

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Предисловие ко второму изданию	7
Введение	12
Глава 1. Общая характеристика поверхностных микозов кожи и ее придатков	15
1.1. Микобиом кожи человека.....	18
1.1.1. Микобиом здоровой кожи.....	19
1.2. Микобиота и кожные заболевания	23
1.2.1. Отрубевидный (разноцветный) лишай	25
1.2.1.1. Терапия отрубевидного лишая	30
1.2.2. Малассезия-фолликулит	30
1.2.2.1. Терапия малассезия-фолликулита	33
1.2.3. Заболевания кожи, ассоциированные с грибами <i>Malassezia spp.</i>	33
1.2.3.1. Атопический дерматит и <i>Malassezia spp.</i>	33
1.2.3.2. Себорейный дерматит и <i>Malassezia spp.</i>	36
1.2.3.3. Псориаз и <i>Malassezia spp.</i>	40
1.3. Современное состояние и дальнейшие направления в изучении микробиома кожи человека.....	41
Глава 2. Дерматомикозы	44
2.1. Этиология дерматомикозов	44
2.2. Патогенез дерматомикозов	51
2.3. Эпидемиология дерматомикозов	63
2.4. Клинические формы дерматомикозов	71
2.4.1. Микоз волосистой части головы (<i>Tinea capitis</i> , <i>Tinea tonsurans</i>).....	72
2.4.2. Микоз гладкой кожи (<i>Tinea corporis</i> , <i>Tinea circinata</i>)	86
2.4.3. Микоз крупных складок тела (<i>Tinea cruris</i> , <i>Eczema marginatum</i> , <i>Dhobieitch</i>)	102
2.4.4. Микоз стоп и кистей (<i>Tinea pedis et manuum</i>).....	109
2.4.5. Течение микозов на фоне терапии глюкокортикоидами	129
2.4.6. Онихомикоз (<i>Onychomycosis</i> , <i>Tinea unguium</i> , <i>Ringworm of the nails</i>)	130
2.4.6.1. Возбудители онихомикоза.....	131
2.4.6.2. Клинические проявления онихомикоза	134
2.4.6.3. Дифференциальный диагноз онихомикоза	142
2.5. Методы лабораторной диагностики дерматомикозов.....	147
2.5.1. Организация работы микологической лаборатории	147
2.5.2. Получение патологического материала для микологического исследования	149

2.5.3. Микроскопическое исследование	151
2.5.4. Культуральное исследование	153
2.5.5. Люминесцентное исследование	154
2.5.6. Гистологическое исследование	155
2.6. Лечение дерматомикозов	157
2.6.1. Общие принципы лечения дерматомикозов	157
2.6.2. Этиотропное лечение	158
2.6.3. Симптоматическая терапия	167
2.6.4. Терапия дерматомикозов разной локализации и степени поражения кожного покрова	171
2.6.4.1. Микозы гладкой кожи (<i>Tinea corporis et cruris</i>)	171
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, щетиных волос (бровей, ресниц) (<i>Tinea capitis</i>)	173
2.6.4.5. Онихомикоз	175
2.6.4.6. Рефрактерные микозы кожи и ее придатков	179
2.7. Профилактика дерматомикозов	180
Глава 3. Поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек.	185
3.1. Кандидоз полости рта, языка, глотки	187
3.2. Кандидозный вульвовагинит	191
3.3. Кандидоз кожи	194
3.4. Кандидозные онихии, паронихии	197
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	201
3.5.4. Лечение хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек	202
Глава 4. COVID-19 и поверхностные микозы кожи.	203
Перечень лекарственных препаратов	209
Список литературы	228
Предметный указатель	242

*Памяти наших учителей и коллег
П.Н. Кашкина, В.И. Самцова,
И.М. Разнатовского, А.Н. Родионова,
Н.П. Елинова, Р.А. Аравийского,
О.К. Хмельницкого, Н.Н. Климко,
А.А. Степановой, В.Б. Антонова*

*Ключом ко всякой науке является
вопросительный знак.
Оноре де Бальзак*

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

С момента выхода первого издания нашей книги прошло сравнительно немного времени [1]. Что значат для Вселенной четыре земных года? Мгновение. Но так случилось, что за это мгновение человечество стало участником драматических событий, потрясших весь мир и положивших начало новому этапу развития медицинской науки. Разразившаяся в 2019 г. пандемия COVID-19 унесла жизни миллионов людей. Природа этого заболевания и характер его последствий в виде постковидных осложнений до сих пор остаются непонятными для ученых. Именно пандемия COVID-19 способствовала тому, что Всемирная организация здравоохранения обратила внимание на необходимость развития медицинской микологии. Всемирная организация здравоохранения опубликовала документ WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Документ призывает мировое научное сообщество исследовать возбудителей оппортунистических микозов [2]. Опубликован документ был в конце 2022 г., фактически на исходе пандемии COVID-19. Причиной обращения Всемирной организации здравоохранения к ученым и работникам здравоохранения послужил рост заболеваемости инвазивными микозами, в том числе мукормикозом [3], инвазивным кандидозом, легочным аспергиллезом, вызванными грибами *Mucorales*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и другими микроскопическими грибами [4].

Всемирная организация здравоохранения определила перечень приоритетных грибковых патогенов, который был составлен с учетом степени изученности свойств этих патогенов, важности их влияния на общественное здравоохранение. Это первая попытка систематизации грибов

по степени их опасности для человека, степени изученности, уровню летальности при развитии вызванных ими микозов, а также наличию стратегий диагностики, терапии и противогрибковых препаратов, эффективных по отношению к этим возбудителям. Так как большинство из этих возбудителей являются условно-патогенными или сапрофитами и вызывают оппортунистические инфекции, в первую очередь при иммунодефицитных состояниях, становится понятным, почему до пандемии COVID-19 сведений о них было мало, а у врачей было недостаточно опыта терапии вызванных ими микозов. В условиях массовой заболеваемости, тяжелого течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, назначения большого количества антимикробных препаратов и препаратов с иммуносупрессивным действием (глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов внутриклеточных сигналов) заболеваемость инвазивными микозами резко возросла.

Всемирной организацией здравоохранения были определены три основных направления действий для решения поставленных задач: 1) укрепление лабораторного потенциала и эпиднадзора; 2) вложение устойчивых инвестиций в исследования, разработку и инновации и 3) меры общественного здравоохранения. Возбудители инвазивных микозов были разделены на три категории: критический, высокий и средний приоритет. К группе критического приоритета были отнесены *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*; к группе высокого приоритета — *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Histoplasma spp.*, *Fusarium spp.*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*; к группе среднего — *Scedosporium spp.*, *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides spp.*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffei*, *Pneumocystis jirovecii* и *Paracoccidioides spp.* [2]. Таким образом было положено начало новому этапу развития медицинской микологии.

Согласно Малой медицинской энциклопедии, медицинская микология — это «отрасль микологии и медицины, изучающая паразитические грибки, патогенные для человека, а также микозы человека и разрабатывающая методы их диагностики, профилактики и лечения» [5]. Медицинская микология — относительно молодая дисциплина, немало для ее развития сделали отечественные ученые Н.В. Сорокин, О.Н. Подвысоцкая, А.Н. Аравийский, А.М. Ариевич, З.Г. Степанищева, Н.Д. Шеклаков, О.К. Хмельницкий, Н.П. Елинов и многие другие. Они заложили фундамент российской медицинской микологии. П.Н. Кашкин основал в Ленинграде первый и единственный в мире научно-исследовательский институт медицинской микологии, который в настоящее время носит его имя. Можно только удивляться, как в то время П.Н. Кашкину

удалось распознать опасность микроскопических грибов — возбудителей серьезных грибковых заболеваний у человека (микозов). Те вопросы и задачи, которые поставила Всемирная организация здравоохранения перед учеными в настоящее время, задолго до этого начали решать советские, а затем продолжили российские ученые в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. В настоящее время институт является подразделением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Возглавляет и координирует работу всех научно-исследовательских, медицинских и учебных структур, располагающихся на его базе, ведущий ученый РФ, микробиолог, миколог, профессор, доктор биологических наук Н.В. Васильева. В настоящее время институт стал микологическим референс-центром Минздрава России, его основные цели: 1) мониторинг резистентности возбудителей микозов к противогрибковым лекарственным средствам; 2) мониторинг грибковых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (в части микозов). Создание референс-центра было продиктовано объективными причинами. Внедрение новых технологий, методов терапии и лекарственных препаратов для лечения ранее смертельных, а теперь контролируемых и излечимых заболеваний, пандемий СПИДа и COVID-19, изменение климата в разных регионах земного шара, экологические бедствия, техногенные катастрофы, локальные войны, массовая миграция населения и многое другое привели к росту заболеваемости как инвазивными, так и поверхностными микозами. Несмотря на определенные успехи медицинской микологии в изучении особенностей возбудителей микозов, разработке методов диагностики и терапии грибковых заболеваний, остается больше вопросов, чем ответов. Это обусловлено биологическими свойствами самих грибов, которые, к сожалению, до сих пор остаются малоизученными. Способность грибов выживать, размножаться и получать необходимые вещества из внешней среды для обеспечения своей жизнедеятельности даже при неблагоприятных условиях превосходит другие микроорганизмы. Однако если в исследованиях свойств бактерий микробиология шагнула далеко вперед, то микроскопические грибы, их свойства, механизмы патогенности, вирулентности, устойчивости к противогрибковым препаратам остаются до сих пор *terra incognita*.

Вместе с тем есть и определенные достижения в медицинской микологии. Благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследований за последние десятилетия удалось выявить, идентифицировать, описать новых возбудителей грибковых заболеваний человека и животных. Например, сегодня уже известно, что, помимо трех родов дерматофитов *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* — основных воз-

будителей дерматомикозов у человека, существуют еще роды *Arthroderma*, *Stenomyces*, *Guarromyces*, *Lophophyton*, *Nannizzia* и *Paraphyton*, представители которых — это геофильные грибы, и поражение кожи у людей они вызывают редко [6].

Современная систематика грибов не может опираться, как ранее, только на их морфологические и физиологические свойства, так как на сегодняшний день известно, что это переменные признаки, о чем свидетельствуют такие их свойства, как полиморфизм и плеоморфизм. В основу современной классификации дерматофитов положены филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей, результаты секвенирования ДНК региона внутреннего транскрибируемого спейсера, а также принцип «один гриб — одно название». Номенклатура дерматофитов была пересмотрена в 2017 г. на основании результатов расширенных многоэтапных исследований с изучением морфологии, множественных генетических маркеров, физиологии грибов, их экологической ниши и форм размножения. Использование нескольких генетических маркеров позволило выделить зоофильные и антропофильные штаммы *T. interdigitale*. Также была уточнена таксономия на уровне родов. В 2017 г. дерматофиты разделены на семь отдельных родов и по меньшей мере на 56 старых и новых видов [7].

Безусловно, все молекулярно-генетические методы диагностики гораздо более чувствительны и специфичны, чем классические микробиологические исследования, такие как микроскопия и посевы на питательные среды [8]. Однако, несмотря на эти преимущества, они все еще не внедряются в рутинную врачебную практику. Их доступность ограничена из-за недостаточной оснащенности лабораторий, стоимости анализа, а зачастую и из-за трудности интерпретации полученного результата. В основном молекулярные методы применяются в научных исследованиях. Учитывая возрастающую заболеваемость микозами — как инвазивными, так и поверхностными, а также появление резистентности у дерматофитов (дерматомицетов) к наиболее часто применяемому для терапии тербинафину, обойтись без современных методов диагностики микозов невозможно. Именно с помощью молекулярных методов диагностики удалось выявить некоторые механизмы развития резистентности у дерматофитов (возбудителей большинства поверхностных микозов). Было установлено, что она связана с точечной мутацией в гене сквален-эпоксидазы [9]. Точечные мутации F397L и L393F обнаружены у устойчивых к тербинафину штаммов *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* [10]. В связи с активным туризмом, интенсивной миграцией населения, участвовавшими войнами в разных регионах нашей планеты все более актуальным становится появление *T. indotineae* — дерматофита, резистентного к алли-

ламинам (более всего к топическому и системного действия тербинафину). Первоначально появившийся на Индийском полуострове, он начал распространяться по странам Азии и Европы. Вариантом преодоления резистентности к тербинафину может быть более широкое применение антимикотиков, производных азолов системного (итраконазола) и местного действия (сертаконазола, кетоконазола и т.д.) [11]. На сегодняшний день достоверных сведений о появлении *T. indotineae* на территории РФ нет, однако, зная интерес наших сограждан к Индии, завоз этой инфекции в недалеком будущем весьма вероятен. Учитывая актуальность этой проблемы, мы добавили новые научные данные по вопросам резистентности у дерматофитов и *T. indotineae* в соответствующие разделы этого издания. Также нами была добавлена глава «COVID-19 и поверхностные микозы кожи».

Поверхностные микозы, безусловно, не являются смертельными заболеваниями, но они чрезвычайно широко распространены, относительно высококонтагиозны, некоторые из них могут привести к серьезным осложнениям у больных сахарным диабетом, трофическими язвами. Поверхностные микозы значительно снижают качество жизни больных. Мы видим, что меняется характер течения микозов и их клинические проявления: от медленного прогрессирования с единичными локализованными очагами до галопирующего распространения при иммунодефицитных состояниях и/или приеме иммуносупрессивных препаратов. Поэтому дальнейшее изучение природы грибковых заболеваний кожи и ее придатков, знание методов диагностики и лечения будут оставаться всегда актуальными. Часто для описания поверхностных микозов кожи и ее придатков используют термин «дерматомикозы» [1, 12]. Руководство для врачей П.Н. Кашкина «Дерматомикозы (человека и животных)», изданное более 40 лет назад, было трижды им переработано и переиздано. Оно было актуально и прогрессивно для своего времени и до сегодняшнего дня продолжает оставаться бестселлером [13]. П.Н. Кашкин трактовал термин «дерматомикозы» как грибковые заболевания кожи, вызванные дерматофитами — грибами, использующими для обеспечения своей жизнедеятельности белок кератин, составляющий основу рогового слоя эпидермиса, ногтей и волос. Сейчас этот термин используется более широко, как любое грибковое поражение кожи и ее структур, независимо от природы возбудителя.

Чтобы избежать путаницы и недопонимания, мы использовали для описания поверхностных грибковых инфекций кожи термин «микозы», так как в настоящее издание вошло описание поверхностных микозов кожи, вызываемых не только дерматофитами (дерматомицетами), но и другими микроскопическими грибами. В процессе подготовки руко-

водства перед нами стояла сложная задача: не умаляя значимости предшествующих достижений медицинской микологии, показать произошедшие изменения, объяснить современные термины, положения и направления этой дисциплины. Надеемся, что полученные знания позволят специалистам добиваться наилучших результатов в диагностике и лечении поверхностных микозов кожи.

Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры дерматовенерологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Л.П. Котрехова

ВВЕДЕНИЕ

Со времени первого издания руководства для врачей «Дерматомикозы» Павлом Николаевичем Кашкиным прошло более 40 лет. В его руководстве были представлены современные для того времени систематизированные сведения о морфологии и биологии дерматофитов, а также о патогенезе, эпидемиологии и клинических проявлениях вызываемых ими дерматомикозов. Во второй половине XX в. на всей территории Советского Союза благодаря своевременному проведению активных противоэпидемических и профилактических мероприятий, разработанных П.Н. Кашкиным, были ликвидированы или взяты под жесткий контроль источники наиболее контагиозных дерматомикозов. Разработанные автором принципы и методы диагностики и лечения позволили снизить заболеваемость такими эпидемиологически значимыми дерматомикозами, как трихофития и микроспория, и полностью ликвидировать фавус.

К сожалению, в мире постоянно развивающихся высоких технологий и невиданных ранее миграционных процессов произошла значительная метаморфоза не только с человечеством, но и с микроскопическими обитателями (микробиотой) нашей планеты, в том числе и в царстве грибов — микромицетами.

К концу XX в. лидирующее положение среди возбудителей поверхностных микозов кожи занял антропофильный дерматофит *Trichophyton rubrum* (красный трихофитон), вызывающий поражение кожи и ногтевых пластинок (онихомикоз, рубромикоз). Следует отметить, что описанию рубромикоза П.Н. Кашкин в своем руководстве уделил всего 1/2 страницы. Тогда этот гриб не был распространен на территории Евразии, и дерматомикоз, вызываемый им, его эпидемиологические и клинические особенности не представляли интереса для практикующих врачей. В то время среди антропофильных грибов, вызывающих поверхностные микозы кожи и ее придатков, преобладали *T. violaceum* и *Epidermophyton floccosum*. За последние два десятилетия эти возбудители все реже обнаруживались у больных микозами кожи и ее придатков. Произошли изменения и в соотношении клинических форм поверхностных микозов кожи и ее придатков.

Самыми распространенными поверхностными заболеваниями в настоящее время являются микоз и онихомикоз стоп, обусловленные *T. rubrum*. Особо значимые во времена издания руководства П.Н. Кашкина дерматомикозы — хроническая черноточечная трихофития волосистой части головы, эпидермофития стоп, паховая эпидермофития — в настоящее время встречаются чрезвычайно редко и в основном только в отдельных регионах России либо у очень пожилых людей, либо в воинских коллективах.

Статистический анализ заболеваемости дерматомикозами за последнее десятилетие показал, что количество больных во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, ежегодно увеличивается. Их распространенность в общей популяции, по различным данным, приближается к 15%, а среди некоторых групп населения превышает 50%. Несмотря на существование многочисленных современных наружных и системных фармакологических методов терапии, их эффективность недостаточно высокая, поэтому проблема терапии поверхностных микозов кожи и ее придатков по-прежнему остается актуальной.

Уровень распространенности дерматомикозов мог бы свидетельствовать в пользу их пандемии, однако против этого говорит факт сохранения относительной устойчивости к огромному числу грибов большей части человечества. Это хрупкое равновесие может быть нарушено объективными процессами, происходящими как с людьми, так и с окружающей их средой. Последние десятилетия XX в. и начало XXI в. характеризуются неуклонным ростом стрессогенности жизни, что не проходит для человека бесследно. В связи с этим на первый план выходят не классические органические заболевания, а функциональные расстройства различных органов и систем. Отрицательные психоэмоциональные импульсы через подкорковые структуры дестабилизируют функциональное состояние вегетативной, центральной, сосудистой, гормональной и иммунной систем и вызывают различные психосоматические заболевания, имеющие теперь в науке конкретное название «вегетозы».

На сегодняшний день этому вопросу посвящено уже достаточное количество работ и в России, и за рубежом, имеются многочисленные исследования органов и систем у больных с грибковыми заболеваниями. Эти исследования показали, что у больных дерматомикозами отмечаются дестабилизация вегетативной и центральной нервной систем, снижение иммунитета, гормонального фона и сосудистого тонуса. У большинства больных имеются фокальные инфекции и различная сопутствующая соматическая патология.

В обилии современных антимикотических препаратов бывает трудно разобраться не только врачу общей практики, но и врачам-дерматовенерологам. Назначение даже самых современных и эффективных противогрибковых препаратов не позволяет достичь полного выздоровления у всех больных из-за индивидуальных особенностей состояния организма. Прежде всего врач при работе с больными дерматомикозами должен помнить старое правило медицины: лечить надо не болезнь, а больного. Перед назначением противогрибковых средств необходимо тщательно обследовать больного для постановки окончательного диагноза и выявления болезней, которые могут создавать условия для развития грибов (очаго-

вые инфекции ЛОР-органов и зубов, заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, почек и мочевыводящих путей, эндокринной системы, метаболический синдром и т.д.).

В плане дифференциальной диагностики каждый дерматовенеролог и любой врач, занимающийся диагностикой и лечением микозов, должны знать, что существует множество кожных и терапевтических заболеваний, сопровождающихся поражением гладкой кожи, волосистой части головы и ногтевых пластинок и напоминающих различные клинические формы дерматомикозов. Диагноз дерматомикоза должен быть доказан в обязательном порядке одним из методов лабораторной диагностики. Патологический материал из очагов поражения должен быть исследован всеми доступными методами. В первую очередь должны быть проведены микроскопическое и культуральные исследования, а в особо сложных случаях могут быть применены гистологическое и/или молекулярно-генетические исследования. Время «выстрелов из пушек по воробьям» уже прошло, и выбор противогрибкового препарата для каждого больного прежде всего зависит от клинической формы дерматомикоза, его распространенности, состояния больного и наличия сопутствующих заболеваний, результатов лабораторных исследований. При наличии результатов посева на грибки из очагов поражения и определения чувствительности грибка к конкретному препарату выбор препарата должен быть произведен с учетом этих данных. Лечение обязательно должно быть комплексным, безопасным, непрерывным и продолжительным и проводиться параллельно с антистрессовой, сосудорегулирующей, гормоностабилизирующей терапией.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
К.И. Разнатовский

Глава 3

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, околоногтевые 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* (*N. glabrata*), не формируют ни псевдомицелий, ни мицелий [1, 16]. Два вида *Candida* недавно получили новые названия. *C. krusei* теперь называется *Pichia kudriavzevii* (*P. kudriavzevii*). Это возбудитель нозокомиальных инфекций, от природы нечувствительный к флуконазолу. Интересно, что этот гриб используется в производстве шоколада. Второй возбудитель *C. glabrata*. Его новое название — *Nakaseomyces glabratus* (*N. glabrata*). 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 [1, 16, 105].

Наиболее частый возбудитель поверхностного кандидоза — *C. albicans*. Реже вызывают кандидоз слизистых оболочек и кожи *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *N. glabrata*, *P. kudriavzevii*, 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*, *N. glabrata*, *P. kudriavzevii*. 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 к флуконазолу, все штаммы *P. kudriavzevii* к нему первично нечувствительны. Большинство изолятов *N. glabrata* обладают дозозависимой чувствительностью к флуконазолу, и для успеха терапии следует увеличивать дозу препарата в 2 раза и более, другие же штаммы *N. glabrata* обладают устойчивостью к нему. К итраконазолу чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae* [1, 16, 160, 161]. Большинство штаммов *N. glabrata*, *P. kudriavzevii* 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 [1, 16, 54, 160, 161].

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 [1, 12, 16, 54].

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); транспланта-

ция внутренних органов; инфекции, вызванные ВИЧ. Высокий риск развития кандидоза наблюдается у недоношенных детей с массой тела ниже 1500 г, у больных, получающих парентеральное питание. Для развития кандидоза 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 развития кандидозных паронихий и онихий вследствие некачественного выполнения маникюра и педикюра с использованием шеллака и гелевого покрытия для ногтей [1, 12, 16, 54, 133].

3.1. КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА, ЯЗЫКА, ГЛОТКИ

К этой клинической форме кандидоза относятся кандидозный глосит, 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 [1, 12, 16].

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 высеваться с поверхности оболочек полости рта, а из пищевода был выделен *N. 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 [1, 12, 16].

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 могут наблюдаться умеренно выраженные гиперемия и отечность слизистых оболочек десен, нёба, языка. Атрофический кандидоз часто сопровождается кандидозным

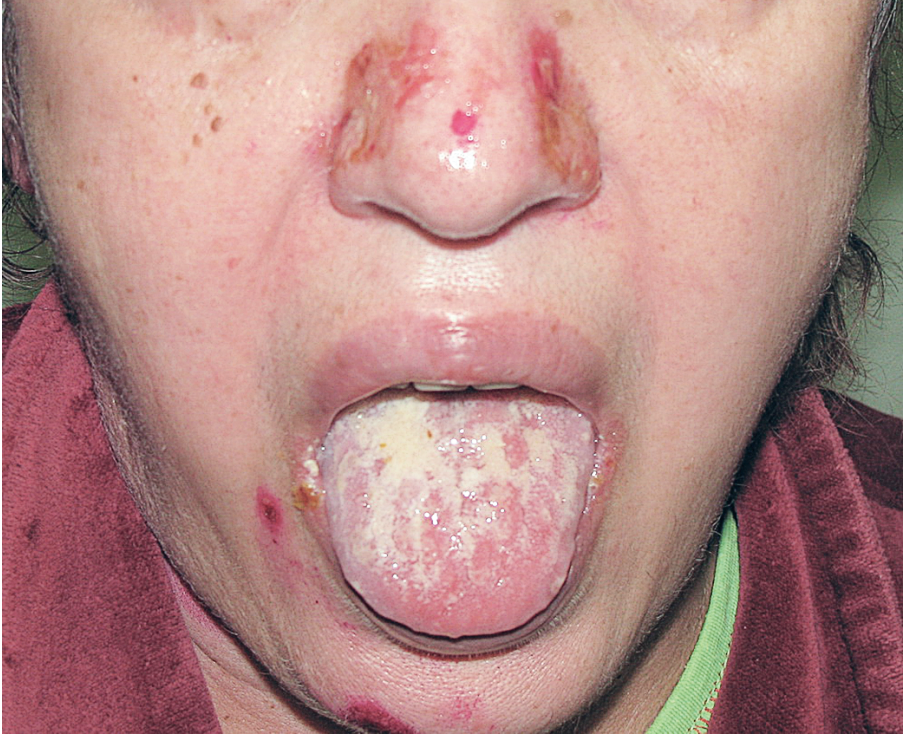


Рис. 3.1. Псевдомембранный кандидоз языка и слизистых оболочек ротовой полости и глотки (возбудитель *C. albicans*) у больной вульгарной пузырчаткой, принимающей преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки

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).

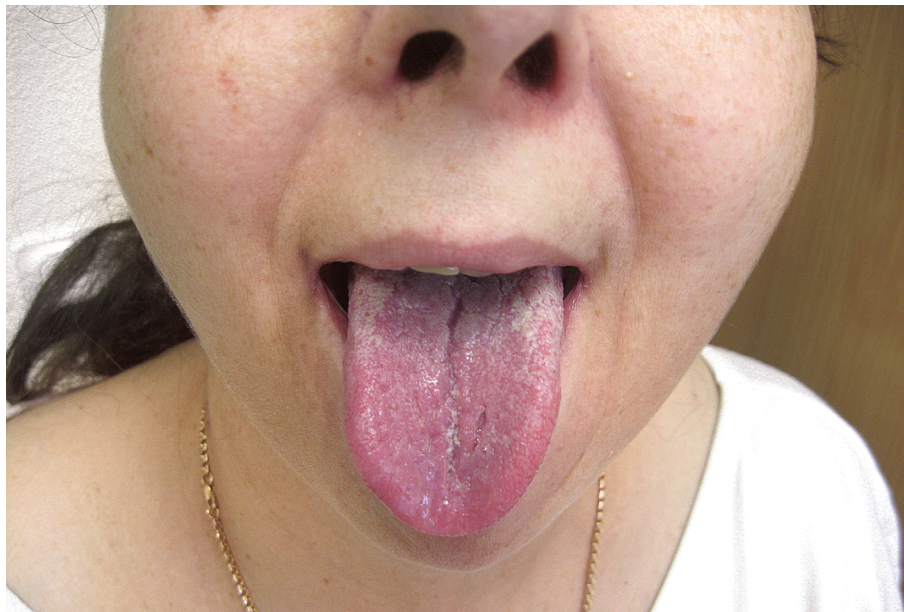


Рис. 3.2. Хронический атрофический кандидозный глоссит у больной вульгарной пузырчаткой, принимающей преднизолон 10 мг через день в течение 2 лет



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

Дифференциальная диагностика кандидоза полости рта, языка и глотки проводится с афтозным стоматитом, буллезными дерматозами, протекающими с поражением слизистых оболочек (истинными пузырчатками, 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. единиц действия (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 [1, 16, 163].

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 [16, 165, 166].

Факторами риска являются сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, СПИД, прием антибиотиков, а также беременность, гинекологические заболевания. Описаны случаи генетической предрасположенности, связанной с дефицитом маннозосвязывающего лектина и IL-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 [16, 162].

Клинические проявления острого кандидозного вульвовагинита, как правило, возникают неожиданно и быстро прогрессируют. Больные предъявляют жалобы на сильный зуд, жжение в области наружных половых органов, влагалища, болезненность при мочеиспускании, появление выделений из влагалища 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 влагалища. 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 они 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 сочетается с бактериальным вагинозом, трихомониазом и/или

другими заболеваниями, преимущественно предающимися половым путем.

Диагностика кандидозного вульвовагинита основана на выявлении большого количества почкующихся дрожжевых клеток и/или псевдомицелия. 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 [17]. 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 [16].

Наибольшей чувствительностью обладает метод микроскопии с 10% раствором едкого калия или использование люминесцентной микроскопии с калькофлюором белым [17].

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 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 четырех 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, итраконазол, бутоконазол, клотримазол, миконазол, омаконазол, 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, итраконазол, 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 [1, 16].

Самый частый возбудитель — *C. albicans*, другие виды встречаются значительно реже. Диагностика основана на обнаружении грибов *Candida spp.*; критериями диагностики, как и при кандидозе слизистых оболочек, является наличие характерной клинической картины, почкующихся дрожжевых клеток, мицелия или псевдомицелия и/или выделение грибов *Candida spp.* при посеве (при отсутствии дерматомицетов). Лечение при ограниченном процессе и единичных очагах может быть местным. Предпочтение отдается азоловым препаратам [сертаконазол (Офломикол*), миконазол, оксиконазол, кетоконазол, клотримазол, эконазол и т.д.]. В случаях остро выраженной воспалительной реакции, присоединения бактериальной инфекции в терапии кандидозного интертриго могут применяться комбинированные препараты (бетаметазон +