

А.Ю. СЕРГЕЕВ  
Национальная академия  
микологии,  
Москва

УДК 616.05-07

## ЭТИОЛОГИЯ ОНИХОМИКОЗОВ И ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Разнообразие этиологии онихомикоза зачастую приводит к ошибкам и разночтениям в оценке результатов лабораторной диагностики. До сих пор не существует общепринятого подхода к выявлению значимых и незначимых результатов посева. Автор предлагает собственную систему оценки всех вариантов сочетаний микроскопии и культурального исследования. Рассмотрены частота и причины выделения плесневых и дрожжевых грибов при онихомикозе. Показано значение отдельных результатов диагностики для терапии онихомикозов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** онихомикоз, этиология, лабораторная диагностика, идентификация, дерматофиты, плесневые грибы.

*Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 79-85.*

## AETIOLOGY OF ONYCHOMYCOSIS AND PRINCIPLES OF ITS LABORATORY DATA EVALUATION

A.YU. SERGEYEV

*National Academy of Mycology, Moscow*

Poly-aetiology of onychomycosis is often the main reason of mis-interpretation of laboratory findings in its diagnostics. There are no generally accepted criteria for estimation of growth results of fungal culture. We propose our system of criteria for evaluation of every combination of microscopy results and cultural investigation. The frequency and causes of mould and yeast appearance in fungal culture in onychomycosis are analyzed. The significance of different results of microbial diagnostics for onychomycosis therapy is shown.

**KEY WORDS:** onychomycosis, aetiology, laboratory diagnostics, identification, mould fungi.

*Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 2: 79-85.*

Около 50 видов грибов более или менее часто выделяются из пораженных ногтей (табл. 1.). 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 неизвестна.

Известных возбудителей онихомикозов принято делить на три группы: дерматофиты, дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы-недерматофиты. Соответственно этиоло-

гии выделяют три разновидности онихомикоза: *Tinea unguium* (дерматофитный онихомикоз), кандидоз ногтей и недерматофитные плесневые инфекции ногтей. Этиологическому делению в целом соответствуют особенности эпидемиологии, патогенеза, клинической картины и, следовательно, различия в подходах к терапии.

### Современная этиологическая структура онихомикозов

Дерматофиты считаются главными возбудителями

## ЭТИОЛОГИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

Достоверные возбудители	Вероятные Возбудители	Сомнительные возбудители
Дерматофиты: <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> <i>var. interdigitale</i> , другие виды  <i>C. albicans</i>  <i>Scytalidium spp.</i> <i>Onychocola canadensis</i>	<i>Aphanoascus fulvescens</i> <i>Aspergillus</i> : <i>A. candidus</i> <i>A. nidulans</i> <i>A. sydowii</i> <i>A. terreus</i> <i>A. ustus</i> <i>A. versicolor</i> <i>Cladophialophora carrionii</i> <i>Fusarium</i> : <i>F. oxysporum</i> <i>F. solani</i> <i>Gymnascella dankaliensis</i> <i>Lasiodiplodia theobromae</i> <i>Pyrenochaeta unguis-hominis</i> <i>Scopulariopsis 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>

онихомикоза. На их долю приходится от 60% до 90% этиологии онихомикоза. В анализе, проведенном нами в 1994–1996 гг. по материалам микробиологической лаборатории ЦКБ, совокупная встречаемость дерматофитного онихомикоза составила около 87,5% [1]. В проекте “Ахиллес”, где были задействованы лучшие из современных методик выделения возбудителей и крупные референтные лаборатории, встречаемость строго дерматофитной этиологии соответствовала 74% при наличии 5% так называемой “смешанной” этиологии. Доля недерматофитных возбудителей онихомикоза в нашем первом исследовании составила 12,3 % (9,6 % плесневых грибов и 2,7 % *Candida spp.*). В проекте “Ахиллес” доля плесневых грибов в этиологии составила 11%, а дрожжевых – 10%. Анализируя российский сегмент проекта, мы установили, что в нем доля плесневых грибов существенно превышала таковую дрожжевых: 21 и 2% соответственно. Мы связываем это с большим возрастом больных российского сегмента.

#### Дерматофиты как возбудители онихомикоза

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*.

*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% случаев *Tinea unguium* вызвано *T. mentagrophytes*.

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.

По нашим данным, современное соотношение этих возбудителей в России составляет 10:1 (в проекте “Ахиллес” – около 4:1). Это имеет важное эпидемиологическое значение, поскольку именно руброфития кожи и ногтей характеризуется семейной передачей инфекции, отличается продолжительным течением, вовлечением и распространенным поражением многих ногтей и окружающей кожи, устойчивостью к терапии.

Остальные дерматофиты вызывают до 3% *Tinea unguium*, из них чаще встречается *Epidermophyton floccosum* (1–2%).

#### Дрожжевые грибы как возбудители онихомикоза

*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*, до

40% и даже 50–60% всех случаев в европейских исследованиях. При этом в некоторых странах мира кандидоз ногтей и стопы встречается чаще.

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

### Плесневые грибы как возбудители онихомикоза

Плесневые грибы-недерматофиты представлены разными видами из семейств Moniliaceae и Dematiaceae. Большинство из них не считается патогенными, т.е. способными самостоятельно вызывать онихомикозы. Несколько видов плесневых грибов признаны самостоятельными возбудителями. К таковым относятся *Scytalidium dimidiatum* (*Nattrassia 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.

Среди плесневых грибов наиболее важными являются *Aspergillus spp.* (5–11%), в том числе редкие виды аспергилл и впервые описанные нами *A. ustus* [2]. Несколько реже встречается вид *Scopulariopsis brevicaulis*, значительно реже – *Scytalidium spp.* Среди прочих плесневых грибов преобладают разные представители Dematiaceae, а также *Fusarium* и *Acremonium spp.*

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 ведутся споры о том, 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. В пользу первого положения поступают все новые и новые факты [3]. Все же сложные взаимоотношения между дерматофитами

и другими плесневыми и дрожжевыми грибами при смешанных инфекциях также до конца не изучены.

### Возможные результаты идентификации

Выделение из ногтей грибов dbljd, 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 [4]. Предшествующее 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 обнаруживают в отсутствие дерматофитов, *Scytalidium spp.* или *Onychocola canadensis*. Поскольку те же самые грибы недерматофиты являются контаминантами материала или культуры, также трудно различить инфекцию, вто-

ричное заселение ногтей или факт контаминации.

### **Критерии и проблемы оценки результатов**

Для оценки значения недерматофитов, выделяемых из ногтей, предлагались разные критерии. Так, Gotz (цит. по 5) предложил считать возбудителем тот плесневой грибок, который: 1) обнаруживается при микроскопии материала, 2) повторно выделяется из ногтей, 3) патогенность которого подтверждена в эксперименте на животном. Более удобные критерии были предложены English (1976) [6]. Согласно им, выделение плесневых грибов может быть расценено как диагностически значимое, если: 1) эти грибы получены отдельно, а не вместе с дерматофитами, 2) выделены не менее чем в 5 из 20 посевов, 3) если в патологическом материале обнаруживается мицелий этих грибов.

Еще Н.Д. Шеклаков отмечал, что к подобным сложным критериям следует относиться критически [5]. 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 [4]. 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 видимое под 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, но всегда 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 [7]. Если определенный вид гриба, выделенный 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 повторного 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 [3]. Такая способность означает возможность первичной инфекции и свидетельствует в пользу недерматофитной этиологии.

Результаты различных методик исследования могут дополнять друг друга и позволяют поставить правильный диагноз, но иногда противоречат друг другу. В любом случае лаборатория должна дать полноценный ответ, удовлетворяющий потребностям клинициста. Для этого необходима комплексная оценка всех полученных результатов.

### **Различные ответы в микроскопии и культуре**

Результаты прямой микроскопии и культурально-го исследования с идентификацией могут быть следующими сочетания: положительный результат микроскопии с выделением гриба, отрицательный результат микроскопии с выделением гриба, положительный результат микроскопии без выделенного гриба, отрицательный результат микроскопии без выделенного гриба.

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 рост *Fusarium sp.*, и,

наоборот, в препарате цепочки темных артроконидий при росте *Candida sp.* Отрицательный ответ и микроскопии, и культурального исследования не всегда объясняется 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. Мы предложили [8, 9] градацию всех результатов исследования, позволяющую проводить их комплексную оценку.

### Градация сочетаний ответов

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, т.е. роста нет; С1 – выделены патогенные грибы – возбудители онихомикоза; С2 – выделены другие грибы (рис. 1.). От деления С2 на условно-патогенные грибы и контаминанты (С3) мы отказались, поскольку границу между ними трудно установить на современном этапе.

### Клиническое значение лабораторной диагностики

Ответ лаборатории позволяет подтвердить или исключить диагноз онихомикоза 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 комп-

лексной 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, 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 только в случае инфекции, вызванной явными (облигатными) патогенными грибами, неизвестными как контаминанты или комменсалы человека. К таковым относятся 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.

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 таблице 2.

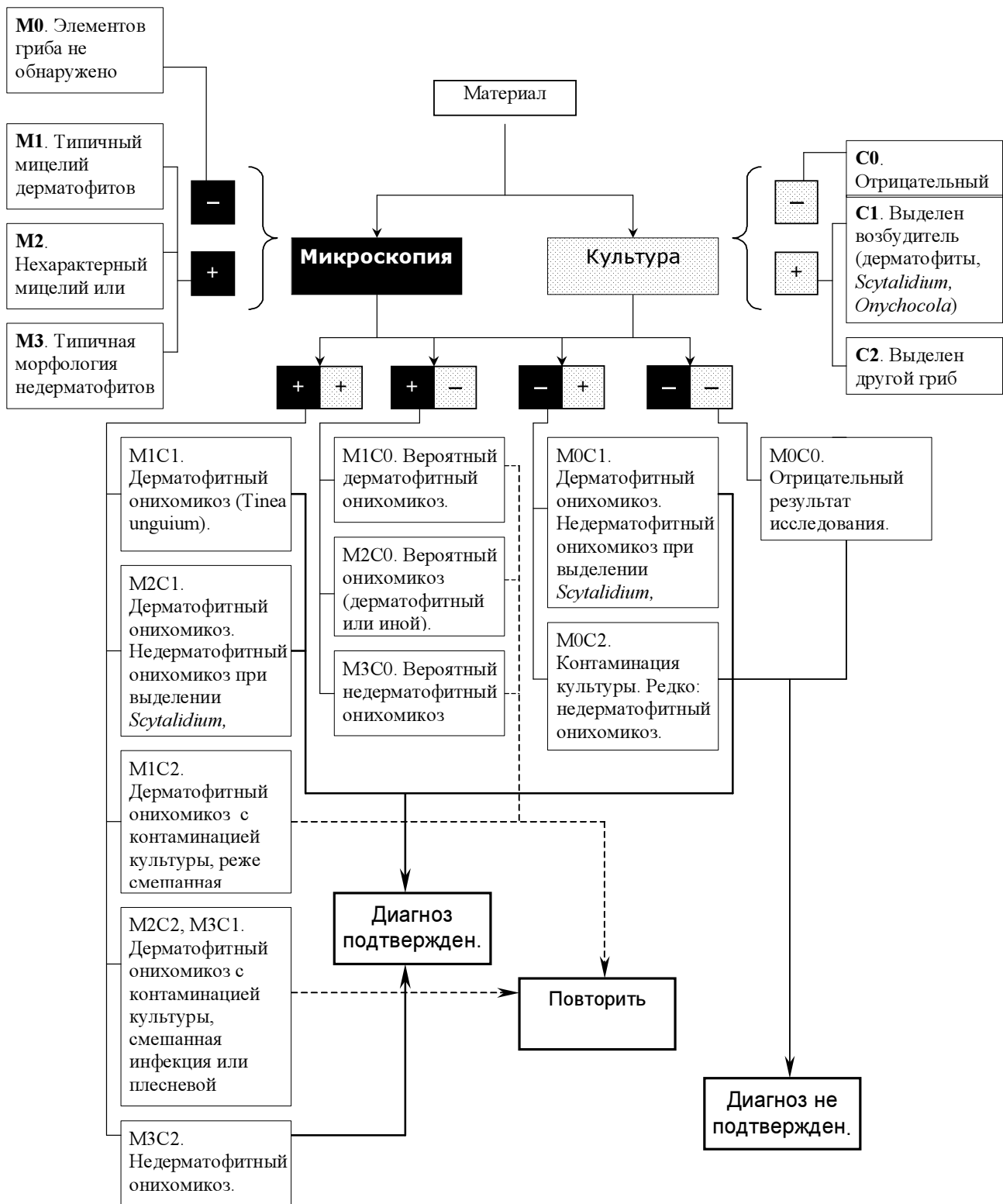
### ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Этиологический подход к лечению онихомикозов. Вестн. Дерматол.

Таблица 2

### Окончательный ответ лаборатории и его значение

Ответ	Основание	Значение
Найден возбудитель дерматофит	М1С1, М2С1, М0С1, М1С0	Системная терапия любым препаратом
Найден возбудитель недерматофит	М3С2, или М2С2 при решении спорных вопросов	Подобрать системный препарат с соответствующим спектром для данного возбудителя
Смешанная инфекция	М1С2, М2С2, М3С1 при решении спорных вопросов	Подобрать системный препарат с соответствующим спектром для всех возбудителей
Диагноз не подтвержден	М0С2, М0С3, М0С0, М2С0, М3С0	Не лечить системными препаратами



**РИС. 1.**  
Структура результатов исследования

- 1998; № 2: 68–71.
2. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е., Зайцева О.Ю. Онихомикоз, вызванный *Aspergillus ustus*. Росс. ж. кож. вен. бол. 1998; №3: 52–4.
  3. Сергеев А.Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 1: 101–10.
  4. Ellis D.H., Watson A.B., Marley J.E., Williams T.G. Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. Br. J. Dermatol. 1997; № 136 (4): 490–3.
  5. Шеклаков Н.Д. Болезни ногтей. М: Медицина; 1974: 62–4.
  6. English M.P. Nails and fungi. Br. J. Dermatol. 1976; № 94 (6): 697–701.
  7. Kane J. Laboratory handbook of dermatophytes: a clinical guide and laboratory handbook of dermatophytes and other filamentous fungi from skin, hair, and nails. Belmont, CA: Star Pub. 1997: 143–205.
  8. Сергеев А.Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов. М. 2000: 59–66.
  9. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. М.: Гэотар–Медицина; 1998.

Ю.В. СЕРГЕЕВ,  
А.Ю. СЕРГЕЕВ  
Институт аллергологии  
и клинической иммунологии,  
Москва

УДК 618.16-002

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

За последние годы в диагностику и лечение вульвовагинального кандидоза были внедрены многие новые методы. Наиболее рациональным подходом к лабораторной диагностике остается микроскопия мазка и посев с подсчетом колоний, иногда требуется видовая идентификация. В лечении вульвовагинального кандидоза остается много проблем. Далеко не все препараты приемлемы при хронических формах инфекции и во время беременности. В статье приводится опыт лечения больных с хроническими формами кандидного вульвовагинита. Изложены принципы использования разных противогрибковых средств при кандидозе. Показаны преимущества современного комбинированного препарата “тержинан”.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вульвовагинальный кандидоз, лабораторная диагностика, местная терапия, “тержинан”

*Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 85-91.*

### MODERN APPROACHES TO VAGINAL CANDIDIASIS DIAGNOSTICS AND TREATMENT

YU.V. SERGEYEV, A.YU. SERGEYEV

*Institute of Allergy and Clinical Immunology, Moscow*

Last years novel methods in diagnostics and treatment of vaginal candidiasis were worked out. The most rational ones are the microscopy of material followed by microbial growth estimation and determination of colonies quantity. Sometimes species identification of fungi is necessary. There are many problems in candidiasis treatment. Some drugs are not available