

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОНИХОМИКОЗА

Обзор, посвященный этиологии и патогенезу онихомикозов. Рассмотрены вопросы патогенетической классификации и типов заболевания, биофизики грибковой инвазии, факторов агрессии возбудителей, реакции макроорганизма при онихомикозе. Предлагается новая концепция патогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *онихомикоз, патогенез.*

UPDATE VIEWS ON PATHOGENESIS OF ONYCHOMYCOSIS

A.J. SERGEEV

Institute for Allergology and Clinical Immunology, Moscow

The review deals with etiology and pathogenesis of onychomycosis. The problems of pathogenetic classification and types of the disease are discussed as well as those of biophysics of fungous invasion, pathogen aggression factors and macroorganism reactions in onychomycosis. A new concept of pathogenesis is proposed.

KEY WORDS: *onychomycosis, pathogenesis.*

Введение

В последние годы появилось немало работ, посвященных проблеме онихомикозов. Проведены масштабные отечественные и зарубежные исследования этиологии, эпидемиологии, клинических особенностей онихомикозов и эффективности противогрибковой терапии. К концу XX века дерматологи получили довольно ясное представление о распространенности заболевания, предрасполагающих к нему факторах, видовом составе возбудителей. Создана универсальная клиническая классификация, появились высокоэффективные системные и местные антимикотики, предложены критерии для клинической оценки онихомикозов и избирательного подхода к их терапии [1].

Однако в современных монографиях и клинических руководствах, целиком посвященных проблеме онихомикозов или касающихся ее, как правило, патогенезу заболевания уделяется мало места, а иногда этот вопрос вообще не рассматривается. Вместе с тем, общепринятая клиническая классификация онихомикозов [46] является патогенетически обоснованной, поскольку учитывает способы и пути распространения гриба в ногте. Без понимания патогенеза онихомикоза невозможна клинически значимая интерпретация лабораторных данных. Знание патогенеза требуется для выбора подхода к терапии, так как патогенезом обус-

ловливается локализация возбудителя в ногте и вероятный прогноз заболевания.

Отсутствие какого-либо общего представления, цельной картины патогенеза онихомикоза не может не сказываться на выборе подхода к лечению и оценке его эффективности. За прошедшие несколько лет дерматологам приходилось неоднократно сталкиваться с необоснованными терапевтическими рекомендациями, сводящимися к назначению унифицированных схем лечения при клинически и патогенетически различных типах онихомикоза. Противоречивые и неубедительные результаты были получены также при анализе эффективности этих схем.

Тем не менее, в настоящее время накоплено достаточно данных о факторах агрессии грибов-возбудителей онихомикоза, о поведении грибов в кератинизированных тканях и о течении онихомикоза. Обобщения этих данных, по нашему мнению, было бы достаточно для создания общей концепции патогенеза. Настоящая работа является попыткой такого обобщения.

Патогенез онихомикоза определяется комплексом событий, протекающих в ногте 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 анато-

мического строения органа ногтя и составляющих его тканей, а с другой – особенностями гриба-возбудителя. Чтобы получить более ясное представление о патогенезе, мы рассмотрим его последовательно на органном, тканевом и клеточном уровнях.

Строение ногтя – ключ к пониманию патогенеза (рис.1).

Ноготь состоит из трех главных частей: пластинки, ложа и матрикса.



РИС.1. Анатомическое строение ногтя.

Ногтевая пластинка является уже сформированной, построенной из ороговевших клеток и потому наиболее прочной структурой ногтя. Матрикс состоит из быстро размножающихся клеток-кератиноцитов, из которых строится вещество и пластинки, и ложа ногтя. За счет их постоянного образования в матриксе происходит рост ногтя от проксимального конца к дистальному.

Строение ногтя обуславливает все возможные сценарии событий при онихомикозе. Ниша, которую грибы находят и занимают в ногте, должна представлять собой подходящую среду обитания – такое место, где грибы не подвергались бы агрессивным воздействиям защитных систем макроорганизма и в то же время имели доступный источник питательных веществ. Учитывая эти соображения, становится ясно, почему ни матрикс, ни ложе, ни, за редкими исключениями, пластинка ногтя в чистом виде не являются подходящей средой обитания для грибов.

Ногтевая пластинка, не достигаемая для клеток и гуморальных факторов защитных систем организма, несмотря на свою относительную безопасность является, особенно в дорсальной части, наиболее прочной тканью, содержащей трудно перерабатываемый кератин и

наименьшее количество питательных веществ [15]. Расти только в ее слоях могут немногие грибы, вызывающие поверхностную форму онихомикоза и отличающиеся выраженными способностями к деструкции кератина (см. ниже).

Более податливые и богатые питательными веществами ложе и матрикс в то же время являются и наиболее защищенными тканями за счет окружающей их сети кровеносных сосудов (рис. 1). Защитные специфические и неспецифические факторы, содержащиеся в крови, сдерживают рост грибов и препятствуют их распространению за пределы этих органов.

Единственной локализацией, в наиболее полной мере удовлетворяющей требованиям к среде обитания грибов, является область сочленения ногтевой пластинки и ложа. Здесь сходятся более мягкий вентральный слой ногтевой пластинки и верхние слои ногтевого ложа, удаленные от сосудистой сети. Более того, сочленение ложа и пластинки происходит за счет их продольных тяжей, представленных совпадающими бороздками и гребешками (рис. 2).

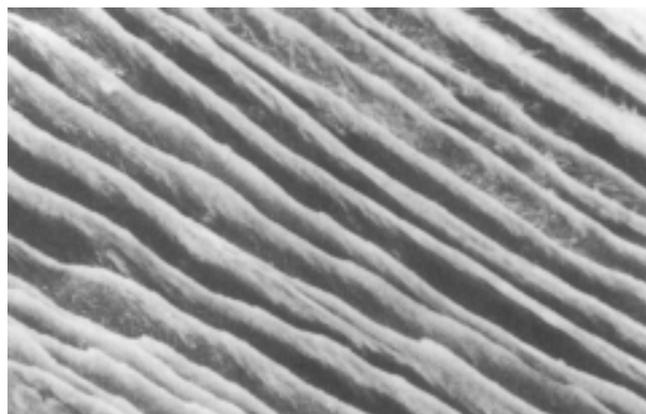


РИС.2. Продольные гребешки ногтевого ложа. Электронная микрофотография (по [15]).

Пространства между ними – потенциальное место размещения грибковой колонии. Исключительно выгодным положением области под ногтевой пластинкой объясняется то, что в большинстве случаев онихомикоза наблюдается его подногтевая форма. При подногтевой форме локализацией поражения являются: всегда ногтевое ложе, как правило – ногтевая пластинка и редко – матрикс.

Область между ногтевой пластинкой 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.

Эти пути определяются структурами, окружающими ноготь и препятствующими проникновению микробов в подногтевую область. У дистального конца ногтевая пластинка срастается с гипонихием, продолжением ногтевого ложа, с боков она прикрыта латеральными ногтевыми валиками, а проксимальная часть пластинки, прикрывающая матрикс в области полулуния, полоской кожицы ногтя (кутикулы) соединяется с проксимальным ногтевым валиком.

Дистальная форма подногтевого онихомикоза развивается, когда грибы проникают из области гипонихия, латеральная – при их внедрении под пластинку из-под боковых валиков ногтя (рис. 3), проксимальная – при их внедрении из области проксимального валика (рис. 4).

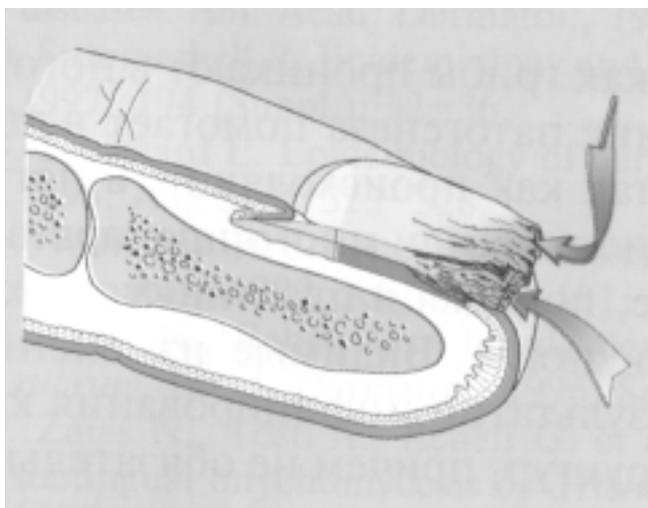


РИС.3. Проникновение возбудителей при дистальной подногтевой форме онихомикоза.

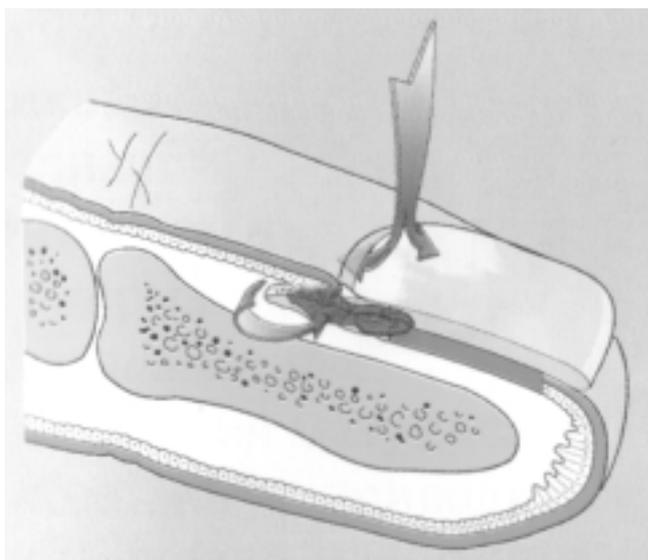


РИС.4. Проникновение возбудителей при проксимальной подногтевой форме онихомикоза.

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 (дистальная форма), и разрушение кожицы ногтя, и повреждения боковых валиков (заусеницы). 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.

Начало инвазии

На тканевом уровне патогенез начавшегося онихомикоза можно представить как инвазию: продвижение массы клеток гриба в кератинизированной ткани одной из структур ногтя. Продвижение идет за счет роста грибковой колонии с преодолением сопротивления ткани ногтя и ее разрушением. Колонию гриба в ногте, занимающую щели и полости между пластинкой и ложем, иногда именуют мицетомой, по аналогии со скоплениями плесневых грибов в полостях придаточных пазух носа или кавернах легких.

На модели дерматофитного онихомикоза было отмечено существование нескольких последовательных этапов в ранней стадии инфекции – прикрепления конидий гриба к вентральной поверхности ногтевой пластинки, прорастания конидий (6 ч), образования мицелия (48 ч) и роста колонии и затем (72 ч) начала инвазии [34]. В отношении клинических случаев онихомикоза эта модель применима не всегда, поскольку под ногтевую пластинку попадают, как правило, не отдельные артроконидии, а уже мицелиальные колонии определенных размеров, обычно переходящие с инфицированной кожи. Тем не менее, ключевым событием по проникновению гриба в подногтевую область следует считать последовательную смену фаз роста колонии и начала инвазии (рис. 5).

В процессе роста грибковой колонии в кератинизированных структурах выделяют две фазы – логарифмическую и стационарную. На примере *T. rubrum* было показано, что во время логарифмической фазы роста, при небольшом размере колонии и наличии питательных веществ в окружающей среде (что в целом соответствует стадии инфекции, следующей за

ках, на стыке слоев ногтевой пластинки и ложа. 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. Скорость линейного роста ногтя также подвержена изменениям в течение коротких отрезков времени [14].

Нами [2] также был описан новый патогенетический тип онихомикоза. При нем первичное распространение возбудителя идет незаметно и очень быстро, в течение нескольких месяцев, по трещинам и запустевшим каналам капилляров, возникающих после мелких геморрагий. В дальнейшем, когда процесс, начавшийся с дистального края ногтя, достигает матрикса, развивается проксимальная подногтевая форма онихомикоза (рис. 7). Иначе говоря, дистальная по патогенезу форма клинически проявляется как проксимальная. В данном случае линейный рост ногтя мало препятствует инвазии, поскольку имеется проводник в виде полостей в пластинке или ложе, поэтому показатель $V_{\text{вовлечения}}$ (т.е. продвижения грибов к матриксу) приближается к $V_{\text{инвазии гриба}}$

РИС.7. Новая клиническая форма онихомикоза: дистально-проксимальная.



В случае проксимальной формы онихомикоза, как правило, на ранних стадиях заболевания развивается поражение матрикса, частичное или полное. При попадании грибов в матрикс они могут, не задерживаясь в нем, продвигаться далее по росту ногтя в дистальном направлении, внедряясь в определенные слои ногтевого ложа. В части случаев (например, при СПИД), это приводит к быстрому поражению всей ногтевой пластинки и ложа. В большинстве случаев грибы остаются как бы замурованными между слоями ногтевой пластинки. В случае кандидоза ногтей и других грибковых паронихий воспалительный процесс приводит к повреждению всего матрикса или его части, а это, в свою очередь – к развитию дистро-

фических поражений ногтевой пластинки, проявляющихся по мере роста ногтя. При проксимальной форме $V_{\text{вовлечения}}$, т.е. скорость появления измененных отделов ногтевой пластинки, равна $V_{\text{линейного роста ногтя}}$, а максимальное время, за которое вся ногтевая пластинка станет пораженной, соответствует времени ее отрастания.

Эти показатели имеют значение тогда, когда видимые изменения ногтя отражают распространение гриба от матрикса к дистальному краю ногтя, или настолько значительны, что приводят к утрате его функции. В прочих случаях видимые изменения – лишь проявление дистрофии ногтевой пластинки за счет инвазии матрикса и/или воспалительных явлений.

Мнение зарубежных авторов о возможности развития тотальной дистрофической формы из поверхностной справедливо, однако, по-видимому, перед этим необходим переход поверхностной формы в подногтевую, проксимальную или дистальную, поскольку в процесс вовлекается и ногтевое ложе.

При лечении системными противогрибковыми препаратами скорость роста ногтей стоит на первом месте среди показателей, определяющих продолжительность терапии. Дело в том, что все современные противогрибковые средства являются фунгистатическими. Это значит, что ни одно из них в терапевтических дозах не способно к радикальной элиминации возбудителя. Механизм действия таких препаратов при онихомикозе сводится к подавлению инвазии гриба на время роста ногтевой пластинки:

$$V_{\text{инвазии гриба}} < V_{\text{линейного роста ногтя}}$$

Подставляя данное значение в приведенную выше формулу расчета скорости вовлечения ($V_{\text{вовлечения}}$), увидим, что при дистальной форме онихомикоза этот показатель принимает отрицательное значение, т.е. развивается клиническое улучшение. Иными словами, пока действует противогрибковый препарат, рост ногтевой пластинки опережает встречный рост гриба, смещая его к свободному краю ногтя [44]. Противогрибковая терапия снижает показатель $V_{\text{инвазии гриба}}$. Однако если ногти растут медленно, то показатель $V_{\text{линейного роста ногтя}}$ также снижен, и для достижения перевеса в скорости требуется большая сила воздействия, определяемая концентрацией и дозой препарата. Наибольший перевес достигается средствами интермиттирующей и пульс-терапии препаратами, надолго задерживающимися в ногте.

Для расчета продолжительности терапии с учетом возрастной динамики отрастания ногтей может быть использован индекс КИОТОС.

Патогенез онихомикоза и вирулентность возбудителей

Долгое время, говоря о патогенности грибов при онихомикозе, имели в виду только дерматофитов. К факторам их агрессии относили кератиназы и так называемые перфорирующие органы [10, 17]. До недавнего времени считалось, что грибы недерматофиты не способны ни к лизису кератина и разрушению ороговевших структур, ни к инвазивному росту в них. Плесневые грибы недерматофиты, выделяемые по крайней мере, в 10 % случаев онихомикоза [3], рассматривались как контаминанты кожи и ногтей.

Озабоченность проблемой глубоких микозов, вызываемых как раз не дерматофитами, а дрожжевыми и плесневыми грибами, а также развитие общей микологии привели к открытию новых факторов патогенности этих грибов и пересмотру, в существенной части, старой концепции патогенеза дерматомикозов и онихомикоза.

К главным факторам патогенности клинически значимых грибов относят их три свойства: выживаемость в среде макроорганизма, инвазивный рост и выработку литических ферментов. Порядок расположения этих факторов соответствует их значимости. Если гриб в принципе способен выживать и размножаться в среде макроорганизма, то при выраженном ослаблении систем его защиты инфекция состоится (пример – некоторые дрожжевые инфекции). Инвазивный рост также может идти при отсутствии или слабой активности литических ферментов (пример – мукороз). Но даже при выраженном инвазивном росте и активном синтезе литических ферментов неспособность противостоять элементарным защитным факторам макроорганизма сдерживает любую инфекцию. Примером этому являются дерматофиты, почти никогда не проникающие далее шиповатого слоя эпидермиса [31].

Однако при онихомикозе, протекающем в структурах, более или менее изолированных от влияния защитных факторов, способность к выживанию зачастую отходит на второй план. Основным является инвазивный рост.

Инвазивный рост более не считается прерогативой “перфорирующих” гиф, обладание которыми ранее приписывалось только дерматофитам. В настоящее время свойство инвазивного роста склонны считать принадлежащим многим, особенно быстрорастущим грибам, способным расти в мицелиальной фазе. В частности, была доказана авирулентность штаммов *Candida albicans*, неспособных к филаментации [29]. Способность к образованию гиф иногда рассматривается как самостоятельный фактор патогенности [24].

Тем не менее, не приходится сомневаться в том, что дерматофиты, по-видимому, лучше приспособлены к продвижению в роговых структурах. Это может быть отчасти обусловлено более прочным и упорядоченным строением их мицелия, как он представляется при микроскопии. Перфорирующие гифы, ранее считавшиеся особыми органами инвазии, представляют собой обычные гифы плесневых грибов, внедряющиеся в межклеточные промежутки.

Направление роста в точки наименьшего сопротивления – межклеточные промежутки, щели и борозды в ногтевой пластинке и ложе – является одной из характеристик инвазии в ногте. Направленный рост обеспечивается концентрацией веществ, из которых строится будущая мицелиальная клетка, у полюса материнской клетки, ориентированного на точку наименьшего сопротивления. Распределение внутриклеточных структур для направленного синтеза у грибов обеспечивается компонентами цитоскелета [5].

Литические ферменты, сосредотачиваемые у ориентированного полюса клетки, призваны помогать направленной инвазии. Представляется маловероятным, что разрушение тканей может идти только за счет секретуемых литических ферментов.

Синтез кератиназ до недавнего времени также приписывался только одним дерматофитам. Представления о кератинолитической активности при микозах претерпели изменения как при дальнейшем изучении кератиназ дерматофитов, так и после открытия протеиназ у многих плесневых и дрожжевых грибов.

При изучении физиологии дерматофитов оказалось, что у них имеются несколько типов литических ферментов: щелочные сериновые протеиназы [39], способные к лизису кератина, коллагена и эластина [8] и считающиеся основными экзоферментами, а также щелочные фосфатазы, эстеразы и лейциновая ариламидаза, частично обуславливающие вирулентность грибов [9]. *T. rubrum* имеет по крайней мере два протеолитических фермента, деградирующих кератин. Экспериментальные данные говорят о том, что дерматофиты могут выделять во внешнюю среду сульфит, расщепляя дисульфидные связи кератина с образованием субстратов, доступных действию щелочных протеиназ [28].

Дерматофиты обладают неодинаковой кератинолитической и протеолитической активностью. Наиболее высока она у *Microsporum canis*, наименьшая отмечается у *Epidermophyton floccosum*. *T. mentagrophytes*, вызывающий поверхностную форму онихомикоза, для чего необходимы выраженные агрессивные свойства, также отличается значительно большей литической активностью и способностью разрушать кератинизиро-

ванные структуры, чем *T. rubrum* [35]. Это, в частности, подтверждается лабораторным тестом перфорации волоса и неоднократно доказывалось в эксперименте [18].

Однако *T. rubrum* вызывает до 90 % от общего числа дерматофитных онихомикозов, на долю *T. mentagrophytes* обычно приходится не более 10 %. Очевидно, патогенность возбудителя дерматомикоза или онихомикоза определяется не только его агрессивными свойствами по отношению к ороговевшим структурам. *T. rubrum* вызывает хронические инфекции, отличаясь невысокой иммуногенностью и лучшей способностью выживать на поверхности эпидермиса [45].

Исследования физиологии грибов привели к открытию разных литических ферментов у плесеней, выделяемых при онихомикозе и ранее считавшихся контаминантами или возбудителями с недоказанной патогенностью.

Так у *Aspergillus spp.* выделены, клонированы и секвенированы эластазы: металлопротеиназа и сериновые протеиназы, ферменты, по природе и субстратной специфичности напоминающие кератиназы дерматофитов [26]. Литические ферменты *A. fumigatus* могут разлагать кератин [38]. У *Aspergillus spp.* имеются также кислые аспаргатные протеиназы, продуцируемые *in vivo* при аспергиллезе [37].

Аспаргатные протеиназы были обнаружены и у *Fusarium spp.* [25], однако их специфичность и роль в патогенезе микозов остаются неясными [27].

В настоящее время известны уже две кератиназы *Scopulariopsis brevicaulis*, одного из наиболее часто выделяемых при онихомикозе грибов [30]. Эти ферменты проявляют свойства сериновых протеиназ, как и кератиназы дерматофитов.

Candida spp. синтезируют аспаргатные протеиназы, одни из главных факторов их вирулентности. В настоящее время описано около 10 протеиназ, а также фосфолипазы и другие литические ферменты. Известен эффект кавитации, когда вокруг клетки *C. albicans*, секретирующей эти ферменты, в эпидермисе образуются полости [36].

Литическая активность и способность к разрушению роговых структур у дерматофитов в целом выше, чем у других грибов. Часть плесневых грибов вообще неспособна к деградации кератина [4].

Дерматофиты на 30 % эффективнее разрушают ногтевые пластинки и на 20–25 % – активнее лизируют кератин, чем *Fusarium sp.* и почти на столько же – *Scytalidium spp* [33]. Последние являются общепризнанными самостоятельными возбудителями дерматомикозов и онихомикозов, однако, как видим, по агрессивности в отношении роговых структур уступают

дерматофитам и соответствуют прочим плесневым грибам.

Однако некоторые плесневые грибы, в том числе *Acremonium spp.* и *Fusarium oxysporum*, вызывающие поверхностную (классическую белую и так называемую “черную”) форму онихомикоза [19], в эксперименте разрушают ногтевые пластинки, как и *T. mentagrophytes*.

Реакция макроорганизма при онихомикозе

Как уже говорилось выше, в пластинке ногтя и подногтевой области грибы относительно изолированы от контакта с клетками иммунной системы. Одним из проявлений реакций иммунитета служит гиперкератоз ногтевого ложа, вызванный пролиферацией клеток эпидермиса под действием цитокинов.

Низкая иммуногенность некоторых грибов позволяет им успешно выживать на поверхности кожи и оттуда проникать в ногти. Известны отдельные механизмы этого феномена. В частности, ферменты *T. rubrum* препятствуют действию хемотаксических факторов и тем самым – воспалению [13]. Допускается иммуномодуляция компонентами клеточной стенки грибов, приводящая к формированию неэффективного иммунитета.

При выраженном иммунодефиците плесневой и кандидный онихомикоз иногда служит источником диссеминированной инфекции [42]. Однако в случае дерматофитной инфекции этого не происходит [43]. Известно всего не более двадцати случаев дерматофитной инфекции, выходящей за пределы эпидермиса. Из них большинство было вызвано видами, не встречающимися при онихомикозе и проявлялось как подкожный микоз – дерматофитная гранулема (эумицетома) [16, 40], диссеминированной инфекции не наблюдалось.

Тем не менее, некоторые отечественные исследователи высказывают мысль о том, что в патогенезе дерматофитных онихомикозов имеет место гематогенное распространение возбудителей, а персистенция возбудителя в крови или глубоких тканях может обуславливать неэффективное лечение противогрибковыми препаратами.

Эти представления ни на чем не основаны. Более того, они противоречат клиническому опыту, накопленному при изучении патогенеза плесневых микозов, глубокой и диссеминированной грибковой инфекции. Продвижение мицелиальных форм гриба в живых тканях макроорганизма сопровождается их разрушением, ишемическими и геморрагическими некрозами вследствие прорастания грибами стенок сосудов. Присут-

ствие грибковых клеток в крови, т.е. фактически грибковый сепсис, также не может рассматриваться как компонент патогенеза, поскольку это состояние привело бы к тромбозам сосудов и инвазии глубоких органов. По счастью, при дерматофитных инфекциях, в отличие от кандидоза, плесневых и эндемических микозов, этого не происходит. Макроорганизм располагает достаточным количеством защитных факторов, преодолеть которые дерматофиты не могут [11, 32].

Из этих факторов наиболее важно присутствие в плазме ненасыщенного трансферрина, конкурирующего с грибами за жизненно необходимое для них железо [7, 23]. На втором месте по значимости стоит фагоцитоз нейтрофилами. У дерматофитов есть особый рецептор (LILA), который непосредственно распознают лейкоциты [22]. Другими защитными факторами являются иммуноглобулины класса G [21, 41] и система комплемента [12], препятствующая прорастанию конидий [20].

Проникновение дерматофитов в кровь происходит крайне редко, при врожденном или приобретенном отсутствии одного или нескольких этих факторов. В подобных условиях пациенты быстро погибают, но не от дерматофитных, а от бактериальных, кандидных и других оппортунистических инфекций.

Заключение

Патогенез ониомикоза можно представлять как борьбу растущей колонии гриба и структур ногтя, противостоящих инвазивному росту статически, за счет прочности своей структуры, и динамически, за счет постоянного обновления и смещения возбудителей к

дистальному концу. Прогноз заболевания определяется местом внедрения гриба и во многом обеспечивается балансом противостоящих сил.

Предрасполагающие к ониомикозу факторы допускают заселение подногтевой ниши возбудителями с невысокой вирулентностью, от *Trichophyton rubrum* до *Aspergillus spp.* и *Dematiaceae*. Дерматофиты превосходят остальные грибы в агрессивности по отношению к кератину и роговым структурам и наиболее приспособлены к обитанию в них. Однако при выраженности предрасполагающих факторов – травм, нарушения целостности ногтя и онихолизиса, медленном росте ногтя – ониомикоз оказывается по силам и плесневым грибам, широко распространенным в окружающей среде.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что многие плесневые грибы, выделяемые при ониомикозе, являются не такими безобидными сапрофитами, какими они казались ранее. В дополнение ко многим случаям глубоких и диссеминированных инфекций, вызываемых плесневыми грибами, у них описаны факторы вирулентности, по природе и функциям напоминающие аналогичные факторы дерматофитов.

Новые сведения о патогенезе ониомикоза могут оказать влияние на существующие диагностические и лечебные подходы. С одной стороны, следует обратить более пристальное внимание на те виды грибов, которые ранее не считались возбудителями этого заболевания. С другой – изменить схемы противогрибковой терапии с учетом скорости роста ногтей у разных пациентов.

Литература

1. Сергеев А. Ю. Проблема клинической оценки и классификации ониомикозов. В кн: Индекс для клинической оценки ониомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: Внешторгиздат.– 1999.
2. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Ониомикозы. М.: Гэотар–Медицина, 1998.
3. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Этиологический подход к лечению ониомикозов. //Вестн. Дерматол. Венерол.– 1998.– № 2.– С. 68–71.
4. Abdel-Gawad K.M. Mycological and some physiological studies of keratinophilic and other moulds associated with sheep wool. //Microbiol. Res. – 1997.– № 152 (2).– С. 181–188.
5. Akashi T., Kanbe T., Tanaka K. The role of the cytoskeleton in the polarized growth of the germ tube in *Candida albicans*. //Microbiology.– 1994.– Feb № 140 (Pt 2).– С. 271–280.
6. Apodaca G., McKerrow J.H. Regulation of *Trichophyton rubrum* proteolytic activity. //Infect. Immun.– 1989.– Oct № 57(10).– С. 3081–3090.
7. Artis W.M., Wade T.R., Jones H.E. Restoration of *Trichophyton mentagrophytes* growth in medium depleted of metals by chelation: importance of iron. //Sabouraudia.– 1983.– № 21 (1).– С. 41–48.
8. Asahi M., Lindquist R., Fukuyama K., Apodaca G., Epstein W.L., McKerrow J.H. Purification and characterization of major extracellular proteinases from *Trichophyton rubrum*. //Biochem J. – 1985.– № 232 (1).– С. 139–144.
9. Brasch J., Zaldua M. Enzyme patterns of dermatophytes. //Mycoses. – 1994.– № 37 (1-2).– С. 11–16.
10. Brasch J. Pathogens and pathogenesis of dermatophytoses. //Hautarzt.– 1990.– Jan № 41(1).– С. 9–15.

11. Dahl M.V. Dermatophytosis and the immune response. //J. Am. Acad. Dermatol. – 1994.– № 31 (3 Pt 2).– C. 34–41.
12. Dahl M.V. Immunological resistance to dermatophyte infections. //Adv. Dermatol. – 1987.– № 2.– C. 305–320.
13. Davies R.R., Zaini F. Enzymic activities of *Trichophyton rubrum* and the chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. //Sabouraudia.– 1984.– № 22(3).– C. 235–241
14. Dawber R. P. The ultrastructure and growth of human nails. //Arch. Dermatol. Res.– 1980.– № 269(2).– C. 197–204.
15. Dawber R. P., De Berker D., Baran R. Science of nail apparatus. In: Diseases of nails and their management. Second edition. Eds. Baran R., Dawber R.P. London: Blackwell Science.– 1994.
16. Demidovich C.W., Kornfeld B.W., Gentry R.H., Fitzpatrick J.E. Deep dermatophyte infection with chronic draining nodules in an immunocompromised patient. //Cutis.– 1995.– № 55(4).– C. 237–240.
17. Goslen J., Kobayashi G. Mycologic infections. In: dermatology in general medicine. Third edition. Eds. Fitzpatrick T. B. et al. NY: McGraw Hill.– 1987.
18. Guarro J., Figueras J., Cano J. [Degradation of human hair in vitro by *Trichophyton mentagrophytes*]. //Microbiologia. – 1988.– № 4 (1).– C. 29–37.
19. Hay R., Baran R., Hanecke E. Fungal and other infections involving the nail apparatus. In: Diseases of nails and their management. Second edition. Eds. Baran R., Dawber R. P. Blackwell Science.– 1994.
20. Hernandez A.D., Reece R.E., Zucker A.H. *Trichophyton mentagrophytes* spores differ from mycelia in their ability to induce pustules and activate complement. //J. Invest. Dermatol.– 1986.– № 87 (6).– C. 683–687.
21. Honbo S., Jones H.E., Artis W.M. Chronic dermatophyte infection: evaluation of the Ig class-specific antibody response reactive with polysaccharide and peptide antigens derived from *Trichophyton mentagrophytes*. //J. Invest. Dermatol.– 1984.– № 82 (3).– C. 287–290.
22. Kahlke B., Brasch J., Christophers E., Schroder J.M. Dermatophytes contain a novel lipid-like leukocyte activator. //J. Invest. Dermatol. – 1996.– № 107 (1).– C. 108–112.
23. King R.D., Khan H.A., Foye J.C., Greenberg J.H., Jones H.E. Transferrin, iron, and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. //J. Lab. Clin. Med. – 1975.– № 86 (2).– C. 204–212.
24. Kobayashi S.D., Cutler J.E. *Candida albicans* hyphal formation and virulence: is there a clearly defined role? //Trends Microbiol.– 1998.– Mar № 6(3).– C. 92–94.
25. Kolaczowska M.K., Wieczorek M., Polanowski A. An aspartic proteinase from *Fusarium moniliforme*. Purification and general properties. //Eur. J. Biochem.– 1983.– № 132 (3).– C. 557–561.
26. Kolattukudy P. E., Lee J., Rogers L., Zimmerman P., Ceselski S., Fox B., Stein B., Copelan E. Evidence for possible involvement of an elastolytic serine protease in aspergillosis. //Infect. Immun.– 1993.– № 61.– C. 2357–2368.
27. Kuczek M., Nowak K., Kolaczowska M. Specificity of acid protease from *Fusarium moniliforme*. //Acta Biochim. Pol. – 1983.– № 30 (1).– C. 3–10.
28. Kunert J. Keratin decomposition by dermatophytes. II. Presence of s-sulfocysteine and cysteic acid in soluble decomposition products. //Z. Allg. Mikrobiol. – 1976.– № 16 (2).– C. 97–105.
29. Lo H.J., Kohler J.R., DiDomenico B., Loebenberg D., Cacciapuoti A., Fink G.R. Nonfilamentous *C. albicans* mutants are avirulent.//Cell.– 1997.– Sep № 5(90).– C. 939–949.
30. Malviya H.K., Rajak R.C., Hasija S.K. Purification and partial characterization of two extracellular keratinases of *Scopulariopsis brevicaulis*. //Mycopathologia.– 1992.– № 119 (3).– C. 161–165.
31. Odom R. Pathophysiology of dermatophyte infections. //J. Am. Acad. Dermatol.– 1993.– May № 28(5 Pt 1).– C2-S.
32. Ogawa H., Summerbell R.C., Clemons K.V., Koga T., Ran Y.P., Rashid A., Sohnle P.G., Stevens D.A., Tsuboi R. Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. //Med. Mycol.– 1998.– № 36 (Suppl. 1).– C. 166–173.
33. Oycka C.A., Gugnani H.C. Keratin degradation by *Scytalidium* species and *Fusarium solani*. //Mycoses.– 1998.– № 41(1–2).– C. 73–76.
34. Rashid A., Scott E., Richardson M.D. Early events in the invasion of the human nail plate by *Trichophyton mentagrophytes*. //Br. J. Dermatol.– 1995.– Dec № 133 (6).– C. 932–940.
35. Rashid A., Scott E.M., Richardson M.D. Inhibitory effect of terbinafine on the invasion of nails by *Trichophyton mentagrophytes*. //J. Am. Acad. Dermatol.– 1995.– № 33 (5 Pt 1).– C. 718–723.
36. Ray T.L., Payne C.D. Scanning electron microscopy of epidermal adherence and cavitation in murine candidiasis: a role for *Candida* acid proteinase. //Infect. Immun.– 1988.– Aug № 56(8).– C. 1942–1949.
37. Reichard U., Eiffert H., Ruchel R. Purification and characterization of an extracellular aspartic proteinase from *Aspergillus fumigatus*. //J. Med. Vet. Mycol.– 1994.– № 32.– C. 427–436.
38. Santos R., Firmino A., de Sa C.M., Felix C.R. Keratinolytic activity of *Aspergillus fumigatus* fresenius. //Curr. Microbiol.– 1996.– № 33 (6).– C. 364–370.

39. Sanyal A.K., Das S.K., Banerjee A.B. Purification and partial characterization of an exocellular proteinase from *Trichophyton rubrum*. //Sabouraudia.– 1985.– № 23 (3).– C. 165–178.
40. Sommer S., Barton R.C., Wilkinson S.M., Merchant W.J., Evans E.G., Moore M.K. Microbiological and molecular diagnosis of deep localized cutaneous infection with *Trichophyton mentagrophytes*. //Br. J. Dermatol.– 1999.– № 141(2).– C. 323–325.
41. Svejgaard E. Humoral antibody responses in the immunopathogenesis of dermatophytosis. //Acta Derm. Venereol. Suppl.– 1986.– № 12.– C. 185–191.
42. Vazquez J.A., Lundstrom T., Dembry L., Chandrasekar P., Boikov D., Parri M.B., Zervos M.J. Invasive *Candida guilliermondii* infection: in vitro susceptibility studies and molecular analysis. //Bone Marrow Transplant.– 1995.– Dec № 16 (6).– C. 849–853
43. Wagner D.K., Sohnle P.G. Cutaneous defense mechanisms against fungi. In: Fungal Disease, Eds. Jacobs PH and Nall L.– NY.: Marcel Dekker.– 1997.– C. 161–183.
44. Zaias N., Drachman D. A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. Trials with ketoconazole and griseofulvin ultramicrosize. //J. Am. Acad. Dermatol.– 1983.– Dec № 9 (6).– C. 912–919.
45. Zaias N., Rebell G. Chronic dermatophytosis syndrome due to *Trichophyton rubrum*. //Int. J. Dermatol.– 1996.– Sep № 35 (9).– C. 614–617.
46. Zaias N. Onychomycosis. //Arch. Dermatol.– 1972.– № 105 (2).– C. 263–274.