

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗА СТОП, ОБУСЛОВЛЕННОГО НИТЧАТЫМИ НЕДЕРМА- ТОМИЦЕТАМИ И ДРОЖЖАМИ

¹Кубасова Н.Л. (аспирант)*, ¹Пупкова М.А. (аспирант), ¹Васильева Н.В. (проф., зав.кафедрой), ²Клиценко О.А. (доцент кафедры)

¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, ² кафедра педагогики, философии и права ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2010

В статье представлены результаты обследования 420 пациентов с онихомикозом стоп. Соотношение выделенных от пациентов дерматомицетов, нитчатых недерматомицетов и дрожжей было 4,7 : 1,05 : 1. Установлено, что тербинафин обладает высокой эффективностью при лечении онихомикоза, обусловленного дерматомицетами, в сравнении с лечением онихомикоза, подтвержденного только микроскопически (92,5% и 67% соответственно; $p < 0,001$). Эффективность лечения онихомикоза итраконазолом при выявлении нитчатых недерматомицетов была низкой и составляла 46,2%, флуконазолом при выявлении дрожжевых организмов — 52%.

Ключевые слова: дерматомицеты, диагностика, дрожжи, лечение, онихомикоз стоп, нитчатые недерматомицеты

PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FEET ONYCHOMYCOSIS, CAUSED BY NONDERMATOMYCETES AND YEASTS

¹Kubasova N.L. (postgraduate student),
¹Pupkova M.A. (postgraduate student),
¹Vasilyeva N.V. (professor), ²Klicenko O.A.
(associate professor)

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, ²chair of Pedagogy, Philosophy and Law SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2010

* Контактное лицо: Кубасова Наталья Леонидовна
Тел.: (812) 303-51-40

We have investigated 420 patients with feet onychomycosis. The correlation of dermatomycetes and nondermatomycetes, nondermatomycetes and yeasts isolated from patients was 4,7 : 1,05 : 1. Terbinafine was highly effective in the treatment of onychomycosis caused by dermatomycetes in comparison with treatment of onychomycosis confirmed only by microscopy (92,5% and 67% respectively, $p < 0,001$). A treatment efficacy of itraconazole in onychomycosis caused by nondermatomycetes was low and composed 46,2%, of fluconazole in onychomycosis caused by yeasts - 52%.

Key words: dermatomycetes, diagnosis, feet onychomycosis, nondermatomycetes, treatment, yeasts

Онихомикозом страдают от 2% до 23% населения планеты [1].

Дерматомицеты, нитчатые недерматомицеты и дрожжи могут быть возбудителями онихомикоза. Бесспорное лидерство среди них принадлежит дерматомицетам (*Trichophyton* spp.). В последние годы разработаны стандартизированные методы диагностики и лечения онихомикоза, обусловленного дерматомицетами [2–4]. Однако основные трудности возникают при диагностике и лечении онихомикозов, обусловленных нитчатými недерматомицетами и дрожжами. Как правило, нитчатые недерматомицеты — изоляты из патологического материала относят к контаминантам из окружающей среды или вообще не выделяют при посеве (если используют среды с ингибиторами роста плесневых грибов), или после выделения в культуру относят к патогенам, не учитывая критериев диагностики. Напротив, при обнаружении в посевах дрожжей рода *Candida*, их значение в этиологической структуре онихомикоза часто переоценивают, не учитывая их принадлежности к нормобиоте нашего организма. Отсутствие четких критериев для дифференциации условно-патогенных недерматомицетов и дрожжей в качестве возбудителей инфекций и контаминантов ставит под сомнение надежность диагноза онихомикоза, обусловленного данной группой микромицетов.

Наряду с этим, есть сведения о том, что стандартная антимикотическая терапия при онихомикозе, обусловленном нитчатými недерматомицетами и дрожжами, недостаточна [5].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и диагностики лечения онихомикоза стоп, обусловленного нитчатými недерматомицетами и дрожжами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 420 пациентов обоих полов в возрасте от 18 лет и старше, с изменениями ногтевых пластинок стоп (изменение окраски ногтя, утолщение, деформация, подногтевой гиперкератоз, онихолизис, паронихия).

Не включили в исследование:

- больных, получавших системную противогрибковую терапию в течение 12 месяцев до начала исследований;
- больных, получавших местную противогрибковую терапию в течение 12 месяцев до начала исследований;

вую терапию в течение 6 месяцев до начала исследований;

- больных младше 18 лет;
- беременных и кормящих женщин;
- лиц, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью;
- больных с кожными заболеваниями, протекающими с изменением ногтевых пластинок (атопия, экзема, псориаз и др.).

Взятие материала (соскоб с ногтевых пластин) для микроскопических и культуральных исследований проводили с учетом типа поражения ногтевой пластины (дистально-латеральный подногтевой, белый поверхностный, проксимальный подногтевой, тотальный дистрофический, проксимальный с паронихией) в максимально большом объеме. Ногтевые пластины стоп предварительно обрабатывали 70% раствором этанола.

Для микроскопии патологического материала использовали 30% раствор КОН с добавлением флюорохрома – калькофлюора белого и просматривали препараты в люминесцентном микроскопе.

При культуральном исследовании патологический материал засеивали на агар Сабуро с левометицином (хлорамфениколом). Посевы инкубировали при 28 °С в течение 2–3-х недель.

Выросшие культуры нитчатых грибов идентифицировали по морфологическим и биохимическим свойствам, для определения дрожжей использовали тест-систему «Аухасолор 2» (BioRad).

При выделении из патологического материала культуры дерматомицета и положительном результате прямой микроскопии диагноз ониомикоза считали установленным.

При выделении из патологического материала дрожжей и нитчатых грибов-недерматомицетов учитывали результаты прямой микроскопии (наличие дрожжевых почкующихся клеток или характерных конидий гриба *Scopulariopsis brevicaulis*), а также количество выросших колоний одного вида гриба (не менее пяти из 20 точек посева), либо повторяли взятие материала и микологическое исследование. Если выделяли в повторных пробах тот же вид гриба-недерматомицета, а рост дерматомицета по-прежнему отсутствовал, диагностировали ониомикоз, обусловленный недерматомицетом [2, 6].

После проведения антимикотического лечения оценивали клиническую и микологическую излеченность; микологическую – по отсутствию возбудителя в исследуемом материале из очагов поражения при микроскопическом и культуральном исследованиях, клиническую эффективность – при отрастании 5 мм и более здоровой ногтевой пластины, затем в конце 12-недельного периода наблюдения оценивали микологическое, клиническое и полное излечение.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 6 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 420 лиц с клиническими признаками микотического поражения ногтевых пластин на пальцах стоп, обратившихся в НИИ медицинской микологии. Средний возраст пациентов составил $50,5 \pm 1,5$ лет. Среди них лиц мужского пола было 135 человек, женского – 285.

В исследование были включены 66 (16%) больных со злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей.

При прямой микроскопии 420 образцов (соскобы с ногтевых пластин) в 294 образцах были обнаружены элементы грибов, что составило 70%; из них в 121 образце (41%) грибы были выделены в посевах на среде Сабуро.

Культуральное исследование проводили только для образцов, в которых обнаружены элементы гриба.

Основными возбудителями ониомикоза были представители рода *Trichophyton*, которые составили 69,4% от выделенных культур (*T. rubrum* – 64,4%, *T. interdigitale* – 0,8%, *T. tonsurans* – 4,1%) (табл. 1).

Таблица 1.

Спектр возбудителей ониомикоза стоп (n = 121)

Дерматомицеты, n=84	Дрожжи, n=19	Нитчатые недерматомицеты, n=18
<i>Trichophyton rubrum</i> (n=78)	<i>Candida</i> spp. (n=11) <i>Candida parapsilosis</i> (n=3)	<i>Aspergillus versicolor</i> (n=3) <i>Aspergillus terreus</i> (n=1) <i>Aspergillus nidulans</i> (n=1) <i>Acremonium</i> spp. (n=2)
<i>Trichophyton interdigitale</i> (n=1)	<i>Candida lusitanae</i> (n=1) <i>Candida albicans</i> (n=3) <i>Candida guilliermondii</i> (n=1)	<i>Acremonium</i> spp. + <i>Scytalidium</i> (n=1) <i>Fusarium</i> spp. (n=7) <i>Chaetomium</i> sp. (n=1) <i>Chaetomium globosum</i> (n=1) <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (n=1)
<i>Trichophyton tonsurans</i> (n=5)		

Как следует из таблицы 1, дерматомицеты составляли 69,4%, нитчатые грибы-недерматомицеты – 15,7%, дрожжевые организмы – 14,9%. Дрожжи были представлены разными видами рода *Candida*. Среди нитчатых грибов-недерматомицетов *Fusarium* spp. составляли 39%, *Aspergillus* spp. – 28%, *Acremonium* spp. – 16,5%, *Chaetomium* spp. – 11%, *Scopulariopsis brevicaulis* – 5%.

Дистально-латеральный тип поражения при ониомикозе пальцев стоп наблюдали в 277 случаях (94,2%); тотальный – в 12 (4,1%); белый поверхностный тип поражения – в 5 (1,7%).

Среди факторов риска развития ониомикоза, обусловленного нитчатыми грибами-недерматомицетами, преобладали травмы ногтевых пластин (56%), в случае кандидоза ногтевых пластин – заболевания эндокринной системы (37%), при ониомикозе стоп, обусловленном дерматомицетами, – нарушение кровообращения в нижних конечностях (44%).

Лечение больных, у которых диагноз ониомикоза был подтвержден только микроскопически (173 больных) или микроскопически и культурально (121 больной), проводили системными антимикотиками по стандартным схемам.

Так, 223 больных получали тербинафин в течение 12 недель в дозе 250 мг в сутки; 13 больным с онихомикозом стоп, обусловленным нитчатыми недерматомицетами, назначали итраконазол в дозе 400 мг в сутки (пульс-терапия составляла 3 курса) и 18 больных получали флуконазол 150 мг в течение 6 месяцев (табл. 2). Одновременно с системной терапией, все пациенты получали наружную терапию лаком «Локцерил» с предварительной аппаратной подчисткой ногтевых пластин.

Таблица 2.

Оценка эффективности лечения онихомикоза

Возбудитель	Микромицеты (прямая микроскопия «+», посев «-») (n = 143)	Микромицеты (прямая микроскопия «+», посев «+»)					
		дерматомицеты		недерматомицеты			
		(n = 80)	p	Дрожжи (n=18)	p	нитчатые грибы (n=13)	p
По стандартным схемам	Тербинафин 250 мг/сут. 12 нед.	Тербинафин 250 мг/сут. 12 нед.		Флуконазол 150 мг в неделю 6-12 мес.		Итраконазол 400 мг/сут. 3 курса пульс-терапии	
микологическая	125 (87%)	78 (97,5%)	<0,05*	16 (84%)	>0,05* <0,05**	10 (76%)	>0,05* <0,01**
клиническая	114 (79%)	76 (95%)	<0,01*	13 (68%)	>0,05* <0,05**	8 (61%)	>0,05* <0,05**
полная	96 (67%)	74 (92,5%)	<0,001*	10 (52%)	<0,001* <0,001**	6 (46,2%)	<0,001* <0,001**

* - сравнение с эффективностью лечения тербинафином при онихомикозе, подтвержденном микроскопически;

** - сравнение с эффективностью лечения тербинафином при онихомикозе, подтвержденном микроскопически и культурально.

Высокую эффективность лечения онихомикоза, подтвержденного микроскопически и при посеве, отмечали для тербинафина – 92,5%, низкую – у больных с онихомикозом (67%), подтвержденным только микроскопически (p<0,001). В группе больных с онихомикозом, обусловленным дрожжевыми организмами, эффективность лечения флуконазолом составила 52%, в случае онихомикоза, обусловленного нитчатыми недерматомицетами, эффективность стандартной терапии итраконазолом составила 46,2%.

На основании полученных нами результатов, подтверждающих клинический диагноз онихомикоза при прямой микроскопии только в 70% случаев, можно говорить о том, что начинать лечение пациента с измененными ногтевыми пластинами антимикотиками можно только после лабораторного подтверждения диагноза онихомикоза. Тем более, что некоторые авторы сообщают о своих наблюдениях, когда в 50% случаев изменение ногтевой пластины не было обусловлено грибами [4]. Наиболее частым используемым лабораторным критерием для постановки диагноза онихомикоза и рекомендуемым в стандартах лечения онихомикоза в России является положи-

тельный результат при прямом микроскопическом исследовании. Однако следует помнить, что в этой ситуации можно констатировать лишь факт наличия гриба на/в ногтевой пластине без родовой и видовой дифференциации микромицетов.

Культуральное подтверждение клинического диагноза мы получили только в 41% случаев. По данным других исследователей, чувствительность культурального метода при однократном исследовании патологического материала составляет 30-50-73% [2,7].

Особое внимание следует уделять интерпретации результатов микологического исследования образцов ногтевых пластин в случае выделения в культуру недерматомицетов, чтобы разграничить клинически значимые микологические находки и контаминацию. Summerbell и соавторы полагают, что обнаружение грибов при прямой микроскопии в сочетании с воспроизводимостью роста грибов в нескольких пробирках при посеве обеспечивают вероятность онихомикоза, обусловленного недерматомицетами, до 90% [2].

Другие авторы полагают, что выделение *Fusarium* spp. на среде Сабуро без циклогексимида в сочетании с наличием нерегулярных структур при прямой микроскопии, болезненностью в очаге поражения и паронихии может указывать на патогенность фузариума [5].

Как видно, микологическая диагностика сопряжена с заметными сложностями, что затрудняет не только установление истинной причины онихомикоза, но и принятие решения об адекватном лечении. Отметим, что соотношение дерматомицеты/нитчатые недерматомицеты/дрожжи среди возбудителей онихомикоза стоп в этом исследовании составляло 4,7 : 1,05 : 1 соответственно.

По нашим данным, эффективность лечения тербинафином пациентов с онихомикозом стоп, подтвержденным только микроскопическим исследованием, была достоверно ниже, чем эффективность лечения тем же препаратом онихомикоза, вызванного дерматомицетами. Можно предполагать, что в первой группе получали лечение пациенты с онихомикозом, обусловленным дерматомицетами и недерматомицетами, так как при прямой микроскопии идентифицировать микромицеты не представляется возможным. По данным многоцентрового международного исследования (LION study group), эффективность лечения онихомикоза стоп, обусловленного дерматомицетами, тербинафином в течение 12 недель, оцененная через 72 недели, составляла 46%, итраконазолом (3 курса) – 23% [3].

В нашем исследовании клиническая эффективность лечения тербинафином (12 недель) онихомикоза, обусловленного дерматомицетами, оцененная через 24 недели, составила 92,5%, при лечении итраконазолом и флуконазолом эффективность лечения плесневых и дрожжевых онихомикозов была ниже (соответственно, 46,2% и 52%). Этим подтверждается необходимость проведения контролируемых клини-

ческих исследований для разработки методов лечения таких вариантов онихомикозов.

ВЫВОДЫ

1. Лечение пациента с измененными ногтевыми пластинами необходимо начинать только после лабораторного подтверждения диагноза онихомикоза (включая микроскопическое и культуральное).

2. Тербинафин обладает высокой эффективностью при лечении онихомикоза, обусловленного

дерматомицетами, в сравнении с лечением онихомикоза, подтвержденного только микроскопически (92,5% и 67% соответственно; $p < 0,001$).

3. Применение флуконазола для лечения онихомикоза, обусловленного дрожжами, эффективно в 52% случаев.

4. Применение итраконазола для лечения онихомикоза, обусловленного нитчатыми недерматомицетами, эффективно в 46,2% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Baran, et al.* Onychomycosis. The current approach to diagnosis and therapy. 2nd edition, 2006.
2. *Summerbell R., Cooper E., Bunn U., et al.* Onychomycosis: a critical study of techniques and criteria for confirming the etiologic significance of nondermatophytes // *Medical Mycology.* – 2005. – Vol.43. – P.39-59.
3. *Evans E.G.V., Sigurgeirsson B.* for the LION Study Group Double blind randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail of onychomycosis // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 318, № 7. – P. 1031-1035.
4. *Gupta A.K., Ryder J.E., Lynch L.E., Tavakkol A.* The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence // *J. Drugs Dermatol.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 302- 308.
5. *Guilhermetti E., Takahachi G., Shinobu C.S., Svidzinski T.* *Fusarium* spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts // *Int. J. of Dermatology.* – 2007.- Vol.46. - P.822-826.
6. *Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова А.П. и др.* Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования // *Ж. Проблемы мед. микологии.* – 2009. – Т.11, №2. – С.14-18.

Поступила в редакцию журнала 30.06.2010

Рецензент: Климко Н.Н.

