

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7
РАЗДЕЛ I. МИКОЗЫ КОЖИ, ВОЛОС, НОГТЕЙ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕРМАТОМИЦЕТАМИ	9
Глава 1. Этиология дерматомикозов	11
1.1. Патогенез	15
1.2. Диагностика	18
Глава 2. Антимикотические препараты	28
2.1. Системные антимикотические препараты	33
2.2. Наружные антимикотические средства	35
2.2.1. Наружные имидазольные препараты	35
2.2.2. Наружные антимикотики, содержащие аллиламины	40
2.2.3. Наружные полиеновые антимикотические препараты	43
2.2.4. Наружные антимикотические препараты других групп лекарственных средств	44
2.2.5. Наружные антимикотические препараты сложного состава	45
2.2.6. Традиционные антимикотические наружные препараты	48
Глава 3. Микозы волосистой части головы	50
3.1. Микроспория	53
3.1.1. Микроспория антропонозная	55
3.1.2. Микроспория зооантропонозная	56
3.1.3. Микроспория геофильная	57
3.2. Трихофития	62
3.2.1. Поверхностная трихофития	63
3.2.2. Инфильтративно-нагноительная (глубокая) трихофития	66
3.2.3. Лечение поверхностной и глубокой трихофитий	69
3.3. Фавус	71
3.4. Профилактика	76
3.5. Пьедра (узловатая трихоспория, узловатый трихомикоз)	77

Глава 4. Микозы бороды	79
Глава 5. Микоз гладкой кожи	84
Глава 6. Микоз паховых складок	90
Глава 7. Микозы стоп и кистей	93
Глава 8. Онихомикозы	98
Глава 9. Микоз стоп, обусловленный <i>T. interdigitale</i>	118
Глава 10. Микоз, обусловленный <i>T. rubrum</i>	121
Глава 11. Микоз стоп у больных с рецидивирующим рожистым воспалением нижних конечностей	127
Глава 12. Микоз стоп у больных сахарным диабетом 2-го типа	129
12.1. Профилактика микоза стоп	136
12.2. Памятка для больного сахарным диабетом 2-го типа по предупреждению поражения стоп	137
Глава 13. Поверхностные микозы у ВИЧ-инфицированных больных	139
Глава 14. Черепицеобразный микоз (токело)	143
Глава 15. Черный тропический микоз	146
Список литературы	148
РАЗДЕЛ II. МИКОЗЫ КОЖИ, СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, НОГТЕЙ, ВЫЗВАННЫЕ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ	
Глава 16. Инфекция, вызванная <i>Malassezia</i> (малассезиоз)	155
16.1. Разноцветный лишай (отрубевидный лишай)	158
16.2. <i>Malassezia</i> -фолликулит	162
16.3. Себорейный дерматит	163
16.4. Участие грибов <i>Malassezia spp.</i> в патогенезе атопического дерматита	169
16.5. Лечение малассезиозов	170
Глава 17. Кандидоз	174
17.1. Кандидоз слизистых оболочек	177
17.1.1. Кандидоз слизистых оболочек полости рта	177
17.1.2. Кандидозный вульвовагинит	181
17.1.3. Кандидозный баланит, баланопостит	190
17.2. Кандидоз кожи	192
17.3. Кандидоз ногтевых валиков и ногтей	198
17.4. Диссеминированный кандидоз	201

17.5. Врожденный кандидоз кожи	203
17.6. Хронические кандидозы кожи и слизистых оболочек	204
17.7. Кандидоаллергия кожи и слизистых оболочек	212
РАЗДЕЛ III. ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ МИКОЗЫ	215
Глава 18. Другие микозы	217
РАЗДЕЛ IV. МИКОГЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ	221
Глава 19	223
Список литературы	235
Предметный указатель	240

Глава 1

Этиология дерматомикозов

Поверхностные дерматомикозы являются наиболее распространенными кожными микотическими инфекциями человека, поражающими 20–25% населения земного шара. Дерматомицеты (семейство *Arthrodermataceae*) — это группа мицелиальных грибов, адаптированных к ороговевшим тканям иммунокомпетентных людей и животных. Их распространение и эволюция зависят от географии и социально-экономического положения (табл. 1.1). В связи с разработкой новых антимикотических средств распространенность дерматомикозов уменьшилась, изменился спектр дерматомицетов.

Однако нерациональное использование комбинированных антимикотических средств, содержащих глюкокортикоиды, ведет к повышению у грибов приобретенной полирезистентности к распространенным антимикотическим препаратам. Во всем мире резистентность дерматомицетов достигает 19%, что ведет к неэффективности лечения.

Источником для антропофильного дерматомикоза является больной человек, для зоофильной группы грибов — животные, в мехе которых они находят среду обитания и являются причиной развития дерматомикоза у человека. Геофильные представители семейства *Arthrodermataceae* встречаются в почве, вокруг нор животных, таких как грызуны или барсуки.

Таблица 1.1. Дерматомицеты и их клинические проявления (по Zhan P. et al., 2021)

Вид гриба	Инфекция	Распространение по миру	Инфекция
<i>E. floccosum</i>	Антропофильная	Африка, Азия	Кожи
<i>M. audouinii</i>	Антропофильная	Африка, спорадически по миру	Волосистой части головы
<i>M. canis</i>	Зоофильная	По всему миру	Волосистой части головы
<i>M. ferrugineum</i>	Антропофильная	Африка, Азия	Волосистой части головы
<i>N. gypsea</i>	Геофильная	По всему миру	Волосистой части головы
<i>T. mentagrophytes</i>	Геофильная зоофильная	По всему миру	Волосистой части головы и ногтей
<i>T. rubrum</i>	Антропофильная	По всему миру	Кожи и ногтей
<i>T. schoenleinii</i>	Антропофильная	Африка, спорадически по Азии	Волосистой части головы
<i>T. soudanense</i>	Антропофильная	Африка	Волосистой части головы
<i>T. tonsurans</i>	Антропофильная	Америка, Европа	Волосистой части головы. Небольшие вспышки инфекции и бессимптомное носительство
<i>T. verrucosum</i>	Зоофильная	По всему миру	Волосистой части головы и кожи
<i>T. violaceum</i>	Антропофильная	Африка, Европа, Азия	Волосистой части головы. Бессимптомное носительство

Примечание. *E.* — *Epidermophyton*; *M.* — *Microsporum*; *N.* — *Nannizzia*; *T.* — *Trichophyton*.

Недавняя таксономия дерматомицетов насчитывает более 50 видов, которые распределены на девять родов (*Arthroderma*, *Epidermophyton*, *Lophophyton*, *Microsporum*, *Nannizzia*, *Paraphyton* и *Trichophyton*, *Guarromyces*, *Stenomyces*). Эти грибы обладают кератинофильными, кератинолитическими свойствами и обитают на волосистой части головы, гладкой коже, ногтях, богатых кератином. Длительное течение дерматомикоза может привести к распространению грибов в дерму, подкожную клетчатку и развитию инвазивного микоза. Учитывая, что новую таксономию еще предстоит использовать в клинической прак-

тике, в этой главе мы применяем традиционную систему классификации дерматомицетов, включающую три рода (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*).

Поражение гладкой кожи, кистей, стоп, ногтей, волос вызывают следующие роды дерматомицетов: *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*, которые объединены основным свойством — тропностью к тканям, содержащим кератин. Поэтому данные возбудители вызывают поверхностный микоз кожи, ногтей и волос. Основные возбудители дерматомикозов представлены в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Дерматомицеты — возбудители микозов кожи, кистей, стоп, ногтей, волос

Заболевание	Возбудители
Микозы волосистой части головы	<i>Microsporum canis</i> . <i>Microsporum ferrugineum</i> . <i>Microsporum gypseum</i> . <i>Trichophyton violaceum</i> . <i>Trichophyton tonsurans</i> . <i>Trichophyton schoenleinii</i> . <i>Trichophyton verrucosum</i> . <i>Trichophyton mentagrophytes</i> . <i>Trichophyton rubrum</i>
Микоз гладкой кожи	<i>Trichophyton violaceum</i> . <i>Trichophyton tonsurans</i> . <i>Trichophyton schoenleinii</i> . <i>Trichophyton rubrum</i> . <i>Trichophyton verrucosum</i> . <i>Trichophyton mentagrophytes</i> . <i>Microsporum canis</i> . <i>Microsporum ferrugineum</i> . <i>Microsporum gypseum</i> . <i>Epidermophyton floccosum</i>
Микоз складок кожи	<i>Trichophyton rubrum</i> . <i>Trichophyton violaceum</i> . <i>Trichophyton tonsurans</i> . <i>Epidermophyton floccosum</i>
Микоз кистей	<i>Trichophyton rubrum</i> . <i>Trichophyton violaceum</i> . <i>Trichophyton tonsurans</i> . <i>Trichophyton schoenleinii</i>
Микоз стоп	<i>Trichophyton rubrum</i> . <i>Trichophyton violaceum</i> . <i>Trichophyton tonsurans</i> .

Окончание табл. 1.2

Заболевание	Возбудители
	<i>Epidermophyton floccosum</i> . <i>Trichophyton schoenleinii</i> . <i>Trichophyton interdigitale</i>
Онихомикоз	<i>Trichophyton rubrum</i> . <i>Trichophyton violaceum</i> . <i>Trichophyton tonsurans</i> . <i>Epidermophyton floccosum</i> . <i>Trichophyton schoenleinii</i> . <i>Trichophyton interdigitale</i>

Эпидемиология. Дерматомицеты подразделяются на антропофильные, зоофильные, геофильные грибы. *Антропофильные грибы* являются паразитами кожи и ее придатков человека. Передача инфекции происходит легко при прямом контакте или опосредованно через предметы, зараженные патологическим материалом. Часто антропофильные грибы являются причиной эпидемических вспышек. В зависимости от вирулентности грибов и восприимчивости макроорганизма эти инфекции могут как протекать бессимптомно, так и сопровождаться выраженной воспалительной реакцией. В отсутствие симптомов заболевание течет длительно, диагностируется позже, что способствует распространению инфекции.

При иммунодефицитных заболеваниях дерматомикозы протекают упорно. При инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) тяжесть заболеваний возрастает. Увеличилась заболеваемость оппортунистическими инфекциями, вызванными непатогенными дерматомицетами, что связано с увеличением длительности жизни больных после пересадки органов и тканей, химиотерапии. Дерматомикозы чаще встречаются у мужчин. Местные обычаи также влияют на распространенность микотической инфекции.

Зоофильные грибы паразитируют на шерсти животных. Человек заражается случайно при контакте с ними или опосредованно через предметы, загрязненные патогеном. Домашние животные (кошки, собаки) — основные источники микроспории. При заражении инфицируются открытые участки кожного покрова или волосистая часть головы. Если дерматомицеты длительно паразитировали на животных, то при контакте с человеком они вызывают заболевания с выраженными воспалительными явлениями.

Геофильные грибы в основном обитают в почве. Заражение человека происходит при контакте с землей. Заболеваемость инфекциями, вы-

званными этими грибами, носит спорадический характер. В очагах поражения отмечаются выраженные воспалительные явления. Эти больные могут быть источником инфекции для контактных лиц.

1.1. ПАТОГЕНЕЗ

Дерматомицеты для поддержания жизнедеятельности используют кератин рогового слоя, волос, ногтей, поэтому они вызывают поверхностные микозы. Патогенез поверхностных микозов состоит из следующих этапов:

- 1) адгезия к кератиноцитам;
- 2) пенетрация — проникновение в клетки и между клетками;
- 3) реакция макроорганизма на проникновение грибов.

Факторы, препятствующие адгезии грибов:

- 1) ультрафиолетовое излучение;
- 2) колебания температуры и влажности окружающей среды;
- 3) нормальная микробиота кожи;
- 4) сфингозины, выделяемые кератиноцитами;
- 5) жирные кислоты (с длиной 7, 9, 11, 13 молекул углерода), выделяемые сальными железами. В период полового созревания количество этих кислот увеличивается, что приводит к снижению заболеваемости микозами волосистой части головы в пубертатный период.

После адгезии споры грибов прорастают роговой слой эпидермиса со скоростью, превышающей скорость десквамации. Грибы проникают в ткань, используя различные ферменты (протеиназы, липазы, муцинолитические ферменты). В стенке дерматомицетов содержатся полисахариды — маннаны, которые снижают скорость пролиферации кератиноцитов.

Из экзогенных факторов патогенеза важными являются травматизация и мацерация кожи, поскольку создаются входные ворота для инфекции. Грибы проникают в глубокие слои эпидермиса, где включаются новые защитные механизмы макроорганизма.

Степень воспаления зависит от иммунного статуса больного и патогенности возбудителя. Патогенез включает сложное взаимодействие дерматомицетов с врожденной защитой макроорганизма и иммунным ответом, который, реагируя на инвазию грибов, проявляется гуморальными и клеточными иммунными реакциями. На поверхности

эпидермальных кератиноцитов экспрессируется большое количество рецепторов распознавания патогенов, включая рецепторы С-лектина и множественные Толл-подобные рецепторы (TLR), расположенные на поверхности клетки (TLR1, -2, -4, -5 и -6) или в эндосомах (TLR3 и -9). Врожденная иммунная система способна «отслеживать» микроорганизмы с помощью этих рецепторов распознавания патогенов, которые функционируют как мостик между врожденным и адаптивным иммунитетом, что приводит к целенаправленной продукции, привлечению и дифференциации цитокинов — выделению соответствующих подмножеств Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров. Дектины-1 и -2, рецепторы С-лектина, экспрессируемые в большинстве дендритных клеток, распознают клеточную стенку, ее молекулу углевода — глюкан, который активирует рецепторы С-лектина-2 и -4. В результате происходит выработка провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, -10, -12, -17, и фактор некроза опухоли. Все указанные цитокины стимулируют адаптивный иммунитет, при котором эффекторные клетки формируются в процессе иммунного ответа на антиген *de novo*.

Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные и эндотелиальные клетки участвуют в фагоцитозе и уничтожают грибы. При врожденном иммунитете против дерматомицетов выступают кератиноциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса. Уменьшение в эпидермисе количества эпидермальных дендритных клеток, клеток Лангерганса повышает риск развития дерматомикоза. При врожденном иммунитете против грибов ключевая роль принадлежит нейтрофилам. Нейтрофилы и макрофаги — это конечные эффекторные клетки, опосредующие вне- и внутриклеточный лизис грибов через окислительный путь и высвобождение фактора некроза опухоли.

При связывании TLR кератиноцитов с патогеном усиливается пролиферация, что способствует отшелушиванию. Увеличивается секреция антимикробных пептидов (β -дефензинов человека, рибонуклеазы 7, псориазина), подавляющих рост дерматомицетов и стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов. Как только дерматомицеты приобретают способность проникать в более глубокие слои эпидермиса, активируются новые неспецифические защитные механизмы.

Следующий уровень защиты — клеточно-опосредованный иммунитет, который формирует специфическую гиперчувствительность замедленного типа. Иммунный ответ играет важную роль в борьбе с микозами кожи. Степень воспалительной реакции зависит от иммунного статуса макроорганизма, а также от вида дерматомицетов. Воспалительный

ответ коррелирует с клиническим разрешением, в то время как дефект в Th1-клеточном иммунитете, важном для активации фагоцитов в месте инфекции, может привести к хроническому или рецидивирующему дерматомикозу.

Элиминация дерматомицетов обеспечивается Т-хелперами 1-го типа (Th1) клеточно-опосредованного иммунитета. Ответ Т-хелперов 2-го типа (Th2) предрасполагает к инфекции или приводит к аллергической перестройке. Клетки Th1 продуцируют цитокины, такие как интерферон- α , и стимулируют фагоцитоз. Ответ Th2 приводит к продукции иммуноглобулинов и ИЛ-4, -5, -13. В ответ на проникновение грибов в ткани вырабатываются антитела, которые не играют защитной роли, а являются антителами — свидетелями активности микотического процесса на коже. Изучение уровня специфических антител позволяет как проводить диагностику заболевания, так и быть критерием эффективности проведенного лечения. У больных с распространенными формами микоза кожи титры антител значительно повышены. После санирующей терапии титры достоверно снижаются, что коррелирует с клиническими и микологическими данными.

Острая микотическая инфекция связана с реакцией гиперчувствительности замедленного типа. Персистирующие инфекции коррелируют с неадекватными клеточными иммунными реакциями, с немедленными реакциями гиперчувствительности, высокими уровнями антител IgG4 и IgE и высвобождением цитокинов Th2. Точно так же из-за ассоциации немедленной гиперчувствительности и цитокинов Th2 хронический дерматомикоз может лежать в основе патогенеза аллергических заболеваний.

Факторы вирулентности гриба определяют адгезию и инвазию кожи, в то время как иммунный ответ зависит от взаимодействия возбудителя с рецепторами клеток макроорганизма, что приводит к дифференциальному ответу лимфоцитов (Th1, Th2, Th17 и Treg). У больных хроническими дерматомикозами отмечается избирательное нарушение функции лимфоцитов в отношении дерматомицетов. Такие широко распространенные грибы, как *T. rubrum*, продуцируют вещества (маннан и др.), которые подавляют фагоцитоз, выброс цитокинов, предотвращая полное уничтожение гриба, способствуя развитию диссеминированной инфекции.

Основные этапы, определяющие окончательное клиническое течение и хронизацию микоза, включают генетическую предрасположенность, нарушение эпидермального и иммунологического барьеров,

изменение состава кожного сала, пота, рН кожи и злоупотребление топическими глюкокортикоидами. Эти различные аспекты важно понимать при лечении рецидивирующей инфекции, когда обычные терапевтические средства малоэффективны.

1.2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз дерматомикоза подтверждается лабораторно при микроскопии и культуральном исследовании патологического материала из очага поражения. Если при осмотре волосистой части головы выявляются обломанные волосы, то в первую очередь следует посмотреть очаг поражения под лампой Вуда, в лучах которой может быть выявлена флуоресценция инфицированных волос, обусловленная наличием в спорах грибов птеридина (табл. 1.3). Флуоресцирующие волосы должны быть отобраны для дальнейшего исследования, в том числе культурального анализа.

Таблица 1.3. Типы поражения волос дерматомицетами

Тип поражения волоса	Возбудитель	Флуоресценция пораженных волос под лампой Вуда
Мелкоспоровый <i>Ectothrix</i>	<i>M. canis</i> . <i>M. ferrugineum</i> . <i>M. audouinii</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Светло-зеленая. • Изумрудно-зеленая. • Светло-зеленая
Крупноспоровый <i>Ectothrix</i>	<i>T. verrucosum</i> . <i>T. mentagrophytes</i>	– –
<i>Endothrix</i>	<i>T. violaceum</i> . <i>T. tonsurans</i> . <i>T. soudanense</i>	– – –
<i>Ectoendothrix</i>	<i>T. rubrum</i>	–
Фавозный тип поражения	<i>T. schoenleinii</i>	• Бледная зеленовато-серая

При люминесцентном исследовании светло-зеленое свечение пеньков выявляется при микроспории. У больных фавусом отмечается флуоресценция всего волоса, пораженного грибами *T. schoenleinii*. При обследовании свежих очагов микроспории на волосистой части головы свечение волос может отсутствовать, что связано с недостаточным поражением волоса. Это часто встречается у детей первых месяцев жизни. В таких случаях волосы следует эпилировать. Свечение можно обнару-

жить в их корневой части. Флуоресценция пораженных пеньков волос может также отсутствовать у детей старше 10 лет в случае длительного самолечения. В результате поражение приобретает атипичную картину (трихофитоидная форма). При микроскопии волоса обнаруживается поражение по типу «крупноспорового эндотрикса», культурально — *Microsporum canis*. Люминесцентный метод используют для определения пораженных волос и оценки результатов лечения.

Микологическое исследование складывается из двух этапов: микроскопии и культурального исследования.

Микроскопия волос. Микроскопическому исследованию подвергают пеньки волос из очагов поражения на волосистой части головы, в зоне роста бровей. Правильное взятие материала влияет на успех микроскопии и выделение культуры. Перед забором патологического материала очаг поражения обрабатывается 70° этанолом (Этиловый спирт*) для удаления остатков крема, мази. Скальпелем соскабливают чешуйки и пеньки волос со всей поверхности очагов на волосистой части головы. После лечения, по достижении укрепления корней, под контролем люминесцентной лампы волосы извлекаются при помощи пинцета. Патологический материал исследуют в ближайшие сроки после его забора.

Микроскопия — наиболее простой и быстрый метод установления наличия грибов в тканях. Полученный патологический материал помещают на предметное стекло, добавляют каплю 10–20% раствора КОН (гидроксид калия), слегка подогревают над пламенем горелки до получения белесого ободка по краю капли, покрывают покровным стеклом и оставляют на 5–10 мин для мацерации, просветления. Материал можно обрабатывать и без нагревания, для этого препарат оставляют в 20% растворе КОН на 30–60 мин. Исследуют вначале под малым, затем под большим увеличением микроскопа. Для каждой инфекции характерна своя микроскопическая картина поражения волоса, что позволяет подтвердить диагноз микоза (см. табл. 1.3). При микроскопии волоса под малым увеличением выявляются три типа инфекционного поражения:

- 1) эктотрикс — мелкие или крупные артроконидии, образующие муфту вокруг волосяного стержня;
- 2) эндотрикс — артроконидии внутри волоса;
- 3) фавозный — гифы, нити мицелия, капельки жира и пузырьки воздуха внутри волосяного стержня.

Микроскопия кожных и ногтевых чешуек. Иногда, при неправильно поставленном диагнозе, больной получает наружно глюкокортикоидные мази, способствующие распространению инфекции, и только

случайно проведенное микологическое исследование кожных чешуек из очагов поражения позволяет правильно поставить диагноз.

Материалом для микроскопической диагностики служат чешуйки кожи, ногтей, покрышки пузырей, гной, корки. Для удаления возможных остатков крема, мази перед забором материала кожу, ногти обрабатывают ватным тампоном с 70° этанолом (Этиловый спирт[▲]). Кожные чешуйки следует брать с периферии очагов поражения. Ногтевые и кожные чешуйки соскабливают скальпелем или краем предметного стекла. Роговое вещество ногтей предварительно замачивают в 20% растворе КОН. Патологический материал исследуют в ближайшие сроки после получения. Размельченный материал помещается на середину предметного стекла, в каплю 10–20% раствора КОН, и слегка подогревается над пламенем спиртовки до получения белесого ободка по краю капли, накрывается покровным стеклом и оставляется на 5–10 мин (кожные чешуйки) и 30–40 мин (ногтевые чешуйки) для мацерации и просветления. Без нагревания материал можно оставлять на 30–60 мин в 20% растворе КОН. Препарат готов для исследования в сухой системе микроскопа сначала под малым, затем под большим увеличением. При микроскопическом исследовании кожных и ногтевых чешуек обнаруживается одна и та же картина при всех дерматомикозах. Наличие длинных, гладких, преломляющих, ветвящихся нитей гиф с перегородками, артроконидиоспорами или без них указывает на положительный результат (рис. 1.1). Ответ врача-лаборанта: «Обнаружен септированный мицелий».

При кандидозном поражении в кожных, ногтевых чешуйках обнаруживаются скопления почкующихся дрожжевых клеток различных размеров и псевдомицелий. Микроскопия может давать ложноотрицательные результаты в 5–15% случаев. Поэтому при подозрении на микоз необходимо проводить несколько исследований.

Добавление 36% диметилсульфоксида к раствору КОН укорачивает время, придает прозрачность кератиноцитам, способствуя лучшей визуализации элементов гриба.

Флуорохромы (Calcofluor, Blankophor) в сочетании с люминесцентной микроскопией делают идентификацию проще, быстрее и безопаснее, чем исследование КОН. Эти флуорохромы неспецифически связываются с хитином и глюканом, которые являются компонентами клеточной стенки грибов. При облучении ультрафиолетовым светом во время люминесцентной микроскопии нити и споры грибов флуоресцируют сине-белым цветом. Метод имеет чувствительность 92%, специфичность 95%.

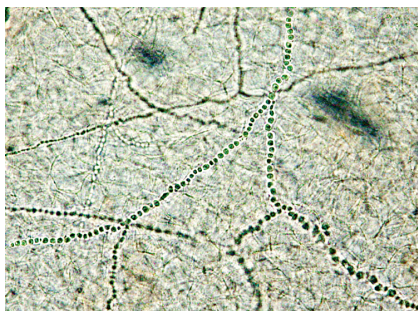


Рис. 1.1. Септированный мицелий в ногтевых чешуйках. КОН-препарат. 400×

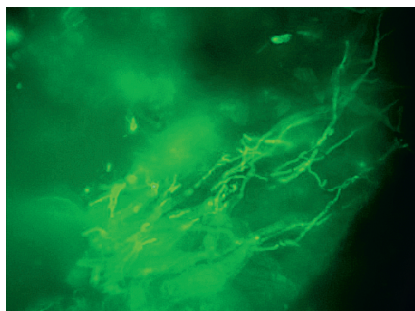


Рис. 1.2. Мицелий микромицета в ногтевых чешуйках. Микроскопия с калькофлюором белым. 400×. Вид *T. rubrum* установлен при культуральном исследовании

При наличии люминесцентного микроскопа для прямой микроскопии готовится препарат исследуемого биологического материала с использованием раствора, состоящего из 10% раствора едкого калия (КОН), диметилсульфоксида (Димексид[▲]) 400 мл/л, 0,001% метилтиониния хлорида (Метиленовое синее[▲]) и дистиллированной воды 600 мл/л. Препараты просматривают в световом, а затем в люминесцентном микроскопе с добавлением люминесцентной метки — калькофлюора белого с синим Эванса.

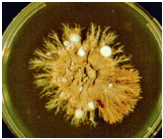
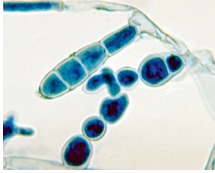
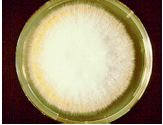
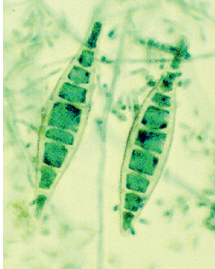


На рис. 1.2 показан пример микроскопии с калькофлюором белым ногтевых чешуек, в которых обнаруживается мицелий.

Флуоресцентное окрашивание препарата является наиболее чувствительным методом микроскопического обнаружения грибов в кожных, ногтевых чешуйках и в волосах.


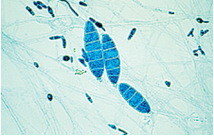
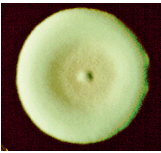
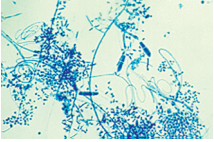
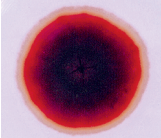
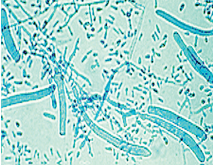

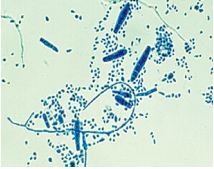
Культуральное исследование. Вид гриба можно установить при культуральном исследовании, для чего патологический материал максимально измельчается и засеивается в минимальных количествах на скошенный агар в 2–3 точки на расстоянии 1–2 см. Для первичной изоляции дерматомицетов используют стандартную агаризованную среду Сабуро с 2–4% декстрозой (Глюкоза[▲]) или сусло-агар, содержащие антибиотики (пенициллин 50 мкг/мл + стрептомицин 50 мкг/мл или биомицин[®] 200 ед/мл). Посевы инкубируются при температуре +22–30 °С. В точках посева с 4-го по 12-й день инкубации отмечается рост дерматомицетов. При появлении роста в первичном посеве проводят отсев колонии на свежую дифференциальную среду для полу-

чения чистой культуры. Рост колоний может занять от 5 до 7 дней в случае *Epidermophyton floccosum* и до 4 нед для *Trichophyton verrucosum*. Выросшие культуры микроскопируют и окончательно проводят идентификацию возбудителя. Характеристики основных дерматомицетов представлены в табл. 1.4. При ониомикозе положительные результаты культурального исследования отмечаются только в 38,3–50% случаях.


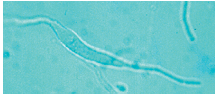
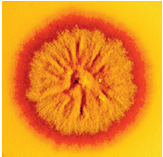

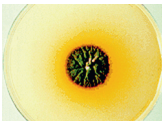
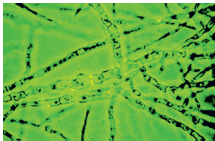
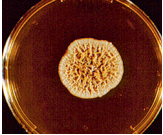
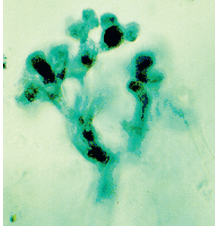
Таблица 1.4. Свойства дерматомицетов

Вид дерматомицета на среде	Морфология колонии	Морфология при микроскопии	Микроскопия
<p><i>Epidermophyton floccosum</i></p> 	<p>Плоская перистая колония с центральной впадиной, тусклой серо-зеленой окраски. Пигментация — от желтого до коричневого цвета</p>		<p>Множество тонко- и толстостенных макроконидий в форме булавы</p>
<p><i>Microsporium canis</i></p> 	<p>Плоская белая колония с узкими радиальными бороздками. Пигментация — желтая или оранжевая</p>		<p>Немногочисленные микроконидии, множество игольчатых макроконидий</p>
<p><i>Microsporium ferrugineum</i></p> 	<p>Плоская кожистая складчатая колония с возвышающимся центром. Пигментация — от желтого до ржавого цвета</p>		<p>Бамбукообразные гифы</p>

Продолжение табл. 1.4

Вид дерматомицета на среде	Морфология колонии	Морфология при микроскопии	Микроскопия
<p><i>Microsporum gypsum</i></p> 	<p>Плоская гранулированная колония с желтовато-коричневым пигментом</p>		<p>Микроконидий мало, множество толстостенных макроконидий без выступов</p>
<p><i>Trichophyton interdigitale</i></p> 	<p>Белая или кремовая колония с пушистой поверхностью и валом по периферии. Пигментация отсутствует</p>		<p>Круглые микроконидии, собранные в кластеры, редкие макроконидии в форме сигар, спиральные гифы</p>
<p><i>Trichophyton rubrum</i></p> 	<p>Приподнятый белый центр, бордовая пигментация колонии</p>		<p>Немного конидий в форме слезы, редкие макроконидии, напоминающие карандаши</p>
<p><i>Trichophyton mentagrophytes</i></p> 	<p>Плоская гранулированная белая колония</p>		<p>Множество микроконидий, редкие макроконидии, хламидоконоидии, спиралевидные гифы</p>

Окончание табл. 1.4

Вид дерматомицета на среде	Морфология колонии	Морфология при микроскопии	Микроскопия
<p><i>Trichophyton verrucosum</i></p> 	<p>Малого размера складчатая колония белого цвета. Пигментация — от нейтрального до желтого</p>		<p>Длинные тонкие макроконидии в форме «крысиных хвостов»</p>
<p><i>Trichophyton tonsurans</i></p> 	<p>Центр колонии — замшевый, перистая периферия от белого до желтого или бордового цвета</p>		<p>Множество микроконидий, редкие макроконидии в форме сигар</p>
<p><i>Trichophyton violaceum</i></p> 	<p>Холмистая колония с воскообразной поверхностью, фиолетово-красного цвета</p>		<p>Гифы нерегулярной формы, перемежающиеся вставочными хламидоконидиями</p>
<p><i>Trichophyton schoenleinii</i></p> 	<p>Складчатая колония, желтовато-коричневая пигментация</p>		<p>Покрытые шишками гифы, напоминающие канделябры</p>

Для идентификации вида гриба проводится изучение колонии и морфологии полученной культуры, исследуются макро- и микроконидии. Верификация выделенных грибов облегчается пересевом на определенные среды, такие как картофельно-декстрозный агар,

которые стимулируют спорообразование, выработку пигмента и развитие типичной морфологии. Дерматомицеты могут быть дополнительно дифференцированы по их способности расти на автоклавируемом полированном рисе, перфорировать короткие пряди волос *in vitro*, гидролизовать мочевины (уреазный тест).

Для подтверждения микоза и проведения лечения достаточно обнаружения мицелия гриба при микроскопическом исследовании патологического материала. Однако микроскопия не дает возможности определить видовую принадлежность микроорганизма и его чувствительность к антимикотикам. Культуральная диагностика необходима для решения вопроса о проведении противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции при поражении волосистой части головы.

У больных с нарушенной микроциркуляцией в нижних конечностях диагностика ониомикоза нередко затруднена. Поэтому для подтверждения диагноза следует проводить трехкратное микроскопическое и культуральное исследование ногтевых чешуек из очагов поражения.

Дерматоскопия. Дерматоскопия играет вспомогательную роль в выявлении дерматомикоза. Дерматоскопические признаки микозов волосистой части головы следующие: пеньки волос в виде запятой, штопорообразная, зигзагообразная формы волос, стержни волос измененного цвета — с горизонтальными белыми полосами. Забор патологического материала для лабораторного исследования можно проводить под контролем дерматоскопа. При осмотре очагов микроспории на гладкой коже встречаются следующие признаки: эритема без сосудов, белые пятна округлых очертаний, коричневые пятна, окруженные бело-желтым ореолом с потерей пушковых волос, грубые чешуйки, распределенные хаотично. Дерматоскопия (онихоскопия) пораженных ногтей позволяет провести дифференциальную диагностику дистального, подногтевого ониомикоза от травматического онихолизиса.

Молекулярно-генетическая диагностика. Молекулярные методы разработаны для обеспечения более быстрой и точной идентификации грибов. К ним относятся геноспецифическая ПЦР, секвенирование гена рибосомных рибонуклеиновых кислот, гена, кодирующего хитинсинтазу, ПЦР-фингерпринтинг и гибридизация нуклеиновых кислот. Секвенирование областей внутренних транскрибируемых пространств оказалось полезным для филогенетического анализа и идентификации дерматомицетов. Основным препятствием для его применения в повседневной практике является высокая стоимость.

ПЦР и амплификация на основе последовательности нуклеиновых кислот помогают не только в быстрой диагностике, но и в выявлении лекарственной устойчивости. Чувствительность однократного одновременного исследования (микроскопия и ПЦР) составляет 98%. Однократный отрицательный результат и при микроскопии, и ПЦР может быть достаточным для исключения диагноза онихомикоза. Необходимость в повторной микроскопии отпадает. Мультиплексная ПЦР для обнаружения грибов позволяет выявить 21 возбудителя дерматомикоза с обнаружением дезоксирибонуклеиновой кислоты методом электрофореза в агарозном геле.

Масс-спектрометрия с лазерной десорбцией и ионизацией с использованием матрицы основана на выявлении биохимических признаков и продуктов протеолитической деградации нативных белков. Структуры пептидов пораженных образцов идентифицируют путем сравнения с известными спектрами пептидов кожных заболеваний, хранящихся в уже существующей базе данных. Эта процедура позволяет одновременно идентифицировать до 64 штаммов дерматомицетов с получением результатов в течение 24 ч.

Иммунологические методы исследования применяют для выявления специфической перестройки организма в ответ на инвазию грибов. Для обнаружения специфических антител используют реакции агглютинации, иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ с грибными антигенами. Микогенную аллергию выявляют с помощью постановки аллергопроб. Сопоставление результатов серологических и аллергических реакций показано как при диагностике микотической инфекции, так и для прогноза течения заболевания.

Гистологическое исследование. Патоморфологические изменения в очаге поражения обусловлены внедрением дерматомицетов в роговой слой эпидермиса, волосы, ногти и ответной воспалительной реакцией, которая может быть острой, подострой или хронической. С помощью гистологического метода исследования диагноз микоза подтверждается только при обнаружении элементов гриба, которые выявляются при специальной окраске препарата на грибы. Для этого используют периодическую кислотную реакцию, позволяющую выявить полисахариды, имеющиеся в целлюлозе или хитине клеточной стенки гриба (окраска по Шиффу и ее модификации).

Воспалительные изменения в эпидермисе могут быть различными, от незначительного внутри- и внеклеточного отека клеток шиповатого слоя до спонгиоза. При микозе, обусловленном *T. rubrum*, отмечается

выраженный гиперкератоз. Изменения в дерме носят неспецифический характер и соответствуют острому, подострому, хроническому воспалению. Биопсия показана для диагностики гранулемы Майокки, при которой результаты микроскопии кожных чешуек с добавлением КОН часто могут быть отрицательными. Окраска по Шиффу или импрегнация серебром (окраска по Гомори—Грокотту) способна выделить нити мицелия, которые не видны при обычном окрашивании гематоксилин-эозином.