

## Дерматомикозы в эпоху пандемии

А.Ю. Сергеев<sup>1</sup>, С.А. Бурова<sup>1</sup>, Е.И. Касихина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Национальная академия микологии, Москва

<sup>2</sup> НИЦ Клиника дерматологии, Москва

## Superficial fungal infections in a time of pandemic

A.Y. Sergeev<sup>1</sup>, S.A. Burova<sup>1</sup>, E.I. Kasikhina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> All-Russian National Academy of Mycology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Research Dermatology Clinic, Moscow, Russia

### Аннотация

Распространение заразных грибковых инфекций кожи, которыми страдают миллионы людей на всех континентах, не должно оставаться незамеченным на фоне глобальных вызовов для здравоохранения. Изменяются микозы и наши знания о них, появляются новые возбудители и формы заболеваний, однако доступные врачам средства диагностики и лечения не всегда соответствуют задачам борьбы с дерматомикозами. Перемены в этиологии и эпидемиологии дерматофитии заставляют нас обратить внимание на проблему устойчивости грибов к современным противогрибковым средствам, номенклатура которых остается неизменной на протяжении нескольких десятилетий. Изучение опыта зарубежных стран за последние годы поможет российским дерматологам не допустить распространения резистентной дерматофитии. Доказанные сравнительными исследованиями преимущества наружных форм антимикотиков-аллиламинов, к которым относятся 1% крем и раствор нафтифина, указывают на целесообразность их выбора для эффективной терапии микозов кожи и предотвращения сценариев резистентности.

### Ключевые слова

Дерматомикозы, дерматофитии, кандидоз, Malassezia, Trichophyton, Microsporum, микоз стоп, микоз гладкой кожи, классификация, эпидемиология, этиология, диагностика, противогрибковые средства, наружные антимикотики, резистентность, клинические исследования, мета-анализ

### Summary

Current challenges for healthcare systems worldwide should not overshadow global prevalence of contagious superficial fungal infections. Causative agents, patterns of their spread and clinical manifestations of cutaneous mycoses all change and so does our knowledge of fungal biology and genetics. Sooner or later, dermatologists would have to adapt or develop newer diagnostic and therapeutic modalities according to novelties in dermatophyte taxonomy and major epidemiologic shifts. Common management of tinea infections in most developed countries including Russia still relies on the same hundred years old mycological techniques and the same antifungals as decades ago. Emergence of resistant dermatophyte strains and reported series of recalcitrant tinea infections in some regions of the world raise awareness in Europe today and may be expected in Russia tomorrow. Learning from recent international experience and clinical trials, one may need reappraisal of different topical antifungals recommended in Russia.

### Keywords

Superficial fungal infections, dermatophytes, Candida, Malassezia, Trichophyton, Microsporum, tinea pedis, tinea corporis, classification, epidemiology, causative agents, diagnosis, topical antifungals, resistance, clinical trials, meta-analysis

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV19) в 2019-2021 году отодвигает на второй план многие проблемы, пред-

ставлявшиеся актуальными для систем здравоохранения во всем мире. Ряд социально-значимых заболеваний не получил всестороннего освеще-

ния и обсуждения на национальных и международных научных форумах. Ресурсы медицинской службы, а зачастую и усилия исследователей перенаправляются на решение новых вызовов и задач. Пока еще рано делать выводы о том, насколько ограничение контактов населения, введение противоэпидемических мер (закрытие или приостановка работы спортивных секций, стадионов, фитнес-центров, педикюрных салонов и пр.), а равно и возможное изменение демографической структуры населения оказали или окажут влияние на показатели распространенности и заболеваемости дерматомикозами. Но, пожалуй, еще не поздно оценить текущее состояние проблемы и в период вынужденного разобщения исследователей и практических врачей, попытаться не только оценить новые риски, но и подвести определенные итоги изучения дерматомикозов и практики их терапии в нашей стране и за рубежом за последние три года.

### **Глобальная и региональная эпидемиология дерматомикозов**

За 2019-2021 годы не было опубликовано сколько-нибудь значительных исследований, посвященных эпидемиологии дерматомикозов в целом. Сам термин «дерматомикозы» трактуется и используется по-разному, но в целом мы понимаем под ним все грибковые инфекции кожи, которые находятся в фокусе дерматологии, а исключаем – онихомикозы, трихомикозы, а также проблемы колонизации кожи потенциальными возбудителями оппортунистических глубоких микозов, подкожные микозы с вовлечением эпидермиса и дермы, и диссеминацию в кожу при глубоких микозах. В известном приближении, дерматомикозы – это собирательный термин для дерматофитии, разноцветного лишая, кандидоза кожи, и более редких поверхностных грибковых инфекций [1, 2]. Распространенность отрубевидного (разноцветного) лишая не внушает опасений в силу широкого носительства *Malassezia* у здоровых лиц, кандидозов кожи также обычно выступает как оппортунистическая инфекция у лиц с ослабленным иммунитетом [3, 4]. Наиболее важно для дерматологов изучение эпидемиологии заразных микозов, какими являются дерматофитии [5]. Некоторые отечественные авторы ошибочно называют только дерматофитии дерматомикозами, а некоторые зарубежные – пользуются термином «дерматофитоз», что может ввести в заблуждение при анализе литературы.

Из публикаций последних лет заслуживают внимания исследования и обзоры эпидемиоло-

гии онихомикоза, данные которых позволяют, хотя бы косвенно, оценить и эпидемиологию микоза стоп. Эти инфекции зачастую сопутствуют друг другу и вместе являются лидирующими формами дерматофитии развитых стран [2, 6, 7]. В частности, Gupta и соавт. (2019) показали, что глобальная распространенность онихомикоза, 80-90% случаев которого обуславливают дерматофиты, ныне составляет 5,5% – то есть, столько же, сколько и в московском исследовании 2002 г. [8, 9]. Приведенными в работе Gupta данными о региональном соотношении возбудителей онихомикоза, или сравнительной распространенности заболевания в разных странах, мы вынуждены пренебречь из-за больших различий в методологии исследований, оценивавших либо распространенность у населения в целом, либо обращаемость к врачу-дерматологу. На это обратили внимание и авторы бразильского анализа многолетних исследований региональной заболеваемости дерматофитией – в среднем при обращаемости к дерматологу частота выявления микозов стоп и онихомикоза у них оказалась на уровне 25% – т.е. примерно столько же, сколько и в исследовании Achilles в 1997-1998 г. в среднем по Европе [10, 11].

Похожую ошибку обобщения делают польские авторы в обзорной работе 2020 г., утверждающие, что дерматофитии больше распространены в жарких странах потому, что грибы любят тепло и влагу [12, 13]. Это отчасти несправедливо в отношении дерматофитов, из которых *T. rubrum* лучше растет при температуре поверхности кожи стоп (28-30°C) и не будет расти уже при температуре внутренней среды человека (37°C). В целом же это несправедливо и в отношении микозов стоп, поскольку наибольшая распространенность их в общей популяции отмечается в самых холодных странах – Канаде, Исландии, России и Финляндии [2, 5, 8, 14, 15, 16, 17].

На ненадежность взаимосвязи климато-географических зон и заболеваемости дерматофитией указывают и авторы обзорной работы по дерматофитиям в Индии, где имеются значительные различия как по распространенности заболевания, так и по демографическому составу выявленных групп больных, и даже по преобладающим возбудителям дерматофитии между отдельными регионами и городами [18].

Следует различать эпидемиологию сапронозных дерматофитий, встречающихся в теплых странах потому, что население не носит закрытой обуви или соприкасается с землей на полевых работах; эпидемиологию зоонозных дерматофитий,

более распространенных в сельских регионах с мелкими подсобными или традиционными хозяйствами; эпидемиологию антропонозных дерматофитий развитых и развивающихся стран. В последние годы опубликована серия региональных исследований из стран Азии и Африки, в ряде которых все еще значительно распространены микозы волосистой части головы (*tinea capitis*) – например, до 63% в Эфиопии [19]. При этом в Эфиопии «тройку лидеров» среди возбудителей дерматофитии представляли антропофильные виды *T. tonsurans*, *M. audouinii* и зоофильный *T. mentagrophytes*.

В Индии лидировали *T. mentagrophytes* (включая так называемый «индийский» VIII вариант гено-типа [18]), и *T. tonsurans*, и только затем *T. rubrum* [20]. В Иране основные возбудители относились к комплексу видов *Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale*, затем к *Epidermophyton floccosum* и только затем – к *T. rubrum* [21]. У иранских борцов среди возбудителей *tinea gladiatorum* преобладал *T. tonsurans* [22].

Ранее опубликованный масштабный обзор французских авторов продемонстрировал, что в Северной и Восточной Африке среди возбудителей дерматофитии доминирует *T. violaceum*, а в Центральной и Западной – *T. soudanense* и *M. audouinii* [23]. Также среди африканских возбудителей дерматофитии встречаются *T. verrucosum* и *T. schoenleinii*. Однако, если вычесть из общей картины этиологию *tinea capitis*, то лидирующими возбудителями микозов кожи станут либо *T. rubrum* (Марокко, Камерун, Нигерия), либо *T. mentagrophytes* (Египет, Кот-д'Ивуар), либо *M. canis* (Танзания, Тунис).

Этиология и эпидемиология основных форм дерматофитии в России в целом такая же, как и в Восточной и Центральной Европе или крупных мегаполисах Китая [17]. Различия могут быть выявлены при сопоставлении со странами Западной Европы, для которых характерна массовая миграция населения, в частности – с Африканского континента [24].

Так, в Швейцарии до 2018 г. преобладающими формами дерматофитии являлись онихоми-коз и микоз стоп с соотношением *T. rubrum* к *T. interdigitale* 3:1, но при *tinea capitis* не с меньшей частотой, чем *M. canis*, выделялись *M. audouinii*, *T. soudanense* и особенно – *T. violaceum*. Авторы признают, что антропофильные возбудители *tinea capitis* характеризовали заболеваемость, прежде всего, иммигрантов [25].

В Бельгии в последние годы сохраняется преобладание *T. rubrum* в этиологии дерматофитии

гладкой кожи, на следующем месте идут грибы из комплекса *Trichophyton mentagrophytes*. На этом фоне этиология *tinea capitis* представлена как *Microsporum audouinii*, так и «африканскими видами» *Trichophyton soudanense* и *Trichophyton violaceum* [26].

В работе румынских авторов (2020), хотя и на небольшой выборке, было подтверждено, что в Восточной Европе лидирующими возбудителями дерматофитии остаются *T. rubrum* и *M. canis* [27].

В центральных областях России, крупных мегаполисах можно ожидать схожую картину, в частности – с соотношением *T. rubrum* к *T. interdigitale* до 10:1, почти спорадической встречаемостью *E. floccosum* и преобладанием микроспории в структуре зооантропонозных микозов [2, 5], что подтверждается региональными исследованиями последних лет [28].

В Воронеже в 2019 г. оставалась высокой заболеваемость микроспорией, при этом дети составляли 94% выявленных случаев, а в структуре заболеваемости преобладали поражения гладкой кожи (57,9% *tinea corporis*, а не *tinea capitis*) [29].

Регистрируемый повсеместно прирост заболеваемости микозами стоп и онихомикозом мы склонны объяснять не только распространением контактиозной инфекции, но и улучшением сбора и анализа данных, более частой обращаемостью пациентов, а также повышением среднего возраста населения.

В Казахстане в последние годы отмечается доминирование *T. rubrum* в этиологии микозов стоп и онихомикозов примерно в том же соотношении, что и в России [30]. Регистрируется также прирост заболеваемости трихофитией и микроспорией, при этом микроспория выявляется чаще у сельского населения [31].

В то же время, в отдельных публикациях последних лет сообщалось о преимущественном выделении культур *T. mentagrophytes*, а не *T. rubrum*, при встречаемости *T. verrucosum* и *T. schoenleinii* (Ставропольский край) [32].

В Краснодарском крае за последние 5 лет отмечается снижение заболеваемости трихофитией, а единичные выявленные случаи наблюдались в сельской местности (зоофильные возбудители *T. verrucosum* и *T. gypseum*) [33]. Количество выявленных случаев микроспории также сократилось на 23% с более частой регистрацией в приморских городах [34].

В Челябинской области в 2018 г. заболеваемость микроспорией снизилась, а трихофитией выросла – при этом большинство случаев было выявлено у детей среди городского населения [35].

В Амурской области на фоне незначительного снижения заболеваемости микроспорией произошел прирост выявления случаев трихофитии, превышающий общероссийские показатели [36].

По данным из Приморского края (2020), соотношение микроспории и трихофитии в настоящее время составляет примерно 8:1, а среди возбудителей микроспории не выявляется эндемичного для Дальнего Востока *M. ferrugineum*, зато, помимо *M. canis*, выделяется *M. gypseum*. Основным возбудителем трихофитии в данном регионе оказался антропофильный *T. tonsurans*, а на долю *T. mentagrophytes* пришлось до четверти этиологии заболевания [37].

На этом фоне в Санкт-Петербурге показатели заболеваемости трихофитией и микроспорией в 2019 году снижались, а лидирование *M. canis* (97,3%) не исключало выявляемости *M. ferrugineum* (до 10% в 2018) и *M. gypseum*, при этом трихофития была обусловлена в основном *T. tonsurans* [38].

По данным Т.В. Медведевой и соавт., в Санкт-Петербурге наиболее высокая заболеваемость антропонозной трихофитией к 2019 году отмечается среди детей, и особенно – среди подростков, посещающих секции спортивной борьбы, с преобладанием в этиологии *T. tonsurans* и редкой выделяемостью *T. violaceum*. Однако по общей частоте выделения возбудителей лидируют зоофильные виды *T. mentagrophytes* и *T. verrucosum* [24].

В Москве выявленные в последние годы случаи микроспории также характеризовались преимущественным поражением гладкой кожи у детей и подростков и были в 99% случаев обусловлены *M. canis* при 2 случаях выделения *M. gypseum* [39].

Анализ этиологической структуры дерматофитии в последние годы может быть осложнен предложенными недавно изменениями номенклатуры дерматофитов с добавлением новых родов и реклассификацией известных видов возбудителей [40, 41]. Так, в число антропофильных дерматофитов теперь зачислены виды *Arthroderma* и (условно, поскольку жизненный цикл возбудителей не уточнен) *Nannizia*, в число зоофильных – виды *Arthroderma*, *Lophophyton* и *Paraphyton*, а геофильные виды теперь представлены множеством видов *Arthroderma*, а также некоторыми *Nannizia* и *Paraphyton* [13, 41, 42] (табл. 1).

В последние годы описаны новые виды дерматофитов – например, *Trichophyton indotineae* (2020), *Arthroderma chiloniense* (2019), *Nannizia perplicata* (2018) и другие [43, 44].

В свежих сообщениях об эпидемическом характере трихофитии в Индии, обусловленной *T. mentagrophytes*, указывается на антропонозный характер данной инфекции, при этом возбудителя предлагается различать и с *T. interdigitale* (ранее – *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*), и с зоонозными *T. mentagrophytes* (источником обычно являются грызуны, лошади, собаки) и другие варианты этого вида со своими географическими зонами [45]. Мы пока не можем сказать, проник ли в Россию «индийский» VIII генотип этого вида, и тем более – его резистентные к антимикотикам штаммы.

За последние годы в Европе отмечается распространение зооантропонозной трихофитии, обусловленной *T. benhamiae* [46]. Случаи микозов гладкой кожи данной этиологии, источниками которой являются, в частности, кролики и водосвинки, уже описаны в России, в частности – в Санкт-Петербурге в 2019 г. [47]. Этого возбудителя также предложено переклассифицировать в виды *T. benhamiae* var. *benhamiae* (Северная Америка), и три новых: *T. europaeum* (Европа), *T. japonicum* (Восточная Азия и Европа) и *T. africanum* (Африка) [48]. Для совершения всех этих открытий потребовалось использовать новые и достаточно сложные молекулярно-генетические технологии.

Возможности большинства микологических лабораторий в настоящее время, как нам кажется, не соответствуют задачам отслеживания вновь описанных видов, штаммов и генотипов. Это может оказать влияние и на оценку эффективности терапии уже известных форм дерматофитии, и на своевременное выявление новых и атипичных, в том числе резистентных, ее вариантов.

### **Кризис микологической службы и проблемы резистентности**

Недостатки организации, сил и средств, привлеченных на борьбу с массовым заразным заболеванием, неготовность служб здравоохранения многих стран к стрессовым сценариям, выявившиеся в ходе эпидемии 2019-2021, едва ли можно отнести к проблемам одной отдельной инфекции. Мы убеждены в том, что, по итогам социально-экономических изменений в постиндустриальном обществе, в ходе «оптимизации», то есть сокращения ряда звеньев микробиологической и противоинфекционной службы в целом, пострадала и медицинская микология. «Золотым веком» медицинской микологии называли последние десятилетия XX века [49], но в XXI веке введенные были в номенклатуру медицинские

Таблица 1. Современные возбудители дерматофитий согласно предложенным изменениям в классификации

Род	Виды по источникам			
	Антропофилы	Зоофилы	Геофилы	Нет данных
<i>Arthroderma</i>	<i>A. chiloniense</i>	<i>A. amazonicum</i>	<i>A. ciferrii</i>	<i>A. onychocola</i>
	<i>A. eboreum</i>	<i>A. eboreum</i>	<i>A. cuniculi</i>	<i>A. silverae</i>
		<i>A. flavescens</i>	<i>A. curreyi</i>	
		<i>A. redellii</i>	<i>A. gertleri</i>	
		<i>A. thuringiensis</i>	<i>A. gloriae</i>	
		<i>A. tuberculatum</i>	<i>A. insingulare</i>	
		<i>A. vespertilii</i>	<i>A. lenticulare</i>	
			<i>A. melis</i>	
			<i>A. multifidum</i>	
			<i>A. phaseoliforme</i>	
			<i>A. quadrifidum</i>	
			<i>A. uncinatum</i>	
	<i>Epidermophyton</i>	<i>E. floccosum</i>		
<i>Lophophyton</i>	<i>L. gallinae</i>			
<i>Microsporum</i>	<i>M. audouinii</i>	<i>M. canis</i>		
	<i>M. ferrugineum</i>			
<i>Nannizia</i>		<i>N. nana</i>	<i>N. corniculata</i>	<i>N. aenygmatica</i>
		<i>N. persicolor</i>	<i>N. fulva</i>	<i>N. duboisii</i>
			<i>N. gypsea</i>	<i>N. praecox</i>
			<i>N. incurvata</i>	
<i>Paraphyton</i>		<i>P. mirabile</i>	<i>P. cookei</i>	
			<i>P. cookiellum</i>	
<i>Trichophyton</i>	<i>T. concentricum</i> *	<i>T. benhamiae</i> *		
	<i>T. indotineae</i>	<i>T. bullosum</i>		
	<i>T. interdigitale</i> **	<i>T. equinum</i> **		
	<i>T. kuryangei</i> ***	<i>T. eriotrephon</i> *		
	<i>T. rubrum</i> ***	<i>T. mentagrophytes</i> **		
	<i>T. schoenleinii</i> ****	<i>T. quinckeanum</i> ****		
	<i>T. soudanense</i> ***	<i>T. simii</i> ****		
	<i>T. tonsurans</i> **	<i>T. verrucosum</i> *		
	<i>T. violaceum</i> ***			
	<i>T. yaoundei</i> ***			

родственные комплексы видов: \* *T. benhamiae*, \*\**T. mentagrophytes*, \*\*\* *T. rubrum*, \*\*\*\* *T. simii*

специальности «клиническая микология» и «лабораторная микология» упразднили, и такая же судьба до пандемии SARS-CoV19 вполне могла ожидать и медицинскую микробиологию в целом.

Если основные формы дерматофитии – по сути, единственного контагиозного микоза, действительно поражают до 10%, или хотя бы до 5% населения в тех странах, где ведется хоть какой-то учет заболеваемости или периодически проводятся популяционные исследования, то и эта инфекция вполне соответствует определению

пандемии. В самом деле, дерматофитии поражают сотни миллионов людей на всех континентах, являются заразными, к ним не вырабатывается естественного иммунитета у населения, а больным требуется медицинская помощь. Почти ежегодно в нашей стране публикуются сведения о приросте заболеваемости микозом стоп и онихомикозом. Несмотря на то, что микоз стоп и онихомикоз могут быть с равной частотой выявлены на приеме и дерматолога, и участкового терапевта [5, 6, 10], бороться с продолжающейся

десятилетиями пандемией руброфитии, или вспышками новых форм трихофитии и микро-спории, призваны только дерматологи.

Говорить о готовности дерматологической службы в какие-то сжатые сроки ликвидировать главный источник дерматофитии – миллионы болеющих ее хроническими формами взрослых людей – сегодня не приходится. Тех возможностей диагностики у себя приеме, которые имели 100 лет назад Сабуро, создавший классификацию дерматофитов, или Кастеллани, описавший руброфитию – самостоятельно не только взять материал, но и приготовить препарат, изучить его под микроскопом и даже сделать посев на питательную среду – современные дерматологи зачастую лишены. У нас это обусловлено регламентом их работы, из которого исключены отдельно лицензируемые виды лабораторной диагностики, а в некоторых странах врачи не занимаются этим ввиду дефицита времени или материальной незаинтересованности [50]. Так, опрос врачей как дерматологов, так и специалистов общей практики, которым также разрешено лечить онихомироз в США, показал, что около 40% и тех, и других не считают необходимым всегда направлять материал на микологическое исследование перед началом лечения [51], а во Франции из 485 частнопрактикующих дерматологов более половины признались, что вообще не верифицируют диагноз онихомироза в лаборатории, и даже не берут материал для исследования [52].

Чтобы оценить состояние лабораторного звена микологической службы, находящегося в распоряжении современного дерматолога, рабочая группа по микологии Европейской академии дерматовенерологии (EADV Mycology Task Force) провело исследование – опрос мнений авторов-дерматологов из разных стран Европы, внесших известный вклад в мировую дерматомикологию [53].

В задачи исследования входило выяснение, на основе суммы экспертных мнений, сложившейся практики использования клинических и лабораторных исследований при дерматомикозах. Целесообразность такой оценки можно объяснить хотя бы тем, что в клинических рекомендациях разных стран, охватывающих не все дерматомикозы, не всегда указывается, какие именно исследования должны выполняться при конкретной инфекции, и с какой целью – например, для верификации диагноза, или обоснования принципа (местная/системная) или метода (спектр действия препарата) терапии, или для контроля эффективности терапии [53].

Конечную версию анкеты-опросника получили 62 эксперта. Анализ анкет показал, что большинство (более 80%) экспертов опираются на данные КОН-микроскопии соскоба кожи при решении о назначении антимикотиков при дерматофитиях кожи, кандидозе кожи и *Malassezia*-инфекциях, включая разноцветный лишай и фолликулит. При этом почти половина экспертов сочла необходимым использовать посев с идентификацией возбудителя при дерматофитии и кандидозе кожи, и лишь 13% соглашались с этим при разноцветном лишае. Об использовании лампы Вуда практически не сообщалось при дерматофитиях кожи, и примерно в 20% – при разноцветном лишае.

Отвечая на вопросы, насколько часто указанные диагностические методы используются в повседневной практике, 95% экспертов указали, что при дерматофитиях кожи используют КОН-микроскопию перед началом лечения, но лишь 58% – для контроля после лечения. При кандидозе эти показатели составляли 82% (до) и 42% (после), при разноцветном лишае 87% и 47%, при *Malassezia*-фолликулите 87% и 45% соответственно [53].

Относительно посева с выделением культуры возбудителя, при дерматофитиях кожи о его использовании в повседневной практике сообщили 58% (выполняли перед началом лечения) и 34% (контроль излеченности). При кандидозе кожи эти цифры составили 68% и 37%, при разноцветном лишае – 16% и 3%, при *Malassezia*-фолликулите 26% и 5%, соответственно [53].

Одним из разделов анкеты было мнение экспертов о том, важно ли учитывать жизнеспособность возбудителя в материале при микологическом контроле излеченности. Сочли этот фактор важным 53% экспертов при дерматофитии кожи, 39% при поверхностном кандидозе, 32% при разноцветном лишае и 37% при *Malassezia*-фолликулите. Эти данные позволяют иначе оценить практическую целесообразность микологического исследования при контроле лечения дерматомикозов (вне клинических исследований и проблематики онихомироза и *tinea capitis*), поскольку считается, что посев, с учетом возможной нежизнеспособности возбудителя в биоматериале, следует выполнять через 2 недели после отмены топических антимикотиков и через 3 месяца – после окончания курса системной противогрибковой терапии [54].

Не более 16% экспертов сообщили о том, что им доступны или ими используются какие-либо из новых молекулярно-диагностических методов

диагностики дерматомикозов, в целом эти методы – например, ПЦР-диагностику или MALDI-TOF спектрометрию с большей вероятностью востребованы при онихомикозе или *tinea capitis*.

Анализируя результаты данного опроса, следует заметить, что анкетирование охватило в основном именно экспертов, проводящих научную работу или ранее принимавших участие в микологических исследованиях – то есть, скорее всего, имеющих доступ к оборудованным микологическим лабораториям с квалифицированным персоналом, способным, в частности, идентифицировать возбудителей дерматомикозов до родов и видов. Такой доступ имеется не у всех европейских и не у всех российских дерматологов. По сообщениям из отдельных регионов нашей страны, не все кабинеты дерматовенеролога оснащены даже дерматоскопами и лампами Вуда, необходимыми по профильному стандарту оказания медицинской помощи [33]. Что же говорить о методах молекулярной диагностики, которые, при всем их многообразии за два с лишним десятилетия разработки, даже в наши дни остаются во многом экспериментальными, а их диагностическая точность сохраняется лишь в пределах создавших их лабораторий [55]!

Между тем эти методики существуют и в нашей стране, и используются (в частности, MALDI-TOF и секвенирование) в отдельных исследовательских проектах [47, 56]. Однако, на наш взгляд, еще более важным, чем их более широкое внедрение, является восстановление эффективности и доступности любому врачу-

дерматологу традиционных (регламентированных) методов лабораторной диагностики – микроскопии патологического материала и посева с выделением культуры дерматофитов. Отправляя материал в многопрофильную (а не узкоспециализированную микологическую) лабораторию на КОН-микроскопию, дерматолог вправе ожидать стандартизованного ответа с известной (например, аттестованной) диагностической точностью. Целесообразным было бы и создание отечественных специальных сред для культивирования дерматофитов, аналогичных DTM (*dermatophyte test medium*), и такой опыт уже имеется у российской ветеринарной службы [57]. Современные методики лабораторной верификации дерматомикозов, которые, по нашему мнению, разумно было бы использовать в повседневной практике наших врачей, представлены в табл. 2.

Новые молекулярные технологии наряду с культивированием необходимы для адекватной оценки проблемы резистентности, то есть выявления таких штаммов и вариантов возбудителей, для которых *in vitro* установлена устойчивость к современным антимикотикам. Наиболее распространенные в практике дерматологов противогрибковые препараты относятся к третьему (системные) или второму (наружные) поколениям [58]. Они синтезированы в середине 1980-х годов (тербинафин, итраконазол, флуконазол) или в начале 1970-х (большинство имидазолов), используются уже несколько десятилетий, а значит, теоретически устойчивые штаммы могли возникнуть и получить распространение. Феномен

**Таблица 2. Рекомендованные для повседневной практики методы лабораторной диагностики дерматомикозов**

Методы	Грибковые инфекции (В.35-37) согласно МКБ-10				
	Микозы стоп	Микозы гладкой кожи и складок	Разноцветный лишай	Malassezia-фолликулит	Кандидоз кожи
Микроскопия	Да	Да	Да	Да	Да
Посев и выделение культуры	Нет	Да*	Нет	Нет	Нет
Видовая идентификация культуры	Нет	Да*	Нет	Нет	Нет
Гистопатология	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Генодиагностика	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Типирование	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Определение противогрибковой чувствительности	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Контроль после лечения	Да**	Да**	Нет	Нет	Нет

\* Может не потребоваться, если характер поражения кожи хронический, вовлечены ногти, прочие клинико-эпидемиологические признаки указывают на руброфитию;

\*\* Однократный контроль с помощью КОН микроскопии.

устойчивости к имидазолам давно известен при разных формах поверхностного кандидоза [59], известен он и при *Malassezia*-инфекциях [60]. Однако нас интересует, прежде всего, возможность распространения резистентных к терапии контактных форм микозов, как новый феномен в дерматомикологии [61]. Мы не рассматриваем известные вопросы резистентности возбудителей микроспории или кандидоза кожи к тербинафину, или причины неэффективного лечения онихомикоза, относя их к скорее к вопросам выбора препарата, подбора адекватной дозы или низкой комплаентности [62, 63].

В последние годы описаны штаммы *T. rubrum* и *T. interdigitale*, устойчивые к триазолам и тербинафину [64, 65, 66], и даже к таваборолу, лишь недавно зарегистрированному в США для лечения онихомикоза [67]. Установлены отдельные механизмы резистентности к тербинафину – например, мутация T1189C (замена фенилаланина на лейцин) в гене сквален-эпоксидазы для *T. rubrum* и *T. interdigitale* [68], однако у некоторых резистентных штаммов *T. interdigitale* ее не находят [66]. Возможна перекрестная резистентность к тербинафину, другим аллиламинам (нафтифин, бутенафин) и ингибиторам сквален-эпоксидазы (толнафат и толциклат) [69]. Резистентность *T. rubrum* и других дерматофитов к азолам описывается уже известными для многих грибов механизмами молекул-переносчиков из семейства MFS (major facilitator superfamily), или «откачивающих насосов», выводящих препарат за пределы клетки гриба, при этом открывают и новые молекулы – например, TruMFS, TruMDR [70]. Эти механизмы допускают перекрестную устойчивость – например, у резистентных к итраконазолу штаммов-мутантов снижается чувствительность к аморолфину, а у резистентных к аморолфину – к тербинафину [71]. Субингибиторные концентрации итраконазола и флуконазола приводят к взаимному повышению МПК для штаммов *T. rubrum* [72].

Сообщения о вспышке полирезистентной индийской дерматофитии, обусловленной родственными клонами дерматофитов, близкими к комплексу *T. mentagrophytes/interdigitale*, насторожили европейских исследователей уже в 2018 г. [73, 74, 75]. Дело в том, что, по сообщениям из Северной Индии, штаммы массово выявляемых возбудителей были резистентны одновременно к тербинафину, гризеофульвину и флуконазолу! При этом у штаммов выявлялись типичные мутации с заменами аминокислот фермента сквален-эпоксидазы, то есть мишени для действия тербинафина и других аллиламинов. Точно

определить таксономическое положение, то есть вид и вариант таких возбудителей дерматофитии, существующими молекулярными методами не удается, ведутся споры о возможной адаптации зоофильных *T. mentagrophytes* к передаче от человека к человеку [76, 77].

В связи с активной миграцией населения в Западную Европу было предположено, что резистентные штаммы из Индии скоро появятся и на европейском континенте [75]. В связи с этим рабочая группа EADV по микологии провела и в 2021 году опубликовала результаты исследования, обобщающего сведения о резистентности возбудителей *tinea corporis* и *tinea capitis* в 20 разных странах Европы, в 17 (85%) из которых были в последнее время выделены устойчивые возбудители – всего в отчет попало 126 таких случаев. Устойчивыми оказывались штаммы *T. rubrum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes*, а также *T. tonsurans*, *M. audouinii*, *T. interdigitale*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, и *N. gypsea*. Авторы, владевшие молекулярно-генетическими технологиями, установили, что из среди всех 126 резистентных культур только 11 относились к VIII (так называемому «индийскому») генотипу *T. mentagrophytes*. При этом 14 пациентов, от которых вообще выделялись устойчивые *T. mentagrophytes*, действительно посещали Индию, Бангладеш или Пакистан, или страны Ближнего Востока. Большинство пациентов, от которых выделялись устойчивые возбудители дерматофитии, оказались коренными европейцами, не выезжавшими в условно «эндемичные» регионы [74].

Не во всех сообщенных случаях резистентности были представлены точные данные видовой идентификации. Часть случаев была заявлена только по результатам неудачного лечения. В целом, о резистентности к тербинафину сообщалось в 64%, итраконазолу – 41%, флуконазолу – 16%, гризеофульвину 4%, то есть были и случаи множественной резистентности. Об использовании каких-либо методов определения устойчивости по МПК *in vitro* сообщили лишь 55% стран-участников исследования, при этом тестирование всегда проводилось по особому запросу, а не на регулярной основе. Методики тестирования были разные: от дискодиффузионного метода, до разных микроразведений, наборов E-test или по протоколам EUCAST, и, как правило, использовался какой-то один метод, доступный в данной стране [74]. Недоступность или отсутствие стандартизации методик определения чувствительности к противогрибковым препаратам затрудняет изучение текущего состояния проблемы.

### Доказательная эффективность наружных антимикотиков сегодня

В нашу эпоху глобального распространения дерматофитий, когда миллионы людей болеют заразными и хроническими формами этих инфекций (например, руброфитии) и используют массово производимые в течение десятилетий антимикотики, мы хотели бы знать о том, какова доля устойчивых штаммов в популяции. Это позволило бы прогнозировать неэффективность лечения, а возможно – создать схемы замены или комбинированной терапии для преодоления резистентности. Однако, по приведенным выше причинам, сегодня мы не можем этого сделать. Сведения о неэффективности той или иной методики лечения микозов получены, в основном, в клинических исследованиях.

Последние могут соответствовать или не соответствовать современным критериям доказательной медицины – напомним, что первые и наиболее широко распространенные имидазолы: клотримазол и миконазол, синтезированы в 1969 году, то есть используются около полувека. Тем не менее, для каждой из принятых в МКБ-10 форм микозов кожи – *tinea pedis, corporis et cruris* – существует кохрановский мета-анализ, включающий наружные антимикотики, применяемые

в развитых странах [78]. Рассмотрим те из них, которые зарегистрированы в России.

В последние версии клинических рекомендаций РОДВК включены наружные формы (раствор, крем, мазь) следующих антимикотиков: бифоназол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, нафтифин, оксиконазол, сертаконазол, тербинафин, циклопирокс, ундециленовая кислота и эконазол – всего 12 МНН, в том числе 8 имидазолов и 2 аллиламина. Для них произвольно даны разные «уровни убедительности рекомендаций» и «достоверности доказательств» со ссылками на источники, как правило, не относящиеся ни к мета-анализам, ни к критически обзорам [79]. Однако эти сведения представлены в мета-анализах El-Gohary et al. (2014, микозы гладкой кожи и крупных складок, на основе 129 исследований [80]) и Crawford et Hollis (2007, микозы стоп, на основе 67 исследований [81]) – табл. 3.

Как видно из табл. 3, включенные в нее препараты, эффективность которых рассмотрена в мета-анализе, могут претендовать на категорию «А» по уровню «убедительности рекомендаций» для конкретной формы дерматофитии, а «достоверность доказательств» может быть выведена из количества проведенных для препарата иссле-

**Таблица 3. Наружные формы антимикотиков для лечения дерматофитии, зарегистрированные в России, и их эффективность согласно мета-анализам**

Препараты (МНН), включенные в ФКР	Год внедрения	Исследований, включенных в мета-анализ по микозам*		Формы выпуска, зарегистрированные в России**
		стоп	гладкой кожи и складок	
<b>Аллиламины</b>				
Нафтифин	1974	30	15	1% крем и раствор
Тербинафин	1984	24	16	1% крем, гель, спрей, раствор
<b>Имидазолы (азолы)</b>				
Бифоназол	1982	17	11	1% крем и раствор
Изоконазол	1979	Нет	2	1% крем
Кетоконазол	1978	1	5	2% крем и мазь
Клотримазол	1969	18	21	1% крем, мазь, порошок, раствор
Миконазол	1969	6	28	2% крем
Оксиконазол	1979	8	2	1% крем
Сертаконазол	1989	Нет	6	2% крем и раствор
Эконазол	1974	3	13	1% крем
<b>Препараты прочих классов</b>				
Ундециленовая кислота	1947	3	Нет	5+20% мазь
Циклопироксоламин	1976	4	4	Отсутствуют в ГРЛС на 2021 г.

\* по данным для микозов стоп [81] и гладкой кожи и складок [80];

\*\* по данным Государственного реестра лекарственных средств. Не все лекарственные формы перечислены в ФКР [79]. В таблицу не включены фиксированные комбинации антимикотиков с ТГКС.

дований с воспроизводимыми и поддающимися обобщению результатами.

Две приведенные работы – это солидные документы, состоящие из 120 (микозы стоп) и 426 (микозы гладкой кожи и складок) страниц печатного текста с десятками таблиц. Они более 5 лет находятся в Кохрановской базе данных, считающейся эталонным репозиторием доказательной медицины, и служащей основой для выбора терапевтических интервенций, но пока не цитируются в отечественных рекомендациях [82]. Рассмотрим основные положения и выводы из этих документов.

В работе Crawford et Hollis было показано, что наружные формы аллиламинов (только тербинафин и нафтифин) превосходят по эффективности наружные формы азолов (первые и вторые места, соответственно) в лечении микозов стоп. При этом циклопирокс находится на 3 месте, толнафтат на 4, а ундециленовая кислота – на 5, по отношению «объединенного риска» неэффективности [81].

Всего в данном мета-анализе по микозам стоп рассмотрены:

1. Одиннадцать сравнительных исследований аллиламинов с плацебо при назначении их на 1, 2 (только для тербинафина) и 4 (нафтифин и тербинафин) недели и оценкой на 2, 4 и 6 нед., подтвердивших их эффективность.
2. Тринадцать сравнительных исследований 6 МНН имидазолов с плацебо при назначении их на 2, 4 или 6 нед. и оценкой спустя 2 или 6 нед. Концентрации препаратов были однопроцентными, двухпроцентными были изученные формы миконазола нитрата. Такие исследования (пригодные и отобранные для мета-анализа) проводились лишь для бифоназола (8), клотримазола (4), миконазола нитрата (2) и оксиконазола (4), а прочие из включенных не выпускаются или не поставляются в Российскую Федерацию. Все препараты подтвердили свою эффективность.
3. Сравнительные исследования циклопироксоламина (4) и ундециленовой кислоты (3), назначаемых в течение 2, 4 или 6 (только удециленовая кислота) недель с оценкой через 2 или 6 нед.; препараты также подтвердили свою эффективность по сравнению с плацебо.
4. Четыре сравнительных исследования аллиламинов между разными МНН (тербинафин и нафтифин, концентрация 1%) или разными режимами назначения (один или два раза в сутки, или разная курсовая продолжитель-

ность – например, 1 или 4 недели, или 1-3 против 5-7 дней тербинафина. Эти сравнения показали, что А) нет различий по эффективности при назначении нафтифина один или два раза в день и Б) нет статистически значимых различий по эффективности между тербинафином и нафтифином. Различия не удалось выявить и при укороченных курсах назначения тербинафина, что позволило обосновать особые, в т.ч. однодневные курсы лечения микозов стоп.

5. Тринадцать сравнительных исследований азолов между разными МНН или режимами назначения, проведенных для бифоназола, кетоконазола, клотримазола, миконазола нитрата, оксиконазола и эконазола (прочие не поставляются в РФ). Общий вывод из этих сравнений – отсутствие статистически значимых различий между МНН, но значимое различие по эффективности более продолжительного лечения, как правило – 4 недельного.

6. Четырнадцать сравнительных исследований между азолами и аллиламинами, включая нафтифин и тербинафин с бифоназолом, клотримазолом, миконазолом и оксиконазолом. Часть из них показала статистически достоверные различия в эффективности лечения, в частности – при оценке на 6 неделе лечения. Вероятность неудачного лечения азолами в течение 4 нед. составляла 50-70%, а аллиламинами – лишь 15-20% по данным 2 исследований Ablon и Bergstresser et al. (1730 больных с микозами стоп [81]). Несмотря на разброс данных, было продемонстрировано общее преимущество аллиламинов перед азолами в прямых противопоставлениях пар препаратов. Об этом свидетельствуют результаты 8 сравнительных исследований с участием 962 пациентов с микозами стоп. При этом 1% лекарственные формы аллиламинов (типа 1% раствора и крема «экзодерил») превосходят по эффективности как 1%, так и 2% лекарственные формы имидазолов типа бифоназола и клотримазола, со снижением риска неэффективности на 37%.

7. Сравнительные исследования между другими МНН антимикотиков не позволяют выявить значимые различия между ними на достаточном объеме данных [81].

В работе El-Gohary et al. было установлено, что различия между исследованиями не позволяют сделать однозначный вывод в преимуществе аллиламинов как класса антимикотиков, превосходящего азолы по эффективности, однако

и у тербинафина, и у нафтифина показатели клинико-микологического излечения оказались самыми высокими. Авторы сделали вывод, прежде всего, об эффективности тербинафина и нафтифина как монотерапии при микозах гладкой кожи [80]. Как и в анализе Crawford et Hollis, авторы последовательно рассмотрели сравнения аллиламинов с плацебо, аллиламинов между собой, азолов с плацебо и между собой, а затем сравнили аллиламины с азолами, и другие антимикотики с ними и друг с другом. Новым явилось включение в мета-анализ комбинированных препаратов, а именно – фиксированных наружных комбинаций имидазолов с глюкокортикостероидами [80].

Рассмотрим эти сравнения, посвященные микозам гладкой кожи и складок:

1. Одиннадцать сравнительных исследований эффективности 1% наружных форм тербинафина (8) и нафтифина (3) и плацебо при использовании их один (тербинафин, нафтифин) или 2 раза в день. Оба препарата показали достоверные различия по клинической и микологической эффективности.
2. Четыре сравнительных исследования эффективности имидазольных препаратов (1% крем бифоназола, 1% раствор и крем клотримазола, 1% крем эконазола, и прочие, не зарегистрированные в РФ) и плацебо. В этих исследованиях также продемонстрированы достоверные различия эффективности относительно плацебо (основы).
3. Сравнительные исследования с плацебо препаратов других классов, из включенных в анализ для России был доступен только крем с циклопироксоламином, показавший достоверные различия в 1 исследовании.
4. Сравнительные исследования разных схем назначения аллиламинов, в том числе однодневной (однократной) схемы с тербинафином. В одной из групп сравнения были обнаружены рецидивы инфекции после однодневного использования тербинафина [83].
5. Двенадцать сравнительных исследований имидазолов – разных МНН или схем назначения. Из доступных в РФ сравнивались бифоназол (1% крем), клотримазол (1% крем), миконазола нитрат (2% крем), оксиконазол (1%), сертаконазола нитрат (2% крем) и эконазол (1%). Часть сравнений проводилась с МНН, не зарегистрированными в РФ. Даже принимая во внимание различия между отдельными МНН и лекарственными формами, для которых выявлены достоверные различия по эффективности, следует заметить, что сравнения для каждого препарата проводились только с единичными МНН, а не со всеми азолами сразу. Таким образом, мы (как, пожалуй, и никто) не можем утверждать о том, что какой-то отдельный азольный антимикотик превосходит остальные азолы или уступает им, или что можно каким-либо образом ранжировать имидазольные антимикотики по их эффективности при дерматомикозах.
6. Девять сравнительных исследований эффективности аллиламинов (1% нафтифин и тербинафин), и азолов (1% бифоназол, клотримазол, сертаконазол, эконазол и прочие, не зарегистрированные в РФ), в которых не было установлено значимых различий в микологической и клинической эффективности лечения микозов гладкой кожи и складок.
7. Сравнительное исследование 1% кремов циклопироксоламина и клотримазола, не показавшее сколько-нибудь значительных различий между препаратами;
8. Шесть сравнительных исследований эффективности лечения дерматомикозов наружными лекарственными формами антимикотиков – как правило, имидазолов – и их комбинациями с топическими глюкокортикостероидами. Сравнения не выявили различий в микологической эффективности лечения микозов гладкой кожи и складок, однако клиническая эффективность у комбинаций оказывалась выше. В части сравнений при этом оценивали не клиническое излечение на определенном сроке, а сокращение воспалительных симптомов по шкалам интенсивности. Топические ГКС выступали в комбинациях с клотримазолом, миконазолом или эконазолом, а препаратами сравнения служили нафтифин, кетоконазол, клотримазол, миконазол и эконазол. Интересным представляется исследование, сопоставившее клиническую эффективность нафтифина (1% крем) и комбинации 1% клотримазола и гидрокортизона в лечении микозов стоп, гладкой кожи и складок. Результаты лечения оказались сопоставимыми [80, 84].

Таким образом, оба документа подтверждают наиболее общие факты – превосходство наружных форм антимикотиков-аллиламинов над имидазолами (в концентрациях 1-2%) как класса при отсутствии какого-либо однозначного лидера по эффективности внутри каждого класса, и достаточной эффективности практически каждого препарата из зарегистрированных в РФ

в данном классе. Доказательный опыт изучения сравнительной эффективности прочих наружных противогрибковых средств следует признать ограниченным для России – по причинам малого числа исследований, или отсутствия препаратов сравнения в нашей фармакопее.

### **Причины неэффективного лечения и «индийский» опыт**

Общим местом методологии сравнения в приведенных мета-анализах было определение риска неудачного лечения, в частности по показателю относительного риска (RR). Существенное отклонение этого показателя от единицы означало выраженность различий. В частности, при сопоставлении наружных форм аллиламинов и имидазолов показатель RR по риску клинического или микологического рецидива/«рекуррентности» составлял в среднем 2,33, свидетельствуя о надежности аллиламинов в лечении дерматомикозов гладкой кожи и складок (в рамках 3 сравнительных исследований, n=105) [80, 85, 86, 87].

Ориентируясь на данные сравнительных исследований в клинических рекомендациях, их составители, а главное сами потребители – практические врачи – хотели бы, чтобы выявленные риски и заявленные показатели соответствовали текущей повседневной практике, то есть установленная эффективность тех или иных антимикотиков обеспечивала бы гарантированное клинико-микологическое излечение при соблюдении рекомендованной схемы применения препарата [80, 81].

Частые клинические, а тем более микологические, контроли эффективности лечения мы считаем едва ли возможными в современных условиях, а тем более на амбулаторном частном приеме. Надо отдавать себе отчет в том, что врач, выявивший или заподозривший микоз кожи, едва ли увидит пациента более 2 раз, и возможно, не сможет сделать контрольный забор материала, когда наступит клиническое излечение. Это отчасти подтверждается данными клинических испытаний где, при всех усилиях по соблюдению протокола, редко удается добиться более 80% явки пациентов после 4 недель лечения [80]. Еще менее вероятно выполнение культурального микологического исследования в рутинной практике. Надо понимать и то, что рекомендованный некогда трехкратный микроскопический контроль излеченности объясняется не потребностью в последовательном подтверждении эффективности, а убывающей вероятностью ложноотри-

цательного результата [88, 89]. Поэтому более рациональным основанием для уверенности в эффективном лечении представляется соблюдение рекомендованной схемы назначения препарата, а не клинико-микологический контроль, на который пациент может даже и не явиться.

Большинство приведенных в ФКР схем использования 1-2% наружных форм имидазолов предусматривает их назначение 1-2 раза в сутки в течение 4-6 нед. При этом для одних препаратов указано назначение «2 раза в сутки», а для других «1-2 раза в сутки» без какого-либо обоснования. Вместе с тем, возможность назначения 1 раз в сутки, или по более короткой схеме изучалась и показана именно для аллиламиновых антимикотиков (нафтифин и тербанафин). Эта особенность позволяет повысить комплаентность лечения и удовлетворенность им пациентами, что особо отмечено для 1% форм нафтифина [80].

Рекомендованная продолжительность применения также в одних случаях выражена в сроке (4-6 нед.), а в других – «до разрешения клинических проявлений». В клинических исследованиях, включенных в мета-анализ, препараты сравнения назначались по-разному: в течение 2-3, или 4 нед., при микозах стоп – как на 2 нед., так и на 4-6 нед. [80, 81].

Кроме того, для микозов ФКР допускает использование фиксированных комбинаций с антимикотиками: клотримазола с бетаметазоном «до разрешения клинических проявлений», тройной комбинации с гентамицина сульфатом – в течение 3-5 дней, миконазола с мазипредоном в течение 7-10 дней, изоконазола с дифлукортолоном – на 7-10 дней [79]. Подобные практики активно обсуждаются в последние годы.

Назначение фиксированных комбинаций с ТГКС не повышает вероятности микологического излечения, но в сравнительных исследованиях помогало улучшить клинические показатели [80]. Часть исследователей не соглашается с этим, считая практику назначений фиксированных комбинаций с ТГКС при дерматомикозах ошибочной и даже вредной [90]. В качестве оснований приводились «смазывание» клинической картины, приводящее к диагностическим ошибкам, развитие *tinea incognito*, и даже формирование персистирующей и рецидивирующей инфекции [80, 91, 92, 93]. Показано, что подобные комбинации при микозах намного чаще назначают врачи-недерматологи (34% против 5% у дерматологов) [94].

Вспышка устойчивой и даже полирезистентной дерматофитии в Индии с выявлением штам-

мов и за пределами «эндемичного региона» в последнее время заставила искать причины ее распространения и – в их числе – возможные ошибки ведения дерматофитий. Не у всех устойчивых изолятов комплекса *T. mentagrophytes* выявляются мутации-замены сквален-эпоксидазы, встречаются, например, и штаммы, чувствительные к тербинафину, но устойчивые преимущественно к гризеофульвину, или устойчивые к азолам, включая компоненты топической терапии – кетоконазол, миконазол и сертаконазол [77], часть мутаций связана именно с резистентностью к азолам [76].

Одной из гипотез о происхождении множества случаев резистентной или торпидной дерматофитии в Индии является необоснованно широкое использование фиксированных, особенно многокомпонентных, комбинаций с кортикостероидами, которые обеспечивают там не менее 50% ото всех продаж ТГКС в последние годы [95]. Сценарий развития таких ситуаций можно свести к следующему:

1. Назначение фиксированных комбинаций врачами разного профиля при дерматомикозах с выраженными симптомами воспаления.
2. Ориентация на сроки лечения, ограниченные временем клинического излечения, т.е. наличием симптомов воспаления – быстрее купируемых с помощью ТГКС.
3. Развитие стертых (*tinea incognita*) или атипичных (*tinea pseudoimbricata*, *tinea indecisiva* [96], *tinea generalisata*) или манифестирующих в необычных локализациях (*tinea faciei*) форм дерматофитии.
4. Возникновение резистентности к антимикотикам [77, 98].

Сам сценарий и его отдельные элементы оспариваются. В частности, индийские авторы указывают на особенности нормативного регулирования выпуска новых лекарственных форм в данной стране, допускающие появление произвольных препаратов – от таблеток с итраконазолом до кремов с амфотерицином В, новых и мало изученных лекарственных форм. Известно, что повторная экспозиция культуры дерматофитов с низкими концентрациями фунгистатических по механизму действия азольных антимикотиков, способствует появлению устойчивых штаммов [72]. Поэтому не исключено, что сомнения в качестве локально производимых молекул антимикотиков привели к рекомендациям по повышению их дозировок при микозах именно в этой стране. Кроме того, указывается на маленький размер

упаковок популярных фиксированных комбинаций, содержащих обычно всего 15 г крема и достаточно дорогих, чтобы пациенты покупали более одной упаковки, т.е. на искусственное ограничение кумулятивной дозы антимикотика. Замечено и то, что распространение получают высокопотентные формы ТГКС (в том числе клобетазол), а их эффективность, то есть купирование воспалительных явлений, оценивается и при инфекциях наряду с инфекционно-зависимыми дерматозами. На этом основании ряд индийских авторов заявили даже о неприемлемости общеевропейских стандартов лечения и рекомендаций к ситуации на местах [77, 95, 98, 99].

Следует отметить, что известные случаи «резистентных к терапии» дерматомикозов уже не ограничиваются ни Индией/Азией, ни распространением «индийских штаммов» в Европе. Описаны случаи резистентности в США, в том числе – атипичная дерматофития, вызванная *T. rubrum*, [100], случаи в Дании и Японии [101, 102]. Предположено, что вновь выявленная в Европе резистентность дерматофитов является лишь «верхушкой айсберга» [75].

Для временного решения проблемы неадекватного терапевтического выбора индийскими авторами предложено так называемое «правило двоек»: использовать наружные антимикотики дважды в день, наносить их, захватывая не менее 2 см от края каждого очага, и использовать эту схему еще 2 недели после разрешения клинических проявлений [98]. Мы пока не можем судить о том, насколько этот опыт пригодится в России. Скорее всего, сценарии развития устойчивости от неадекватных терапевтических концентраций связаны именно с широким применением азольных антимикотиков – не только входящих в фиксированные комбинации ТГКС, но чаще используемых и рекомендуемых в развивающихся странах как средства первой линии в силу их относительной дешевизны [103, 104].

Однако стоимость препаратов не всегда зависит от МНН и, по мнению авторов мета-анализа, в связи с этим не должна использоваться как фактор выбора [80]. Более того, в странах Западной Европы наружные формы аллиламинов считаются предпочтительными именно по показанию стоимость-эффективность, по сравнению с фунгистатическими антимикотиками [105].

### Выбор нафтифина и преодоление «резистентных микозов»

В этой связи имеет смысл обратить внимание на молекулу первого представителя класса аллиламинов – нафтифина, широко используемого в нашей стране. По нашему мнению, лекарственные формы нафтифина, такие, как 1% крем и раствор «экзодерил» имеют ряд преимуществ в настоящее время: в эпоху резистентности и повсеместного падения эффективности диагностики и терапии микозов. Постараемся их перечислить:

1. Фунгицидный характер действия, клинически проявляющийся меньшим риском резистентности. В серии испытаний с 350 штаммов дерматофитов показано, что у *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Epidermophyton floccosum*, и *Microsporum canis* не вырабатывается резистентность к нафтифину при повторной экспозиции, а МПК препарата для этих видов не повышается [106]. Более того, возможно лечение нафтифином резистентной дерматофитии [107].
2. Широкий спектр противогрибковой активности, допускающий лечение как дерматофитии, так и кандидоза и *Malassezia*-инфекций [108, 109, 110]. Нафтифин оказывает также и противомикробное действие, что может исключить необходимость комбинации с антибактериальными или антисептическими средствами при смешанной инфекции. В последние годы установлены новые механизмы активности нафтифина против *Staphylococcus aureus* [111].
3. Доказанная эффективность аллиламинов в терапии микозов стоп, гладкой кожи и складок, превосходящая общую эффективность имидазольных антимикотиков согласно данным крупнейших мета-анализов [80, 81].
4. Более продолжительное действие, обусловленное сочетанием фунгицидности и низких МПК, липофилией и кератинофилией молекулы нафтифина, задерживающегося в коже и после отмены препарата. Клинически это проявляется более низкой вероятностью рецидива и высокими показателями отсроченной эффективности [104].
5. Непосредственное («врожденное») противовоспалительное действие, практически исключающее необходимость комбинаций с ТГКС, что доказано сравнительными исследованиями [84].
6. Возможность применения один раз в день, также доказанную сравнительными исследова-

ниями, и повышающую комплаентность терапии как фактор, позволяющий избежать недостаточных кумулятивных доз [80].

7. Выгодные (для всех наружных форм аллиламинов) показатели стоимости-эффективности, обусловленные сокращением срока заболевания и увеличения показателя DFD (дни, свободные от болезни) [105].

Сам факт наличия и внедрения такого препарата, разумеется, не решает всех проблем дерматомикологии. Мы по-прежнему выступаем за обязательный клинико-микологический контроль излеченности, диспансерное наблюдение, и охват всех контактов больного с антропонозной дерматофитией, активное выявление и профилактику новых вспышек, в том числе совместно с ветеринарной службой для трихофитии и микроспории. Однако, анализируя текущую практику диагностики и лечения микозов, адекватно оценивая возможности отдельного врача на повседневном приеме в ЛПУ разного профиля, мы предлагаем ему сосредоточиться на квалифицированной диагностике и лечении микозов по фактической обращаемости. И в первую очередь – советуем обеспечить соблюдение схем, дозировок и сроков терапии как критерия оказания качественной медицинской помощи.

В настоящее время в распоряжении наших дерматологов находится достаточный арсенал наружной противогрибковой терапии, а препараты, широко используемые сегодня, имеют доказанную эффективность и давно успели зарекомендовать себя в России. Что не менее важно, наши врачи действуют, опираясь на многолетний опыт отечественной микологической школы, осознавая эпидемиологическую ситуацию и этиологию дерматомикозов в разных регионах России благодаря ежегодно проводимым исследованиям и сохранению звеньев благо временно созданной дерматомикологической службы. Возможно, это позволит нам избежать произошедших в других странах сценариев «эпидемии резистентной дерматофитии», в том числе благодаря постоянной доступности населению высокоэффективных антимикотиков. Мы убеждены в необходимости использования микроскопии для верификации всех без исключения случаев дерматофитии. В терапии мы предлагаем ориентироваться на продолжительные (4-6 недель) схемы наружной терапии дерматомикозов, по ряду изложенных выше причин отдавая предпочтение 1% крему и раствору нафтифина («экзодерил»).

## Литература

1. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008; 1: 30-35.
2. Сергеев, А. Ю., Сергеев Ю. В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? Успехи медицинской микологии. 2003; 2: 154-155.
3. Сергеев А. Ю. Иммунитет при кандидозе. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999; 1: 91-99.
4. Rodríguez-Cerdeira C., González-Cespón J.L., Martínez-Herrera E. et al. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. 2020, Oct 07. DOI: 10.23736/s0392-0488.20.06580-3
5. Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Савченко Н.В. и др. Дерматофития в России: перспективы новых методов лечения. Врач, 2009; 8: 38-41.
6. Сергеев Ю. В., Бунин В. М., Сергеев А. Ю. и др. Поликлинические микозы. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2010; 3: 18-24.
7. Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Савченко Н.В. и др. Современные клинико-эпидемиологические характеристики больных с микозами стоп и онихомикозом. Успехи медицинской микологии. – 2003; 2: 103-104.
8. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2002; 3: 31-35.
9. Gupta A.K., Mays R.R., Versteeg S.G. et al. Global perspectives for the management of onychomycosis. Int J Dermatol 2019; 58: 1118-1129. DOI: 10.1111/ijd.14346.
10. Сергеев А.Ю., Бучинский О.И., Мокина Е.В. и др. Проект "Ахиллес": эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 5: 47-50.
11. De Oliveira Pereira F., Gomes S.M., da Silva S.L. et al. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review. J Med Microbiol. 2021 Mar; 70 (3). doi: 10.1099/jmm.0.001321
12. Havlickova B., Czaika V.A. Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses 2008; 51: 2– 15.
13. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. J Appl Microbiol 2020; 129: 212-232. DOI: 10.1111/jam.14611.
14. Sigurgeirsson B., Steingröfsson O., Sveinsson S. Prevalence of onychomycosis in Iceland: a population-based study. Trauma. 2002; 1: 30:13.
15. Heikkilä H., Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. British Journal of Dermatology. 1995; 133(5): 699-703.
16. Gupta A.K., Jain H.C., Lynde C.W. et al. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada—a multicenter survey of 2001 patients. International journal of Dermatology. 1997; 36 (10): 783-7.
17. Sergeev A.Y. Current epidemiology of tinea pedis in Russia. International Journal of Dermatology. 2017; 56 (11): 1272-127.
18. Verma S.B., Panda S., Nenoff P. et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021 Mar-Apr;87(2):154-175. doi: 10.25259/IJDVL\_301\_20.
19. Araya S., Tesfaye B., Fente D. Epidemiology of Dermatophyte and Non-Dermatophyte Fungi Infection in Ethiopia. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020; 8 (13): 291-297. doi: 10.2147/CCID.S246183.
20. Kalita J.M., Sharma A., Bhardwaj A., Nag V.L. Dermatophytoses and spectrum of dermatophytes in patients attending a teaching hospital in Western Rajasthan., India. J Family Med Prim Care. 2019; 8(4):1418-1421. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_159\_19.
21. Ebrahimi M., Zarrinfar H., Naseri A., Najafzadeh M.J., Fata A., Parian M., Khorsand I., Novak Babič M. Epidemiology of dermatophytosis in northeastern Iran; A subtropical region. Curr Med Mycol. 2019; 5(2):16-21. doi: 10.18502/cmm.5.2.1156.
22. Kermani F., Moosazadeh M., Hosseini S.A., Bandalizadeh Z., Barzegari S., Shokohi T. Tinea Gladiatorum and Dermatophyte Contamination Among Wrestlers and in Wrestling Halls: A Systematic Review and Meta-analysis. Curr Microbiol. 2020; 77 (4): 602-611. doi: 10.1007/s00284-019-01816-3.
23. Coulibaly O., L'Ollivier C., Piarroux R., Ranque S. Epidemiology of human dermatophytoses in Africa. Med Mycol. 2018 Feb 1; 56(2):145-161. doi: 10.1093/mmy/myx048.
24. Медведева Т.В., Леина Л.М., Петунова Я.Г., Чилина Г.А., Соболева К.И. Трихофития: этиология и характеристика эпидемиологического процесса за последние 5 лет в г. Санкт-Петербурге. Успехи медицинской микологии. 2020. 21: 132-134.
25. Klinger M., Theiler M., Bosshard P.P. Epidemiological and clinical aspects of Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale infections in the Zurich area: a retrospective study using genotyping. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35(4):1017-1025. doi: 10.1111/jdv.17106.
26. Rosalie S., Lize C., Laurence S., Rajae D., Caroline A., Katrien L., Marie-Pierre H. Epidemiology of Dermatophytes in Belgium: A 5 Years' Survey. Mycopathologia. 2021; 186(3):399-409. doi: 10.1007/s11046-021-00542-4.
27. Colosi I.A., Cognet O., Colosi H.A., Sabou M., Costache C. Dermatophytes and Dermatophytosis in Cluj-Napoca., Romania—A 4-Year Cross-Sectional Study. Journal of Fungi. 2020; 6(3):154. DOI: 10.3390/jof6030154.
28. Дикова О.В., Кондрашкина Н.В. Эпидемиологические особенности микоза стоп в республике Мордовия за 2018-2019 гг. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 95-97.
29. Новикова Л.А., Бахметьева Т.М., Донцова Е.В., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А. Особенности заболеваемости микроспорией населения г. Воронеж за 2019 год. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 138-139.
30. Кунакбаева Т.С., Тонконогова Н.В., Джусупгалиева М.Х. Этиологический спектр микозов стоп у больных с сосудистой патологией нижних конечностей. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 118-119.
31. Джусупгалиева М.Х., Таубаева А.А., Тонконогова Н.В. Динамика заболеваемости микроспорией в Республике Казахстан за период с 2014-2018 годы. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 98-101.
32. Чеботарев В.В., Одинец А.В., Шиханова Е.Н. Онихомикоз и ониходистрофии: дифференциальная диагностика. Успехи медицинской микологии. 2020. 21: 85-89.
33. Глузмин М.И., Шевченко А.Г., Чакрян А.А., Красная Е.В., Хураны Я.Н. Так есть или нет микоз - трихофития на юге страны. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 66-72.
34. Шевченко А.Г., Глузмин М.И., Егорова Е.В., Чакрян А.А., Авдеев Н.Н., Охупкин В.Е., Красная Е.В. Микроспория - стригущий лишай 21 века. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 106-109.
35. Нефедьева Ю.В. Анализ заболеваемости дерматофитиями в Челябинской области. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 135-136.
36. Козлова А.В., Мельниченко Н.Е., Корнеева Л.С., Чехута Е.С. Сравнительный анализ заболеваемости микозами в

- Амурской области за 2016-2018 гг. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 91-96.
37. Олейник С.А., Зайцева Е.А. Дерматомикозы в Приморском крае. Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. Москва, 2020: 171.
38. Касаткин Е.В., Лысогорская И.В., Козырева Т.И. Этиологическая характеристика дерматофитий в Красногвардейском районе Санкт-Петербурга за 2017-2019 годы. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 113-115.
39. Хамаганова И.В., Максимова М.В., Лыткина Е.А. Особенности течения микроsporии в настоящее время. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 83-84.
40. de Hoog G.S., Dukik K., Monod M. et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2017; 182(1-2):5-31. doi: 10.1007/s11046-016-0073-9.
41. Baert F., Stubbe D., D'hooge E. et al. Updating the Taxonomy of Dermatophytes of the BCCM/IHEM Collection According to the New Standard: A Phylogenetic Approach. *Mycopathologia*. 2020;185(1):161-168. doi: 10.1007/s11046-019-00338-7.
42. Gräser Y., Monod M., Bouchara J.P. et al. New insights in dermatophyte research. *Med Mycol*. 2018 1; 56 (suppl\_1):2-9. doi: 10.1093/mmy/myx141.
43. Brasch J., Beck-Jendroschek V., Voss K. et al. *Arthroderma chiloniense* sp. nov. isolated from human stratum corneum: description of a new *Arthroderma* species. *Mycoses*. 2019; 62(1):73-80., DOI: 10.1007/s11046-020-00455-8.
44. Borman A.M., Szekely A., Fraser M. et al. A novel dermatophyte relative, *Nannizzia perplicata* sp. nov., isolated from a case of tinea corporis in the United Kingdom. *Med Mycol*. 2018. DOI: 10.1093/mmy/myy099.
45. Nenoff P., Verma S.B., Vasani R. et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*-A molecular study. *Mycoses*. 2019; 62(4):336-356. doi: 10.1111/myc.12878.
46. Berlin M., Kupsch C., Ritter L. et al. German-Wide Analysis of the Prevalence and the Propagation Factors of the Zoonotic Dermatophyte *Trichophyton benhamiae*. *J Fungi (Basel)*. 2020; 3; 6(3):161. doi: 10.3390/jof6030161.
47. Медведева Т.В., Чилина Г.А., Пчелин И.М. и др. Отечественный опыт определения "нового" патогена *Trichophyton benhamiae*. Успехи медицинской микологии. 2019; 20: 101-103
48. Čmoková A., Kolařík M., Dobiáš R. et al. Resolving the taxonomy of emerging zoonotic pathogens in the *Trichophyton benhamiae* complex. *Fungal Diversity*, 2020; 104(1), 333-387. DOI:10.1007/s13225-020-00465-3
49. Rinaldi M.G. Controversies in medical mycology. *Dermatology*. 1997;1 94 Suppl 1: 45-7. doi: 10.1159/000246186.
50. Mikailov A., Cohen J., Joyce C. et al. Cost-effectiveness of confirmatory testing before treatment of onychomycosis. *JAMA Dermatol* 2016; 152(3):276-281.
51. Koshnick R.L., Lilly K.K., St Clair K. et al. Use of diagnostic tests by dermatologists, podiatrists and family practitioners in the United States: pilot data from a cross-sectional survey. *Mycoses*. 2007; 50(6):463-9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2007.01422.x.
52. Guibal F., Baran R., Duhard E. et al. Epidémiologie et prise en charge des onychomycoses en pratique dermatologique libérale en France [Epidemiology and management of onychomycosis in private dermatological practice in France]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; 135(8-9): 561-566. French. doi: 10.1016/j.ander.2008.05.004.
53. Saunte D.M.L., Piraccini B.M., Sergeev A.Y. et al. A survey among dermatologists: diagnostics of superficial fungal infections - what is used and what is needed to initiate therapy and assess efficacy? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(2):421-427. doi: 10.1111/jdv.15361.
54. Pihet M., Le Govic Y. Reappraisal of conventional diagnosis for dermatophytes. *Mycopathologia*. 2017;182:169-80.
55. Begum J., Mir N.A., Lingaraju M.C. et al. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. *J Basic Microbiol*. 2020; 60(4):293-303. doi: 10.1002/jobm.201900675.
56. Медведева Т.В., Чилина Г.А., Пчелин И.М. и др. Применение метода ДНК-секвенирования для диагностики трихофитии. Санкт-Петербургские дерматологические чтения. Тезисы докладов 2016: 73-74.
57. Савинов В.А., Овчинников Р.С., Капустин А.В. и др. Оптимизация углеводного состава среды ДТМ для стимуляции роста дерматофитов. Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 60-63.
58. Сергеев А.Ю. Эволюция антимикотиков и революции в терапии микозов. Успехи медицинской микологии. 2003; 1: 111.
59. Metin A., Dilek N., Bilgili S.G. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 17;11: 175-185. doi: 10.2147/CCLID.S127841.
60. Leong C., Kit J.C.W., Lee S.M. et al. Azole resistance mechanisms in pathogenic *M. furfur*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Feb 22; 65(5):e01975-20. doi: 10.1128/AA.C.01975-20.
61. Khurana A., Sardana K., Chowdhary A. Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genet Biol*. 2019; 132:103255. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103255.
62. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л. Вопросы фармакокинетики и эффективности системной терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 2: 88-96.
63. Chen X., Jiang X., Yang M. et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD004685 DOI:10.1002/14651858.CD004685.pub3.
64. Khurana A., Sardana K., Chowdhary A. Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genetics and Biology*. 2019; 132: 103255.
65. Monod M., Feuermann M., Yamada T. Terbinafine and Itraconazole Resistance in Dermatophytes. *Dermatophytes and Dermatophytoses*. Springer., Cham., 2021: 415-429.
66. Hiruma J., Noguchi H., Hase M. et al. Epidemiological study of terbinafine-resistant dermatophytes isolated from Japanese patients. *J Dermatol*. 2021; 48(4):564-567. doi: 10.1111/1346-8138.15745
67. Mazzantini D., Celandroni F., Calvigioni M. et al. In Vitro Resistance and Evolution of Resistance to Tavaborole in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 18; 65(4):e02324-20. doi: 10.1128/AA.C.02324-20.
68. Rudramurthy S.M., Shankarnarayan S.A., Dogra S. et al. Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* Associated with Allylamine Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5):e02522-17. doi: 10.1128/AA.C.02522-17.
69. Mukherjee P.K., Leidich S.D., Isham N. et al. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(1):82-6. doi: 10.1128/AA.C.47.1.82-86.2003.
70. Monod M., Feuermann M., Salamin K. et al. *Trichophyton rubrum* Azole Resistance Mediated by a New ABC Transporter., *TruMDR3*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Oct 22;63(11):e00863-19. doi: 10.1128/AA.C.00863-19.
71. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A. et al. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(5):2825-9. doi: 10.1128/AA.C.02382-13.

72. Hryniewicz-Gwózdź A., Kalinowska K., Plomer-Niezdoda E. et al. Increase in resistance to fluconazole and itraconazole in *Trichophyton rubrum* clinical isolates by sequential passages in vitro under drug pressure. *Mycopathologia*. 2013; 176(1-2):49-55. doi: 10.1007/s11046-013-9655-y.
73. Süß A., Uhrlaß S., Ludes A. et al. Ausgeprägte Tinea corporis durch ein Terbinafin-resistentes *Trichophyton-mentagrophytes*-Isolat vom indischen Genotyp bei einem Säugling aus Bahrain in Deutschland [Extensive tinea corporis due to a terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* isolate of the Indian genotype in a young infant from Bahrain in Germany]. *Hautarzt*. 2019; 70(11): 888-896. German. doi: 10.1007/s00105-019-4431-7. PMID: 31098692.
74. Saunte DM.L., Pereiro-Ferreirós M., Rodríguez-Cerdeira C. et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(7):1582-1586. doi: 10.1111/jdv.17241.
75. Nenoff P., Verma S.B., Ebert A., et al. Spread of Terbinafine-Resistant *Trichophyton mentagrophytes* Type VIII (India) in Germany—"The Tip of the Iceberg?". *J Fungi (Basel)*. 2020 Oct 5; 6(4):207. doi: 10.3390/jof6040207.
76. Ebert A., Monod M., Salamin K. et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020; 63(7):717-728. doi: 10.1111/myc.13091. Epub 2020 May 4. PMID: 32301159.
77. Singh A., Masih A., Monroy-Nieto J. et al. A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet Biol*. 2019 Dec; 133:103266. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103266.
78. Сергеев А. Ю., Бурцева Г. Н., Николаевский В. О. и др. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертраконазолом. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2015; 4: 98-110.
79. КР226. Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. Доступ по: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/).
80. El-Gohary M., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z. et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 4;(8):CD009992. doi: 10.1002/14651858.CD009992.
81. Crawford F., Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD001434. doi: 10.1002/14651858.CD001434.pub2.
82. Тюфилин Д.С. Уровень использования и основные барьеры внедрения доказательной медицины. *Аналитический обзор. Социальные аспекты здоровья населения* 2019; №2 (66).
83. Evans E.G., Seaman R.A., James I.G. Short-duration therapy with terbinafine 1% cream in dermatophyte skin infections. *British Journal of Dermatology* 1994;130(1): 83-7.
84. Evans E.G., James I.G., Seaman R.A. et al. Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. *Br J Dermatol*. 1993 Oct; 129(4):437-42. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03172.x.
85. Hantschke D., Reichenberger M. Double-blind, randomized in vivo investigations comparing the antifungals clotrimazole, tolnaftate and naftifine [Doppelblinde, Randomisierte vergleichende in vivo Untersuchungen zwischen den Antimykotika Clotrimazol, Tolnaftat und Naftifin]. *Mykosen* 1980; 23(12): 657-668.
86. Haroon T.S., Hussain I., Aman S. et al. Randomized, comparative, study of 1% naftifine cream (once daily) and 1% tioconazole cream (twice daily) in the treatment of tinea cruris. *Specialist. Pakistan Journal of Medical Sciences Quarterly* 1996; 12(2): 181-184.
87. Jerajani H.R., Janaki C., Kumar S. et al. Comparative assessment of the efficacy and safety of sertaconazole (2%) cream versus terbinafine (1%) cream versus luliconazole (1%) cream in patients with dermatophytoses: A pilot study. *Indian Journal of Dermatology* 2013; 58(1): 34-38.
88. Суколин Г.И., Лемберанский Д.Р., Яковлев А.Б. и др. Значение повторных лабораторных исследований на грибы в диагностике микоза ногтевых пластинок стоп. *Усп. мед. микол*. 2004; 4: 269-270.
89. Meireles T.E., Rocha M.F., Brillhante R.S. et al. Successive mycological nail tests for onychomycosis: a strategy to improve diagnosis efficiency. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12(4): 333-337. DOI: 10.1590/S1413-86702008000400016.
90. Gupta A.K., Cooper E.A., Ryder J.E. et al. Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails. *American Journal of Clinical Dermatology* 2004; 5(4): 225-237.
91. Fox G.N. 10 dermatology mistakes you don't want to make. *Journal of Family Practice* 2008; 57(3): 162-169.
92. Greenberg H.L., Shwayder T.A., Bieszk N. et al. Clotrimazole/betamethasone dipropionate: a review of costs and complications in the treatment of common cutaneous fungal infections. *Pediatric Dermatology* 2002; 19 (1): 78-81.
93. Moriarty B., Hay R., Morris-Jones R. The diagnosis and management of tinea. *BMJ* 2012;345:e4380.
94. Smith E.S., Fleischer A.B., Feldman S.R. Non-dermatologists may mimic the concentric rings of tinea imbricata. *Br J Dermatol*. 2002; 147(2): 384. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04767.x.
95. Panda S., Verma S. The menace of dermatophytosis in India: The evidence that we need. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2017; 83: 3.
96. Batta K., Ramlogan D., Smith A.G. et al. Tinea indecisiva' may mimic the concentric rings of tinea imbricata. *Br J Dermatol*. 2002; 147(2): 384. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04767.x.
97. Singh A., Masih A., Monroy-Nieto J. et al. A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet Biol*. 2019; 133:103266. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103266. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31491507.
98. Verma S., Madhu R. The great Indian epidemic of superficial dermatophytosis: An appraisal. *Indian journal of dermatology*. 2017; 62 (3): 227.
99. Verma S.B. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jul; 18(7): 718-719. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30338-4.
100. Gu D., Hatch M., Ghannoum M. et al. Treatment-resistant dermatophytosis: A representative case highlighting an emerging public health threat. *JAAD Case Rep*. 2020 Jun 3;6(11):1153-1155. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.05.025.
101. Schösler L., Andersen L.K., Arendrup M.C. et al. Recurrent terbinafine resistant *Trichophyton rubrum* infection in a child with congenital ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar; 35(2): 259-260. doi: 10.1111/pde.13411.
102. Yamada T., Maeda M., Alshahni M.M. et al. Terbinafine Resistance of *Trichophyton* Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jun 27; 61(7): e00115-17. doi: 10.1128/AAC.00115-17.
103. Dias M.F., Quaresma-Santos M.V., Bernardes-Filho F. et al. Update on therapy for superficial mycoses: review article part I. *An Bras Dermatol*. 2013 Sep-Oct;88(5):764-74. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131996.

104. Rotta I., Sanchez A., Gonçalves P.R. et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2012 May;166(5):927-33. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10815.x.
105. Shear N.H., Einarson T.R., Arikian S.R. et al. Pharmacoeconomic analysis of topical treatments for tinea infections. *Int J Dermatol.* 1998; 37(1): 64-71. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00089.x.
106. Ghannoum M., Isham N., Verma A. et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(9): 4369-72. doi: 10.1128/AAC.01084-13.
107. Rosen T., Fischer M., Orenge I. et al. Naftifine treatment of resistant dermatophytosis. *Int J Dermatol.* 1991; 30(8): 590-592. doi: 10.1111/j.1365-4362.1991.tb02649.x.
108. Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Сергеев А.Ю. Экзодерил (Нафтифин) -клиническая эффективность при дерматомикозах и инфекциях смешанной этиологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004; 1: 37-41.
109. Котрехова Л.П. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 91 (3). doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-153-160.
110. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Нафтифин в терапии грибковых инфекций кожи: 40 лет успеха. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; 90 (2): 72-77. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-2-72-77.
111. Sun J., Zhang Y., Su J. et al. Naftifine enhances photodynamic therapy against *Staphylococcus aureus* by inhibiting staphyloxanthin expression. *Dyes and Pigments.* 2020; 179: 108392.

#### Сведения об авторах:

Сергеев Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, главный ученый секретарь Национальной академии микологии, член советов FEMS и ESCMID [mysco@iaci.ru](mailto:mysco@iaci.ru)  
Булова София Алексеевна – д.м.н., профессор, Вице-Президент Национальной академии микологии [praesidium@mycology.ru](mailto:praesidium@mycology.ru)  
Касихина Елена Игоревна – к.м.н., доцент, Главный врач Научно-исследовательского центра «Клиника Дерматологии» [kasprof@bk.ru](mailto:kasprof@bk.ru)

Поступила 4.03.2021 г.

RU2109106280

Материал подготовлен при поддержке АО «Сандоз»