



Современные особенности клиники и лечения онихомикозов

Л.Д. Калужная

Калужная Лидия Денисовна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Современные представления об этиопатогенезе онихомикозов

Одной из актуальных проблем дерматологии являются онихомикозы — заболевания ногтей, вызванные паразитарными грибами, отмечаемые примерно у 5–25% населения земного шара. Выделяют три группы возбудителей онихомикозов: дерматофиты, дрожжеподобные грибы и плесневые грибы-недерматофиты. До 90% поражений ногтей вызвано дерматофитами. Микозы кожи и ее придатков (дерматомикозы) вызываются преимущественно нитчатыми грибами. Таквыми, например, являются трихофития, эпидермофития, микроспория и фавус, а также микозы стоп и ногтей. Интенсивность изменений при этих микозах зависит от иммунного статуса больного, вирулентности возбудителя, локализации поражения, состояния пораженных участков. В настоящее время чаще всего онихомикоз вызван *Trichophyton (Tr.) rubrum*, реже — *Tr. mentagrophytes* и значительно реже — *Tr. violaceum*, *Epidermophyton floccosum*. Помимо дерматофитов, возбудителями онихомикозов нередко являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Кандидозное поражение превалирует при онихомикозе кистей. При этом часто происходит изменение кожи вокруг ногтя (паронихии). Сегодня значительно участились случаи онихомикозов, вызванных плесневыми грибами-недерматофитами, представленными разными видами семейств *Moniliaceae* и *Dematiaceae*. Довольно казуистическое поражение ногтей при микроспории обычно обусловлено дистрофическим процессом.

В последнее время чаще отмечают полимикоз — сочетанное поражение дерматофитами, дрожжеподобными и плесневыми грибами. Поражение первоначально вызвано преимущественно одним видом грибов, затем происходит вторичное инфицирование другими. Не исключена и ассоциация грибковой и бактериальной инфекции.

Как правило, заражение происходит при контакте с зараженными предметами (пол душевой, сауны, жилых помещений, через чужую обувь), однако нередко онихомикоз возникает в результате аутоинфицирования самого больного с продолжительным грибковым поражением кожи,

а при кандидозе — и слизистой оболочки. Онихомикозы почти никогда не поражают детей. Заболеваемость повышается с возрастом и наиболее высока у лиц пожилого возраста.

Предрасполагающими к развитию онихомикозов факторами являются:

- травмы, мацерация;
- воздействие химических веществ, ионизирующей радиации;
- дистрофические процессы, нарушение иннервации;
- эндокринные расстройства (сахарный диабет и др.);
- нарушение кровообращения в конечностях;
- хронические длительно протекающие инфекционные и неинфекционные заболевания на фоне иммунодефицита (включая СПИД);
- продолжительное применение антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков.

Сосудистые нарушения при онихомикозах нередко обусловлены длительным воздействием на сосуды продуктов жизнедеятельности патогена: микотоксическая сенсibilизация является пусковым механизмом развития аллергических васкулитов.

Преимущественно грибы внедряются в ноготь из-под свободного или бокового края ногтевой пластины. Именно таким образом возникает дистально-латеральная подногтевая форма онихомикоза. Характерно, что при этом основные патологические процессы происходят не в пластине, а под ней, в ложе ногтя. Если заболевание вызвано *Tr. rubrum*, поражению ногтя предшествует инфицирование кожи гипонихия или латеральной складки. Затем из-под латерального и дистального краев ногтевой пластины грибы попадают в ложе ногтя. Утолщение рогового слоя у краев ногтевого ложа нарушает соединение ложа с пластиной ногтя, поэтому на ранних стадиях дистальной формы онихомикоза преобладают слабо выраженные явления онихолизиса. От ногтевого ложа грибы распространяются в проксимальном направлении. Расширение участка онихолизиса приводит к отслоению все большей поверхности ногтевой пластины, соответственно происходит ее разрушение. Со временем грибы проникают в матрикс, это приводит к формированию дистрофических изме-

нений ногтя, и такое развитие патологического процесса способствует трансформации в тотальный дистрофический онихомикоз. *Tr. rubrum* инфицирует кожу проксимального валика, кутикулу ногтя и обычно попадает через матрикс сразу в ногтевое ложе, а повреждение матрикса приводит к изменениям ногтевой пластины — неровностям, бороздам, трещинам. *Tr. mentagrophytes* обладает большей агрессивностью по отношению к роговым структурам, чем остальные дерматофиты. Вызываемая *Tr. mentagrophytes* поверхностная белая форма онихомикоза представляет собой инфекцию собственно пластины с первичным поражением поверхности ногтя. Живущий на поверхности грибок разрушает пластинку, что вызвано разрастанием гифов гриба и действием кератиназа. Белый поверхностный онихомикоз поражает преимущественно ногти I и V пальцев ног, которые обычно в наибольшей степени травмируются обувью при ходьбе. Кроме того, возможен путь проникновения гриба в ноготь через проксимальный околоногтевой валик. Тотальная дистрофическая форма отмечается при длительном течении онихомикоза, вызванного *Tr. rubrum*, а также при хроническом granulематозном кандидозе.

Клиническая картина онихомикозов

Пораженные ногти теряют блеск, становятся тусклыми с беловато-желтовато-бурыми пятнами, по свободному краю утолщены, крошатся, кажутся изъеденными, поверхность их бугристая, отмечается гиперкератоз ногтевого ложа. Согласно современной европейской классификации, выделяют 4 формы онихомикозов: дистально-латеральную подногтевую, поверхностную белую, проксимальную подногтевую и тотальную дистрофическую.

Кандидоз ногтевых валиков и ногтей вызывают различные виды дрожжеподобного гриба рода *Candida*. Патогенные грибы внедряются в месте перехода надкожицы на ногтевую пластину. Кожа заднего ногтевого валика становится покрасневшей, блестящей, валик отечный, выделения незначительны. Постепенно ногтевая кожица исчезает. В этот период возможна болезненность ногтевой фаланги. После перехода патологического про-

цесса на ногтевую пластину появляются поперечные углубления и выпуклости, возможно отделение ногтевой пластины по бокам ногтевого ложа. При хроническом генерализованном (гранулематозном) кандидозе характерен онихогрифоз, ногтевая кожица может быть сохранный.

Онихомикоз, вызванный *Tr. rubrum*, (рубромикоз) распространяется по протяжению (*per continuitatem*) или лимфогебно. Поражение ногтей пальцев рук может происходить с проксимального участка ногтя. Выделяют несколько разновидностей поражения ногтей стоп и кистей: нормотрофический, гипертрофический и онихолитический. При нормотрофическом типе поражение длительное время характеризуется только изменением цвета ногтевой пластины. При гипертрофическом типе ноготь утолщается за счет ногтевого гиперкератоза, в толще его отмечают пятна и полосы бело-желтого цвета, ногтевая пластина «изъедена». При онихолитическом типе ногтевая пластина быстро становится тусклой, постепенно отделяется от ногтевого ложа со стороны его свободного края. *Tr. rubrum* относят к достаточно агрессивным штаммам, вызывающим глубокое поражение с вовлечением нескольких ногтей, с возможным проникновением в лимфатические узлы.

Трихофития ногтей, обусловленная заражением антропофильными грибами *Tr. violaceum*, *Tr. mentagrophytes*, преимущественно поражает пальцы кистей. Зоофильные трихофитоны поражают ногти крайне редко. Онихомикоз, вызванный трихофитонами, обычно возникает вторично, вслед за поражением участка кожи, окружающего ноготь. Поражение ногтей происходит постепенно. В месте внедрения трихофитона в толще ногтя образуется пятно беловато-серого цвета. Наблюдается и так называемая трихофитиная лейконихия, когда пятно белого или сероватого цвета в толще ногтевой пластины остается единственным симптомом заболевания в течение длительного времени. Значительно позже ноготь становится тусклым, бугристым, грязно-серого цвета. Иногда ногтевой валик слегка отечен, красновато-синюшного цвета. Продолжительность заболевания может составлять многие годы.

Микроспория ногтей (отмечается крайне редко) развивается при инфицировании антропофильными, зоофильными и геофильными микроспорами от очагов на гладкой коже и волосистой части головы, либо непосредственно при соприкосновении с почвой.

Поражение ногтей при **эпидермофитии стоп** вызвано *Tr. interdigitale* и характерно только для пальцев стоп. В толще ногтевой пластины появляются пятна охряно-желтого цвета, сопровождающиеся подногтевым гиперкератозом и разрыхлением ногтевой пластины.

Фавус ногтей, возбудителем которого является *Tr. schoenleinii*, отмечается крайне редко, с преимущественной локализацией на пальцах кистей. Происходит поражение кожи ногтевых валиков, затем

в толще ногтя появляются серовато-желтые, затем истинно желтые (цвета скутулы на коже) пятна. Спустя довольно длительное время ноготь тускнеет, истончается, становится ломким, может отделяться от ложа, с явлениями подногтевого гиперкератоза.

Плесневой онихомикоз вызывают различные роды и отдельные виды плесневых грибов *Aspergillus*, *Scopulariopsis*, *Penicillium*. Чаще их внедрение в ногтевую пластину происходит вторично, когда она уже изменена под воздействием дерматофитов или дрожжеподобных грибов. Клинические проявления плесневого онихомикоза мало отличаются от поражения, вызываемого дерматофитами. Вначале ногтевая пластина прозрачна, сквозь ее толщу просвечивают пятна белого, серого, желтого, зеленого и черного цветов. Часто развивается подногтевой гиперкератоз. Плесневые грибы чаще поражают ногти пальцев стоп, особенно первых.

Диагностика онихомикозов

Лабораторная диагностика микоза ногтей включает микроскопическое и культуральное исследования, при которых нельзя недооценивать технику взятия материала. Целесообразно взятие материала из более глубокого слоя пораженной ногтевой пластины, откуда можно с наибольшей вероятностью получить возбудитель. При необходимости определения сопутствующей флоры и плесневых грибов желательнее взять материал из нескольких участков. При онихомикозах проникновение возбудителя обычно происходит с нижней поверхности ногтевой пластины, поэтому взятие материала необходимо проводить следующим образом: сначала обрезают, как правило, загрязненный свободный край ногтя, а затем отскабливают нижнюю поверхность ногтевой пластины, на которой дерматофиты часто образуют желтоватую крошащуюся массу. Таким образом получают тонкий желтый порошокобразный соскок, содержащий много грибковых элементов, в равной мере пригодный как для микроскопического, так и для культурального исследования.

При подозрении на кандидоз можно исследовать гной из-под воспаленных околоногтевых валиков и расположенные рядом с ногтем шелушащиеся участки кожи.

Клиническая дифференциальная диагностика поражения ногтей крайне сложна, отличается суммой различных признаков, на которые следует обращать внимание. Несмотря на разнообразные этиологические причины (хронические дерматозы, дисфункция желез внутренней секреции, инфекционные заболевания и др.), на ногтевых пластинах могут присутствовать сходные признаки. Например, точечные вдавления на поверхности ногтевой пластины возможны при псориазе, экземе; поперечные бороздки — при псориазе, экземе, пузырчатке, нарушениях кровообращения, кори, скарлатине, тифе и других заболеваниях. Такие дистрофиче-

ские изменения возникают вследствие воздействия эндогенных и экзогенных факторов. Симптомы поражения ногтей условно разделяют на несколько групп: изменения формы и размеров ногтей, дисхромии и расстройств их пигментации. Так, изменения формы и размеров ногтей возможны у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хроническим туберкулезом, эмфиземой легких, лейкозом, новообразованиями в легких и другими хроническими заболеваниями.

Отмечаются и такие варианты аномалий ногтей, как:

- микронихия (является врожденной аномалией или результатом привычки грызть ногти);
 - онихогрифоз (увеличение, утолщение или искривление ногтевой пластины, напоминающее коготь птицы);
 - койлонихия (ногтевые пластины ложкообразной формы) — преимущественно врожденная аномалия, но может быть и проявлением онихомикоза;
 - склеронихия (гипертрофия ногтевой пластины с очевидной ее твердостью, тусклостью, желтовато-серой окраской);
 - платонихия (преимущественно врожденная аномалия).
- К проявлениям дистрофии ногтей относят:

- поперечные борозды (борозды Бо) — при ряде дерматозов;
- продольные борозды — при сенильной ониходистрофии;
- гапалонихию (размягчение ногтевых пластин) — при обменных и эндокринных заболеваниях;
- ломкость ногтей (чаще при воздействии химических факторов, в том числе частого маникюра);
- наперстковидную истыканность ногтей (преимущественно при псориазе);
- ракеткообразные ногти (врожденная аномалия);
- онихолизис (частичное или полное отделение ногтевой пластины от ложа) — при хроническом дерматозе (псориаз, экзема, врожденный эпидермолиз), интоксикации, нейротрофических заболеваниях, онихомикозах (преимущественно рубромикозе ногтей);
- онихомадезис (полное отделение ногтевой пластины от ложа);
- онихорексис (ломкость, расщепление ногтя в продольном направлении) — при хронических дерматозах (экзема, псориаз, красный плоский лишай);
- онихошизис (расщепление ногтя в поперечном направлении) — как результат профессиональной травмы у музыкантов, при частом маникюре, экземе и красном плоском лишае;
- трахионихия (тусклая и шероховатая ногтевая пластина) — при экземе.

Среди дисхромий ногтей выделяют первичную и вторичную дисхромии, изменения на фоне воздействия лекарственных средств, лейконихию.

Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев изменения ногтей связаны с их грибковым поражением.

ем. Между тем, и симптоматические онихоидрофии (псориаз, красный плоский лишай, нейротрофические изменения и др.) могут быть осложнены присоединением микоза. Достаточно подробно изложение о разнообразных изменениях ногтей при хронических заболеваниях и состояниях имеет цель убедить врача в обязательной необходимости проведения микологического исследования.

Лечение пациентов с онихомикозом

Лечение пациентов с микозом стоп, особенно с онихомикозом, является сложной проблемой. Выделяют 4 основных группы противогрибковых препаратов:

1. Полиены (нистатин, амфотерицин В).
2. Азолы (итраконазол, кетоконазол, бифоназол, клотримазол, миконазол, изоконазол).
3. Аллиламины (тербинафин, нафтифин).
4. Морфолины (аморолфин).

Кроме того, применяют другие препараты (гризеофульвин, циклопирокс, хлорнитрофенол, ундециленовую кислоту). Наиболее перспективны в лечении при микозе препараты группы аллиламинов. Известный представитель данного класса тербинафин, являющийся стандартом лечения при онихомикозах, соответствует требованиям, предъявляемым к противогрибковым препаратам: обладает кератотропностью, обеспечивает высокую частоту излечения при хорошей переносимости и минимальном количестве побочных эффектов и осложнений.

Экзифин® («Dr. Reddy's Laboratories Ltd», Индия) — современный антимикотик-генерик, 1 таблетка которого со-

держит 250 мг тербинафина. Экзифин® обладает широким спектром противогрибкового действия, будучи активным в отношении дерматофитов рода *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, дрожжевых грибов. Препарат оказывает выраженное фунгистатическое и фунгицидное действие, что обусловлено ингибированием биосинтеза грибкового эргостерола, определяющего стабильность клеточных мембран и угнетение фермента скваленапоксидазы в клеточной мембране гриба, в результате чего происходит накопление ядовитого вещества сквалена и гибель клетки. Скваленапоксидаза не относится к системе цитохрома P450, поэтому препарат не оказывает влияния на метаболизм лекарственных средств, биотрансформация которых зависит от оксидазной системы цитохромов.

В экспериментальных исследованиях показано, что Экзифин® имеет более выраженный тропизм к грибковой эпоксидазе, не влияет на метаболизм половых гормонов, имеет высокую эпидермо- и онихотропность. Клинические наблюдения и публикации свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата при дерматофитии гладкой кожи, микозе стоп и кистей, онихомикозах. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови (0,97 мкг/мл) достигается в течение 2 ч после однократного приема препарата внутрь в дозе 250 мг. Связывание с белками плазмы крови достигает 99%. В печени препарат превращается в фармакологически неактивную субстанцию и выводится преимущественно с мочой, главным образом в виде метаболитов.

Препарат быстро диффундирует через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое. Отмечена

высокая его концентрация в волосяных фолликулах, волосах и секрете сальных желез. В течение нескольких первых недель лечения активное вещество накапливается в коже и ногтях в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие (стабильная его концентрация в плазме крови достигается спустя 10–14 дней лечения).

Лечение при микозах может быть местным, системным и комбинированным. Местное лечение показано при поверхностном ограниченном поражении кожи без вовлечения ее придатков (волос, ногтей), а также при наличии противопоказаний к проведению системной терапии. Между тем, местное лечение должно быть направлено на терапию при паронихии, сопровождающей клинику онихомикоза, преимущественно кандидозного. В ряде случаев лечение местными противогрибковыми средствами обоснованно. К таким показаниям следует отнести начальные стадии дистально-латеральной формы онихомикоза, поверхностную белую форму онихомикоза, умеренный подногтевой гиперкератоз, поражение одного или двух ногтей. Комбинированную терапию применяют с целью повышения эффективности системных препаратов, уменьшения продолжительности лечения, профилактики рецидивов заболевания. Наружная терапия при комбинированном лечении заключается в нанесении на околоногтевой валик крема Экзифин®. Продолжительность терапии препаратом Экзифин® при онихомикозе кистей составляет 6 нед, стоп — 12–16 нед. Эффективность монотерапии достигает 88–94%.

Стоит также обратить внимание на невысокую стоимость препарата, что, с учетом продолжительного лечения, делает его доступным для большинства пациентов.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников Экзифин®

Р.с. № UA/4720/01/01 от 10.08.2011 г., № UA/4720/02/01 от 28.01.2011 г.

Состав: Экзифин® крем. 1 г крема содержит тербинафина гидрохлорида 10 г. Экзифин® таблетки. 1 таблетка содержит тербинафина гидрохлорида 250 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противогрибковый препарат для применения в дерматологии. Код АТС. D01AE15. **Фармакологические свойства.** Противогрибковое средство группы аллиламинов с широким спектром противогрибкового действия. В низких концентрациях проявляет фунгицидную активность относительно дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической. Специфически подавляет ранний этап биосинтеза стероидов в клеточной мембране гриба, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и, в конечном итоге, гибели клетки гриба. **Показания.** Грибковые инфекции кожи, волос, ногтей, вызванные дерматофитами. **Побочные эффекты.** Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения; со стороны нервной системы: головная боль,

нарушения ощущения вкуса, головокружение, парестезия, гипестезия; со стороны желудочно-кишечного тракта: ощущение переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, легкая боль в области живота, диарея; со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, гепатит, печеночная недостаточность; со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница, зуд, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, выпадение волос; со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, кожные и системные проявления системной красной волчанки; со стороны опорно-двигательной системы: артралгия, миалгия; **общие нарушения:** повышенная утомляемость. **Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения.**

Производитель: Др. Редди'с Лаботорис Лимитед
Представительство компании «Др. Редди'с Лаботорис Лимитед»
Украина, Киев, просп. Бажана, 10А, офис 5А
Тел.: (044) 207-51-97(98)

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. К возбудителям ониомикозов относят:

- дерматофиты
- актиномицеты
- дрожжеподобные грибы
- плесневые грибы

2. Чаще ониомикозы вызваны:

- *Microsporium ferrugineum*
- *Tr. rubrum*

3. Паронихии чаще отмечаются при:

- кандидозном поражении
- поражении дерматофитами

4. В последнее время чаще встречается:

- полимикоз
- мономикоз

5. Заражение при ониомикозах происходит путем:

- аутоинокуляции
- через чужую обувь
- от животных

6. Предрасполагает к развитию ониомикозов применение:

- анальгетиков
- антибиотиков
- сульфаниламидов
- антигистаминных препаратов

7. Какие заболевания предрасполагают к развитию ониомикозов?

- сахарный диабет
- ревматизм
- тиреотоксикоз

8. Перечислите формы рубромикоза ногтей:

- нормотрофическая
- онихогрифическая
- гипертрофическая
- онихолитическая
- лейконихическая

9. При ониомикозах отмечают следующие изменения ногтевой пластины:

- тусклость
- желтовато-серую окраску
- онихогрифоз
- точечные вдавления

10. Лабораторная диагностика ониомикозов включает:

- микроскопическое исследование
- ультразвуковую диагностику
- культуральное исследование

11. Можно ли визуально диагностировать ониомикоз при онихогрифозе, лейконихии?

- да
- нет

12. Перечислите группы противогрибковых препаратов:

- полиены
- цитостатики
- азолы
- аллиламины

13. Назовите действующее вещество препарата Экзифин®:

- флуконазол
- тербинафин
- итраконазол

14. Тербинафин относят к группе:

- аллиламинов
- морфолинов

15. Каким действием обладает Экзифин®?

- фунгицидным
- фунгистатическим

16. Продолжительность курса лечения тербинафином при ониомикозе стоп составляет:

- 1 мес
- 3–4 мес

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____