

Рецидивы, реинфекции и эффективность лечения онихомикозов в 2013 г

А.Ю. Сергеев, Е.В. Мокина, Н.В. Савченко, В.Ю. Сергеев, Г.Н. Бурцева

Национальная академия микологии, Москва

Recurrence, reinfection and long-term efficacy of antifungals in onychomycosis by 2013

A.Y. Sergeev, E.V. Mokina, N.V. Savchenko, V.Yu. Sergeev, G.N. Burtseva

All-Russian National Academy, Moscow, Russia

Аннотация

Совершенствование наружной и системной терапии онихомикозов сталкивается с проблемами оценки эффективности лечения в отдаленные сроки, рецидивов и реинфекций после окончания терапии. Это может приводить к разночтениям в сравнении современных схем лечения онихомикозов, существенному разбросу данных по эффективности через несколько лет наблюдения (20-60%). Проведен мета-анализ результатов международных исследований, оценивающих отдаленные результаты терапии, причины неэффективного лечения и возможные способы их устранения. Представлены данные собственного 4-летнего исследования отдаленной эффективности лечения онихомикозов, новые сведения о сравнительной эффективности препаратов аллиламинов (включая 1% нафтифин), азолов и других групп, показаны преимущества аллиламиновых соединений в наружной и системной терапии онихомикозов. Даны рекомендации по клинико-микологическому контролю излеченности при онихомикозе, личной и общественной профилактике реинфицирования.

Ключевые слова

Онихомикоз, рецидив, реинфекция, антимикотики, диагностика, лечение, профилактика, мета-анализ, клинические испытания

Внедрение в клиническую практику 3 поколения антимикотиков местного и системного действия [1, 2], используемых в терапии онихомикозов современными врачами-дерматологами, в России было в целом завершено в последние годы XX-в. К концу 2000-х гг. врачи успели ознакомиться с данными мета-анализов, обоб-

Summary

The practice and future developments in topical and systemic treatments for onychomycosis often meet with problems of evaluating end-point clinical and mycological cure, establishing long-term efficacy, the rates of recurrence and reinfection. This may add to the discrepancy between the data of modern clinical trials resulting in significant variation of efficacy data (20 to 60 per cent). The meta-analyses of major international trials in long-term efficacy offer some clues to the causes of treatment failure and possible efficient solutions. We have conducted a 4-year study on long-term efficacy of modern regimens of antifungal treatment in onychomycosis. Reinforced with new data on comparative efficacy of topical antifungals, such as allylamines including 1% naftifine, various imidazole formulations and other compounds, we may be confident now with possibility of effective treatment and prevention of the reinfection in onychomycosis. The Russian developments of the recent years include new technologies and recommendations on evaluation of clinical and mycological cure rates, individual and communal prevention guidelines.

Keywords

Onychomycosis, relapse, reinfection, antifungals, diagnosis, treatment, prevention, meta-analysis, clinical trials

щивших накопленный опыт применения этих препаратов в нашей стране и за рубежом [3, 4, 5]. Эти данные еще раз показали, что эффективность лечения онихомикоза определяется, прежде всего, клиническими особенностями и тяжестью самого заболевания, что объясняет и первоначальные расхождения в оценке новых препара-

тов, и разные трактовки причин рецидивов заболевания после завершения лечения [6, 7].

После 2013 г. подходы к лечению онихомикозов, оставшиеся неизменными более 10 лет, могут измениться. Ожидаются пополнения в арсенале антимикотиков, новые лекарственные формы, молекулы и классы препаратов [8, 9], в терапию онихомикозов внедряются лазеры [10]. Многие наружные антимикотики в формах, предназначенных для нанесения на ногти, в России зарегистрированы уже как средства безрецептурного отпуска и применяются массово широкими слоями населения [11]. Эти перспективы вновь ставят на повестку дня проблемы, около десяти лет назад казавшиеся нам почти разрешенными. Что является критерием эффективности лечения онихомикоза? Когда можно считать излечение состоявшимся? Почему после успешно проведенного лечения признаки заболевания возобновляются? Как распознавать и предотвращать рецидивы и реинфекции? Чтобы ответить на эти вопросы, нам надо еще раз непредвзято взглянуть на современные особенности онихомикоза и доказательный опыт использования его терапии.

Критерии и оценки эффективности лечения онихомикоза

Не имея общепризнанных критериев излеченности, то есть клинической и микологической эффективности на конечном этапе оценки, зарубежные исследователи зачастую расходятся в оценке эффективности при сравнении системных и местных антимикотиков. В 2001 г. мы опубликовали сводный анализ эффективности системной терапии онихомикозов по данным 21 зарубежного исследования, начиная с 1992 г. Согласно ему, средние показатели клинического излечения для итраконазола и тербинафина составляли 60,3–74,8%, микологического – 69,8–70,6% в пользу того или иного препарата [7]. В мета-анализе Gupta и соавт. (2004) показатели микологического излечения для более поздних рандомизированных контролируемых исследований с тербинафином и итраконазолом составили 63–76% [12]. Единственный мета-анализ Crawford и Hollis (2007), посвященный наружной терапии при онихомикозе, включающей противогрибковые растворы и лаки для ногтей, содержит однозначные утверждения только в отношении аллиламинов (нафтифин) как превосходящих по эффективности плацебо и имидазолы [4].

Зарубежные согласительные документы по наружной терапии онихомикоза рассматрива-

ют разные формы антимикотиков для наружного применения, однако, не имея данных сравнительных исследований и мета-анализов, вынуждены рекомендовать их с определенными оговорками, ссылаясь на отдельные исследования. Примечательно, что рекомендуя те или иные средства лечения онихомикоза и давая оценки их эффективности, ни одно из европейских руководств не определяет критериев этой эффективности [13, 14, 15].

Вопросы оценки эффективности и валидности критериев клинико-микологической излеченности при онихомикозе поднимались неоднократно [16]. До настоящего времени в клинической оценке используются такие критерии, как «общая оценка исследователя», полное отсутствие типичных проявлений, сохраняющаяся площадь поражения – зачастую с порогом 10%, субъективные заметки об «улучшении» или «дни, в которые ноготь свободен от болезни» [17, 18]. В качестве критериев микологического излечения как правило, предлагаются отрицательные результаты микроскопии и посева из целевого ногтя в конечной точке наблюдения. Однако установлено, что низкая чувствительность однократной КОН-микроскопии и еще более низкая высеваемость дерматофитов из ногтей даже вне действия антимикотиков неспособны обеспечить контроль микологической эффективности лечения [19, 20]. Сохраняется озабоченность авторов несовершенством клинико-микологических критериев излеченности и дизайном клинических исследований [21, 22, 23].

Мы по-прежнему убеждены в том, что не располагая ни надежными клиническими критериями излеченности, ни точными методами микологической диагностики, и при этом рассматривая онихомикоз в целом, без учета вариативности его исходных клинических характеристик, нельзя давать усредненные и сравнительные оценки эффективности ни для одного из существующих или перспективных препаратов и методов терапии [6]. Понимая это, некоторые авторы задают вопрос об осуществимости идеи излечения онихомикоза вообще [24, 25].

Отдаленная эффективность терапии онихомикозов

Молекулы большинства действующих в настоящее время антимикотиков – аллиламинов (тербинафин, нафтифин) и триазолов (итраконазол, флуконазол) – зарубежные фармацевты успели синтезировать до середины 1980-х гг., а крупные международные исследования при

онихомикозе, направленные на изучение и сравнение разных схем, прежде всего, системной противогрибковой терапии, были завершены к началу 2000-х гг. Их продолжением стали исследования отдаленных результатов лечения – частоты онихомикоза в популяции пролеченных в рамках исследования пациентов через 12 и более месяцев от начала терапии. Стандартный срок наблюдения пациентов в «классических» дизайнах зарубежных исследований составлял 48–52 недели [26, 7], с рекомендациями выдерживать 2-летний срок наблюдения. Позднее было замечено, что срок стандартного клинического наблюдения при онихомикозе стоп должен составлять не менее 18 мес., и не менее 9 мес. – при онихомикозе кистей [23].

В первом критическом обзоре отдаленной эффективности Сгiбiер и соавт. (2001) определяли отдаленные результаты как отношение числа пациентов с отсутствующим микологическим и/или клиническим диагнозом заболевания на момент оценки, находящийся на шкале времени после 48 недель от начала исследования, к исходному числу включенных в исследование больных. Иногда в число «не-респондентов» включают и больных, выпавших из исследования по любым причинам. В отдельных из 17 проанализированных работ срок наблюдения простирался до 4 лет. Авторы дали средние показатели отдаленной эффективности системной терапии в 37–66% на 18 мес. и 35–72% на 2 года, сделав вывод в пользу аллиламинов [27]. Оценивая результаты исследования LION спустя 4 года, финские авторы показали такой же разброс данных по эффективности (24–78%), какие наблюдались и в ходе самого исследования, а затем похожие выводы сделали и другие авторы-участники данного проекта (23–53%) [28, 29]. Показывая доли групп наблюдения с манифестным онихомикозом или положительными результатами микроскопии через 2, 4 и 5 лет от начала исследования, авторы этих исследований повторили то же, что было очевидно и на 12 месяце наблюдения: неизлеченный онихомикоз не прошел самостоятельно. Примерно это же подтвердил более поздний мета-анализ китайских авторов, сделавших однозначный вывод в пользу аллиламинов [30]. Они не ответили на вопрос: почему у части больных с зарегистрированной на 12 или 18 месяце наблюдения эффективностью позднее возобновились признаки заболевания? На такой вопрос попытались ответить позднее канадские и итальянские коллективы исследователей. Так, Piraccini и

соавт. (2010), наблюдая 73 пациентов, получивших разные курсы системной терапии каждые 6 мес. в течение 7 лет, показали, что у 16,4% успешно пролеченных заболевание вновь манифестирует в среднем через 36 мес. [31]. Группа А.К. Gupta (2013), наблюдая 106 пациентов до 7 лет после 48 недель успешно леченного онихомикоза, выявила возобновление микологических или клинико-микологических признаков заболевания в 21–59% в зависимости от препарата и схемы лечения [32]. Обе группы сделали вывод в пользу аллиламиновых антимикотиков и укороченной непрерывной схемы лечения.

Рецидивы, реинфекции и их реальная встречаемость

Распространенный в зарубежной литературе термин *recurrence* («рекурентность», означающая повторение или возобновление события) не различает причины возобновления клинико-микологических проявлений онихомикоза. В базе данных MEDLINE поиск ассоциированных с онихомикозом терминов выдает 130 результатов со словом *recurrence*, 82 – *relapse* (рецидив), и 34 – *reinfection* (реинфекция). При этом рецидив мы обычно оцениваем как возобновление проявлений заболевания в ближайшее время после прекращения лечения или окончания срока наблюдения, а реинфекция – как повторное заражение пациента. Более простые определения характеризуют рецидив как возобновление того же заболевания независимо от времени, прошедшего с момента «предыдущего эпизода», а реинфекцию – как новое заболевание [33, 34]. Эти определения опираются, в основном, на субъективные оценки и не позволяют установить причину «возобновления» онихомикоза. С одной стороны, рассмотрение рецидива как очередного «эпизода» онихомикоза дискредитирует основную цель лечения – эрадикацию возбудителя, фактически ставя онихомикоз в один ряд с хроническими наследственно обусловленными дерматозами неинфекционной природы. С учетом контагиозности основных форм онихомикоза и повсеместно растущей заболеваемости [35], такую трактовку болезни мы считаем опасной и неприемлемой в развитом социальном обществе. Кроме того, констатация факта наличия или отсутствия «эпизода» заболевания может осложняться несовершенством клинической и микологической диагностики и неэффективными критериями излеченности, как показано выше. С другой стороны, констатация факта реин-

фекции – повторного заражения человека, до этого не носящего на коже элементов грибка, должна сопровождаться установлением источника инфекции – другого болеющего человека или факторов передачи возбудителя, а в идеале – и эпидемиологическим типированием возбудителей-дерматофитов, что пока не удается [36]. Не в силах провести различие между рецидивом и реинфекцией и установить их однозначные причины, зарубежные исследователи зачастую вынуждены сознательно сливать эти термины [37].

Ощущая эти противоречия, можно с большей осторожностью воспринимать показатели рецидивов и реинфекций, сообщаемых в зарубежной литературе. Как правило, «рекурентность» в этих источниках рассчитывается как доля (процент) от пациентов, имеющих клинические или микологические проявления онихомикоза спустя определенное время после окончания исследования, оценивающего исходную эффективность лечения (рис. 1). С учетом того, что ожидаемое нормальное или «внешне здоровое» состояние ногтей в результате лечения онихомикоза возвращается не всегда [23], особенно при длительном анамнезе и сопутствующей патологии, Gupta и соавт. предлагают выделять особо микологическую и сочетанную клинико-микологическую «рекурентность» [32].

Североамериканские исследователи Hull (1997), Gupta и Daniel (1998) одними из первых в зарубежной литературе обратили внимание на проблему рецидивов в системной терапии онихомикозов, и попытались рассмотреть ее в контексте общей неэффективности лечения [38, 39]. За прошедшие с тех пор 15 лет часть исследований предоставляет данные о собственно «рекурентности» как возможной сумме рецидивов и реинфекций, а часть – об отдаленной эффективности лечения в целом, когда «рекурентность» определяется как доля пациентов с положительным клинико-микологическим контролем от общего количества первоначально включенных в исследование. Если Hull оценивал риск рецидива в 10%, то в мета-анализе 1999 г. отдаленная «неэффективность» составляла в среднем 15,7% [7]. Как показано выше, к 2013 г. с внедрением более строгих критериев оценки и больших сроков наблюдения, в работах тех же авторов показатели «рекурентности» стали достигать почти 60% для отдельных схем терапии [32].

В 2001 г. мы провели ретроспективное исследование отдаленной эффективности лечения онихомикозов и попытались выяснить, с чем чаще имеют дело современные врачи: с рецидивом или с реинфекцией [7]. Мы также считали, что рецидивы характеризуются возобновлением признаков заболевания в ближайшие сроки

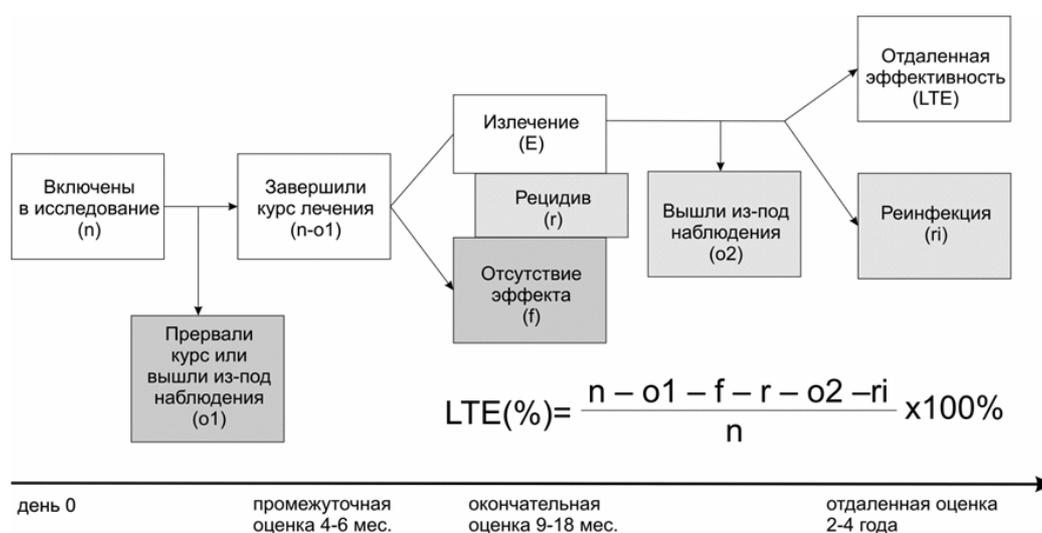


Рис. 1. Структура отдаленной эффективности терапии онихомикоза

Латинскими буквами помечены соответствующие этапы исследования эффективности.

Рецидив показан как отсроченная оценка неэффективности лечения.

Общую «Рекурентность» можно рассчитать как фракцию $(100 - LTE\%)$, а истинную отдаленную эффективность, как отношение LTE/E .

после окончания лечения, а реинфекция более вероятна в поздние сроки. При системной терапии фундаментом для этой гипотезы служит возможное сохранение в коже концентраций антимикотиков, достаточных для предотвращения реинфекции в ближайшие сроки, а также исходная санация кожи в ходе терапии.

В исследование было включено 169 больных, проходивших лечение ониомикоза в Поликлинике МЦ Управления делами Президента РФ в 1997-2001 г. Доля случаев возобновления ониомикоза составляла в среднем 7,1%, в зависимости от изученной схемы лечения при 4-летнем диспансерном наблюдении пациентов. При этом увеличение продолжительности терапии давало меньший процент возобновления. Анализ частоты рецидивов в зависимости от длительности наблюдения показал, что наибольшее число рецидивов зафиксировано через 1 год после лечения (5,32%), через 2 года наблюдения процент рецидивов составлял 1,18%, а через 3 года – 0,59%, что дало нам основание расценивать большинство проблем отдаленной неэффективности лечения именно как рецидивы, а пациентов с ними – как популяцию «недолеченных» [7].

Как улучшить контроль излеченности?

Вполне осознавая проблемы оценки исходной эффективности лечения, цитируемые нами авторы подчас прямо заявляют, что доступные исследователям методы клинико-микологической оценки излеченности несовершенны настолько, что не обеспечивают должного контроля и различения рецидивов и реинфекций [37, 21]. В ряде случаев авторы признают также то, что международные клинические исследования продолжают предоставлять неприемлемо противоречивые результаты [40].

Этому может способствовать разочарование наших коллег поисками более точных средств диагностики, особенно неудачами европейских систем ПЦР [41], и последовательным непризнанием четырех европейских и американских систем клинической оценки ониомикоза [42, 43, 44]. Отсутствие консенсуса зарубежных дерматологов в отношении достоверных клинических признаков и предикторов эффективности лечения ониомикоза позволяет разным авторам выдвигать собственные критерии оценки. В их число могут входить площадь и глубина поражения, его специфическая локализация в пределах ногтя, наличие особых редких клинических форм или иные клинико-эпидемиологические факторы, не имеющие непосред-

ственного отношения к наблюдаемой картине ониомикоза – например, иммунодефицит, сахарный диабет, травма и патология стопы [37]. В частности, Sommer и соавт. (2003) установили, что ни одна из изученных ими клинических характеристик ониомикоза не помогает достоверно предугадать микологическое излечение, а для клинико-микологического излечения некоторое значение имеет степень гиперкератоза [45]. Корейские авторы сделали вывод о том, что глубина поражения, возраст и коморбидность по сахарному диабету имеют достоверное влияние на эффективность лечения, отдаленные результаты и частоту рецидивов [46].

В 1999 г. мы предложили индекс для клинической оценки ониомикозов, учитывающий 5 факторов: клиническую форму, глубину поражения, степень гиперкератоза, анатомическую локализацию и возраст пациентов (КИОТОС) [6]. Валидация индекса в крупномасштабных исследованиях 1999-2004 гг. позволила ему стать инструментом 11 международных клинических испытаний к настоящему времени [47, 48]. Внедрение КИОТОС в практику клинических исследований позволило понять и проанализировать главную, на наш взгляд, ошибку зарубежных многоцентровых исследований: недифференцированный подход к популяции больных ониомикозом с включением в группы наблюдения больных с разной тяжестью заболевания [49, 50]. Недостаточная стратификация групп наблюдения приводит к назначению стандартных курсов терапии таким пациентам, у которых можно ожидать заведомую неэффективность лечения. Стандартизация показаний к терапии ониомикозов на основе КИОТОС позволила выделить группы наружной монотерапии, системной терапии различной продолжительности и комбинированной терапии, включающей, в том числе, удаление гиперкератоза. Для целей отдаленной оценки эффективности КИОТОС удобен тем, что его значение прямо указывает на продолжительность отрастания пораженной ногтевой пластины, определяющую срок заключительного визита и клинико-микологического контроля [50, 51]. Устойчивое сокращение показателей КИОТОС в ходе лечения свидетельствует о его эффективности, а разница между исходным, промежуточным и конечными показателями индекса может быть использована в сравнительных клинических и фармакоэкономических исследованиях [52].

Совершенствование микологического контроля излеченности может быть обеспечено с од-

ной стороны, повторным и множественным использованием регламентированных методов: микроскопии и выделения культуры, а с другой стороны – внедрением новых систем генодиагностики. Так, отечественные, а затем и зарубежные авторы показали целесообразность повторной КОН-микроскопии и одновременного использования разных диагностических техник для повышения выявляемости истинных случаев онихомикоза, что может найти применение в клинических исследованиях [52, 54]. Создание и успешное развертывание отечественной видоспецифичной системы ПЦР-диагностики онихомикозов на основе гена топоизомеразы II дерматофитов в 2004–2008 гг. позволило поднять однократную выявляемость онихомикоза на 19% по сравнению с КОН-микроскопией и на 50% – с культивированием. При этом одновременное использование микроскопии и ПЦР снижает вероятность ошибки в лабораторном подтверждении онихомикоза до уровня статистической погрешности [55]. Позднее было показано, что негативация ПЦР в ходе лечения онихомикоза наступает к 4 месяцу, что делает перспективным использование данной методики на промежуточных этапах оценки [56]. С учетом этих возможностей мы отказались сами и не рекомендуем другим исследователям использование посевов для исходного контроля излеченности при онихомикозе, по крайней мере, для микологической оценки системной или продолжительной наружной терапии. По-прежнему вызывают нашу настороженность требования обязательного выделения культуры дерматофитов как показателя микологически неэффективного лечения.

Внедрение новых стандартов клинико-микологической диагностики онихомикозов позволит снять с повестки дня проблему «рецидивов» и неэффективной оценки излеченности. Однако останется еще одна проблема: низкая комплаентность пациентов на продолжительных сроках наблюдения. Выпадение до половины пациентов из группы наблюдения в течение многих лет может затруднять отдаленные оценки эффективности [57, 58]. Решением этой проблемы может стать внедрение удаленных методов оценки, например отечественной системы фотомониторинга, встроенной в портал www.gribok.ru. Загружая фотографии ногтей, полученные в стандартных условиях, пациенты в установленные сроки демонстрируют ход лечения врачу-исследователю, что сокращает необходимость визитов в клинику на промежу-

точных этапах оценки, и позволяет поддерживать связь с пациентом до заключительного клинико-микологического контроля.

Как предотвратить рецидивы и реинфекции?

В 2001 г. мы опубликовали сводную таблицу причин рецидивов и реинфекции при онихомикозе и способов их предотвращения (табл. 1) [59].

Рекомендации, приведенные в данной таблице, мы считаем сохраняющими свою актуальность и в настоящее время. Тем не менее, новые технологии диагностики, лечения и профилактики онихомикоза, появившиеся за последнее время, а также многочисленные иностранные публикации по рецидивам и реинфекциям заставляют нас дать ряд комментариев.

Прежде всего, следует четко определить понятие «рецидив онихомикоза». Как показано в таблице, мы не расцениваем рецидив как следующий эпизод заболевания, между «рецидивами» которого могут быть периоды «ремиссии». У инфекционного заболевания с доказанной возможностью гарантированного излечения и рассчитанными схемами специфической терапии не может быть ни ремиссий, ни рецидивов. Всякий зарегистрированный «рецидив» онихомикоза поэтому может оцениваться в лучшем случае, как отсроченная оценка неэффективного лечения («delayed failure» в определении Gupta), в худшем – как ошибка врача, назначившего неадекватную случаю схему терапии или не проведенную должный контроль излеченности. Крайне редкие или недоказанные случаи развития устойчивости возбудителей, изменения фармакокинетики лекарств, или дополнительные повреждения ногтя в ходе лечения могут все быть отнесены к неэффективности лечения, а не к рецидиву после его окончания. То же относится к утверждениям о наличии дремлющих спор, «дерматофитом», иных видимых или скрытых в ногте и невидимых глазу врача структур, якобы служащих вероятной причиной неудачного лечения [60, 61, 62, 63]. Формирование таких структур требует, прежде всего, наличия субстрата – онихолизиса и гиперкератоза, которые определяются клинически и с помощью дерматоскопии [8]. Наличие гиперкератотического «субстрата» неэффективного лечения и так называемых рецидивов требует вмешательства врача и комбинированного лечения, что учитывается системой КИОТОС. Трактовка исходно неэффективных случаев лечения онихомикоза как допустимых рецидивов может

Таблица 1. Рецидивы и реинфекции при онихомикозе

	Вероятные причины:	Способы предотвращения
Рецидив онихомикоза: очаг инфекции не ликвидирован при лечении	1. Неполноценное лечение 1.1. Тяжесть поражения не соответствует схеме терапии и ее продолжительности 1.2. Этиология онихомикоза не соответствует системному антимикотику 1.3. Пациент не соблюдает схему лечения 2. Неправильный контроль излеченности 2.1. Отсутствие клинического или микологического контроля 2.2. Неверная клиническая оценка 2.3. Неверная микологическая оценка	Использование обоснованных подходов к терапии, в т.ч. системы КИОТОС Использование антимикотиков соответствующего или широкого спектра действия Использование схемы пульс-терапии с наиболее высокой комплаентностью Проведение контроля в соответствующие сроки Дифференциальная диагностика дистрофических и микотических изменений ногтя Сбор материала из наиболее медленно растущих ногтей
Реинфекция: повторное заражение	1. Несоблюдение мер личной (вторичной) профилактики 1.1. Сохранение обуви и одежды, содержащей элементы гриба 1.2. Отсутствие надлежащего ухода за ногтями 2. Несоблюдение мер общественной профилактики 2.1. В семье имеется больной хроническим микозом стоп или онихомикозом 2.2. Повторное инфицирование в местах общего пользования	Уничтожение или дезинфекция обуви и одежды Предотвращение травм, повреждения ногтей, особенно при ношении тесной обуви Выявление и лечение больных всеми формами микоза стоп и онихомикоза

Таблица приведена по: Сергеев А. Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и соавт. М, 2000: 12 с.[59].

не только усилить бдительность врача-дерматолога, но и привести к ошибочным или противоречивым стратегиям «противорецидивной профилактики». Так, использование противогрибкового лака с «профилактической» целью в течение 3 лет, по данным исландского исследования, привело к «отсрочке рекурентности» онихомикоза после системной терапии на 200 дней [64], а по данным итальянского исследования, такая тактика оказалась неэффективной [31].

В профилактике реинфекции по-прежнему сохраняют актуальность оба направления личной и общественной профилактики. Установление того факта, что онихомикоз может сопровождаться микозами стоп и кожи других локализаций в исследовании «Горячая линия» 2001-

2002 г. нашло отражение в работах польских и американских исследователей [65, 66, 67] и развитии идей N. Zaias о синдроме «хронической руброфитии» как циклическом взаимном переходе разных форм инфекции, обусловленной *T. rubrum*: микоза стоп и онихомикоза [68]. С одной стороны, это указывает на целесообразность системной терапии для санации разных локализаций возбудителя как потенциальных источников реинфекции. С другой стороны, 30-40% вероятность наличия источников дерматофитии на коже больного онихомикозом может служить показанием к профилактическому использованию противогрибковых кремов. С этой целью могут быть использованы препараты аллиламинов, оказывающие широкое про-

тивомикробное и противовоспалительное действие, и, по данным мета-анализа, превосходящие по эффективности имидазолы, некоторые из которых не подошли для профилактики реинфекции [4, 69].

Наше видение общественной профилактики онихомикоза по-прежнему концентрируется на необходимости лечения источника инфекции в семье или ближайшем окружении больного, ожидать который можно почти у каждого третьего пациента [70]. Старение населения развитых стран и фактическое удвоение встречаемости онихомикоза через каждые 10 лет возраста после 50 лет сопряжено с проблемами побочных эффектов и осложнений при системной терапии, которая требуется большинству пациентов с многолетним анамнезом заболевания [35]. В этой связи представляет интерес тезис М.В. Устинова о паллиативном лечении наружными антимикотиками в геронтологической популяции [71], для чего также может быть использован противогрибковый раствор 1% нафтифина, пригодный для комбинированного лечения онихомикоза, в том числе случаев с выраженным гиперкератозом [72]. На кожу таким пациентам может быть назначен противогрибковый крем того же нафтифина. Тем не менее, мы являемся сторонниками обязательного назначения системной терапии максимально возможному числу больных, за исключением явных противопоказаний и важных лекарственных взаимодействий.

Говоря о профилактике реинфекции при онихомикозе, зарубежные авторы в последние

годы стали отмечать целесообразность использования физических методов, в частности – озонирования и ультрафиолетовых излучателей для обработки обуви [73, 74, 75]. Следует заметить, что приоритет и в этом направлении принадлежит российским микологам [76].

Заключение

Дискуссии о различиях в эффективности разных препаратов, критериях излеченности и отдаленной оценке системной и наружной терапии онихомикозов, рецидивах и реинфекциях при онихомикозе уходят в прошлое с внедрением новых систем клинической и молекулярно-генетической диагностики, публикацией данных мета-анализов и критических обзоров международных исследований. Ориентация на оценку исходной клинической тяжести онихомикоза перед началом лечения и использование генодиагностики и повторной микроскопии для микологического контроля после окончания лечения снимает с повестки дня вопросы рецидивирования онихомикоза. Повысить эффективность лечения при более тяжелых формах онихомикоза поможет комбинированная терапия с удалением гиперкератотических масс и использованием противогрибковых растворов типа 1% нафтифина. В профилактике реинфекций при онихомикозе следует ориентироваться на выявление и лечение источника – другого больного в семье или ближайшем окружении пациента, использование наружных препаратов для лечения и профилактики микоза стоп у себя и потенциального источника, дезинфекцию или обновление зараженной обуви.

Литература

1. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех». 2004: 200 с.
2. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. М.: Национальная академия микологии. 2000.– 28 С.
3. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Ларионова В.Н., Каменных П.В. Современные подходы к оценке эффективности системной терапии онихомикозов. Российский журнал кожных и венерических болезней.– 2001.– № 2 – С. 33–37.
4. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001434.
5. Gupta AK, Daniel CR. Onychomycosis: strategies to reduce failure and recurrence. Cutis 1998;62:189-91.
6. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: 1999, 44 с.
7. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Ларионова В.Н., Каменных П.В. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. Иммунопатология, аллергология, инфектология.– 2001.– № 1.– С.102–106.
8. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов во второй декаде XXI века. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012; 3:73-80
9. Gupta AK, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. Expert Opin Investig Drugs 2013.
10. Becker C, Bershaw A. Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: a review of the literature. Dermatol Online J 2013;19:19611.
11. Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Савченко Н.В., Хватов Б.И., Сергеев Ю.В. Дерматофития в России: перспективы новых методов лечения. Врач. 2009; 8: 12-16.

12. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2004;150:537-44.
13. Lecha M, Effendy I, Feuillade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options—development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:25-33.
14. Seebacher C, Brasch J, Abeck D, Cornely O, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G et al. Onychomycosis. *Mycoses* 2007;50:321-7.
15. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;148:402-10.
16. Gupta AK, Ryder J, Summerbell RC. Comparison of efficacy criteria across onychomycosis trials: need for standardization. *Int J Dermatol* 2003;42:312-5.
17. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:939-44.
18. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol* 1998;134:1551-4.
19. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е. Насколько точна «классическая» лабораторная диагностика онихомикозов? *Успехи медицинской микологии.*, 2006 - Т. VIII - сс. 87-89
20. Gupta AK. The problems with our current definition of cure in onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60 (3): AB117
21. Gupta AK, Ryder JE, Bluhm R, Johnson A, Summerbell RC. Onychomycosis: quality of studies. *J Cutan Med Surg* 2003;7:312-6.
22. Werschler WP, Bondar G, Armstrong D. Assessing treatment outcomes in toenail onychomycosis clinical trials. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:145-52.
23. Correia O, Faergemann J, Nowicki R, Ro BI. Clinical trial design—towards better practices. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:40-2.
24. Савченко Н. В. Задачи современной терапии онихомикоза и их осуществимость. В кн.: *Успехи медицинской микологии*. Т. 2. М.: Национальная академия микологии, 2003. С. 148-149.
25. Daniel CR, 3rd, Jellinek NJ. Commentary: the illusory tinea unguium cure. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:415-7.
26. De Cuyper C, Hindryckx PH. Long-term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis. *Br J Dermatol* 1999;141 Suppl 56:15-20.
27. Cribier BJ, Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: a critical review. *Br J Dermatol* 2001;145:446-52.
28. Heikkilä H, Stubb S. Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole. *Br J Dermatol* 2002;146:250-3.
29. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002;138:353-7.
30. Yin Z., Xu J., Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatol Treat*. 2012, 23(6), 449-452.
31. Piraccini BM, Sisti A, Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:411-4.
32. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. *J Cutan Med Surg* 2013;17:201-6.
33. Gupta AK, Ryder JE. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:499-505, vii.
34. Shuster S, Baran R. Recurrence of fungal nail disease and the dissociation of relapse from reinfection. *Acta Derm Venereol* 2001;81:154-5.
35. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Вахлаков А.Н., Седова Т.Н., Дудник В.С. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2002. – № 3. – С. 31–35
36. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Variation in restriction fragment length polymorphisms among serial isolates from patients with *Trichophyton rubrum* infection. *J Clin Microbiol* 2001;39:3260-6.
37. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 65:5-9.
38. Hull PR. Onychomycosis—treatment, relapse and reinfection. *Dermatology* 1997;194 Suppl 1:7-9.
39. Gupta AK, Daniel CR. Onychomycosis: strategies to reduce failure and recurrence. *Cutis* 1998;62:189-91.
40. Shemer A, Scher R, Farhi R, Magun R, Daniel R. Why there is a wide difference in the clinical and mycological results in different onychomycosis clinical studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
41. Graser Y, Czaika V, Ohst T. Diagnostic PCR of dermatophytes—an overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:721-6.
42. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat* 2008;19:72-81.
43. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 2011;147:1277-82.
44. Warshaw EM, Traywick CA, Hoffman AA, Lilly KK, Koshnick RL, Robinson JW et al. Naildex: pilot evaluation of an onychodystrophy severity instrument. *Mycoses* 2008;51:14-20.
45. Sommer S, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJ, Evans EG. Prediction of outcome in the treatment of onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:425-8.
46. Ko JY, Lee HE, Jae H, Oh DH, Kim JS, Yu HJ. Cure rate, duration required for complete cure and recurrence rate of onychomycosis according to clinical factors in Korean patients. *Mycoses* 2011;54:e384-8.
47. Sumikawa M, Egawa T, Honda I, Yamamoto Y, Sumikawa Y, Kubota M. Effects of foot care intervention including nail drilling combined with topical antifungal application in diabetic patients with onychomycosis. *J Dermatol* 2007;34:456-64.
48. Hu Y, Yang LJ, Wei L, Dai XY, Hua HK, Qi J et al. [Study on the compliance and safety of the oral antifungal agents for the treatment of onychomycosis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005;26:988-91.
49. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index). *Skin Therapy Lett* 2002;7 Suppl 1:6-7.
50. Hu Y., Yang Li-jia, Dai X. SCIO Guides the Treatment of Onychomycosis by Continuous Usage of Terbinafine. *Chin J Derm Venereol*, 2004, Vol.18, No.7
51. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Национальная академия микологии – Медицина для всех. 2001, 164 С. 2-е издание в 2009 г.
52. Сергеев А.Ю., Лысенко В.И. Онихомикозы и фармакоэкономика: новые подходы на основе КИОТОС Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2002; 4:83-87

53. Суколин Г. И., Лемберанский Д. Р., Яковлев А. Б., Паспортникова О. А. Значение повторных лабораторных исследований на грибы в диагностике микоза ногтей пластинок стоп. В кн.: Успехи медицинской микологии. Т. 4. М.: Национальная академия микологии, 2004. С. 269-270.
54. Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:620-6.
55. Сергеев В.Ю. Молекулярная диагностика онихомикозов: опыт внедрения отечественной ПЦР-системы обнаружения возбудителей дерматофитии ногтей Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2007; 3:17-24
56. Сергеев В. Ю., Сергеев А. Ю.. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Consilium medicum*. 2008; 1: 30-35.
57. Iozumi K, Hattori N, Adachi M, Kaneko T, Shimozuma M, Tamaki K. Long-term follow-up study of onychomycosis: cure rate and dropout rate with oral antifungal treatments. *J Dermatol* 2001;28:128-36.
58. Zhou ZL, Zhang JP, Wang XM, Shao Q, Hu JY, Han QD. [Compliance of the patients and related influential factors on the topical antifungal treatment of onychomycosis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2011;32:720-3.
59. Сергеев А. Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и соавт. Эффективность, отдаленные результаты и частота рецидивов при системной терапии онихомикозов. Пособие для врачей. М.: Национальная академия микологии.– Серия «Медицинская микология».– 2000; 2: 12 с.
60. Arrese JE, Pierard GE. Treatment failures and relapses in onychomycosis: a stubborn clinical problem. *Dermatology* 2003;207:255-60.
61. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:679-84.
62. Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:629-31.
63. Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998;138:189-90.
64. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, Kerrouche N, Sidou F. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:910-5.
65. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Бучинский О.И. Горячая линия: первая массовая кампания по выявлению и лечению больных онихомикозом В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – М.: 2002.– С. 335–363.
66. Daniel CR, 3rd, Jellinek NJ. The pedal fungus reservoir. *Arch Dermatol* 2006;142:1344-6.
67. Szepletowski JC, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. *Arch Dermatol* 2006;142:1279-84.
68. Zaias N, Rebell G. Chronic dermatophytosis syndrome due to *Trichophyton rubrum*. *Int J Dermatol* 1996;35:614-7.
69. Warshaw EM, St Clair KR. Prevention of onychomycosis reinfection for patients with complete cure of all 10 toenails: results of a double-blind, placebo-controlled, pilot study of prophylactic miconazole powder 2%. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:717-20.
70. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? Успехи медицинской микологии. М.: 2002. Т. 2. С. 154–155
71. Устинов М.В. Правило «четырёх месяцев» и понятие о паллиативной терапии при резистентности к системному лечению онихомикозов у пожилых Успехи медицинской микологии. 2013. Т. 11: 204–206.
72. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2007; 3:9-16
73. Gupta AK, Brintnell WC. Sanitization of contaminated footwear from onychomycosis patients using ozone gas: a novel adjunct therapy for treating onychomycosis and tinea pedis? *J Cutan Med Surg* 2013;17:243-9.
74. Cronin LJ, Mildren RP, Moffitt M, Lauto A, Morton CO, Stack CM. An investigation into the inhibitory effect of ultraviolet radiation on *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med Sci* 2013.
75. Ghannoum MA, Isham N, Long L. Optimization of an infected shoe model for the evaluation of an ultraviolet shoe sanitizer device. *J Am Podiatr Med Assoc* 2012;102:309-13.
76. Васильева Н.В., Чилина Г.А., Богомолова Т.С. Эффективность устройства с комбинированным тепловым и ультрафиолетовым воздействием на некоторые патогенные грибы в эксперименте. Проблемы медицинской микологии. 2007; 9 (2):.26-28.