшей концентрации тербинафина, чем требуется для полного угнетения синтеза эргостерола.

Спектр действия

Спектр действия тербинафина включает дерматофиты, средняя МПК для них не превышает 0,06 мг/л. Кроме того, *in vitro* тербинафин действует на многие другие плесневые грибы. Эффективность тербинафина при недерматофитных плесневых инфекциях неизвестна. Дрожжевые грибы, в частности *Candida albicans*, устойчивы к тербинафину, с МПК около 128 мг/л.

Фармакокинетика

Тербинафин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в течение 2 часов абсорбируется более 70% препарата. Прием

одной 250 мг дозы препарата приводит к созданию плазменной концентрации, достигающей 0,9 мкг/мл. Равновесные концентрации достигаются в течение 10—14 дней от начала лечения.

Более 90% препарата связывается белками плазмы. Тербинафин распределяется в разных тканях организма, объем распределения у здоровых составляет более 200 л.

Выраженная липофильность тербинафина объясняет его накопление в жировой ткани и медленное высвобождение из нее, обуславливающее медленное выведение. Элиминация препарата трехфазная, после отмены низкие концентрации сохраняются в плазме до 6 недель, а при 12-недельном курсе лечения — и до 12.

Тербинафин подвергается активной биотрансформации в печени, описано 15 его неактивных метаболитов. До 80% метаболитов выводится с мочой. Общий клиренс снижается при заболеваниях печени и почек. В связи с этим при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин рекомендуется коррекция дозы.

Тербинафин появляется в дистальных частях ногтевой пластинки в течение 3—18 (в среднем 7,8) недель с начала лечения. Более поздние данные говорят о том, что у свободного края ногтя препарат можно обнаружить уже через 1—2 недели. Согласно одним данным, концентрации тербинафина в ногте не повышаются в ходе лечения. Равновесные концентрации тербинафина в ногте составляют 250—550 нг/г. Согласно другим данным, концентрации препарата возрастают, на 18-й неделе с начала 12-недельного курса достигая 1010 нг/г, 6-недельного — 520 нг/г. Исследования продолжительности пребывания тербинафина в ногте также дают вариабельные результаты. Ранние работы Finlay и соавт. показали, что максимальные концентрации тербинафина в ногте определяются на 12-й неделе с начала лечения, а после его отмены препарат обнаруживается в дистальных отделах ногтя не дольше 4—8 недель. Последние данные, тем не менее, указывают на постепенное повышение концентраций и сохранение препарата в ногте до 9 месяцев. Концентрации тербинафина (190—280 нг/г), превышающие МПК для дерматофитов, сохраняются в ногте до 6 месяцев после отмены. Способность тербинафина накапливаться и сохраняться в ногте позволила разработать схему укороченной терапии, наиболее распространенную в настоящее время.

Лекарственные формы

Тербинафина гидрохлорид для приема внутрь выпускается в таблетках по 125 и 250 мг «Ламизил». Одна упаковка содержит 14 или 28 таблеток.

Способ назначения

При лечении онихомикозов, вызванных дерматофитами, тербинафин применяют в дозе 250 мг в сутки. В последние годы тербинафин назначается короткими курсами: при инфекциях ногтей на руках на срок 6 недель (1,5 месяца), при инфекциях ногтей на ногах на срок 12 недель (3 месяца).

Детские дозы составляют при массе тела до 20 кг — 62,25 мг (половина таблетки 125 мг), до 40 кг — 125 мг, более 40 кг — полная доза. Опыт лечения детей тербинафином ограничен.

Лекарственные взаимодействия

При назначении тербинафина следует учитывать его возможное взаимодействие с препаратами, метаболизируемыми печенью. Рифампицин снижает, а циметидин и терфенадин повышают концентрации тербинафина.

Побочные эффекты

Наиболее распространенные побочные эффекты при лечении тербинафином включают тошноту, ощущение переполнения или боль в животе, иногда снижение аппетита. Описаны потеря или изменения вкуса во время лечения. Помимо диспептических явлений при лечении тербинафином может развиваться крапивница. Токсические эффекты — гепатотоксичность, агранулоцитоз, повреждения органа зрения и некоторые другие встречаются очень редко. Не следует назначать тербинафин лицам с заболеваниями печени. При почечной недостаточности следует снизить дозу тербинафина наполовину, если клиренс креатинина превышает 50 мл/мин.

Тербинафин не назначают беременным и кормящим матерям.

Кетоконазол (Низорал)

Синтетический препарат из класса азолов, кетоконазол стал применяться в лечении микозов с конца 70-х годов.

Механизм действия

Основным механизмом действия кетоконазола является общий для всех препаратов группы азолов эффект подавления фермента

14 α -деметилазы, зависимого от системы цитохрома P-450. 14 α -деметилаза контролирует одну из стадий превращения ланостерола в эргостерол, основной компонент мембраны грибов. Нарушение синтеза мембраны лежит в основе фунгистатического действия кетоконазола. При очень высоких концентрациях препарата, редко достигаемых при лечении, тяжелые повреждения мембраны дают фунгицидный эффект. В значительно меньшей степени кетоконазол угнетает цитохром P-450-зависимый синтез стероидов в организме человека.

Другим механизмом действия кетоконазола считают угнетение тканевого дыхания на уровне цитохром С оксидазы. Кроме того, нарушенная деятельность мембранных ферментов приводит к подавлению синтеза хитина клеточной стенки.

Спектр действия

Кетоконазол имеет широкий спектр действия. Средняя МПК для дерматофитов составляет около 0,1—0,2 мг/л, для *Candida albicans* — около 0,5 мг/л. Многие плесневые грибы — возбудители недерматофитного онихомикоза — устойчивы к кетоконазолу.

Фармакокинетика

Кетоконазол не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание идет хуже при сниженной кислотности, улучшается при приеме с пищей. Прием 200 мг кетоконазола приводит к образованию максимальной концентрации в плазме около 3 мг/л, прием 400 мг — 5—6 мг/л. Эти концентрации превышают МПК для чувствительных возбудителей.

В крови кетоконазол почти полностью связывается с белками плазмы. Кетоконазол интенсивно метаболизируется в печени. Метаболиты неактивны, большая часть их выводится с калом.

Кетоконазол отличается высоким сродством к кератину. В ногти препарат попадает через матрикс и ногтевое ложе, его можно обнаружить на 11-й день с начала лечения. Хотя кетоконазол, по видимому, задерживается в ногте на некоторое время после прекращения лечения, кинетика препарата в ногте исследована недостаточно.

Лекарственные формы

Кетоконазол для приема внутрь выпускается в таблетках по 200 мг, в упаковку входит 10, 20 или 30 таблеток. Торговые названия — «Низорал», «Ороназол».

Способ назначения

При онихомикозах кетоконазол назначают в суточной дозе 200 мг. Препарат лучше принимать во время еды. Продолжительность лечения составляет 4—6 месяцев при онихомикозах кистей и 8—12 месяцев при онихомикозах стоп.

Детям с массой тела от 15 до 30 кг кетоконазол назначают по 100 мг (полтаблетки). Детям с большей массой тела дают полную дозу. В целом не следует применять кетоконазол для лечения онихомикозов у детей.

Лекарственные взаимодействия

При назначении кетоконазола необходимо учитывать его возможное взаимодействие со многими препаратами. Антациды и средства, снижающие желудочную секрецию, препятствуют всасыванию кетоконазола. Кетоконазол продлевает период полужизни антигистаминных средств: терфенадина и астемизола, цизаприда; совместное использование этих препаратов может привести к развитию аритмии. Кетоконазол продлевает период полужизни мидозолама и триазолама, циклоспорина и потенцирует эффект непрямых антикоагулянтов. Концентрация самого кетоконазола снижается при его назначении с рифампицином и изониазидом, изменяются при использовании с фенитоином.

Побочные эффекты

Распространенные побочные эффекты кетоконазола включают тошноту, рвоту, снижение аппетита. Принимая препарат во время еды или на ночь, можно избежать этих явлений.

Основным токсическим эффектом кетоконазола является его действие на печень. Повышение печеночных трансаминаз в ходе лечения наблюдают у 5—10% больных, принимающих кетоконазол. Если эти явления становятся постоянными или усиливаются, препарат надо отменить. Тяжелые повреждения печени встречаются редко, но при длительном лечении онихомикоза их вероятность увеличивается. Влияние кетоконазола на метаболизм стероидов в организме человека может проявляться изменениями уровней холестерина и стероидных гормонов в крови, но клинически эти изменения никак не проявляются.

Не следует назначать кетоконазол беременным и кормящим матерям.

Итраконазол (Орунгал)

Итраконазол — синтетический препарат из класса азолов — стал использоваться в лечении онихомикозов с начала 90-х годов.

Механизм действия

Как и другие препараты из группы азолов, итраконазол угнетает синтез эргостерола за счет действия на зависимый от системы цитохрома Р-450 фермент 14α -деметилазу. Нарушение образования эргостерола, формирующего мембрану гриба, проявляется как фунгистатический эффект. Фунгицидный эффект итраконазола, по-видимому, не связан с нехваткой эргостерола. Итраконазол действует на зависимые от цитохрома Р-450 реакции гораздо специфичнее, чем производные имидазола, например кетоконазол. Поэтому в терапевтических дозах итраконазол не оказывает заметного влияния на метаболизм стероидов человека.

Спектр действия

Спектр действия итраконазола самый широкий среди всех противогрибковых средств для приема внутрь. В спектр действия входят дерматофиты (со средней МПК около 0,1 мг/л), разные виды *Candida* (с МПК в пределах 0,1—1 мг/л) и многие плесневые грибы, встречающиеся при онихомикозах.

Фармакокинетика

Итраконазол, при соблюдении рекомендаций по его приему почти полностью (90—100%) абсорбируется в кишечнике. После однократного приема 100 мг препарата пиковые концентрации составляют 127 нг/мл, 200 мг — 272 нг/мл. Использование 200 мг два раза в день по схеме пульс-терапии приводит к созданию пиковых концентраций (в среднем) 1,2 мкг/мл.

Почти все количество введенного препарата связывается с белками плазмы. Липофильность итраконазола и тербинафина объясняет сходство параметров распределения этих препаратов в тканях. Концентрации итраконазола в тканях костей, легких и печени в 3 раза превышают плазменную.

Итраконазол подвергается значительной (до 85%) первичной биотрансформации в печени. Основной из более чем 30 его метаболитов, гидроксиитраконазол, является активным, с выраженным противогрибковым действием. Его концентрации в плазме превосходят концентрации итраконазола.

С мочой выводится не более 40% метаболитов итраконазола, в связи с этим коррекция дозы при заболеваниях почек не требует-

ся. Период полувыведения при повторном дозировании составляет 30—40 часов.

Итраконазол появляется в дистальных частях ногтевой пластинки в течение недели с начала лечения. Концентрации препарата в ногте повышаются в ходе лечения. При повышении дозы итраконазола наблюдается логарифмический рост концентраций в ногте. Так, при повышении дозы со 100 до 200 мг/сут концентрации итраконазола в ногте вырастают в 10 раз. Попав в ноготь, итраконазол остается в нем и не возвращается в кровоток.

Эти свойства препарата позволили разработать схему пульс-терапии, когда итраконазол назначают не постоянно, а только в одну неделю месяца. Используется доза в 400 мг препарата (200 мг дважды в день), назначаемая в течение 2 недель для лечения онихомикозов кистей и 3 недель — для лечения онихомикозов стоп, с трехнедельным интервалом между каждой неделей лечения.

При продолжительном назначении 200 мг итраконазола в течение 3 месяцев его концентрации в ногтях стоп достигают порядка 1000 нг/г на 2-й месяц после отмены препарата и остаются высокими (в среднем 670 нг/г) в течение 6 месяцев, а с 10-го месяца уже не определяются. В схеме пульс-терапии на 11-й месяц с начала лечения концентрации в ногтях стоп составляют 186 нг/г при 3-пульсовом курсе, а при 4-пульсовом курсе на 13-й месяц они составляют 165 нг/г. Эти концентрации превышают МПК основных возбудителей и поэтому могут считаться терапевтическими.

Изучение содержания итраконазола в разных отделах ногтя показало, что препарат накапливается в ногтевом ложе и гиперкератотических массах даже лучше, почти в 2 раза интенсивнее, чем в дистальных частях ногтевой пластинки. Накопление итраконазола в основном очаге инфекции, каким является подногтевая зона, считается одной из составляющих эффективного лечения этим препаратом.

Концентрации итраконазола в плазме крови при пульс-терапии начинают падать после отмены препарата и к началу следующего пульса становятся практически незаметными. Феномен сохранения высоких концентраций в ногте при падении их в крови в настоящее время склонны рассматривать как предпосылку безопасности лечения итраконазолом. Время и интенсивность контакта препарата с макроорганизмом сокращаются (в 3 раза по

показателю AUC), тогда как интенсивность контакта с микроорганизмами — возбудителями онихомикоза остается неизменной или возрастает.

Лекарственные формы

Итраконазол для приема внутрь выпускается в капсулах «Орунгал», содержащих 100 мг препарата. В упаковку входит 4 или 15 капсул.

Способ назначения

В лечении онихомикозов можно использовать короткие курсы, назначая по 200 мг итраконазола каждый день, в течение 3 месяцев. Но в последние годы большее признание получила методика пульс-терапии, когда итраконазол назначают по 400 мг в сутки (на два приема) в течение одной недели. При лечении инфекций на руках назначают два курса пульс-терапии по однедельному курсу каждый месяц. При лечении инфекций на ногах назначают 3 курса и более, в зависимости от значений КИОТОС. Принимать итраконазол следует во время еды, на один прием не должно приходиться больше 200 мг (2 капсулы). Поскольку опыт применения итраконазола в педиатрии ограничен, рекомендации по дозировке препарата у детей не выработаны.

Лекарственные взаимодействия

При назначении итраконазола учитывают риск взаимодействия с другими препаратами. Антациды и средства, снижающие секрецию желудка, препятствуют всасыванию итраконазола. Не следует назначать итраконазол вместе с астемизолом, терфенадином или цизапридом из-за возможности развития аритмии. Итраконазол также продлевает период полужизни мидазолама и триазолама, дигоксина, циклоспорина, потенцирует действие непрямых антикоагулянтов. Рифампицин и фенитоин снижают концентрации итраконазола.

Побочные эффекты

Наиболее распространенные побочные эффекты — тошнота, дискомфорт в эпигастрии и боли в животе, запоры. У незначительной части больных отмечается преходящее повышение печеночных трансаминаз. В указанных дозах итраконазол не оказывает никакого влияния на метаболизм стероидных гормонов. Беременным и кормящим матерям лечение онихомикозов итраконазолом не проводится.

Флуконазол (Дифлюкан)

Флуконазол — препарат из класса азолов, был получен в 1982 г. При онихомикозах его стали использовать в последние годы.

Механизм действия

Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерола, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14 α -деметилазу, входящий в систему цитохрома Р-450. Флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома Р-450 ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола не наблюдается побочного действия на синтез стероидов и других метаболических процессов, связанных с этими цитохромами.

Спектр действия

Флуконазол имеет относительно широкий спектр действия, включающим большинство видов *Candida*, дерматофиты, *Malassezia furfur* и «классических» диморфных возбудителей. Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются *C. albicans*, а также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (их МПК составляет в среднем 1,0 мкг/л). Устойчивыми считают штаммы *C. krusei*, в меньшей степени *C. glabrata*. Обычно под чувствительностью подразумевают МПК до 8 мкг/мл, под промежуточной (зависимой от дозы) чувствительностью — МПК от 16 до 32 мкг/мл, под устойчивостью — МПК выше 64 мкг/мл или упрощенно: чувствительность — это МПК ниже 32 мкг/мл, устойчивость — выше 64 мкг/мл. Активность флуконазола в отношении разных плесневых грибов, по-видимому, меньше, чем в отношении дрожжевых.

Фармакокинетика

Флуконазол, в отличие от остальных препаратов, является гидрофильным, что определяет различия препаратов в распределении, накоплении и выведении.

Абсорбция флуконазола почти полная, биодоступность составляет 90%. Пиковые концентрации создаются в течение 1—2 часов. После приема 1 дозы в 50 мг пиковые концентрации составляют 1,0 мкг/мл, 100 мг — 1,9 мкг/мл, 400 мг — 6,7 мкг/мл. Повторные дозы приводят к повышению концентраций в 2—3 раза. Равновесные концентрации устанавливаются через 4—7 дней.

С белками плазмы связывается не более 12% флуконазола, большая часть его находится в свободном виде. Объем распределения

флуконазола почти соответствует общему объему жидкости в организме. В большинстве тканей концентрации флуконазола составляют около половины от одновременно существующих в плазме.

Флуконазол не подвергается активному метаболизму в печени. Препарат выводится с мочой на 70—90% в неизмененном виде. Период полувыведения составляет около 20—35 часов. При заболеваниях почек и падении скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин необходима коррекция дозы. Однако при онихомикозах этого, как правило, не требуется в связи с использованием относительно невысоких доз флуконазола.

Флуконазол очень быстро поступает в ноготь, в дистальных отделах ногтевой пластинки уже в первые сутки лечения можно обнаружить концентрации порядка 1300 нг/г. Это свойство препарата позволило назначать его по схеме пульс-терапии с приемом один раз в неделю (обычно 150 мг). Ранее считалось, что флуконазол не накапливается и почти не задерживается в ногте и поэтому лечить им необходимо ровно столько, сколько отрастает пораженная ногтевая пластинка (примерное соответствие индексу КИОТОС и его ростовой части).

Однако современные исследования показали, что препарат накапливается в ногте в процессе лечения и сохраняется в нем в концентрациях 8500, 1700 и 1400 нг/г ко времени отмены и на 3 и 6 месяцев после него, соответственно. Тем не менее МПК флуконазола для дерматофитов, как правило, всегда превышает 5000 нг/г и поэтому концентрации на 3 и 6 месяцев после отмены препарата не могут считаться терапевтическими, за исключением случаев, вызванных *Candida spp.* В связи с этим, на наш взгляд, при онихомикозе нельзя априори предписывать продолжительность лечения флуконазолом для всех возможных случаев.

Лекарственные формы

Для приема внутрь препарат выпускается в виде покрытых желатиновой оболочкой капсул «Дифлюкан», содержащих 50, 100 или 150 мг флуконазола. Многочисленные генерики флуконазола, появившиеся в последнее время в России, пока нельзя признать адекватной заменой «Дифлюкану», поскольку достоверных данных об эффективности и безопасности любого из них не имеется.

Способ назначения

В лечении онихомикозов флуконазол применяют по схеме пульс-терапии, назначая 150 мг (однократно) в неделю. Про-

должительность монотерапии в месяцах определяется в соответствии со значениями индекса КИОТОС (то есть 9 месяцев при значении, равном 9, 12 — при 12 и т.д.). Стандартные рекомендации сводятся к назначению препарата на срок до 6 месяцев при онихомикозах на руках и до 12 месяцев — на ногах.

За рубежом используется стандартная схема пульс-терапии онихомикозов стоп, с назначением 300 мг в неделю (две капсулы по 150 мг) в течение 9 месяцев. Дозы для детей не должны превышать 3—5 мг / кг в неделю.

Лекарственные взаимодействия

Не следует назначать флуконазол одновременно с цизапридом. Флуконазол продлевает период полувыведения гипогликемических средств — глибенкламида, хлорпропамида, толбутамида, потенцирует действие непрямых антикоагулянтов, увеличивает концентрации фенитоина и циклоспорина. Рифампицин снижает концентрации флуконазола.

При назначении флуконазола длительными курсами учитывают состояние функции почек. В целом при лечении онихомикозов коррекцию дозы проводить не следует.

Побочные эффекты

Побочные эффекты включают тошноту и ощущение дискомфорта в животе. Лечение онихомикоза, проводимое небольшими дозами, принимаемыми раз в неделю, обычно не сопровождается никакими побочными и токсическими явлениями.

8.4. Выбор препарата

Немаловажным критерием, определяющим выбор системного препарата, является спектр его действия. В спектр действия должны попадать грибы, выделенные из пораженных ногтей. Поэтому этиология онихомикоза, по данным культурального исследования, должна быть известна врачу. Если этиология неизвестна или выделено несколько грибов, назначают препарат широкого спектра, включающий и дерматофиты, и грибы рода *Candida*, и плесневые недерматофитные грибы (см. табл. 8.2).

При известной этиологии выбор препарата определяется видом выделенного в культуре гриба. При онихомикозе, вызванном только дерматофитами, назначают тербинафин или гризеофуль-

Таблица 8.2

**Терапевтический спектр действия средств системной терапии
онихомикозов**

Препарат	Грибы-возбудители		
	Дерматофиты	<i>Candida spp.</i>	Плесневые грибы
Гризеофульвин	+	—	—
Тербинафин	+	—	?
Кетоконазол	+	+	—
Итраконазол	+	+	+
Флуконазол	+	+	—

вин. При онихомикозе, вызванном грибами *Candida*, и при кандидной паронихии назначают флуконазол, итраконазол или кетоконазол. При онихомикозе, вызванном плесневыми грибами-дерматофитами, назначают итраконазол.

Вторым важным критерием считаются клиническая форма онихомикоза, тяжесть и локализация поражения, определяемые в индексе КИОТОС. При лечении грибковых инфекций, поражающих ногти на ногах, с выраженным гиперкератозом, вовлечением матрикса требуется продолжительная терапия. В этих случаях назначение гризеофульвина или кетоконазола часто оказывается неэффективным и небезопасным в плане возникновения побочных и токсических эффектов. Поэтому при онихомикозах пальцев ног препаратами выбора являются итраконазол и тербинафин. По нашим данным, итраконазол и тербинафин в монотерапии отличаются высокой эффективностью при значениях клинического индекса в диапазоне 3—4, а единого индекса КИОТОС — 12—16.

Если все же приходится назначать гризеофульвин и кетоконазол, то системное лечение ими лучше сочетать с местной терапией противогрибковыми средствами, удалением пораженной ногтевой пластинки. Это повысит эффективность лечения и поможет сократить его продолжительность.

Третьим существенным критерием являются безопасность лечения, риск возникновения побочных и токсических эффектов (см. табл. 8.3.). Вопросы безопасности будут рассмотрены далее.

Таблица 8.3

Факторы, определяющие выбор системного антимикотика

Фактор	Гризеофульвин	Тербинафин	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
Этиология инфекции	Дерматофиты	Дерматофиты	Дерматофиты <i>Candida spp.</i>	Дерматофиты <i>Candida spp.</i> Плесневые грибы	Дерматофиты <i>Candida spp.</i>
Тяжесть поражения (по КИТОС)	Не более 12	Любая	Не более 12	Любая	Не более 12
Побочные и токсические эффекты	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Низкий риск
Комплаентность	Необходима высокая	Допустима средняя	Необходима высокая	Допустима низкая	Допустима низкая

8.5. Продолжительность лечения

Продолжительность лечения онихомикозов зависит от скорости роста ногтя. Скорость роста определяется локализацией (ногти на ногах растут медленнее), возрастом больного и сопутствующими заболеваниями — у пожилых и ослабленных пациентов, лиц с хроническими системными заболеваниями или предшествовавшей патологией ногтей рост идет медленнее.

В среднем здоровые ногти на руках отрастают заново за 4—12 месяцев, на ногах за 12—18 месяцев, что учитывается в индексе КИОТОС. Эти сроки определяют продолжительность лечения гризеофульвином и кетоконазолом. При ежедневном назначении этих препаратов по стандартной схеме продолжительность лечения в месяцах точно соответствует значениям индекса КИОТОС. Его значения не должны превышать 12.

Тербинафин и итраконазол способны накапливаться в ногте и задерживаться в нем на долгое время после отмены. Это позволяет сокращать срок лечения, применяя короткие курсы, схемы интермиттирующей и пульс-терапии. Однако рекомендованная для таких схем продолжительность лечения является лишь ориентировочной и в ряде случаев, при поражении ногтей на ногах, с выраженным гиперкератозом или дистрофическими явлениями, его приходится продлевать. Для расчета продолжительности системной терапии используется индекс КИОТОС (см. главу 6).

8.6. Схемы назначения препаратов

Существующие схемы назначения системных препаратов при онихомикозе включают четыре разновидности (см. рис. 8.1).

1. Стандартная (продолжительная, или последовательная) схема, предусматривающая каждодневный прием обычной дозы препарата в течение всего периода лечения. Продолжительность лечения соответствует времени отрастания ногтевой пластинки. По стандартной схеме может назначаться любой из системных препаратов.

2. Укороченная схема, в которой срок лечения короче времени отрастания ногтя. Лечение проводится обычными или увеличенными дозами. По этой схеме могут применяться итраконазол и тербинафин, способные долгое время задерживаться в ногтях после прекращения лечения.

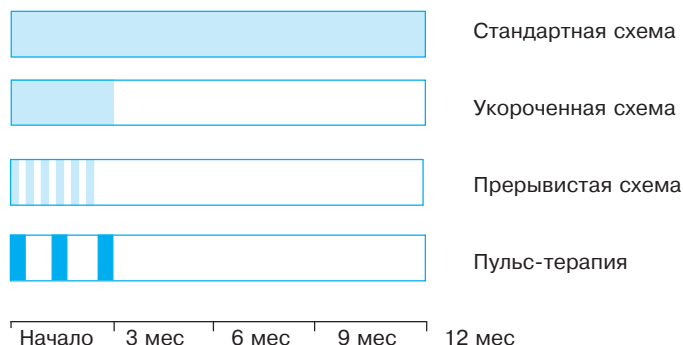


Рисунок 8.1. Схемы назначения системных противогрибковых препаратов

3. Интермиттирующая, или прерывистая, схема предусматривает назначение обычной или увеличенной дозы препарата несколькими короткими курсами. Интервалы между этими курсами равны продолжительности самих курсов, например недельный курс с недельным интервалом. По такой схеме могут применяться итраконазол и тербинафин, накапливающиеся и надолго задерживающиеся в ногтях, а в принципе — все липофильные препараты. Прерывистая схема пока не получила широкого признания.

4. Схема пульс-терапии. По этой схеме увеличенную дозу препарата назначают короткими курсами с интервалами, превышающими длительность самих курсов.

Наиболее распространенные, использующиеся во всем мире схемы назначения препаратов приведены в табл. 8.4.

Преимуществами схем короткой, прерывистой и пульс-терапии являются их безопасность в отношении побочных и токсических эффектов и удобство для пациента при сохранении высокой эффективности. Однако стандартная схема лечения любым из препаратов дает статистически лучшие показатели излеченности.

8.7. Вопросы безопасности лечения

Применение любого системного препарата всегда должно быть обосновано с учетом соответствия терапевтического эффекта (выгода) и риска (безопасность) лечения для каждого пациента.

Безопасность, то есть отсутствие серьезных побочных и токсических эффектов препарата, — одно из главных требований к лю-

Таблица 8.4

Общепринятые схемы назначения системных противогрибковых препаратов

Препарат	Схема назначения	Суточная доза, мг	Продолжительность курса	
			ногти рук	ногти ног
Гризеофульвин	Стандартная (ежедневно*)	1000	4—12 мес.	12—18 мес.
Ламизил	Укороченная (ежедневно)	250	1,5 мес.	От 3 мес.
Низорал	Стандартная (ежедневно)	200	4—6 мес.	12—18 мес.
Орунгал	Пульс-терапия (1 неделя в месяц)	400	2 мес.	От 3 мес.
Дифлюкан	Пульс-терапия (1 день в неделю)	150	4—6 мес.	6—12 мес.

бой системной терапии. Прежде всего следует сказать, что ни одно из применяемых противогрибковых средств не лишено побочного и токсического действия. Но в целом при разумном назначении препаратов все эти побочные эффекты преходящи, не представляют угрозы для жизни и здоровья пациента и почти всегда легко переносятся. Тяжелые расстройства, осложняющие лечение системными препаратами, очень редки и по природе являются либо анафилактическими, либо случаями идиосинкразии.

Общие фармакокинетические свойства липофильных средств обуславливают некоторые общие побочные эффекты.

Так, всасывание в пищеварительном тракте у липофильных препаратов может осложняться диспептическими явлениями: тошнотой, ощущением дискомфорта в животе, иногда болью, рвотой. Интенсивный метаболизм в печени предопределяет возможность гепатотоксических эффектов, проявляющихся повышени-

ем печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы. Все эти эффекты могут быть предотвращены назначением разумных терапевтических доз препаратов строго по показаниям и соблюдая рекомендованную методику применения.

Следует признать, что риск токсических эффектов зависит от эффективности препарата. Чем меньше эффективность препарата, тем большие дозы его приходится назначать. Риск токсических эффектов зависит и от особенностей фармакокинетики. Препараты, обладающие высоким сродством к кератину, накапливающиеся в ногтях, можно назначать более короткими курсами. Чем короче срок лечения, тем меньше вероятность развития нежелательных эффектов (см. табл. 8.5).

Две причины — небольшая эффективность и относительно слабая способность накапливаться в ногтях — обуславливают больший риск применения традиционных системных средств гризеофульвина и кетоконазола. Эти препараты назначают по стандартной схеме на срок до года, иногда и дольше. Частота побочных и токсических эффектов наибольшая при использовании именно гризеофульвина и кетоконазола. Поэтому с появлением современных противогрибковых средств ни гризеофульвин, ни кето-

Таблица 8.5

Рекомендации по безопасному применению системных антимикотиков

1.	Наименее опасными являются схемы пульс-терапии, прерывистые и укороченные.
2.	Назначение препарата должно быть обосновано с этиологических позиций. Если спектр действия препарата не включает выделенный возбудитель, не следует назначать его хотя бы и в больших дозах.
3.	Срок лечения традиционными средствами можно сократить, применяя комбинированную терапию или прерывистую схему.
4.	Следует учитывать взаимодействие с другими препаратами.
5.	Ни один из перечисленных системных препаратов не следует назначать пациентам с активными заболеваниями печени.
6.	Ни один из перечисленных системных препаратов не следует назначать в период беременности и лактации.

коназол больше не рекомендуют применять в монотерапии онихомикозов.

Если в арсенале врача нет других препаратов, кроме гризеофульвина или кетоконазола, ему следует подумать о том, как сделать лечение этими средствами безопасным при сохранении эффективности. Есть два решения задачи. Во-первых, сократить срок лечения, а заодно и повысить его эффективность поможет комбинированная терапия с использованием местных противогрибковых препаратов и вспомогательных средств. Во-вторых, можно применить прерывистую схему, периодически (не дольше недели) давая организму пациента «отдохнуть», и также сочетая системную терапию с активной местной.

Возможность взаимодействия противогрибковых средств с другими системными препаратами следует учитывать всегда. Поэтому при назначении препарата следует внимательно ознакомиться с его аннотацией, или обратиться к этому разделу наших рекомендаций.

Таблица 8.6

Лабораторный контроль функции печени при системной терапии онихомикозов

Препарат	Схема	Регулярность	Контингент
Гризеофульвин	Стандартная	2 раза в течение 1 мес., затем 1 раз в 3 мес.	Все пациенты
Ламизил	Укороченная	После первого месяца	Все пациенты
Низорал	Стандартная	2 мес. дважды в месяц, затем ежемесячно	Все пациенты
Орунгал	Пульс-терапия	После первой недели	Лица с заболеваниями печени в анамнезе*
Дифлюкан	Пульс-терапия	1 раз в 2 мес.	Лица с заболеваниями печени в анамнезе*

* Примечание. При назначении любого из препаратов следует учитывать индивидуальные особенности пациента, в частности его отношение к алкоголю. У лиц, регулярно употребляющих алкогольные напитки, уровень аминотрансфераз печени рекомендуется определять после первой недели лечения любым препаратом.

Определяя противопоказания к системной терапии онихомикозов, следует выделить два главных — заболевания печени и беременность. Ни один из системных противогрибковых препаратов лучше не назначать больным с активными заболеваниями печени или гепатотоксическими реакциями в анамнезе. Если в ходе терапии появляются стойкие клинические или лабораторные признаки нарушения функции печени, лечение прекращают.

При ежедневном назначении любого препарата на срок более месяца следует регулярно определять показатели функции печени — содержание аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (см. табл. 8.6), начиная с контрольного исследования до начала терапии.

При нарушенной функции почек, снижении скорости клубочковой фильтрации может потребоваться коррекция дозы тербинафина, поскольку этот препарат выводится преимущественно почками. Лекарственная аллергия, например к пенициллиновым антибиотикам, многими авторами считается противопоказанием к назначению гризеофульвина.

Каждый из пяти системных препаратов не рекомендуется назначать беременным. Онихомикоз не тот случай, когда терапевтическая выгода превышает риск для плода. Поскольку все системные средства выводятся или могут выводиться с молоком, их не следует назначать и в период лактации.

Известно, что препараты из группы азолов могут влиять на метаболизм стероидов в организме человека. Однако клинические проявления такого взаимодействия не наблюдаются при использовании терапевтических доз. Дозы, схемы и сроки лечения, применяемые в терапии онихомикозов, гораздо меньше максимально безопасных доз и сроков, рекомендованных для азольных препаратов. Поэтому лечение онихомикозов азольными препаратами не несет никакого риска расстройства метаболизма стероидных гормонов пациента.

8.8. Возможные осложнения и их профилактика

Рассматривая случаи неудачного лечения онихомикозов системными противогрибковыми препаратами, стоит обратить внимание как на недостатки самих препаратов, так и на неправильное назначение их врачом и несоблюдение пациентом предписанной схемы приема.

Наименее эффективным и наиболее часто вызывающим побочные эффекты является лечение гризеофульвином и кетоконазолом. Даже при сроке лечения в 1 год клинико-микологическая эффективность лечения едва достигает 50%, при этом частота рецидивов составляет 30—40%. Поэтому неудачное лечение только гризеофульвином или кетоконазолом без использования средств местной терапии можно считать обычным явлением.

К ошибкам врача, неправильно назначающего потенциально высокоэффективные противогрибковые препараты, следует отнести назначение препаратов без учета клиники и этиологии онихомикоза, использование неадекватных доз и сроков лечения, незнание индивидуальных особенностей больного (см. табл. 8.7).

Несоблюдение пациентом предписанной схемы приема препарата — ошибка отчасти и врача, не разъяснившего ему значение строгого соблюдения этой схемы и не следящего за ее выполнением больным.

Бывают случаи, когда и при всесторонне обоснованном назначении, при соблюдении врачом и пациентом всех правил и рекомендаций не удается излечить онихомикоз, добиться удаления гриба из пораженных ногтей. В этих случаях продлевают срок лечения, предпринимают замену одного препарата другим (например, тербинафина итраконазолом, и наоборот), добавляют к системной терапии лечение местными противогрибковыми средствами. Помимо назначения противогрибковых средств в терапии онихомикозов обязательно удаление пораженных частей ногтя различными способами (удаление ногтевой пластинки, кератолитики, чистки ногтевого ложа).

Таблица 8.7

Причины неудач системной терапии онихомикозов и способы их предотвращения

	Причины неудачного лечения	Способы их предотвращения
Неправильный подход к терапии	1. Спектр действия препарата не соответствует этиологии онихомикоза или этиология неизвестна	Не начинать лечение, не дожидаясь ответа лаборатории Назначить препарат с максимально широким спектром
	2. Доза препарата неадекватна степени поражения ногтя, излечения / улучшения не происходит	Увеличить продолжительность лечения При интермиттирующей или пульс-терапии увеличить количество пульсов или перейти на стандартные и укороченные схемы лечения тем же препаратом
	3. Монотерапии системными препаратами недостаточно	Применить местные противогрибковые препараты и вспомогательные средства Удалить пораженные части ногтя
Проблемы фармакокинетики	4. Препарат плохо всасывается	Соблюдать схему приема, указанную в описании препарата Если возможно, принимать дозу по частям Принимать препарат во время еды Исключить одновременный прием с другими препаратами
	5. Препарат плохо распределяется в организме или быстро выводится	Не назначать системную терапию онихомикозов пациентам с тяжелыми расстройствами обмена, болезнями печени, опухолями, беременным, старикам Исключить одновременный прием других препаратов (зная возможные взаимодействия)
	6. Препарат не достигает ногтей	Исключить болезни сосудов конечностей Применить препараты, улучшающие кровообращение, или физиотерапию

Побочное действие	7. Диспептические и другие побочные эффекты затрудняют прием препарата больным	См. пункт 4. Принимать препарат на ночь Применить схемы прерывистой и пульс-терапии
	8. Токсические эффекты, анафилактические реакции	Изучить анамнез пациента (лекарственная аллергия, болезни печени) См. пункт 5. Применить схемы прерывистой и пульс-терапии Регулярно проводить клинико-лабораторное обследование
Комплаентность	9. Пациент не соблюдает режим приема препарата	Применить схемы прерывистой и пульс-терапии Объяснить пациенту важность соблюдения режима Периодически проверять, как пациент соблюдает предписанную схему

Глава 9.

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

Местную противогрибковую монотерапию можно назначать при КИОТОС в диапазоне 1—6. Этому соответствует поверхностная форма онихомикоза или дистальная форма при поражении не более 1/3 длины ногтя. При значениях КИОТОС больше 3 (дистальная форма с поражением половины или не более 2/3 длины ногтя) вероятность успешного лечения снижается, особенно на медленно растущих ногтях. Местную терапию целесообразно проводить и при поражении только одного или двух-трех ногтей. Эти и другие факторы, влияющие на выбор местной терапии, приведены в табл. 9.1.

Редким показанием к местной терапии является устойчивость возбудителя онихомикоза ко всем системным препаратам.

Таблица 9.1

Факторы, влияющие на выбор местной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	КИОТОС от 1 до 6
Течение заболевания	Поражение не более трех ногтей
Сопутствующие заболевания	Любые заболевания и их терапия, являющиеся противопоказаниями к назначению системных противогрибковых средств Выраженная периферическая ангиопатия Неудовлетворительное всасывание системных антимикотиков
Особенности пациента	Быстро растущие ногти, например у детей и подростков
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на прием системных препаратов Социально-экономические затруднения для использования системной терапии

9.1. Двухэтапный подход к местной терапии

Местные противогрибковые препараты содержат очень высокие концентрации действующих веществ, обладающих активностью против грибов — возбудителей онихомикоза. Но эти высокие концентрации создаются только на поверхности ногтевой пластинки, а вглубь, к ногтевому ложу, где расположены наиболее жизнеспособные грибы, действующие вещества-антимикотики не всегда проникают в эффективных концентрациях. Сегодня известны два решения этой проблемы. Традиционный подход — использование вспомогательных средств, помогающих удалить пораженные роговые структуры ногтя. При этом обнажается ногтевое ложе, содержащее возбудители. Этот подход очень эффективен, но не всегда приемлем для пациента, занимает много времени.

В последнее десятилетие появились средства для местной терапии онихомикозов в виде лаков для ногтей. Эти средства обладают улучшенной по сравнению с традиционными препаратами проводимостью через ногтевую пластинку. Однако традиционный подход, позволяющий избавиться от пораженных роговых структур ногтя, рекомендуется и при использовании современных средств.

Основная причина, заставляющая обращаться к кератинолитическим средствам, а иногда и хирургическому удалению ногтевой пластинки — выраженный подногтевой гиперкератоз. Толстые гиперкератотические массы между пластинкой и ложем ногтя не имеют упорядоченной структуры, но часто заключают в себе полости — так называемые тоннели или «карманы», содержащие колонии грибов. Иногда эти образования называют «дерматофитома», по аналогии с мицетомами или грибковыми телами — образованиями, заполняющими придаточные пазухи носа или каверны в легких при аспергиллезе. Распределение системных антимикотиков в эти образования, как правило, ничтожно, за счет чего может сохраняться источник инфекции во время всего курса системной терапии.

По этой причине местное лечение онихомикозов проводится в два этапа: сначала удаляют пораженные части ногтя (радикально — хирургическим путем, или постепенно, механически или химически с помощью кератолитиков), а затем наносят противогрибковые препараты.

9.2. Способы удаления пораженных частей ногтя

Механическое удаление

Механическое постепенное удаление — самый простой и наиболее распространенный способ. Пораженную ногтевую пластинку удаляют с помощью маникюрных пилочек и кусачек (см. рис. 9.1), как правило, это делает сам пациент. Механическое удаление пластинки ногтя показано при дистально-латеральном типе поражения, при отсутствии выраженного подногтевого гиперкератоза, а также при поверхностном типе. Механическое удаление рекомендуется и при системной терапии (КИОТОС 6—16) при наличии умеренного гиперкератоза. Метод прост, не травмирует ногтевое ложе, дает хороший косметический результат.

Химическое удаление

Удаление с помощью кератолитических пластырей — способ, распространенный в амбулаторной практике. Такой метод показан при поражении нескольких ногтей, вовлечении всей ногтевой пластинки, матрикса, выраженном гиперкератозе ногтевого ложа.

Используемые в наше время пластыри содержат в качестве кератолитического компонента мочевины или салициловую кислоту. Иногда в состав пластыря добавляют антисептик (хинозол, йод) или местное противогрибковое средство вроде бифоназола, кето-

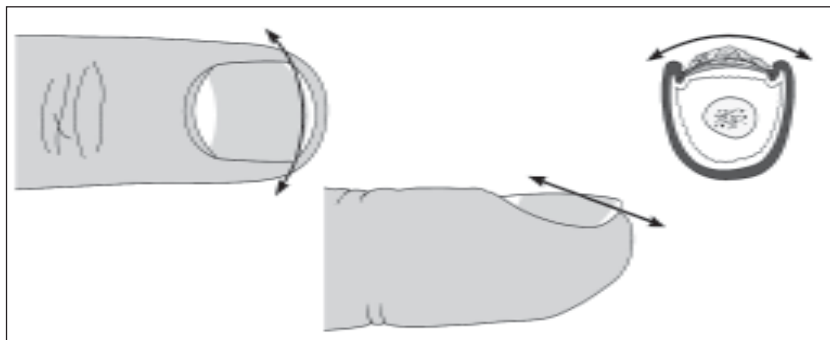


Рисунок 9.1. Механическое удаление пораженных частей ногтя

коназола. Рецепты наиболее распространенных в практике отечественных врачей пластырей мы поместили в табл. 9.2.

Перед наложением кератолитического пластыря следует соскоблить верхний гладкий блестящий слой ногтевой пластинки скальпелем или пилкой. Кожу, окружающую ногтевую пластинку, защищают лейкопластырем. На ноготь наносят пластырную массу и заклеивают лейкопластырем.

Пластырную массу меняют через 2–3 суток, в зависимости от толщины ногтевой пластинки. После каждого снятия пластыря пораженные части ногтя удаляют маникюрными кусачками или ножницами, стараясь удалить и гиперкератотические массы ногтевого ложа. Затем назначают местные противогрибковые средства.

По мере образования гиперкератотических масс проводятся чистки ногтевого ложа. Для лучшего удаления гиперкератоза можно использовать аппликации «Онихопласта» на 1–2 суток. Чистки ногтевого ложа, то есть соскабливание образующихся роговых на-

Национальная академия микологии Таблица 9.2
Кератолитические пластыри

Мочевинные пластыри		Салициловые пластыри	
Rp.: Ureae purae	20,0	Rp.: Chinosoli	5,0
Aquae destillatae	10,0	Acidi salicylici	
Lanolini	20,0	Lanolini anhydrici	
Cerae flavi	5,0	Paraffini	ana 15,0
Emplastrum plumbi	45,0	MDS: «Хинозоло-салициловый пластырь»	
MDS: «Уреапласт»			
Rp.: Ureae purae	30,0	Rp.: Chinosoli	5,0
Aquae destillatae	15,0	Acidi salicylici	15,0
Lanolini anhydrici	35,0	Dimexidi	10,0
Paraffini		Lanolini	25,0
Cerae flavi	ana 10,0	Cerae flavi	45,0
MDS: «Онихопласт»		MDS: «Хинозоло-димексидный пластырь»	
Rp.: Chinosoli	8,0	Rp.: Yodi puri	3,0
Ureae purae	40,0	Acidi salicylici	15,0
Lanolini anhydrici	60,0	Lanolini anhydrici	20,0
MDS: «Мочевинный пластырь с хинозолом»		Cerae flavi	12,0
		MDS: «Мазь для размягчения ногтей»	

слоений ногтевого ложа, может проводить сам больной. Отслолку роговых масс ложа можно проводить с помощью раствора салициловой кислоты или мочевины.

Для очищения ногтевого ложа может быть применен и кератолитический коллодийный лак, наносимый в течение 5—6 дней. Образующаяся белая коллодийная пленка легко удаляется вместе с отторгающимся роговым слоем после наложения на ночь повязки с 10-проц. салициловой мазью и теплой ванночки (А. М. Ариевич, Л. Т. Шецирули, 1976).

Единственным кератолитическим пластырем, выпускаемым в готовой форме, является набор для ногтей «Микоспор». В набор входят крем, содержащий 40% мочевины и 1% бифоназола. Крем наносят из дозатора и закрывают прилагаемым пластырем и повязкой. Через сутки пластырь снимают, прилагаемым шабером счищают размягченную часть ногтевой пластинки и снова наносят крем. Процедуру повторяют до обнажения ногтевого ложа, удаления всей пластинки ногтя (1—2 недели).

Во всех случаях после наложения любого пластыря проводится активное лечение местными противогрибковыми средствами.

www.mycology.ru

9.3. Хирургическое удаление ногтевой пластинки

Хирургическое удаление ногтей быстро дает результат — удаление пораженной пластинки ногтя. Но эта операция очень болезненна, поэтому пациенты редко соглашаются на нее. Кроме того, вместе с пластинкой удаляется и матрикс — ростковая зона ногтя, травмируется ногтевое ложе, что приводит к отрастанию деформированных ногтей. Деформация ногтя обуславливается и самим временным отсутствием ногтевой пластинки, поддерживающей форму мягких тканей, валиков ногтя.

Хирургическое удаление ногтей можно предпринять при тотальном поражении одного ногтя. Метод приемлем для молодых пациентов, не имеющих общих заболеваний, болезней сосудов конечностей, и если недоступны другие методы лечения, например для военнослужащих. Кроме того, на хирургическое удаление ногтя можно пойти, если другие методы лечения оказались неэффективными. Во всех случаях за удалением ногтя должно следовать местное лечение противогрибковыми средствами.

Приведем два способа хирургического удаления ногтей.

Первый способ (травматичный)

Перед операцией обрабатывают пальцы раствором антисептика. На палец накладывают жгут, под кожу боковой поверхности дистальной фаланги вводят раствор анестетика: 1% лидокаина или ксилестезина, около 2 мл. Браншей ножниц или распатором отслаивают ногтевую кожицу (эпонихий) от ногтевой пластинки. Затем ноготь удаляют педаном и производят тщательную чистку ложа маникюрными кусачками (см. рис. 9.2).

Зарубежные авторы (Varan et al., 1999) выделяют дистальный и проксимальный способы удаления ногтевой пластинки, в зависимости от того, где прикрепление ее к ложу ногтя менее прочно. В начале ногтевая пластинка отделяется от проксимального валика, а затем ее отделяют от ложа ногтя давлением из-под высвобожденного проксимального или дистального края.

Удаление ногтевой пластинки выворачиванием от ее угла к центру, практикующееся отечественными дерматологами, не рекомендуется зарубежными авторами как могущее нарушить естественное строение продольных тяжей ногтевого ложа.

Вариантом хирургического удаления является частичное удаление ногтевой пластинки в ее латеральной или проксимальной части. Тем самым лучше удается сохранить форму ногтя.

Очищенное ложе ногтя обрабатывают 5-проц. спиртовым раствором йода, накладывают повязку с мазью Вишневского или 5-проц. синтомициновой эмульсией на 5—6 дней, в следующие 3—4 дня перевязку производят ежедневно. Быстрой эпителизации можно достичь, применяя повязки из комбинации мазей Солкосерил и Микозолон в отношении 1:1. После заживления ложа ногтя начинают лечение местными противогрибковыми средствами.

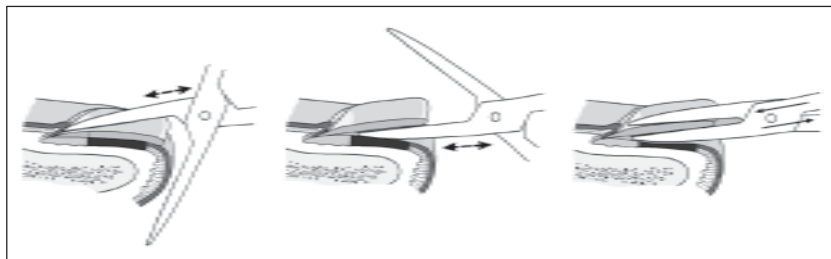


Рисунок 9.2. Техника хирургического удаления ногтевой пластины

Второй способ (нетравматичный)

Данный способ включает предварительное размягчение ногтя пластырем (см. табл. 9.2), который накладывается на один день. Размягчение облегчает удаление ногтей. Далее проводится местная анестезия пальцев 1—2-проц. раствором новокаина или лидокаина. Размягченные ногтевые пластинки отделяются пинцетом с закругленными браншами. Затем удаляют подногтевые роговые наслоения. Очищенное ногтевое ложе смазывается фукорцином и накладывается гемостатическая коллагеновая губка или Комбук-2. Применение гемостатической губки позволяет сократить сроки реабилитации больного после операции (В. Ю. Бормотов, 1985). Затем после полной эпителизации проводится лечение местными противогрибковыми средствами наряду с чистками ногтевого ложа по необходимости.

9.4. Местная этиотропная терапия

Противогрибковые средства для местной терапии онихомикозов наносят на поверхность обработанной ногтевой пластинки или на обнаженное ногтевое ложе. Предыдущий этап, как правило, необходим, иначе активное вещество местного препарата не достигнет своей цели — гриба-возбудителя в ложе ногтя.

Противогрибковых средств, применяемых в наружной терапии онихомикозов, очень много — почти на порядок больше, чем системных препаратов, так что у врача всегда имеется большой выбор. Все применяемые в местной терапии препараты можно разделить на две группы:

1. Местные антимикотики, то есть собственно противогрибковые препараты.
2. Местные антисептики, оказывающие противогрибковое действие.

Комбинированные многокомпонентные препараты сочетают в себе антимикотик или антисептик и другое вещество, чаще всего с противовоспалительным действием.

Местные антимикотики

Местные антимикотики — наиболее эффективные средства местной терапии, так как они максимально активны в отношении возбудителей онихомикоза. Среди большого числа местных

антимикотиков только два можно назвать препаратами для лечения собственно онихомикоза, поскольку они выпускаются в наиболее подходящей для этого форме — в виде лака для ногтей. Остальные противогрибковые препараты чаще используют в лечении грибковых инфекций кожи.

Формы противогрибковых средств, специально разработанные для лечения онихомикозов, то есть лаки для ногтей, позволяют лучше проводить вещество-антимикотик через ногтевую пластинку вглубь, к ложу ногтя. Пленка лака, застывая на поверхности ногтя, препятствует испарению препарата из ногтя и создает барьер для инфекции. Главное преимущество современных лаков, использующихся в лечении онихомикозов, заключается в том, что их можно наносить сразу на ногтевую пластинку, не удаляя ее. Остальные препараты не могут проникать через ногтевую пластинку и требуют ее предварительного удаления или по крайней мере значительного истончения. Особенности современных противогрибковых лаков для ногтей дали основание зарубежным авторам называть эти лаки «системы доставки препаратов через ноготь», *transungual drug delivery systems*.

Действующие вещества-антимикотики, входящие в состав лаков Лоцерил и Батрафен, способны долгое время задерживаться в ногте после нанесения, эффективные концентрации сохраняются в ногте в течение по крайней мере 7 дней. Поэтому оправдано применение лаков один или два раза в неделю.

В России зарегистрированы два противогрибковых лака для ногтей — Лоцерил и Батрафен, содержащие, соответственно, антимикотики циклопирокс и аморолфин. Ниже мы даем описание не только лаков, но и других форм данных препаратов, в связи с тем, что они могут быть применены в лечении сопутствующего микоза кожи и паронихии.

Аморолфин (Лоцерил)

Аморолфин — противогрибковое средство из группы морфолинов, синтетическое производное фенил — пропил морфолина. Аморолфин был получен в 1981 году, и с конца 80-х годов применяется как средство местной терапии микозов.

Механизм действия

Аморолфин нарушает биосинтез эргостерола, одного из главных компонентов мембраны грибов, за счет действия сразу на

несколько стадий этого синтеза, в том числе на ферменты Δ^7 - Δ^8 -изомеразу и Δ^{14} -редуктазу. Недостаток эргостерола обуславливает фунгистатический эффект, а накопление промежуточных продуктов метаболизма, нарушение проницаемости и расстройство ассоциированных с мембраной функций — фунгицидное действие аморолфина.

Показания к применению

Аморолфин действует на большинство дерматофитов, многие виды *Candida*, *Malassezia*, разные плесневые грибы.

Аморолфин используется в терапии дерматофитоза, кандидоза кожи, разноцветного лишая и онихомикозов любой этиологии.

Достоинством препарата является длительное, в течение 48—72 часов, сохранение эффективных концентраций в коже. При использовании лака аморолфина высокие концентрации в ногте создаются уже через 24 часа, а сохраняются в течение не менее 7 дней после отмены препарата. Исходно высокие концентрации активного вещества, в тысячи раз превосходящие МПК, предопределяют исключительно широкий спектр противогрибкового действия.

Лекарственные формы

Для местной терапии микозов используют крем и лак для ногтей, содержащие аморолфин.

Крем Лоцерил в 1 г содержит 2,5 мг (0,25%) аморолфина, выпускается в 20 г тубах.

Лак для ногтей Лоцерил в 1 мл содержит 50 мг аморолфина (5%), выпускается в 5 мл флаконах. Лак содержит помимо аморолфина летучий растворитель и не растворимый в воде полимер, который образует пленку на поверхности ногтя, удерживающую и способствующую диффузии активного вещества. В комплект с лаком Лоцерил входят 60 тампонов, смоченных 70-проц. изопропиловым спиртом, 10 лопаточек и 30 пилочек для ногтей.

Способ назначения

Крем аморолфина наносится на пораженные участки кожи один раз в день. Средняя продолжительность лечения составляет 2—3 недели, лечение рекомендуется продолжать еще несколько дней после клинического излечения.

Лак аморолфина наносится на пораженные ногтевые пластинки один раз в неделю. Вначале пораженную поверхность пластинки обрабатывают пилочкой для ногтей, входящей в комплект,

затем протирают прилагаемым тампоном. С помощью специальной лопаточки наносят лак. Рекомендуемая продолжительность лечения при монотерапии составляет до 6 месяцев для пальцев рук и до 9—12 месяцев для пальцев ног.

Особые указания

При беременности и в период лактации применять крем аморолфина следует осторожно. Не рекомендуется назначать аморолфин маленьким детям.

Циклопирокс (Батрафен)

Циклопирокс (циклопироксоламин) — противогрибковое средство, по химической структуре относящееся к классу пиридонов, синтетическое производное гидроксипиридона. Формула действующего вещества 6-циклогексил-1-гидрокси-4-метил-2-(1H)-пиридинон (оламин). Циклопирокс стали использовать для лечения грибковых инфекций кожи в конце 70-х годов.

Механизм действия

Считается, что циклопирокс подавляет жизнедеятельность грибов, нарушая транспорт субстратов, необходимых для синтеза мембраны. Накапливаясь внутри клеток, циклопирокс связывается с различными органеллами, клеточной стенкой и мембраной. Действие циклопирокса преимущественно фунгистатическое, фунгицидный эффект, когда нарушается проницаемость мембраны, создается при больших концентрациях или длительной экспозиции.

Показания к применению

Циклопирокс действует на дерматофиты, *Candida spp.*, *Malassezia furfur*, разные плесневые грибы, а также некоторые бактерии.

Циклопирокс применяется в лечении дерматофитоза и кандидоза кожи, разноцветного лишая, вагинального кандидоза, а также онихомикозов различной этиологии. Одним из достоинств циклопирокса является его противовоспалительный эффект.

Лекарственные формы

Раствор Батрафен, в 1 мл содержащий 10 мг (1%) циклопироксоламина, выпускается во флаконах по 20 и 50 мл.

Пудра Батрафен, в 1 г содержащая 10 мг (1%) циклопироксоламина, выпускается во флаконах по 30 г. Крем Батрафен в 1 г

содержит 10 мг (1%) циклопироксоламина, выпускается в тубах по 15, 20 и 78 г.

Лак для ногтей Батрафен в 1 г содержит 80 мг (8%) циклопироксоламина, выпускается во флаконах по 3 г.

Способ назначения

Крем и раствор наносятся на пораженные участки два раза в сутки, лечение занимает около двух недель, и затем рекомендуют продолжать еще 1—2 недели после клинического излечения.

Лак наносят один раз в день, перед первым нанесением удалив пораженную часть ногтя и обработав пилкой ногтевую пластинку. Один раз в неделю лак удаляется с помощью растворителя, а подросшая пораженная часть снова удаляется. На втором месяце лечения лак наносят дважды в неделю, а начиная с третьего — один раз в неделю. Продолжительность лечения не превышает 6 месяцев.

Вагинальный крем вводят по 5 г (при помощи аппликатора) один раз в сутки, на ночь. Продолжительность лечения до 14 дней. Свечи применяют по 1 в течение 3—6 дней. Кроме того, при вагинитах можно проводить спринцевание 0,2-проц. раствором один раз в сутки в течение 5 дней.

Пудру можно применять для профилактики дерматофитоза стоп, насыпая в носки или обувь.

Особые указания

Не следует проводить лечение циклопироксом при беременности (1-проц. крем и раствор отнесены к категории В), и во время лактации. Лак циклопирокса не назначают беременным или кормящим женщинам и маленьким детям.

Перед началом лечения любым из лаков следует удалить как можно большую часть пораженной ногтевой пластинки. Оставшуюся ногтевую пластинку, на которую будет нанесен лак, нужно напилить прилагаемой пилкой, чтобы создать неровную поверхность. Затем наносят лак прилагаемой кисточкой или шпателем. Перед каждым нанесением лака предыдущий слой удаляют, с помощью растворителя или прилагаемого спиртового тампона и пилкой обрабатывают ногтевую пластинку. Слой лака можно снять, поместив ноготь в теплую ванночку и затем соскабливая лак branшей ножниц.

Продолжительность лечения зависит от скорости отрастания здоровой ногтевой пластинки. Для лечения онихомикозов на руках бывает достаточно 6 месяцев, на ногах 9—12 месяцев.

Другие местные противогрибковые препараты

Местные противогрибковые препараты, не предназначенные специально для лечения онихомикозов, выпускаются в форме растворов, мазей, кремов. Противогрибковые компоненты этих форм не проникают через ногтевую пластинку, поэтому препараты наносят на обнаженное ложе ногтя. Их втирают в ногтевое ложе 2—3 раза в день, пока не отрастет здоровая ногтевая пластинка. Большой выбор лекарственных форм позволяет менять их в зависимости от состояния ногтевого ложа.

Удобство применения местных противогрибковых препаратов, выпускаемых в традиционных формах, заключается в том, что ими же можно пользоваться при лечении грибковых поражений кожи, например кожи стоп, часто сочетающихся с онихомикозом.

Концентрация противогрибкового средства, создаваемая на поверхности ногтевого ложа, достаточна для подавления жизнедеятельности всех грибов-возбудителей. Поэтому проблема спектра действия для местных противогрибковых средств не имеет такого значения, как для системных препаратов. Практически каждый из приведенных в табл. 9.3 и табл. 9.4 препаратов отличается высокой активностью по отношению к большинству видов возбудителей онихомикоза.

Местные антисептики

Местные антисептики, такие, как спиртовые растворы йода, красителей, органических кислот, хинозол, обычно применяют

Таблица 9.3

Противогрибковые средства — лаки для ногтей

Препарат	Регулярность применения	Длительность применения
Лоцерил 5% аморолфин	Один раз в неделю	6 или 12 месяцев
Батрафен 8% циклопирокс	Через день*	до 6 месяцев

* Лак «батрафен» наносят через день в течение первого месяца лечения, 2 раза в неделю — в течение второго месяца, а затем один раз в неделю.

ся в лечении онихомикозов, если нет других средств. Главные преимущества антисептиков — их дешевизна и доступность. Многие распространенные антисептические средства входят в состав многокомпонентных препаратов, применяемых в повседневной практике отечественных дерматологов. Растворы антисептиков втирают в ногтевое ложе 2—3 раза в день.

Таблица 9.4

**Местные противогрибковые средства,
использующиеся в терапии онихомикозов**

Препарат	Торговое название	Лекарственная форма
Бифоназол	Микоспор	1% крем, 1% раствор
Изоконазол	Травоген	1% крем
Кетоконазол	Низорал	2% крем
Клотримазол	Антифунгол	1% крем
	Имидил	1% крем
	Кандид	1% крем
	Канестен	1% крем, 1% мазь, 1% раствор
	Клотримазол-акри	1% мазь
	Кандибене	1% крем, 1% раствор
	Канизон	2% крем, 1% раствор
Клотримазол	Клотримазол	1% крем
Миконазол	Дактарин	2% крем
Эконазол	Певарил	1% крем, 1% раствор
	Экалин	1% крем
	Экодакс	1% крем
Оксиконазол	Мифунгар	1% крем
Нафтифин	Эксодерил	1% крем, 1% раствор
Тербинафин	Ламизил	1% крем
	Экзифин	1% крем
Натамицин	Пимафуцин	2% крем
Хлоронитрофенол	Нитрофунгин	1% раствор

Многокомпонентные препараты

Многокомпонентные препараты обычно содержат антимикотик или антисептик в сочетании с каким-нибудь другим средством, как правило противовоспалительным. Многокомпонентные препараты, которые можно использовать при онихомикозах, широко применяются в лечении инфекций кожи. Список наиболее распространенных из этих средств, которые можно использовать в местной терапии онихомикозов, приведен в таблице 9.5.

Обычно многокомпонентные средства, содержащие местные кортикостероидные гормоны, применяют при воспалительных явлениях, сопровождающих онихомикоз (например, при паронихии), при выраженном гиперкератозе. Добавление антибактериального компонента может потребоваться, если присоединяется вторичная инфекция. Если нет возможности назначить много-

Таблица 9.5

Готовые многокомпонентные препараты, используемые в терапии онихомикозов

Торговое название	Состав	Лекарственная форма
С противогрибковым и противовоспалительным действием		
Кандид-Б	клотримазол 1%	крем
Микозолон	бетаметазон миконазол 2%	мазь
Травокорт	мазипредон изоконазол 1% дифлукортолон	крем
С противогрибковым, антибактериальным и противовоспалительным действием		
Пимафукорт	натамицин неомицин	крем мазь
Тридерм	гидрокортизон клотримазол гентамицин бетаметазон	лосьон крем мазь
С противомикробным и противовоспалительным действием		
Дермозолон	клиохинол	мазь
Лоринден С	преднизолон клиохинол	мазь
Синалар К	флуметазон клиохинол флуоцинолон-ацетонид	мазь

компонентный препарат с противогрибковым средством, используют препараты, содержащие антисептик, например клиохинол. Многокомпонентные препараты наносят на обнаженное ногтевое ложе и окружающую его кожу. Длительность их применения зависит от состояния ногтевого ложа.

Помимо готовых средств, выпускаемых фармацевтическими фирмами, в практике отечественных микологов широко используются многокомпонентные препараты экстенпорального приготовления. Обычно в их состав входят антисептики, иногда кератолитики или димексид (диметилсульфоксид, ДМСО), улучшающий проводимость лекарственных веществ через роговой слой.

Такие препараты наносят или на обнаженное ногтевое ложе, как местные антисептики с кератолитическим или иным действием, или на обработанную ногтевую пластинку, как антисептики и одновременно кератолитические пластыри и лаки для ногтей. Лечение проводят до отрастания здоровой ногтевой пластинки. Как сами антисептики, так и содержащие их многокомпонентные препараты по эффективности уступают коммерческим противогрибковым средствам для местной терапии, но могут применяться при отсутствии последних. Ниже мы поместили рецепты наиболее распространенных многокомпонентных препаратов экстенпорального приготовления.

Таблица 9.6

Традиционные многокомпонентные препараты

Rp.: Tricresoli	10,0	Rp.: Yodi puri	ana 2,0
Acidi carbolic	ana 5,0	Kalii yodati	20,0
Thymoli	60,0	Glycerini	ad 100,0
Dimexidi		Sol. acidi acetic	60% -
Aquae destillatae	15,0	MDS: Йодуксун	3.
MDS: Для смазывания ногтевого ложа.		Для смазывания ногтевого ложа.	
Rp.: Yodi puri	3,0	Rp.: Acidi salicylici	3,0
Dimexidi	25,0	Chinosoli	5,0
Spiritus aethylic 96% -	5,0	Spiritus aethylic 96% -	5,0
MDS: Для смазывания ногтевого ложа		Collodii elastici	ad 50,0
Rp.: Solutionis "Fucorcinum"		MDS: Лак для ногтей.	
MDS: Для смазывания ногтевого ложа.		Смазывать ногтевое ложе	
		1 раз в день в течение	
		5—6 дней.	

Условие эффективности местной терапии — настойчивость врача и пациента в соблюдении регулярной схемы лечения. На протяжении всего времени, за которое отрастет здоровая ногтевая пластинка, больной должен наносить противогрибковый препарат на поверхность пластинки или ногтевого ложа. Все традиционные препараты требуют ежедневного нанесения, а современные лаки для ногтей — только еженедельного. Поэтому назначение лаков для ногтей более удобно для пациента. Но и при еженедельном нанесении препаратов больному следует подробно объяснить то, что успех лечения основывается на соблюдении им предписанной схемы.

Глава 10.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В комбинированной терапии стараются сочетать преимущества местной и системной, избегая недостатков каждой. Чаще всего средства местной и системной терапии сочетаются по желанию изобретательного врача, стремящегося повысить эффективность доступных ему методов лечения или сделать его более безопасным и удобным (см. табл. 10.1).

Само понятие «комбинированная терапия онихомикоза» воспринимается по-разному. Одни вслед за А. Polak-Wyss и другими зарубежными авторами подразумевают под этим сочетание мест-

Национальная академия микологии

www.mycology.ru

Таблица 10.1

Факторы, влияющие на выбор комбинированной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения КИОТОС от 16 и выше
Течение заболевания	Поражение отдельных медленно растущих ногтей Безуспешная или недостаточно эффективная монотерапия системными или местными препаратами
Сопутствующие заболевания	Любые состояния, вынуждающие отменить системную терапию в дальнейшем
Особенности пациента	Возраст старше 50 лет Медленно растущие ногти
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на длительную местную или системную терапию Социально-экономические особенности, делающие невозможной полноценную системную или местную монотерапию

ных и системных препаратов, вообще разных антимикотиков, как в комбинированной терапии глубоких микозов. Другие понимают комбинированную терапию как сочетание системной противогрибковой терапии с любыми приемами местной терапии онихомикозов (местные антимикотики и антисептики, кератолитики, удаление ногтя). Мы склоняемся к последнему определению, не включая в него, впрочем, механическое удаление пораженных частей ногтевой пластинки, которое может производить сам пациент во время системной монотерапии.

10.1. Обоснование комбинированной этиотропной терапии

Теоретическими предпосылками сочетания различных антимикотиков являются возможный синергизм и расширение спектра их противогрибкового действия.

Синергизм действия проявляется в повышении эффективности от сочетания противогрибковых препаратов, обладающих разным механизмом действия. Как правило, это сочетание антимикотика — ингибитора синтеза эргостерола из группы аллиламинов, азолов, или аморолфина, с антимикотиком иного механизма действия: гризеофульвином или циклопироксом. Возможно сочетание двух ингибиторов синтеза эргостерола, действующих на разные стадии этого синтеза (например, азолов или аморолфина с тербинафином). Большой выбор местных и системных противогрибковых средств — ингибиторов синтеза эргостерола делает возможным множество вариантов сочетания препаратов. В настоящее время доказан синергизм действия аморолфина с гризеофульвином, кетоконазолом и другими системными препаратами.

Расширения спектра действия системных препаратов, не обладающих его достаточной широтой, можно достичь за счет назначения местных средств. Те концентрации, которые создаются при нанесении местных средств, превосходят МПК в тысячи раз и губительны для большинства возбудителей. Кроме того, нами в 1998 г. была показана возможность последовательного назначения двух системных препаратов разной широты спектра, тербинафина и итраконазола, позднее доказанная Gupta и соавт. (2001). Комбинации с расширением спектра целесообразно назначать при инфекциях смешанной или неизвестной этиологии.

10.2. Виды и возможности комбинированной этиотропной терапии

Мы выделяем две разновидности комбинированной этиотропной терапии — параллельную и последовательную. При параллельной комбинированной терапии оба препарата, и системный, и местный, назначаются одновременно. Продолжительность лечения ими может быть одинаковой или различной. В последнем случае системный препарат дают на ограниченное время, а местный назначают и после его отмены. Большинство изученных комбинированных схем (см. табл. 10.2) относится именно к параллельной терапии.

Эффективность комбинированной терапии, сообщенная разными авторами, оказывалась более высокой, чем монотерапия системными или местными препаратами, входившими в изучаемую комбинацию. Так, в одной из последних работ Baran и соавт. (2000) сообщают о повышении эффективности лечения на 5% при комбинации с лаком Лоцерил и сокращении схемы исполь-

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Таблица 10.2

Исследования эффективности комбинированной этиотропной терапии онихомикоза

Авторы, год	Системный препарат, доза, схема назначения	Местный препарат, доза, схема назначения
Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В., 1998	Флуконазол (Дифлюкан), 150 мг/сут, 1 раз в неделю в течение 3 мес.	Аморолфин 5% (Лоцерил) 1 раз в неделю в течение 6 мес.
Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., 1998	Тербинафин (Ламизил), 250 мг/сут, 10 дней с последующим 10-дневным интервалом в течение 3 мес.	Аморолфин 5% (Лоцерил) 1 раз в неделю, в течение 4–5 мес.
Сергеев Ю. В., Владимиров В. В., 1996	Тербинафин (Ламизил) 250 мг/сут, 10-дневной с последующим 10-дневным интервалом в течение 10 недель (3 мес.).	Циклопирокс 8% (Батрафен) 1 раз в неделю в течение 3–5 мес.
Baran et al., 2000	Тербинафин (Ламизил), 250 мг/сут, ежедневно в течение 1,5 или 3 мес.	Аморолфин 5% (Лоцерил) 1 раз в неделю в течение 15 мес.

зования системного антимикотика в 2 раза, и на 35% — при комбинации без сокращения. Несмотря на то, что результаты большинства зарубежных сравнительных исследований поддаются оценке с трудом, в связи с включением в группы сравнения поражений разной степени тяжести, преимущество комбинированной терапии — кумулятивное повышение эффективности лечения — представляется очевидным.

Внедрение методик комбинированного лечения возродило к жизни гризеофульвин и кетоконазол, которые с появлением современных препаратов были исключены из списка средств выбора при онихомикозах. Несмотря на то, что использование указанных препаратов в наши дни резко сократилось, их сочетание с готовыми или экстемпоральными местными формами антимикотиков или антисептиков может стать выходом для той части пациентов, которой недоступны современные средства.

Комбинированная терапия позволит повысить эффективность и ряда генериков современных системных противогрибковых средств, использование которых при онихомикозе было изучено недостаточно.

Следующим преимуществом является сокращение сроков лечения при сохранении его эффективности. Это делает системную терапию онихомикозов более безопасной и удобной. Назначение местных препаратов во время и после назначения системных средств позволяет, во-первых, сократить продолжительность любых схем, а во-вторых, повысить эффективность укороченных и прерывистых схем.

Комбинированные схемы позволяют на 6—8 месяцев сократить срок лечения гризеофульвином и кетоконазолом. Особенности кинетики местных и системных средств, обуславливающие возможность комбинированной терапии, в виде схемы представлены на рис. 10.1.

Возможность сокращения продолжительности терапии современными системными антимикотиками за счет их комбинации с местными средствами изучена недостаточно. Так, при использовании тербинафина это не удалось (Varan et al., 2000). На основании собственного опыта мы можем заключить, что этот эффект может быть достигнут только при поражении относительно быстро растущих ногтей. В прочих случаях эффективной может оказаться интермиттирующая терапия (например, использование тер-

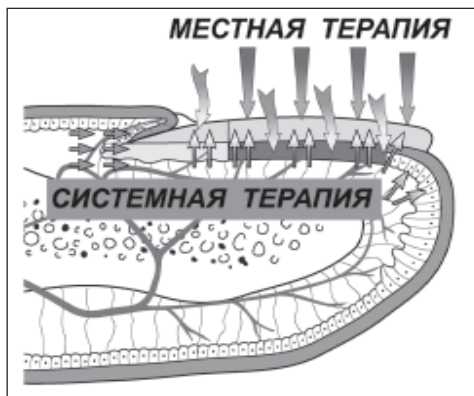


Рисунок 10.1. Поступление антимикотиков в ноготь при комбинированной терапии

бинафина 7-, 10- или 14-дневными циклами с промежутками аналогичной продолжительности). В связи с исключительно долгим сохранением итраконазола в ногтях мы не считаем целесообразным использование данного препарата в схемах параллельной комбинированной терапии. Широкий спектр действия и особенности фармакокинетики обуславливают высокую эффективность итраконазола уже при монотерапии.

10.3. Последовательная комбинированная терапия на основе КИТОС

Последовательная комбинированная терапия онихомикоза заключается в том, что местный препарат назначается не одновременно с системным средством, а после него, так что процесс является двухфазным (см. рис. 10.2.). Преимущество последовательной комбинированной терапии представляется нам очевидным, поскольку отпадает необходимость в назначении местного препарата в начале лечения, в фазу системной терапии. Принцип последовательной комбинированной терапии — сохранение эффекта системных препаратов после их отмены и до отрастания здоровой ногтевой пластинки за счет назначения местных средств. Однако в этом случае возникает вопрос, когда следует начинать местную терапию. Неясным и в данном случае, и при параллельной комбинированной терапии остается срок, в течение которого следует назначать местный антимикотик.

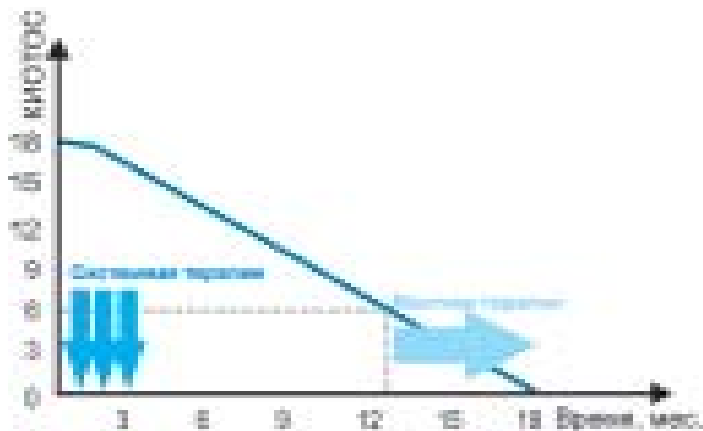


Рисунок 10.2. Последовательная комбинированная терапия

С внедрением индекса КИОТОС как средства для принятия терапевтического решения при онихомикозе стало возможным рассчитывать последовательные комбинации системных и местных препаратов. Сначала с помощью КИОТОС или КИ врач определяет необходимый принцип лечения. Если требуется комбинированная противогрибковая терапия (КИ=3 или 4, КИОТОС от 12 до 20), назначают системный противогрибковый препарат по стандартной схеме, например 3 цикла пульс-терапии или 3 месяца укороченной схемы с тербинафином. Через 9–12 месяцев, в зависимости от значения КИОТОС, то есть скорости роста ногтя, врач снова оценивает состояние ногтей. Если наступает клиническое улучшение и сохраняющиеся изменения соответствуют КИ 1–2 (КИОТОС не более 6), назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

Особое преимущество последовательной комбинированной терапии проявляется при поражении многих ногтевых пластинок, включая медленно растущие (например, на больших пальцах). В данном случае системной терапии в стандартной схеме достаточно для быстро растущих ногтей. На ногти больших пальцев, по достижении соответствующих значений КИОТОС, дополнительно назначают местные противогрибковые средства. Например, у больного поражены ногти всех пальцев стоп. КИОТОС для больших пальцев стоп соответствует 18 (нужна комбинированная те-

рапия), а для остальных — 12 (достаточно системной монотерапией). Назначают системный препарат. Через 12 месяцев на ногти больших пальцев назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

Нами была показана эффективность так называемой комбинированной пульс-терапии: назначения флуконазола по 150 мг один раз в неделю, а после его отмены — лака Лоцерил (Sergeev Y. V., Sergeev A. Y., 2001). Таким образом, удастся избежать излишнего назначения местного препарата в начале лечения.

Общее преимущество и параллельной, и последовательной комбинированной терапии заключается в снижении вероятности рецидива. При назначении местного препарата на срок до отрастания здоровой ногтевой пластинки удастся прикрыть тот период, когда концентрация системного антимикотика ниже необходимой, а в ногте еще сохраняются элементы гриба.

10.4. Комбинированная терапия с удалением пораженных структур ногтя

Национальная академия микологии

В практике отечественных дерматологов очень часто удаление пораженных структур ногтя с помощью кератолитических пластырей и чисток ногтевого ложа (см. главу 9) производится в дополнение к назначению системных препаратов. С одной стороны, это обусловлено традицией, поскольку раньше, при наличии относительно малоэффективных системных антимикотиков без удаления ногтевой пластинки обойтись было нельзя. С другой стороны, значительную часть случаев в настоящее время составляют именно пожилые пациенты с длительно существующим онихомикозом, обусловленным *T. rubrum*, и, как правило, с более или менее выраженным гиперкератозом. Для таких пациентов назначение системных препаратов продолжительностью, превышающей стандартную схему, является нежелательным как в силу сопутствующих заболеваний и фоновых состояний, так и по причине невысокой комплаентности и социально-экономических особенностей. Кроме того, выраженный гиперкератоз зачастую обесценивает системную терапию у любых пациентов даже при продолжительном назначении системных препаратов и сочетании их с местными антимикотиками. В аморфной толще роговых масс, расположенных между пластинкой и ложем ногтя, в полостях и

расщелинах сохраняются скопления грибов, зачастую недостижимые для системных антимикотиков. В системе КИОТОС абсолютными показаниями к удалению пораженных частей ногтя являются значения выше 20.

В этих случаях целесообразно сочетание кератолитической терапии или удаления ногтя с коротким курсом системной терапии. Назначение стандартных схем в дополнение к удалению ногтевых пластин с помощью кератолитического пластыря и чисток ногтевого ложа оправдано лишь в тех случаях, когда поражено много ногтей, а удаляют ногтевые пластинки лишь одного или нескольких — наиболее измененных или медленно растущих.

В прочих случаях достаточно назначения короткого курса системного антимикотика, например 1 цикла пульс-терапии итраконазолом (400 мг/сут в течение 1 недели). Тем самым ликвидируется источник возбудителя на коже, в том числе на участках, окружающих ноготь. Поскольку источник возбудителя в ногте — ногтевая пластинка, и кератолитические массы под ней удаляются, длительная системная терапия для данного ногтя не нужна. Если комбинация с местными антимикотиками позволяет предотвратить рецидив инфекции, то есть ее возобновление за счет выживших в ногте грибов, то сочетание системной терапии с удалением ногтевых пластинок, проводится также и чтобы избежать реинфекции — проникновения возбудителя из других ногтей или окружающей кожи. Хирургическое удаление ногтевых пластинок, на наш взгляд, имеет немного преимуществ перед кератолитиками как средство для удаления полостей, содержащих скопления гриба.

После удаления ногтевых пластинок возможно лечение и только местными противогрибковыми средствами до отрастания здорового ногтя, однако вероятность реинфекции в данном случае выше, чем при сочетании с системной терапией. Возможна также сочетанная с удалением ногтевой пластинки параллельная или последовательная комбинированная этиотропная терапия. Преимущества различных видов комбинированной терапии приведены в табл. 10.3.

Еще одно основание для проведения комбинированной терапии — добавление к системным противогрибковым препаратам местных многокомпонентных средств, обладающих кератолитическим, противовоспалительным или противомикробным свойством. Назначение многокомпонентных местных средств зависит от особенностей клинической картины онихомикоза.

Таблица 10.3

Преимущества разных видов комбинированной терапии

Вид терапии	Принцип действия	Преимущества
Параллельная комбинированная	Синергизм противогрибкового действия Одновременное поступление антимикотика из разных частей ногтя	Повышает эффективность лечения при сохранении его продолжительности Позволяет создать интервалы при использовании системного препарата Позволяет предотвратить рецидивы
Последовательная комбинированная	Чередование антимикотиков в ногте Создание и поддержание противогрибкового эффекта после отмены системной терапии	Дает сократить сроки применения как системного, так и местного препаратов Позволяет предотвратить рецидивы
Комбинированная с удалением пораженных структур ногтя	Удаление очага инфекции Удаление источника реинфекции или поддержание противогрибкового эффекта до отрастания здоровой ногтевой пластины взамен удаленной	Дает сократить сроки системной терапии Устраняет причину (субстрат) рецидива Позволяет предотвратить реинфекцию

Несмотря на объективные достоинства сочетания системной или местной противогрибковой терапии с удалением ногтевых пластинок, многие пациенты отказываются не только от операции по удалению ногтей, но и от относительно мягкой кератолитической терапии, что связано с необходимостью частых визитов в медицинский центр, дополнительными расходами, затруднениями с ношением обуви, временным выпадением функции ногтя и т.д.

Глава 11.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

В дополнение к этиотропной местной, системной или комбинированной терапии при онихомикозе нередко назначают и другие методы лечения. В практике отечественных дерматологов число вспомогательных методов лечения сокращается, что можно объяснить высокой эффективностью современных антимикотиков.

11.1. Обеспечение системной терапии

Цели, которые преследует их назначения, могут быть различными. С одной стороны, при системной терапии, особенно старыми препаратами и на длительные сроки, могут потребоваться дополнительные мероприятия, обеспечивающие эффективность и безопасность лечения. Так, наш опыт свидетельствует, что назначение гепатопротекторов (Эссенциале-форте, Легалон), позволяет избежать побочных гепатотоксических эффектов при лечении кетоконазолом. Гепатопротекторы очень быстро возвращают повышенные показатели трансаминаз печени к их нормальным значениям. При нарушенном всасывании, распределении или выведении системного препарата также возможна модификация дозы антимикотика и корригирующая терапия наряду с устранением предрасполагающих к этому факторов, изменениями диеты и т.д.

11.2. Ускорение роста ногтя

С другой стороны, с точки зрения патогенеза, если этиотропная терапия направлена на то, чтобы уменьшить скорость продвижения гриба в ногте, то возможно и воздействие на обратный направленный вектор — скорость отрастания ногтевой пластины (см. рис. 3.9). Чем быстрее будет отрастать здоровый ноготь, тем

меньше будет задерживаться в нем грибковая колония, меньше будет срок этиотропной терапии и вероятность рецидива. Воздействие на скорость отрастания ногтевых пластинок может осуществляться по-разному.

При выборе и проведении любого лечения, системного или местного, важно учитывать наличие сопутствующих заболеваний, состояние сосудов конечностей. Часть факторов, предрасполагающих к онихомикозу, затрудняет и его лечение. Так, расстройства периферического кровообращения, диабетическая ангиопатия, ожирение и нагрузка на сосуды приводят к замедленному росту ногтя. Поэтому уже во время лечения онихомикоза возможна и показана коррекция подобных состояний, прежде всего расстройств периферического кровообращения. Для улучшения кровообращения в конечностях назначают Трентал, Компламин, Стугерон, Детралекс и другие препараты. Тканевые оксигенаторы и препараты, разгружающие венозное русло, стимулирующие капиллярный кровоток, активизируют местные обменные процессы и ускоряют отрастание здоровой ногтевой пластинки.

Помимо коррекции фоновых состояний используют и методы, специально направленные на стимуляцию роста ногтя. Среди фармакологических препаратов наиболее часто используют поливитаминные комплексы, в частности витамины А и Е. Одним из современных комбинированных препаратов, специально применяемых для ускорения кератинизации и отрастания роговых структур — придатков кожи, является Ревалид. Данный препарат представляет комбинацию многих витаминов и микроэлементов.

Препараты, способные стимулировать рост ногтя при нанесении их непосредственно на ногтевую пластинку, находятся в стадии разработки и изучения. В современных патентных базах данных содержатся рецепты использования специальных лаков для ногтей, в состав которых входят вазодилататоры (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов), иногда в сочетании с местным антимикотиком (Bohn et al., 1999). Интересный эффект, выражающийся в ускорении кератинизации и роста ногтя, отмечен и при нанесении производных бензимидазола — противоглистных препаратов (Schick M., 1999). Для ускорения репаративных процессов и кератинизации используют также мази Солкосерил, Кератан.

Традиционным подходом к стимуляции обменных процессов непосредственно в области ногтя, является физиотерапия. Используют ультрафиолетовое облучение, криотерапию, лазерную и магнитотерапию, массаж и контрастные ванночки для стоп.

11.3. Целесообразность поддерживающей терапии

Во всех случаях при наличии сопутствующих заболеваний и проведении их терапии следует определить, нужно ли назначать системные противогрибковые препараты. В некоторых случаях совместное назначение разных препаратов приводит к неэффективности лечения ими из-за лекарственного взаимодействия, а иногда к токсическим эффектам. Если есть риск взаимодействия препаратов, лучше ограничиться активной местной терапией.

Кроме того, при использовании сразу нескольких методов лечения возникает опасность полипрагмазии даже если назначение каждого из этих методов обосновано. Одновременное назначение системных и местных антимикотиков, чисток ногтевого ложа, препаратов корригирующей терапии и физиотерапевтических процедур может показаться обременительным для пациента, породить нежелание лечиться, отвлечь от главного — соблюдения схемы противогрибковой терапии.

Глава 12.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия при онихомикозе призваны, с одной стороны, предотвратить заболевание у здоровых лиц, а с другой — не допустить его повторного развития у излеченных. Соответственно указанным целям мы выделяем первичную и вторичную профилактику онихомикоза. Кроме того, по точке приложения конкретных мероприятий, масштаб решаемых задач и организации профилактика онихомикозов делится на личную (индивидуальную) и общественную (см. рис. 12.1).

12.1. Первичная профилактика онихомикоза

Первичная профилактика направлена на предотвращение онихомикоза у не болевших ранее лиц. Поскольку дерматофитному онихомикозу, как правило, предшествует более или менее долго протекающий микоз стоп, мероприятия первичной профилактики должны предупреждать заражение дерматофитной инфекцией кожи, а при ее наличии не допустить вовлечение ногтей.

Первичная личная профилактика

Цель первичной личной профилактики — не допустить развитие онихомикоза у отдельного челове-



Рисунок 12.1. **Направления и разновидности профилактики онихомикоза**

ка. Перечень мероприятий первичной личной профилактики приведен в табл. 12.1.

Помимо мер, направленных на предотвращение заражения микозом стоп — в семье или местах общественного пользования, необходимо устранить или компенсировать действие тех факторов, которые, по данным современных эпидемиологических исследований, ассоциированы с онихомикозом. Компенсация сахарного диабета, улучшение трофики сосудов конечностей, лечение ожирения, а при деформациях стопы и синдроме диабетической стопы — их лечение и профилактика необходимы как для предотвращения заражения микозом стоп, так и для повышения устойчивости ногтей к вовлечению в микотический процесс. Эффективные методы иммунореабилитации при клеточном иммунодефиците, приводящем к развитию распространенной руброфитии и онихомикоза, зачастую протекающего в проксимальной

Таблица 12.1

Мероприятия первичной личной профилактики

Направление	Мероприятия	
	санитарно-гигиенические	лечебно-профилактические
Предотвращение заражения микозом стоп	Использование только своей обуви, одежды и предметов обихода Соблюдение правил гигиены стоп	Использование местных противогрибковых средств при регулярном посещении бассейнов, общественных душевых, спортзалов и других мест общего пользования Выявление и лечение членов семьи, больных микозом стоп или онихомикозом Иммунореабилитация при иммунодефиците
Предотвращение развития онихомикоза	Уход за ногтями Ношение удобной обычной или специальной обуви при деформациях стоп, синдроме диабетической стопы Предотвращение травмы ногтей (например, при занятиях спортом)	Своевременное лечение микоза стоп Лечение и коррекция фоновых заболеваний и состояний, в том числе ангиопатий и сахарного диабета Лечение болезней ногтей, хронических дерматозов

форме, в настоящее время только разрабатываются. В то же время плесневой онихомикоз на фоне тяжелого общего иммунодефицита и лейкопении может привести к генерализованной грибковой инфекции.

Первичная общественная профилактика

Первичная общественная профилактика имеет целью снижение заболеваемости онихомикозом у населения (см. табл. 12.2). Основное направление первичной общественной профилактики, тем не менее, фактически направлено на предотвращение заболеваемости не столько онихомикозом, сколько микозом стоп.

Общественная профилактика включает гигиеническое содержание мест общего пользования, где часто происходит заражение микозом стоп: бань, саун, бассейнов, душевых, регулярную уборку и дезинфекцию этих мест. В частности, необходимы замена деревянных элементов обстановки этих учреждений (двери, решетки) на пластиковые, предотвращение застоя воды, частое использование дезинфектантов и др.

Особое место занимает разновидность общественной профилактики — первичная профессиональная профилактика. Профессиональная профилактика охватывает особые контингенты населения, предрасположенные к развитию микоза стоп и онихомикоза в наибольшей степени (см. главу 1).

Таблица 12.2

Мероприятия первичной общественной профилактики

Направление	Мероприятия	
	санитарно-гигиенические	лечебно-профилактические
Предотвращение заражения микозом стоп и развития онихомикоза	Санитарно-просветительная работа среди населения в целом и среди отдельных контингентов Гигиеническое содержание и дезинфекция мест общего пользования	Активное выявление и лечение больных онихомикозом среди населения с помощью специальных проектов типа «Горячая линия» Профилактические диспансерные осмотры среди отдельных контингентов (выявление и лечение больных онихомикозом и микозом стоп)

Профилактические осмотры обслуживающего персонала мест общего пользования, а также людей, часто посещающих бассейны, лиц, входящих в группы риска (спортсмены, военнослужащие, шахтеры, сталевары, персонал электростанций), должны обеспечить снижение заболеваемости микозами стоп и онихомикозами. Те же задачи решает и санитарно-гигиеническое просвещение на предприятиях и в местах общего пользования.

Санитарно-гигиеническое просвещение — один из столпов профилактики. Оно призвано знакомить население со всеми аспектами проблемы: распространенностью микозов стоп, наличием групп риска, возбудителями и средой их обитания, факторами, способствующими распространению инфекции, ее первыми клиническими проявлениями. Важно довести до сведения людей, что медицина располагает высокоэффективными средствами для лечения онихомикозов, и оставлять онихомикоз или микоз стоп без лечения недопустимо, для блага самого больного, его семьи и других лиц. Выявление и лечение больных онихомикозом является наиболее действенной мерой по предотвращению онихомикоза и микоза стоп. Однако до настоящего времени сохранялось положение, при котором больные онихомикозом не обращались к врачу либо в связи с недостаточной осведомленностью или озабоченностью относительно состояния своих ногтей, либо оттого, что они ранее проходили лечение, оказавшееся неэффективным или сопровождавшееся рецидивом инфекции. Становится очевидным, что на данном этапе необходимы дополнительные мероприятия, направленные на действительно активное выявление и лечение больных онихомикозом, которое на уровне населения в целом не осуществимо только в рамках диспансерного наблюдения.

С этой целью в 2001 г. Национальная академия микологии начала проект «Горячая линия». Проект имеет три главных задачи (см. рис. 12.2):

1. Оповещение населения с помощью средств массовой информации.
2. Экспресс-консультация населения врачами — операторами «Горячей линии».
3. Направление больных в медицинские центры, где проводится лечение онихомикоза.

В рамках первой задачи в средствах массовой информации (печатных, на многих каналах радио и телевидения) сообщалось о



Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Рисунок 12.2. Задачи и организация проекта «Горячая линия»

проблеме онихомикозов, ее важности, вероятных последствиях и возможности излечения. В конце каждого сообщения указывался телефон «Горячей линии». На этом этапе акцентировалась проблема онихомикоза как заболевания, одной из болезней ногтей, подлежащего лечению. Существование промежуточного звена — врача-консультанта «Горячей линии», являющегося как бы посредником между лечащим врачом и пациентом, обусловлено необходимостью повышения мотивации пациента к прохождению обследования и лечения. Дело в том, что непосредственному визиту к врачу зачастую мешают психологические трудности и сомнения, испытываемые пациентом: относительно того, что это за состояние ногтей, стоит ли его лечить и каким будет лечение (некоторые необоснованно боятся удаления ногтей), стоит ли вообще обращаться в медицинский центр, в какой именно и т.п. Наличие промежуточного звена — врача, консультацию которого можно бесплатно и анонимно получить по телефону, существенно повышает мотивацию больных онихомикозом. Так, в течение

только 2 первых месяцев работы проекта поступило более 54 тыс. обращений по Москве.

Вторая задача «Горячей линии» осуществлялась в специально оборудованном центре, где находились операторы-регистраторы и операторы-врачи. Первые принимали исходные обращения и переключали их на операторов-врачей, соединенных специальной телефонной сетью. У каждого врача и регистратора на линии имелся компьютер, также соединенный в общую сеть. В компьютере находилась база данных, содержащая как общие (время обращения, цель, возраст и пол обратившегося, телефон и пр.), вводимые регистратором, так и специальные сведения, вводимые врачом. Врачами-операторами были квалифицированные дерматологи, прошедшие дополнительную подготовку. Нами разработан алгоритм экспресс-диагностики онихомикоза в рамках «горячей линии», показавший высокую чувствительность и специфичность. Целевой диагноз в режиме экспресс-диагностики был установлен у 85,7% обратившихся. При сомнениях больного врач-оператор разъяснял ему необходимость лечения, профессионально, путем личной беседы повышая мотивацию к обращению в медицинский центр.

После установления диагноза пациент вновь переключался на регистратора, который записывал его на прием в один из более 10 участвовавших в проекте медицинских центров. В течение 2 первых месяцев работы «Горячей линии» записалось на прием более половины обратившихся (60,9%), а уже прошли обследование 42%. В медицинских центрах были выделены специальные кабинеты, где дерматологи посменно принимали больных. Состав медицинских центров, занятых в проекте, периодически изменялся.

Крупный проект типа «Горячей линии» помимо активного выявления и лечения больных онихомикозом позволил решить еще одну задачу общественной профилактики — изучение заболеваемости и эпидемиологии онихомикоза. Крупные эпидемиологические проекты типа общеевропейского исследования «Ахиллес» оказываются растянутыми по времени и требуют вовлечения множества медицинских центров в связи с не всегда высокой обращаемостью по поводу онихомикоза. Повышение мотивации больных и частоты обращаемости позволяет провести крупномасштабное эпидемиологическое исследование меньшими силами и в более

сжатые сроки. Кроме того, в рамках «Горячей линии» удается получить эпидемиологическую картину онихомикоза у той части населения, которая, как правило, остается скрытой при обычных исследованиях. Эпидемиологическое исследование проводилось также под эгидой Национальной академии микологии. Специально подготовленные врачи медицинских центров заполняли разработанные нами особые формы эпидемиологического исследования. В них содержались вопросы о клинических характеристиках онихомикоза, наличии факторов риска и возможного источника инфекции, общие данные о пациенте, антропометрические показатели.

Кроме того, каждому пациенту вручали особые формы исследования качества жизни при онихомикозе. Данные обеих форм впоследствии сопоставляли для выявления клинико-эпидемиологических соответствий.

12.2. Вторичная профилактика онихомикоза

Вторичная профилактика должна предотвращать возобновление симптомов заболевания у болевших ранее и излеченных от онихомикоза лиц. Возобновление клинических проявлений онихомикоза может быть причиной либо рецидива, либо реинфекции.

Рецидивы и реинфекции

Реинфекцией называют повторное заражение извне, приводящее к возобновлению симптомов заболевания. В отличие от реинфекций к рецидивам относят те случаи онихомикоза, при которых источник инфекции сохраняется, включая тот период, когда не наблюдается симптомов (ремиссия). Очевидно, что термины «рецидив» и «реинфекция» сохраняют смысл только тогда, когда онихомикоз и предшествующий ему микоз стоп рассматриваются как единое целое, как микотический процесс, например руброфития, эпидермофития стоп. В противном случае нельзя было бы говорить о рецидиве онихомикоза, поскольку рецидив собственно онихомикоза (возобновление симптомов при сохранении источника инфекции в ногте) является эквивалентом неизлеченного онихомикоза при отсутствии микологического контроля. Точ-

но так же теряет смысл и термин «реинфекция» в отношении только онихомикоза, поскольку извне инфицируется сначала, как правило, только кожа, а затем процесс переходит на ногти. Эти особенности обуславливают то расхождение в определении рецидива и реинфекции, которое встречается в современных зарубежных работах (см. табл. 12.3). Ряд исследований содержит данные не о собственно рецидивах, то есть возобновлении симптомов после излечения, а о сохраняющемся отсутствии излеченности в течение длительного периода наблюдения или о сумме этого показателя с собственно рецидивами. Данное обстоятельство следует учитывать при оценке работ с необычно высокими процентами рецидивов.

До тех пор, пока в практике дерматологов не появились современные системные антимикотики, рецидивы после лечения онихомикозов были распространенной проблемой. Внедрение новых средств позволило повысить эффективность лечения и за счет этого снизить рецидивы. Данные по отдаленным результатам эффективности и частоте рецидивов начали накапливаться только спустя

национальная академия микологии
www.mycology.ru

Таблица 12.3

Отдаленные результаты и рецидивы после системной терапии онихомикозов, по данным иностранных авторов

Автор, год, ссылка	Период наблюдения, лет	Процент рецидивов (стандартная схема)	
		тербинафин (укороченная)	итраконазол (пульс-терапия)
Brautigam et al., 1998	3,1	23% (6/26)	не исследовали
De Cuyper et al., 1996	2,0	5% (1/18)	не исследовали
De Doncker et al., 1997	(мета-анализ)	не исследовали	10,4%
Drake et al., 1995	2,0	11%	не исследовали
Gupta et De Doncker, 1999	(мета-анализ)	15%	21%
Tosti et al., 1996	2,0	17% (2/12)	не исследовали
Torok et al., 1998	4,0	28% (4/14)	не исследовали
Villars et Jones, 1992	1,0	18% (из 600)	не исследовали
Watson et al., 1998	2,8	27% (21/77)	не исследовали

несколько лет после того, как были проведены крупные сравнительные исследования середины 90-х гг. До этого средняя частота рецидивов считалась равной около 10%. Тем не менее истинная картина частоты рецидивов и возобновления симптомов онихомикоза остается не ясной и сейчас. Средние значения по анализу перечисленных работ составляют около 15%.

Исследование частоты рецидивов

Нами были изучены отдаленные результаты лечения и частота рецидивов онихомикозов у больных, получивших терапию системными антимикотиками в 1997—2000 гг. (Сергеев А. Ю. и соавт, 2001). При среднем проценте рецидивов 7,1 было установлено, что наименьшее число рецидивов наблюдается в группах больных, получавших лечение наибольшей продолжительности (см. рис. 12.3). Кроме того, в течение всего периода наблюдения частота рецидивов снижалась с каждым годом более чем в 2 раза.

Эти данные могут свидетельствовать о недостаточно полном по объему лечении, в ряде случаев неадекватном клиническим характеристикам. Отсутствие и уменьшение рецидивов в отдаленные сроки наблюдения не ставят вопрос о реинфекции на первый план. По результатам проведенного нами исследования представляется ясным, что возобновление симптомов онихомикоза

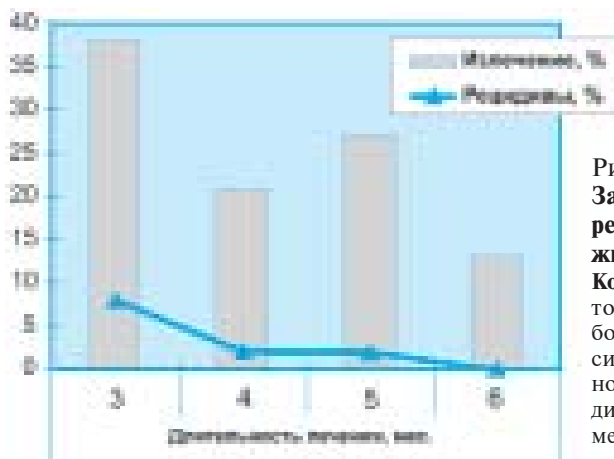


Рисунок 12.3.
Зависимость частоты рецидивов от продолжительности лечения

Комментарий. Несмотря на то, что у большинства больных излечение фиксируется при 3-4-месячном курсе терапии, рецидивы у данной группы отмечаются чаще

происходит вскоре после окончания лечения и представляет собой рецидив, следствие неполноценной терапии. Таким образом, участвовавшие в последнее время дискуссии о якобы неясной границе между рецидивом и реинфекцией после лечения онихомикоза во многом утрачивают актуальность, по крайней мере в отношении изученного срока наблюдения.

Системная терапия, даже на уровне стандартных схем, приводит к полной эрадикации возбудителя из кожи и быстро растущих ногтей, ликвидирует источник повторного распространения инфекции на медленно растущие ногти стоп, которые чаще подвержены рецидивам. Поэтому единственным источником рецидива являются сами пораженные ногти, в которых сохранились жизнеспособные клетки гриба, а клинический рецидив является лишь отражением неизлеченной инфекции, приостановленной во время терапии.

В период, охватывающий указанное исследование, еще не была внедрена система КИОТОС, ныне используемая в исследованиях подобного рода. В то же время принципы, на которых основана данная система, полностью учитывались с начала исследования. Продолжительность терапии была в целом адекватной тяжести течения онихомикоза, локализации и возрасту пациентов. Лечение велось с расчетом добиться излечения, продлевая стандартную схему, до полного излечения. По нашему мнению, за счет этого были получены отдаленные результаты, лучшие, чем в зарубежных исследованиях. Средние показатели частоты рецидивов оказались в 2 раза ниже, чем в зарубежных работах.

Вторичная личная профилактика

Вторичная личная профилактика, направленная на избежание рецидива инфекции, по существу, обеспечивается полноценным лечением онихомикоза, и в данном случае не относится собственно к мерам профилактики (см. табл. 12.4).

Для того чтобы избежать рецидивов, обусловленных неправильной оценкой излеченности, следует проводить клинико-микологический контроль в сроки, адекватные исходному состоянию онихомикоза. Для этого также может быть использован индекс КИОТОС. В частности, срок контрольного исследования можно

Таблица 12.4

Причины и способы предотвращения рецидивов онихомикоза и реинфекции

	Вероятные причины	Способы предотвращения
Рецидив онихомикоза: очаг инфекции не ликвидирован при лечении	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неполноценное лечение <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Тяжесть поражения не соответствует схеме и продолжительности терапии 1.2. Этиология онихомикоза не соответствует системному антимикотику 1.3. Пациент не соблюдает схему лечения 2. Неправильный контроль излеченности <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Отсутствие клинического или микологического контроля 2.2. Неверная клиническая оценка 2.3. Неверная микологическая оценка 	<p>Использование обоснованных подходов к терапии, в том числе системы КИТОС</p> <p>Использование антимикотиков соответствующего или широкого спектра действия</p> <p>Использование схемы пульс-терапии с наиболее высокой комплаентностью</p> <p>Проведение контроля в соответствующие сроки</p> <p>Дифференциальная диагностика дистрофических и микотических изменений ногтя</p> <p>Сбор материала из наиболее медленно растущих ногтей</p>
Реинфекция: повторное заражение	<ol style="list-style-type: none"> 1. Несоблюдение мер личной (вторичной) профилактики <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Сохранение обуви и одежды, содержащей элементы гриба 1.2. Отсутствие надлежащего ухода за ногтями 2. Несоблюдение мер общественной профилактики <ol style="list-style-type: none"> 2.1. В семье имеется больной хроническим микозом стоп или онихомикозом 2.2. Повторное инфицирование в местах общего пользования 	<p>Уничтожение или дезинфекция обуви и одежды</p> <p>Предотвращение травм, повреждения ногтей, особенно при ношении тесной обуви</p> <p>Выявление и лечение больных всеми формами микоза стоп и онихомикоза</p>

определять в соответствии с ростовым индексом или непосредственно по КИОТОС. Например, при КИОТОС = 9, излеченность контролируют на 9-м месяце от начала лечения.

Мероприятия, направленные на профилактику реинфекции, во многом соответствуют санитарно-гигиеническим мероприятиям первичной профилактики. Важным является уничтожение или дезинфекция (например, у военнослужащих) инфицированной обуви. Точно так же, как и при первичной профилактике, необходимо исключить возможность заражения (уже повторного) в семье или местах общего пользования.

Таким образом, проводимые профилактические мероприятия должны быть всесторонними, комплексными и воздействовать на все звенья эпидемиологической цепи.

ЛИТЕРАТУРА

- Андриасян Г.К.* Грибковые заболевания ногтей. — М.: Медгиз, 1951.
- Ариевич А.М., Шецирули Л.Т.* Патология ногтей. — Тбилиси: Мецниереба, 1976.
- Афанасьев Д. Б.* Комплексное амбулаторное лечение онихомикоза с использованием биологически активных перевязочных средств. Автореф. дис. канд. мед. наук.— М.,1996.
- Базыка А. П.* Микозы стоп. — Киев: Здоров'я, 1975.
- Бормотов В. Ю.* Амбулаторное лечение больных онихомикозом, обусловленным красным трихофитом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 1983.
- Иванов О. Л., Сергеев Ю. В.* Орунгал и ламизил: союзники или соперники? // Российский журнал кожно-внерологических болезней. — 1998.— 3.— С. 44—47.
- Кубанова А. А., Потехаев Н. С., Потехаев Н. Н.* Руководство по практической микологии. М., 2001.
- Лещенко В. М.* Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. — М.: Медицина, 1977.
- Потапова С. Н.* Дрожжевая паронихия и онихия. М.: Медгиз., 1962.
- Родионов А.Н.* Грибковые заболевания кожи. — СПб: Питер, 1998.
- Рукавишникова В.М.* Микозы стоп. — М.: МСД, 1999.
- Скрипкин Ю. К., Суколин Г. И.* Принципы лечения больных микозами стоп. // Вестник дерматологии. — 1996. — 6. — С. 61—63.
- Сергеев А. Ю.* Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. — М.: Внешторгиздат, 1999.
- Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В.* Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. — М.: Триада-Х, 2000.
- Сергеев А. Ю.* Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов. — М.: Гэотар, 1998.
- Сергеев А. Ю.* Системная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. — М.: Национальная академия микологии, 2000.

- Сергеев А. Ю.* Современные представления о патогенезе онихомикозов. // Иммунопатология, аллергология, инфектология.— 2000.— 1.— С. 101—110.
- Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю.* Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. — М.: Гэотар, 1998.
- Степанова Ж. В.* Грибковые заболевания. — М.: Крон-пресс, 1996.
- Шеклаков Н. Д.* Болезни ногтей. — М.: Медицина, 1975.
- English M. P.* Nails and fungi. Br J Dermatol, 1976, 94: 697-701
- Hay R., Baran R., Hanecke E.* Fungal and other infections involving the nail apparatus. In: Diseases of nails and their management. Second edition. Eds. Baran R., Dawber R. P. R. Blackwell Science, 1994
- Sergeev A. Y.* Pulsed combination therapy: the new option for onychomycosis. // Mycoses.— 2001.— Vol. 6 (Suppl.).— P. 100.
- Sergeev Y.V., Vladimirov V.V.* Batrafen (ciclopyrox) 8% nail lacquer in treatment of different forms of onychomycosis. // Abstracts of the V congress of EADV.— Lisbon.— 1996.
- Zaias N.* Onychomycosis. // Arch. Dermatol.— 1972.— Vol. 105 (2).— P. 263—274.

Сергеев Алексей Юрьевич
Грибковые заболевания ногтей

Научное издание

Издательство «Медицина для всех»
113093 Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 32, оф. 32.
Тел./факс (095) 237-3483.

ЛР 065264 от 02.07.97.

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

Издательство
«Национальная академия микологии»
Тел./факс (095) 128-3733

ИД 03759 от 12.04.2001.

Подписано в печать 6.12.01.
Формат 60x90/16. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 10,0 + 0,5 печ. л. вкл. Тираж 2000 экз.
Заказ 1398

Отпечатано в ОАО «Московская типография 9»
109033 Москва, Волочаевская ул., д. 40.

Национальная академия микологии
www.mycology.ru

ISBN 5-93649-005-X



9 785936 490057 >