

Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов

А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, В.Ю. Сергеев

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Национальная академия микологии, Москва

Onychomycosis: new Russian concepts of pathogenesis, diagnosis and therapy

A.Y. Sergeev, Y.V. Sergeev, V.Y. Sergeev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

All-Russian National Academy of Mycology, Moscow

Аннотация

Патогенетические особенности онихомикозов и дерматофитии на современном этапе вынуждают дерматолога обращать большее внимание на клиническую диагностику и оценку тяжести поражения ногтей. Преобладание гиперкератоза в современной клинической структуре онихомикоза, обусловленной, как правило, многолетним течением инфекции, затрудняет наружную терапию традиционными лекарственными формами и противогрибковыми лаками для ногтей, и может снижать эффективность системной терапии. Знание процессов, протекающих в ногте при грибковой инфекции, позволяет совершенствовать лечебные подходы. Каналы и полости, образующиеся под ногтевой пластиной, представляют проводники и резервуары инфекции, но они же могут служить и проводниками для перспективных противогрибковых средств. Экспериментально доказана возможность проникновения в подногтевые каналы и полости противогрибкового 1% водно-спиртового раствора нафтифина гидрохлорида (Экзодерил®). Предлагаемый метод может быть использован в местной и комбинированной терапии онихомикозов, в том числе при тяжелых формах.

Ключевые слова

онихомикоз, дерматофития, диагностика, патогенез, лечение, нафтифин

Современные клинические классификации онихомикозов, критерии диагностики и подходы к их лечению основаны на представлениях о патогенезе заболевания: о том, как грибок проникает в ноготь, и что следует за этим [1, 2]. Эти представления в той или иной мере разделяются всеми дерматологами, однако

Summary

Awareness of features, specific for pathogenesis and course of onychomycosis in modern patient populations, moves dermatologist towards improvement of clinical diagnosis and severity evaluation. Subungual hyperkeratosis, frequently observed in long-lasting onychomycosis of today, may be an obstacle for topical treatments, including antifungal lacquers, and it may also be a cause of failures in systemic therapy. Knowledge of events taking place in the nail unit affected with fungal infection offers new solutions for therapeutic tactics. As channels and spaces in the subungual hyperkeratotic masses, sometimes assessed as "tunnels" or "dermatophytoma", often seem to conduct infection proximally, they may conduct antifungal preparations also. The experimental results have demonstrated a possibility of penetration for the antifungal solution with 1% naftifine through the nail channels and caves. Considering this new technique of antifungal drug delivery, we propose new tactics for topical and combination antifungal therapy of onychomycosis.

Keywords

onychomycosis, dermatophytes, nail, pathogenesis, diagnosis, treatment, naftifine

отдельные аспекты патогенеза иногда освещаются по-разному, что до сих пор приводит к разногласиям в определении терапевтической тактики [3, 4, 5]. Проблемы в клинической диагностике онихомикозов, сдерживающие совершенствование их терапии, становятся более заметными на фоне

тех успехов, которых достигла диагностика лабораторная – в частности, за счет внедрения новой, разработанной в России, системы генодиагностики дерматофитии [6].

В 2000 г. была предложена единая концепция патогенеза онихомикозов, уделяющая основное внимание балансу двух сил – развитию грибковой колонии в ноге и противостоящему ей росту ногтевой пластины [7]. Эта концепция позволила наиболее полно обосновать существующие подходы к лечению онихомикозов, определить пути их совершенствования и указать на ошибки традиционных подходов – в частности, на причины рецидивов после системной терапии [8].

В целом, течение онихомикоза определяется комплексом событий, протекающих в ноге и заключающихся в разрушении одной или нескольких составляющих его частей, массой грибковых клеток, продвигающихся в определенном направлении. Характер этих событий определяется, с одной стороны, особенностями анатомического строения органа ногтя и составляющих его тканей, а с другой – особенностями гриба-возбудителя.

Онихомикоз и строение ногтя

Изменения ногтей, наблюдаемые при онихомикозе, являются результатом инфицирования одной или нескольких их частей.

Ноготь состоит из трех главных частей: ногтевой пластины, ложа и матрикса (рис. 1).

Анатомия ногтя

Ногтевая пластина (собственно ноготь в повседневной речи) – прочное образование, составленное из плотных слоев ороговевших клеток. Она имеет форму неправильного прямоугольника, выпуклая, гладкая и в норме всегда прозрачна. Прозрачность пластины обуславливает розовый цвет здорового ногтя, поскольку через пластину просвечивает богатое сосудами ногтевое ложе. Пластина плотно прилежит к ложу ногтя. Если отделить пластину от ложа, то на ее вентральной, обращенной к ложу поверхности можно увидеть продольные роговые выступы – гребешки и борозды. Этим выступам и бороздам соответствуют такие же образования ногтевого ложа, что обеспечивает прочность соединения.

Кончик пластины в ее дистальной части, не соединенной с ногтевым ложем, белый и непрозрачный. Около свободного края пластины находится наиболее прочное место ее присоединения к подлежащим структурам – так называемое онихокорнеальное соединение. Здесь пластина соединяется с эпидермисом кончика пальца. В месте соединения цвет ногтя несколько темнее, чем на остальных участках.

В ногтевой пластине выделяют прочный дорсальный слой и более мягкий – вентральный, обращенный к ложу ногтя.

Ногтевое ложе – лежащий под ногтевой пластиной участок эпидермиса, начинающийся вместе с ногтевой пластиной и оканчивающийся

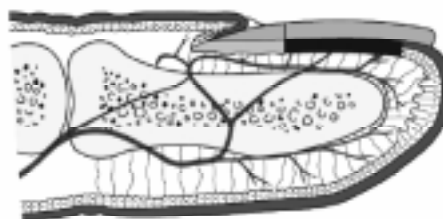


Рис. 1. Строение ногтя

ся у ее дистального края. Ногтевое ложе покрыто тонким неороговевающим, лишенным зернистого слоя эпидермисом. Поскольку считается, что эпидермис ногтевого ложа может принимать участие в образовании пластины, ложе называют также вентральным матриксом. Подногтевая дерма, примыкающая к ложу, богата сосудами, здесь находится большое количество артериовенозных анастомозов и контролирующих их нейроваскулярных сплетений – гломусов. Сеть капилляров, расположенных в продольных бороздах ложа, питает ногтевое ложе на всем его протяжении. Продольное расположение сосудов объясняет характер шиповидных или штриховых геморрагий, возникающих при травмах ногтя.

Продолжением ногтевого ложа является участок кожи, не соединенный с ногтевой пластиной и расположенный под ее свободным краем. Он называется гипонихием (*hyponichium*). В области гипонихия, под краем ногтевой пластины, образуется как бы расщелина – карман, где находят убежище многие микробы, в том числе и возбудители онихомикозов. Гипонихий ограничен дистальной бороздой ногтя.

Матрикс – *matrix unguis* (матрица, или корень ногтя, *radix unguis*) – ростковая зона, откуда начинается пластина и ложе ногтя. Беря начало под проксимальным ногтевым валиком, матрикс продолжается до начала ногтевой пластины. Край зоны матрикса, выступающий из-под проксимального валика, выглядит как белая полоска полулунной формы – *lunula unguis* (полулуние ногтя). Форма края матрикса определяет форму свободного края ногтевой пластины. Белый цвет полулунию придают клетки матрикса, просвечивающие сквозь пластину.

В матриксе выделяются три слоя: дорсальный (нижняя часть проксимального валика), промежуточный (собственно матрикс, ростковая, или герминативная зона ногтя) и вентральный (ногтевое ложе). Доля участия дорсального и вентрального слоев в образовании ногтевой пластины невелика.

Активное образование кератиноцитов происходит в наиболее проксимальной, скрытой под валиком ногтя, части матрикса. Отсюда в направлении пластины идут плотные продольные тяжи клеток. В матриксе, как и в ногтевом ложе, отсутствует зернистый слой эпидермиса. Дистальная часть матрикса, видимая как полулуние ногтя, переходит в ногтевое ложе. Матрикс – очень чувствительная к повреждениям, ранимая

структура. Травма матрикса часто приводит к постоянным изменениям ногтевой пластины.

Проксимальный ногтевой валик состоит из двух слоев эпидермиса: дорсального, продолжающего эпидермис тыла пальца, и вентрального, обнимающего матрикс и вновь образующуюся ногтевую пластину. Роговой слой валика, переходящий на ногтевую пластину, называется кутикулой (*cuticula*, или кожаца ногтя). Эта узкая полоска эпидермиса ненамного продвигается к дистальному концу и отпадает. Кутикула отличается водонепроницаемостью, и защищает матрикс от проникновения инородных веществ и микроорганизмов. В норме кутикула цела и плотно прилежит к ногтевой пластины. Вентральная часть валика, прилежащая к пластины ногтя, называется эпонихием (*eponychium*).

Ноготь как потенциальная ниша для развития возбудителей

Ниша, которую грибы находят и занимают в ногте, должна представлять собой подходящую среду обитания, где грибы не подвергались бы агрессивным воздействиям защитных систем макроорганизма и имели доступный источник питательных веществ. Ни матрикс, ни ложе, ни, за редкими исключениями, пластина ногтя не являются подходящей средой обитания для грибов.

Ногтевая пластина – прочная ткань, особенно в дорсальной ее части, содержащей трудно перерабатываемый кератин и наименьшее количество питательных веществ [9, 10].

Размножаться в ее слоях могут немногие грибы, вызывающие поверхностную форму онихомикоза и отличающиеся выраженными способностями к деструкции кератина [11].

Ложе и матрикс, с одной стороны, более podatливые и богатые питательными веществами ткани, с другой стороны, они и наиболее защищенные, благодаря близко расположенной сети кровеносных сосудов. Защитные специфические и неспецифические факторы, содержащиеся в крови (в частности, ненасыщенный трансферрин, система комплемента и некоторые лейкоцитарные факторы адгезии), сдерживают рост грибов и препятствуют их распространению за пределы роговых структур ногтя.

Область сочленения ногтевой пластины и ложа – единственное место, которое в полной мере удовлетворяет требованиям к среде обитания грибов:

– здесь сходятся более мягкий вентральный слой ногтевой пластины и верхние слои ног-

тевого ложа, наиболее удаленные от сосудистой сети;

- пространство между сочленением ложа и пластины (подногтевая область) - удобное место размещения грибковой колонии, поэтому, в большинстве случаев, мы имеем дело с подногтевой формой онихомикоза.

Подногтевой формой онихомикоза она названа потому, что основные события происходят не в пластине, а под ней. Локализация поражения: ногтевое ложе (всегда), ногтевая пластина (как правило), матрикс (редко).

Область между ногтевой пластиной и ложем является наиболее доступной локализацией для грибов также и потому, что ее достижение возможно с наименьшими усилиями и в самые короткие сроки. Существуют два основных пути ее достижения, соответственно которым выделяют две клинических формы онихомикоза – дистально-латеральную подногтевую и проксимальную подногтевую.

Внедрению грибов в подногтевую область предшествует повреждение или разрушение ограничивающих ее структур. Поэтому наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию онихомикоза, является травма ногтя и окружающих его образований. Под травмой подразумевается и травматический онихолизис с повреждением области гипонихия (способствует возникновению дистальной формы), и

разрушение кожицы ногтя (способствует возникновению паронихии и проксимальной формы), и повреждения боковых валиков (заусеницы, способствуют возникновению дистально-латеральной формы). Чаще всего к онихомикозу ведет не одномоментное сильное повреждение, а многочисленные последовательные микротравмы, например при ношении тесной обуви, деформации стопы (hallux valgus), синдроме диабетической стопы. Окклюзия и мацерация окружающей ноготь кожи также приводят к воспалению и повреждению барьеров гипонихия, кожицы ногтя и боковых валиков [12].

Векторная концепция патогенеза

После внедрения гриба развитие онихомикоза можно представить как борьбу растущей колонии гриба и структур ногтя. С одной стороны, инвазивный рост гриба с другой - прочная структура ногтевой пластины и ее постоянное обновление, рост в длину, смещающий возбудителей к дистальному концу.

Прогноз заболевания при наиболее распространенной дистально-латеральной подногтевой форме онихомикоза определяется местом внедрения гриба и балансом противостоящих сил: преобладанием скорости продвижения возбудителя в ногтевой пластине в направлении матрикса, над скоростью линейного роста ногтей. (рис. 2).



Рис. 2. Схема развития и регресса дистальной формы онихомикоза

Если бы этого не происходило, то по мере отрастания ногтевой пластины массы гриба смещались бы к свободному концу и удалялись. Возможно, именно этим, т.е. более быстрым отрастанием ногтей, объясняется малая распространенность онихомикозов в детском возрасте. Медленное отрастание ногтей после 60–70 лет обуславливает высокую заболеваемость онихомикозом в данной возрастной группе.

Концепция каналов и новое в диагностике онихомикозов

Наша концепция баланса векторов роста ногтя и инвазии гриба призвана объяснить прежде всего самую возможность онихомикоза и динамику изменений при его системной терапии. В объяснении патогенеза прогрессирующего онихомикоза это положение следует привлекать с осторожностью, поскольку инвазия всегда происходит в точках наименьшего сопротивления – щелях, бороздках, на стыке слоев ногтевой пластины и ложа.

Зарубежные и некоторые отечественные авторы в последнее время обращают внимание на эту особенность, называя продольно расположенные пути продвижения инфекции «туннелями». Мы в монографии «Онихомикозы» (1998) и ранее использовали термин «каналы». На наш взгляд, эти проводники инфекции не являются какими-либо особенными образованиями, присущими онихомикозу, а образуются постоянно в силу естественной ориентации роста ногтя при его травматизации, частичном онихолизисе, или в запустеваяющих полостях, остающихся после геморрагий в ногтевом ложе [12, 13].

С большой степенью вероятности можно предположить, что прогрессирование дистальной формы онихомикоза – не непрерывный монотонный процесс, а последовательность периодов, приводящих к быстрому продвижению гриба в проксимальном направлении. Такие периоды могут отмечаться после травм ногтей. Наличие проводников – трещин и «каналов» в ногте определяет возможность быстрого изменения скорости вовлечения *пропродвижения грибов* в течение коротких отрезков времени.

Скорость линейного роста ногтя также подвержена изменениям в течение коротких отрезков времени. В частности, наблюдения И. О. Сундуковой (2001–2004) показали отклонения в помесечной динамике отрастания ногтевых пластин на фоне терапии онихомикоза, более выраженные на фоне локальных расстройств периферического кровообращения.

Простое присутствие и продвижение без значительного разрушения составляющих ногтя наблюдается при подногтевых формах онихомикоза. В случае дистальной формы этому способствует наличие предсуществующего повреждения, проводника инфекции в проксимальном направлении.

Зарубежные авторы описывают близкие патогенетические варианты как *yellow spike onychomycosis* (желтый шиповатый онихомикоз), часто встречающийся как клиническое проявление рецидива после лечения. Подобные явления могут отражать наличие проводника инфекции в ногте, однако наличие таких проводников долгое время не было доказано [14, 15].

Для изучения этих явлений нами впервые был использован метод цифровой компьютерной видеодерматоскопии с применением аппарата «VideoScan». Использование данной системы позволило быстро, под увеличением в 80 раз, получать изображение пораженных ногтей в разных плоскостях, в том числе – фронтально со стороны свободного края ногтя и зоны гипонихия. У больных онихомикозом с выраженными явлениями гиперкератоза были получены фотографии фронтальной стороны пораженного ногтя с видимым просветом крупных полостей (рис. 3). Таким образом, нам удалось впервые получить наглядное свидетельство существования полостей под ногтевой пластинкой на клиническом материале без необходимости выполнять биопсию ногтя. Нами также представлены доказательства существования крупных полостей в гиперкератотических массах под ногтевой пластинкой, а также ее расслоение, дающее основу для дальнейшего развития колонии возбудителя.

Опираясь на полученные данные о преимущественном распространении грибковой инфекции в подногтевых пространствах (результаты онихолизиса) и специальных структурах ногтевой пластинки (каналы) при подногтевом гиперкератозе (рис. 4 и 5), впоследствии мы обосновали новый подход к местной терапии онихомикозов.

От патогенеза к совершенствованию наружной терапии

До настоящего времени подходы к местной терапии сводились к применению различных лаков с противогрибковыми средствами, наносимых на поверхность ногтевой пластины. Предполагалось, что лаки интенсивно проникают в ноготь с его поверхности, проходят че-

рез всю толщу пластины и достигают тех глубоких структур ногтя, где имеется мицелий гриба. В этой связи для лаков и принципов терапии, использовавшихся еще в 1960-х гг., в конце XX века зарубежными авторами было предложено наименование «чрезногтевые системы доставки» (transungual delivery systems, TUDS) [4].

Однако лакам приходится преодолевать самый прочный «барьер» ногтевой пластины и, как показано нами с использованием метода видеодерматоскопии, они зачастую не могут достигать собственно того места, где разворачивается основной патологический процесс: под ногтевой пластиной, а тем более – при выраженном гиперкератозе (рис. 6) [2, 9, 16]. Кроме того, лаки заполняют фронтальные подногтевые пространства, близкие к области гипонихия, и как бы «замуровывают» каналы в их дистальной части.

Использование мазей с антимикотиками и различных местных средств на масляной основе достигают того же незначительного результата. Мы предположили, что:

- наиболее рациональным путем доставки местных противогрибковых средств будет их применение с фронтально-дистальной части пораженного ногтя, где разворачивается основной и наиболее частый патологический процесс в ногте. Область применения традиционных наружных противогрибковых форм при этом сводится к белой поверхностной форме онихомикоза;
- помимо места применения лекарственного противогрибкового средства важным является и выбор лекарственной формы [17]. Практический опыт и экспериментальные данные показали, что наиболее оптимальными здесь будут водно-спиртовые растворы [13, 18]. Именно они могут свободно проникать в подногтевые пространства с явлениями онихолизиса или в каналы в гиперкератотических структурах ногтевой пластины.

Для подтверждения этих предположений мы провели простой эксперимент с использованием препарата Экзодерил® (водно-спиртовой раствор, активное действующее вещество – нафтифина гидрохлорид). При этом для визуального контроля мы добавили во флакон, содержащий 10 мл нафтифина гидрохлорида 1 каплю 1% спиртового раствора бриллиантовой зелени.

Для проведения исследования отобрали группу больных из 12 человек, среди них 7 мужчин и 5 женщин в возрасте от 42 до 67 лет с яв-



Рис. 3. Видеоскопическая картина дистальной формы онихомикоза



Рис. 4. «Каналы», видимые после частичного удаления ногтевой пластины



Рис. 5. Распространение онихомикоза по «каналам»

лениями дистального онихомикоза. Поражение ногтей сопровождалось умеренным гиперкератозом, клинический индекс оценки тяжести онихомикоза (КИОТОС) [20] у больных составлял от 15 до 18. Ногтевые пластинки были вовлечены в длину не менее чем на 1/3. У всех обследованных больных онихомикозом проведено лабораторное обследование с применением прямой микроскопии в КОН тесте, культурального исследования, а также метода ПЦР-диагностики. У всех больных онихомикозом был выявлен мицелий патогенного гриба, идентифицированного как *T. rubrum*.

Водно-спиртовой раствор Экзодерил, меченный бриллиантовой зеленью, наносили на фронтально-дистальную часть пораженной ногтевой пластины больных онихомикозом. При этом раствор очень быстро проникал в подногтевые зоны онихолизиса с формированием своеобразных «озер», которые были видны под ногтевой пластиной. В ряде случаев можно было наблюдать и распространение подкрашенного раствора Экзодерил по каналам в виде своеобразных линейных структур, также просвечивающих сквозь плотные слои ногтевой пластины. Этот эффект можно было усилить, прижимая и отпуская пластину от ногтевого ложа. Кроме того, у 3-х больных мы наносили меченый раствор Экзодерил на предварительно смоченные обычной водой и начавшие высыхать стопы и ногти. Эффект проникновения раствора Экзодерил в подногтевые структуры заметно усиливался. При осмотре с использованием видеодерматоскопической техники видны

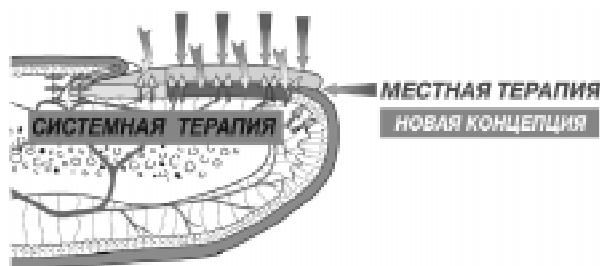


Рис. 6. Поступление антимикотиков в ноготь при традиционной наружной и системной терапии онихомикозов

дистально-фронтальные части ногтей с каналами разрыхленного кератина, пропитанного подкрашенным раствором Экзодерил (рис. 7, см. с. 3 обложки).

У 8 больных мы удалили пораженные части ногтей с явлениями онихолизиса. Это было видно невооруженным глазом, так как эти зоны просматривались в виде зеленоватых «озер». Как видно на рис. 8 (см. с. 3 обложки), пораженные части ногтевого ложа пропитаны раствором Экзодерила в виде слабого зеленоватого фона, а имеющиеся каналы и борозды ногтевого ложа выделялись более интенсивной окраской. Последнее указывает на более интенсивное проникновение Экзодерила по данным структурам ногтя (рис. 9, см. с. 3 обложки).

Выводы

Проведенное исследование наглядно и документально, с использованием метода цифровой видеодерматоскопии, убеждает в справедливости выдвинутой нами концепции преимущественного продвижения грибковой инфекции по каналам и в пространствах под ногтевой пластиной.

Данная концепция в настоящее время служит основой нового терапевтического подхода к местной терапии онихомикозов, а именно – применения водно-спиртовых форм противогрибковых средств (1% раствора нафтифина гидрохлорида - Экзодерил®), наносимых с фронтально-дистальной части ногтевой пластины. Именно такой подход позволяет лекарственному средству легко проникать вслед за продвижением патологического процесса, вызываемого патогенным грибом, и аккумулировать высокие концентрации лекарства непосредственно в зоне скопления гриба, нередко формирующего подногтевую мицетому (так называемая «дерматофитома» [19-21]).

Применение водно-спиртовых растворов (раствор Экзодерил) с фронтально-дистальной части ногтя представляется нам как новый подход в местной терапии онихомикозов, который позволит значительно повысить общую значимость и эффективность лечения лекарственными препаратами для местного применения.

Литература

1. Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972; 105 (2):263-74.
2. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. М.: Гэотар-Медицина, 1998.
3. Baran R, Hay RJ, Tosti A et al. A new classification of onychomycosis. Br J Dermatol 1998; 139 (4):567-71.
4. Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M et al. Treatment options—development of consensus guidelines. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19 Suppl 1:25-33.
5. Seebacher C, Brasch J, Abeck D et al. Onychomycosis. Mycoses 2007; 50 (4):321-7.
6. Сергеев А.Ю., Богущ П.Г., Земляная Н. Ю., Щербо С.Н., Лещенко В.М., Жарикова Н.Е., Мокина Е.В. Первый опыт прямой ПЦР диагностики дерматофитии ногтей. Успехи медицинской микологии. 2004, 3: 339-342
7. Сергеев А.Ю Новая концепция патогенеза онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии 2001; № 5: 8-12.
8. 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: 102-106.
9. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2000; №2: 62-68.
10. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М., 1999.
11. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ-Пресс, 2003: 440 с.
12. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медицина для всех. Национальная академия микологии. 2001: 164 с.
13. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. (под редакцией Сергеева Ю.В.) М. 2003: 32 с.
14. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. Br J Dermatol 2003; 149 Suppl 65:5-9.
15. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol 2007; 56 (6): 939-44.
16. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: современные подходы к лечению. Новый медицинский журнал 1997; №2: 25 - 28
17. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех», 2004: 200 с.
18. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO Index). Skin Therapy Lett 2002; 7 Suppl 1:6-7.
19. Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. J Am Acad Dermatol 2002; 47 (4):629-31.
20. Gupta AK, Baran R, Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16 (6):579-86.
21. Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. Br J Dermatol 1998; 138 (1):189-90.