



Библиотека
врача-специалиста

Дерматовенерология
Эпидемиология
Педиатрия

К.И. Разнатовский, Л.П. Котрехова

МИКОЗЫ КОЖИ И НОГТЕЙ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие	6
Введение	9
Глава 1. Общая характеристика поверхностных микозов кожи и ее придатков	12
1.1. Микобиом кожи человека	15
1.1.1. Микобиом здоровой кожи	16
1.2. Микобиота и кожные заболевания	19
1.2.1. Отрубевидный (разноцветный) лишай	20
1.2.1.1. Терапия отрубевидного лишая	25
1.2.2. Малассезия фолликулит	26
1.2.2.1. Терапия малассезия фолликулита	28
1.2.3. Заболевания кожи, ассоциированные с грибами <i>Malassezia spp.</i>	28
1.2.3.1. Атопический дерматит и <i>Malassezia spp.</i>	29
1.2.3.2. Себорейный дерматит и <i>Malassezia spp.</i>	31
1.2.3.3. Псориаз и <i>Malassezia spp.</i>	35
1.3. Современное состояние и дальнейшие направления в изучении микробиома кожи человека	36
Глава 2. Дерматомикозы	39
2.1. Этиология дерматомикозов	39
2.2. Патогенез дерматомикозов	46
2.3. Эпидемиология дерматомикозов	59
2.4. Клинические формы дерматомикозов	67
2.4.1. Микоз волосистой части головы (<i>Tinea capitis, Tinea tonsurans</i>)	68
2.4.2. Микоз гладкой кожи (<i>Tinea corporis, Tinea circinata</i>)	83
2.4.3. Микоз крупных складок тела (<i>Tinea cruris, Eczematarginatum, Dhoobie itch</i>)	99
2.4.4. Микоз стоп и кистей (<i>Tinea pedis et manuum</i>)	106
2.4.5. Течение микозов на фоне терапии глюкокортикоидами	127
2.4.6. Онихомикоз (<i>Onychomycosis, Tinea unguium, Ringworm of the nails</i>)	128
2.4.6.1. Возбудители онихомикоза	129
2.4.6.2. Клинические проявления онихомикоза	132
2.4.6.3. Дифференциальный диагноз онихомикоза	140
2.5. Методы лабораторной диагностики дерматомикозов	145
2.5.1. Организация работы микологической лаборатории	145
2.5.2. Получение патологического материала для микологического исследования	147

2.5.3. Микроскопическое исследование	149
2.5.4. Культуральное исследование	151
2.5.5. Люминесцентное исследование	153
2.5.6. Гистологическое исследование	154
2.6. Лечение дерматомикозов	155
2.6.1. Общие принципы лечения дерматомикозов	155
2.6.2. Этиотропное лечение	156
2.6.3. Симптоматическая терапия	166
2.6.4. Терапия дерматомикозов разной локализации и степени поражения кожного покрова	170
2.6.4.1. Микозы гладкой кожи (<i>Tinea corporis et cruris</i>)	170
2.6.4.2. Микоз кистей и стоп (<i>Tinea manus et pedis</i>)	171
2.6.4.3. Поражение крупных складок кожи (паховых, под молочными железами, межъягодичной, подмышечных впадин)	172
2.6.4.4. Поражение волосистой части головы, щетинистых волос (бровей, ресниц) (<i>Tinea capitis</i>)	172
2.6.4.5. Онихомикоз	174
2.6.4.6. Рефрактерные микозы кожи и ее придатков	178
2.7. Профилактика дерматомикозов	179
Глава 3. Поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек	185
3.1. Кандидоз полости рта, языка, глотки	189
3.2. Кандидозный вульвовагинит	191
3.3. Кандидоз кожи	197
3.4. Кандидозные онихии, паронихии	198
3.5. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	199
3.5.1. Этиология, патогенез, эпидемиология хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек	200
3.5.2. Клинические проявления хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек	201
3.5.3. Диагностика хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек	202
3.5.4. Лечение хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек	200
Перечень лекарственных препаратов	203
Список литературы	222
Предметный указатель	228

ПОВЕРХНОСТНЫЙ КАНДИДОЗ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Возбудителями поверхностного кандидоза являются дрожжи рода *Candida*, относящиеся к классу *Ascomycetes*. При поверхностном кандидозе поражаются слизистые оболочки полости рта, пищевода, гениталий. При инфицировании кожи чаще в процесс вовлекаются крупные складки, околонуговые валики и ногти кистей, реже гладкая кожа и волосистая часть головы. Описано более 200 видов *Candida spp.*, но только около 30 видов могут вызывать заболевания у людей. *Candida spp.* — одноклеточные дрожжи размером 3–15 мкм, некоторые из видов диморфны и могут образовывать бластоспоры (клетки-почки), псевдо- или истинный мицелий. Некоторые виды, например *C. glabrata*, не формируют ни псевдомицелий, ни мицелий.

Возбудители поверхностного кандидоза распространены повсеместно. Некоторые *Candida spp.* — постоянные обитатели слизистых оболочек человека. Их обнаруживают в полости рта и желудочно-кишечном тракте у 30–60% здоровых людей и на слизистых оболочках гениталий у 20–50% здоровых женщин. Принципиально важно уметь отличать кандидоз от колонизации слизистых оболочек и кожи. Необоснованное назначение противогрибковых препаратов приводит к развитию резистентности у возбудителей кандидоза.

Наиболее частый возбудитель поверхностного кандидоза — *C. albicans*. Реже вызывают кандидоз слизистых оболочек и кожи *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, еще реже — *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и т.д. Следует отметить, что, несмотря на то что *C. albicans* — самый частый возбудитель поверхностного кандидоза слизистых оболочек и кожи, за последние два десятилетия увеличилось количество больных кандидозом, вызванным *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Данный факт важно учитывать в ситуациях, когда кандидоз приобретает хронически-рецидивирующее течение или проводимая терапия флуконазолом оказывается неэффективной. В отличие от *C. albicans*, большинство штаммов которого чувствительны



Рис. 3.1. Псевдомембранозный кандидоз языка и слизистых оболочек ротовой полости и глотки (возбудитель *C. albicans*) у больной вульгарной пузырчаткой, принимающей преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки

к флуконазолу, все штаммы *C. krusei* к нему первично нечувствительны. Большинство изолятов *C. glabrata* обладают дозозависимой чувствительностью к флуконазолу, и для успеха терапии следует увеличивать дозу препарата в 2 раза и более, другие же штаммы *C. glabrata* обладают устойчивостью к нему. К итраконазолу чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae*. Большинство штаммов *C. glabrata*, *C. krusei* демонстрируют пониженную чувствительность к итраконазолу. Обязательно при выборе препарата для терапии следует учитывать то, что в 70% случаев наблюдается перекрестная резистентность к флуконазолу и итраконазолу. Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) и позаконазол активны против большинства возбудителей кандидоза, но их, как и амфотерицин В, в терапии поверхностного кандидоза слизистых оболочек и кожи применяют редко (только при высоком риске развития инвазивного кандидоза) из-за риска развития нежелательных явлений и высокой стоимости терапии.

Особо необходимо отметить, что приобретенная резистентность дрожжей *Candida spp.* развивается редко, но в ситуациях длительного или неоднократного применения противогрибковых препаратов риск ее развития возрастает. Лечение противогрибковыми препаратами системного действия должно быть обоснованным, назначаться и контролироваться только врачом.

Candida spp. — условно-патогенные микроорганизмы. Для развития кандидоза необходимы определенные условия. Факторами риска развития кандидоза являются снижение количества и нарушения функции нейтрофилов и Т-лимфоцитов; заболевания эндокринной системы; онкологические и гематологические заболевания; обширные по площади травмы и глубокие ожоги; хирургические вмешательства; применение лекарственных препаратов (антибиотиков, ГК, иммуносупрессантов); трансплантация внутренних органов; инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека. Высокий риск развития кандидоза наблюдается у недоношенных детей с массой тела ниже 1500 г, у больных, получающих парентеральное питание. Для развития кандидоза

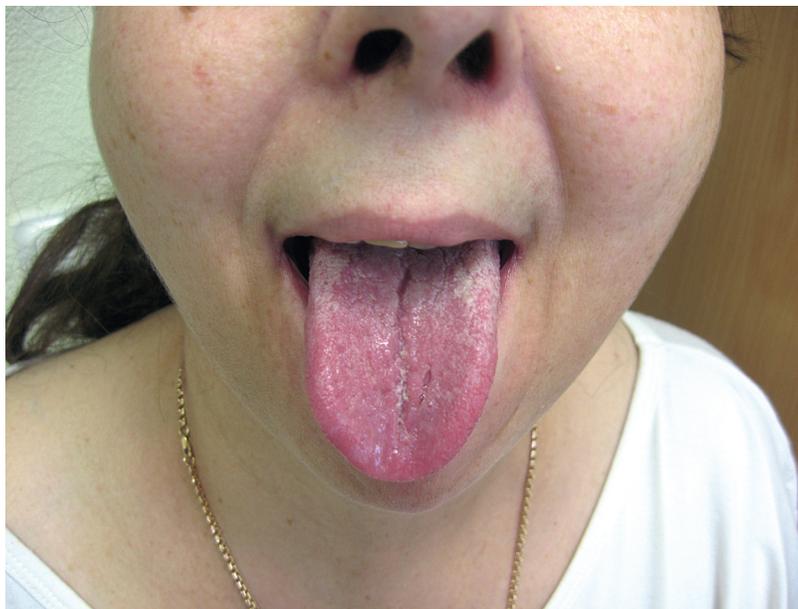


Рис. 3.2. Хронический атрофический кандидозный глоссит у больной вульгарной пузырчаткой, принимающей преднизолон 10 мг через день в течение 2 лет

полости рта и глотки также имеют значение возраст младше 1 года и старше 65 лет, прием ингаляционных или пероральных ГК, зубные протезы, эндотрахеальная интубация. Орофарингеальный кандидоз выявляется у каждого пятого онкологического больного, у трети больных сахарным диабетом и у 90% больных СПИДом. Кандидоз кожи у новорожденных возникает из-за кандидозного вульвовагинита их матерей. У взрослых кандидозному поражению кожи способствуют ожирение, сахарный диабет, высокая температура окружающей среды, ношение тесной одежды из негигроскопических тканей (искусственной кожи, латекса, прорезиненной ткани), а также особенности трудовой деятельности. Кандидозные межпальцевые опрелости, кандидоз ногтей возникают у домохозяек и людей, работающих в пищевой промышленности, имеющих непосредственный контакт с молочными продуктами, тестом, мясом, субпродуктами и т.д. Последние годы участились случаи



Рис. 3.3. Хронический гиперпластический кандидоз языка у больного 56 лет, курящего более 2 пачек сигарет в день с 15-летнего возраста

развития кандидозных паронихий и онихий вследствие некачественного выполнения маникюра и педикюра с использованием шеллака и гелевого покрытия для ногтей.

3.1. КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА, ЯЗЫКА, ГЛОТКИ

К этой клинической форме кандидоза относятся кандидозный глоссит, кандидозный стоматит, кандидозный фарингит. Развитие орофарингеального кандидоза может сопровождаться поражением кожи красной каймы губ с образованием трещин — «заед». Этот процесс еще называют кандидозным хейлитом. *C. albicans* в 95% случаев становится причиной развития острого кандидоза полости рта и глотки. При хроническом рецидивирующем течении заболевания, особенно при СПИДе, онкогематологических заболеваниях либо предыдущем приеме флуконазола или итраконазола, могут выделяться другие виды с вариабельной чувствительностью к флуконазолу.

Мы наблюдали больного с развившимся после тимомэктомии вторичным иммунодефицитом, у которого кандидоз слизистых оболочек полости рта, глотки и пищевода протекал хронически. Слизистые оболочки у него очищались только во время приема противогрибковых препаратов, после отмены которых процесс быстро развивался вновь. В процессе длительного наблюдения за больным более 15 лет выяснилось, что у него сменились сначала штаммы *C. albicans*, затем изменился видовой состав. При этом *C. albicans* продолжал высеиваться с поверхности оболочек полости рта, а из пищевода был выделен *C. glabrata*. Также в течение времени изменилась и чувствительность возбудителей кандидоза к антифунгальным препаратам: сначала все возбудители были чувствительны к флуконазолу, затем у некоторых штаммов возникла дозозависимая чувствительность. В настоящее время возбудители кандидоза у этого больного нечувствительны как к флуконазолу, так и к итраконазолу. Лечение ему проводится в непрерывном режиме приема полиеновых антибиотиков.

Кандидоз полости рта имеет разные клинические проявления. Выделяют псевдомембранозный, атрофический и гиперпластический (гранулематозный) кандидоз слизистых оболочек.

Псевдомембранозный кандидоз развивается остро (синонимы: острый псевдомембранозный кандидоз, молочница) у новорожденных и детей первых лет жизни, у людей пожилого возраста, больных сахарным диабетом, СПИДом, онкогематологическими заболеваниями, а также

при приеме ингаляционных и системных ГК (рис. 3.1). Проявляется в виде белых рыхлых легко снимаемых налетов на эритематозном фоне. При снятии налетов обнажаются гиперемизированные пятна, эрозивные или в тяжелых случаях язвенные умеренно кровоточащие дефекты слизистых оболочек. Субъективно появление высыпаний сопровождается неприятными ощущениями стянутости, жжения, болезненности, металлического вкуса во рту. В тяжелых случаях прогрессирования заболевания возникают потеря вкусовых ощущений, мучительная болезненность и затруднение глотания.

Острый атрофический кандидоз развивается как следствие антибиотиков широкого спектра действия. В процесс вовлекается язык, а также твердое и мягкое нёбо, реже боковые поверхности щек и десны. Язык становится ярко-красным или малиновым, отечным, рисунок сосочков языка сглаживается. Слизистые оболочки полости рта при этой форме кандидоза гиперемизированы, легко травмируются пищей или протезами. Появляется чувство повышенной чувствительности к холодным и горячим напиткам и пище. Может развиваться потеря или извращение вкусовых ощущений, чувство сухости и жжения во рту.

Хронический атрофический кандидоз чаще развивается при ношении съемных и несъемных протезов в ситуациях их плохой «подгонки», несоблюдения правил гигиены и ухода за протезами. Как правило, эта клиническая форма сопровождается незначительными субъективными ощущениями, больные могут не испытывать какого-либо дискомфорта (рис. 3.2). При хроническом атрофическом кандидозе может наблюдаться умеренно выраженные гиперемия и отечность слизистых оболочек десен, нёба, языка. Атрофический кандидоз часто сопровождается кандидозным хейлитом, протекающим с покраснением и шелушением красной каймы губ, образованием трещин с серозными корочками в углах рта. Развитию кандидозного хейлита, «заед» может способствовать глубокий прикус или адентия, при которых образуются складки кожи в углах рта с переходом на подбородок, что приводит к постоянному подтеканию слюны и мацерации кожи.

Хронический гиперпластический кандидоз характеризуется появлением на слизистых оболочках полости рта и языке белых или цвета нормальных слизистых бляшек неправильной формы с узким венчиком гиперемии по краю. При гиперпластическом кандидозе налет с поверхности высыпаний не снимается, в отличие от псевдомембранозного кандидоза. Субъективных ощущений больные почти не испытывают. Развитию такого варианта течения кандидоза способствуют курение и хроническая травма зубными протезами (рис. 3.3).

Дифференциальная диагностика кандидоза полости рта, языка и глотки проводится с афтозным стоматитом, буллезными дерматозами, протекающими с поражением слизистых оболочек (истинными пузырьчатками, буллезным пемфигоидом), многоформной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса—Джонсона, лекарственными индуцированными мукозитами, красным плоским лишаем, болезнью Бехчета, сифилисом, бактериальной и вирусной инфекциями.

Критериями диагностики являются наличие характерных клинических проявлений и обнаружение при микроскопии почкующихся клеток и/или псевдомицелия, а также рост *Candida spp.* на специальных средах.

Лечение должно быть комплексным и сочетать назначение противогрибковых препаратов системного действия и устранение или уменьшение выраженности факторов риска.

Препарат выбора — флуконазол для перорального или внутривенного введения в дозе 100–200 мг в сутки сроком на 2–3 нед до полного разрешения клинических проявлений. При сохранении выраженности факторов риска (иммуносупрессивного состояния, декомпенсации сахарного диабета, длительном и постоянном приеме ГК и т.д.) и хронически рецидивирующем течении необходимо назначить пролонгированную противорецидивную терапию флуконазолом 100–150 мг в неделю или антимикотики для местного применения.

Альтернативная терапия проводится антимикотиками для местного применения: нистатин 500 тыс. ЕД 4 раза в день, натамицин суспензия 2,5% по 1,0 мл 3–4 раза в сутки или клотримазол раствор 1% по 1,0 мл 4 раза в день.

При недостаточной эффективности флуконазола в случае выделения возбудителя с дозозависимой чувствительностью доза флуконазола увеличивается до 200–400 мг в сутки, назначаются препараты группы альтернативных, или итраконазол раствор для приема внутрь 200–400 мг в сутки, или позаконазол 600 мг в сутки.

3.2. КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Острый и хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит различается по патогенезу, характеру течения и терапии. Кандидозный вульвовагинит встречается часто. 75% женщин хотя бы один раз в жизни болели им, у 40–50% развиваются повторные эпизоды, а у 5–9% — хроническое рецидивирующее течение. В Российской Федерации распространенность кандидозного вульвовагинита составляет 3481 на 100 тыс. женщин.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита в большинстве случаев являются дрожжи *C. albicans*: их выявляют в 90–95% случаев острого кандидозного вульвовагинита, в 80–92% — хронического рецидивирующего, в 95% — кандидозного вульвовагинита у беременных. Более 90% возбудителей острого вульвовагинита и более 80% возбудителей хронического рецидивирующего чувствительны к флуконазолу. Резистентность возбудителей кандидоза к флуконазолу выявляется чаще у длительно или неоднократно получавших противогрибковые препараты азолового ряда.

Факторами риска являются сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, СПИД, прием антибиотиков, а также беременность, гинекологические заболевания. Описаны случаи генетической предрасположенности, связанной с дефицитом маннозсвязывающего лектина и ИЛ-4. В подавляющем числе случаев развитие кандидозного вульвовагинита связано с колонизацией своих собственных грибов *Candida spp.* Хотя теоретически возможно заражение женщины от полового партнера, однако достоверно доказанные случаи такого заражения в литературе не описаны. Наиболее подвержены кандидозному вульвовагиниту женщины детородного возраста, дети, беременные. После наступления менопаузы это заболевание встречается редко.

Клинические проявления острого кандидозного вульвовагинита, как правило, возникают неожиданно и быстро прогрессируют. Больные предъявляют жалобы на сильный зуд, жжение в области наружных половых органов, влагиалища, болезненность при мочеиспускании, появление выделений из влагиалища беловатого или желтого цвета. Часто жалобы наиболее выражены за несколько дней до менструации. При осмотре выявляются сильная гиперемия, отек кожи, слизистых оболочек наружных половых органов, слизистой влагиалища. На поверхности очагов поражения появляются рыхлые «творожистые» налеты, которые легко удаляются, под ними могут обнажаться эрозии. Пузырьков или пузырей, как правило, не видно, так как легко вскрываются и сразу превращаются в эрозии. Характерны мацерация эпителия и образование трещин в складках.

Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит характеризуется частыми обострениями (4 раза в год или чаще). Клинические проявления бывают менее выражены, чем при остром процессе, характеризоваться умеренно выраженным зудом или жжением, застойного цвета гиперемией, единичными эрозиями и легкой травматизацией слизистых оболочек. Налеты при этой форме кандидозного вульвовагинита либо незначительные, либо отсутствуют. Часто кандидозная инфекция



Рис. 3.4. Кандидозное интертриго межпальцевых складок кистей у пациентки 43 лет (возбудитель *C. albicans*)



Рис. 3.5. Кандидозное интертриго в складке кожи под животом (возбудитель *C. albicans*)



Рис. 3.6. Кандидозное интертриго (опрелость) под молочными железами (возбудитель *C. albicans*)



Рис. 3.7. Кандидоз гладкой кожи, вызванный *C. guilliermondii*, у женщины 28 лет с дефицитом массы тела (рост — 180 см, масса — 51 кг) (совместное наблюдение с проф. И.Э. Белоусовой)

сочетается с бактериальным вагинозом, трихомониазом и/или другими заболеваниями, преимущественно передающимися половым путем.

Диагностика кандидозного вульвовагинита основана на выявлении большого количества почкующихся дрожжевых клеток и /или псевдомиделия. Выявление единичных дрожжевых клеток при отсутствии клинических проявлений, даже на фоне имеющихся субъективных жалоб, не является клинически значимым. В этой ситуации делают заключение о кандидоносительстве, и лечение не проводят. Дополнительно диагностика может включать посев на специальные среды с целью верификации вида возбудителя и определение чувствительности к антимикотикам, также может быть выполнена рН-метрия содержимого влагалища.

Наибольшей чувствительностью обладает метод микроскопии с 10% раствором едкого калия или использование люминесцентной микроскопии с калькофлюором белым.

Дифференциальную диагностику проводят с буллезными дерматозами, протекающими с поражением слизистых оболочек (истинными пузырчатками, буллезным пемфигоидом), многоформной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса—Джонсона, лекарственными индуцированными мукозитами, красным плоским лишаем, склератрофическим лихеном, болезнью Бехчета, сифилисом, бактериальной



Рис. 3.8. Кандидозные онихии с паронихиями (возбудитель *C. albicans*)



Рис. 3.9. Кандидозные онихия и паронихия (возбудитель *C. glabrata*)

и вирусной инфекциями. Следует различать острый и хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит.

Критерии диагностики острого кандидозного вульвовагинита: характерная клиническая картина, обнаружение при микроскопии большого числа почкующихся дрожжей и/или псевдомицелия.

Критерии диагностики хронического вульвовагинита: характерная клиническая картина, обнаружение при микроскопии большого числа почкующихся дрожжей и/или псевдомицелия, не менее 4 обострений за год.

Лечение. При остром кандидозном вульвовагините могут назначаться как системные, так и интравагинальные антимикотики. Эффективность и безопасность этих методов лечения практически не отличаются. Интравагинальные препараты применяют от 5 до 14 дней, флуконазол — однократно, итраконазол — однократно или в течение 3 дней. Препараты выбора: флуконазол в дозе 150 мг однократно, интравагинальные лекарственные средства (бутоконазол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, эконазол, натамицин, нистатин и т.д.). Альтернативная терапия предусматривает назначение итраконазола по 400 мг в сутки однократно или по 200 мг ежедневно 3 дня.

Беременным можно назначать полиеновые препараты интравагинально на любых сроках беременности (натамицин, леворин, нистатин) на 6–14 дней. Со II триместра беременности можно назначать в качестве альтернативной терапии азольные интравагинальные препараты (кетоконазол, изоконазол, бутконазол, клотримазол, миконазол, омокконазол, эконазол) в течение 5–14 дней.

При хроническом кандидозном вульвовагините первой линией терапии является назначение флуконазола по 150 мг в сутки сроком на 7–14 дней или препараты для местного лечения (бутоконазол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, эконазол, натамицин, нистатин и т.д.) 7–14 дней. Альтернативой может быть назначение итраконазола по 200 мг в сутки на 3 дня. При торпидно протекающем процессе с частыми рецидивами целесообразно назначать профилактическую терапию на 6 мес после купирования обострения. Назначают флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю, или итраконазол по 100 мг через день, или препараты для интравагинального введения ежедневно.

3.3. КАНДИДОЗ КОЖИ

При кандидозе кожи чаще всего поражаются складки кожи: под молочными железами, под животом, пахово-бедренные, межъягодичная, межпальцевые, заушные, а также подмышечные впадины (рис. 3.4–3.6). Такой тип поражения носит название кандидозного интертриго или кандидозной опрелости. Редко в процесс может вовлекаться гладкая кожа (рис. 3.7). Начинается процесс с появления практически невидимых плоских пустул, которые сразу вскрываются и на их месте образуются красного цвета эрозии. В очагах поражения наблюдается мацерация эпидермиса с образованием глубоких трещин. По периферии очагов поражения могут располагаться пустулы (отсевы). Образование очагов сопровождается зудом и жжением.