

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ СТОП (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М. М. Тлиш, М. Е. Шавилова\*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

## Аннотация

**Введение.** Актуальность проблемы онихомикоза стоп связана не только с его широкой распространенностью среди населения и снижением качества жизни больных, но и с наличием значительных сложностей в терапии. На данный момент существует большой выбор системных и местных противогрибковых препаратов, а также разрабатываются и внедряются в клиническую практику физиотерапевтические способы коррекции данной патологии. При этом все они имеют разные механизмы действия и поэтому обладают определенными преимуществами и недостатками.

**Обсуждение.** В статье представлен обзор фармакологических особенностей противогрибковых препаратов, рекомендованных к применению в Российской Федерации для пациентов с онихомикозами стоп. Обобщены данные исследований клинической эффективности и особенностей назначения производных азолов, аллиламина, морфолина и циклопирокса. Приведены критерии выбора данных лекарственных средств для системной и местной терапии. Проанализированы отечественные и зарубежные публикации последних лет, посвященные физическим факторам лечения грибковой инфекции ногтей. Описаны механизмы действия, клиническая эффективность, способы применения, значимые побочные эффекты лазерных и фотодинамических методов, ультразвука, магнитного и электрического полей.

**Заключение.** Арсенал терапии онихомикозов стоп включает большое количество системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методик коррекции данной патологии. Все они обладают разными механизмами действия с определенными преимуществами и недостатками. На сегодняшний момент не существует универсального препарата для лечения онихомикозов стоп, который бы воздействовал на все звенья микотического процесса. На основе анализа научной литературы отмечено, что комплексное использование топических препаратов и физиотерапии позволяет значительно сократить длительность приема системных антимикотиков, расширяет этиологические показания, профилактирует побочные реакции последних и, таким образом, на современном этапе является наиболее эффективным способом лечения онихомикозов стоп.

**Ключевые слова:** онихомикозы, системные и местные противогрибковые препараты, физиотерапевтические методы коррекции грибковой инфекции ногтей

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Тлиш М. М., Шавилова М. Е. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 202–213. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213>

Поступила 20.11.2018

Принята после доработки 15.02.2019

Опубликована 25.04.2019

# MODERN TREATMENT OPTIONS OF TOENAIL ONYCHOMYCOSIS (A LITERATURE REVIEW)

Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova\*

*Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

## Abstract

**Introduction.** The importance of investigating the problem of toenail onychomycosis is associated not only with its widespread prevalence among the population and negative effects on the patient life quality, but also with significant difficulties arising during its therapy. At the moment, a large number of systemic and local antifungal drugs are successfully applied for treating this pathology. Moreover, new physiotherapeutic methods are being developed and introduced into clinical practice. These treatment approaches are based on different action mechanisms, thus demonstrating certain advantages and disadvantages.

**Discussion.** This article sets out to provide a review of antifungal drugs recommended for use in the Russian Federation in patients suffering from onychomycosis of the feet. The results of studies aimed at establishing the clinical efficacy and application of azole, allylamine, morpholine and ciclopirox derivatives are summarized. Criteria for the selection of these drugs for systemic and local therapy are given. Both Russian and foreign recent publications devoted to physical factors in the treatment of fungal nail infections are analyzed. The action mechanisms, clinical efficacy, application methods, significant adverse effects of laser and photodynamic methods, as well as ultrasound, magnetic and electric fields, are described.

**Conclusion.** Modern approaches to the treatment of toenail onychomycosis are shown to use a large selection of systemic and local antifungal drugs, as well as physiotherapeutic methods for correcting this pathology. All of them have different action mechanisms characterized by particular advantages and disadvantages. To date, there is no universal drug for the treatment of toenail onychomycosis, which would affect all parts of the mycotic process. Following the analysis of recently published literature, it is shown that the use of topical medications and physiotherapy in combination not only significantly reduces the duration of the application of systemic antimycotic drugs, but also expands the etiological indications and their adverse effects. Therefore, such a therapy is established to be the most effective approach to the treatment of toenail onychomycosis at the present stage.

**Keywords:** onychomycosis, systemic and local antifungal drugs, physiotherapy methods for correcting fungal nail infections

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Tlish M. M., Shavilova M. E. Modern Treatment Options of Toenail Onychomycosis (A Literature Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 202–213. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213>

*Submitted 20.11.2018*

*Revised 15.02.2019*

*Published 25.04.2019*

## Введение

Грибковая инфекция ногтей (онихомикоз) на современном этапе характеризуется высокими показателями заболеваемости во всех странах, отличается полиморфизмом клинических проявлений, продолжительным течением и частыми рецидивами [1–3]. Заболевание нередко сопровождается выраженными косметическими дефектами ногтевой пластины и болевыми ощущениями, что резко снижает качество жизни больных. Известно, что длительно протекающая микотическая инфекция обуславливает сенсбилизацию организма, повышая риск развития аллергических заболеваний [4, 5].

Актуальность проблемы онихомикоза стоп связана также со значительными сложностями в терапии. В настоящее время зарегистрировано немалое количество противогрибковых средств, однако на практике врачи сталкиваются с большими трудностями, обусловленными выбором наиболее эффективного лекарственного препарата. Длительный анамнез заболевания, выраженный гиперкератоз, медленный рост ногтей стоп и соматическая отягощенность диктуют необходимость дифференцированного подхода к терапии.

Основной целью лечения онихомикозов стоп является эрадикация патогенного гриба из пораженных ногтей. В данный момент варианты терапии сводятся к применению системных и местных противогрибковых препаратов, реже в сочетании с физиотерапевтическими методами и удалением инфицированных частей ногтевых пластин.

## Обсуждение

**Системная антимикотическая терапия** показана при проксимальном и тотальном поражении ногтя, дистально-латеральной форме с вовлечением более 1/3 одной или сразу нескольких ногтевых пластин, а также при сочетанном грибковом инфицировании кожи или волос, возрасте старше 50 лет (медленно растущие ногти) и неэффективности топического лечения [6, 7].

Для системной терапии онихомикозов стоп в Российской Федерации рекомендованы к применению производные азолов (кетоконазол, итраконазол, флуконазол) и аллиламина (тербинафин) [6]. Гризеофульвин и полиеновые антибиотики для лечения данной патологии сейчас практически не применяют в связи с низкой эффективностью, длительным курсом терапии и высоким риском развития побочных реакций [8, 9].

**Кетоконазол** является синтетическим диоксолановым производным имидазола, синтезирован

в 1977 году. Для лечения онихомикозов в нашей стране применяется с 1985 года [10]. Ингибирует синтез фермента 14 $\alpha$ -деметилазы (изофермент цитохрома P450), оказывая таким образом фунгистатическое действие. Также способен угнетать тканевое дыхание на уровне цитохром С-оксидазы и подавлять синтез хитина клеточной стенки [11, 12]. Препарат обладает антимикотическим действием против дерматофитов, дрожжеподобных, диморфных и высших грибов. Менее чувствительны к его действию *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Dermatiaceae*, *Mucor spp.* и другие фикомицеты [11, 13]. Неселективное блокирование системы цитохром Р-450-зависимых реакций обуславливает влияние кетоконазола на синтез стероидов и токсическое действие на гепатобилиарную систему человека, что на современном этапе ограничивает его использование в длительной терапии онихомикозов стоп [9].

**Итраконазол** относится к синтетическим диоксолановым производным триазола и используется в терапии микозов с 1980 года. Для лечения онихомикозов в России применяется более 10 лет [10]. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза эргостерола за счет действия на 14 $\alpha$ -деметилазу. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и лизису грибковой клетки. Появление итраконазола в дистальных частях ногтевой пластины отмечается уже к концу первой недели лечения [9]. При этом концентрация препарата в ногте в последующем повышается и зависит логарифмически от принимаемой дозы итраконазола [11]. Эти свойства препарата позволяют применять его при онихомикозах стоп по схеме пульс-терапии [6, 9, 14, 15]. Преимуществом итраконазола является широкий спектр противогрибкового действия по сравнению с другими системными антимикотиками. Препарат активен в отношении *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* [13]. С учетом вышеизложенного итраконазол в большей степени рекомендуется для лечения онихомикозов, вызванных дрожжеподобными и плесневыми грибами, а также в случаях, когда вид возбудителя установить не удается [16]. В связи с повышенным риском развития отрицательных инотропных эффектов и аритмии препарат противопоказан пациентам с застойной сердечной недостаточностью или принимающим ингибиторы рецепторов H1 и H2 [17].

**Флуконазол** синтезирован в 1982 году и длительное время использовался только для лечения больных кандидозом и глубокими микозами. В терапии онихомикозов препарат стал активно применяться только в последние годы [10]. Механизм действия препарата схож с таковым у итраконазола и кетоконазола, но в отличие от них он обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома Р-450 ферментам грибов. По этой причине при использовании флуконазола реже отмечаются побочные эффекты, связанные с синтезом стероидов и другими метаболическими процессами [9]. Флуконазол при онихомикозе активен в отношении дерматомицетов, грибов рода *Candida* и некоторых нитчатых недерматомицетов (*Scopulariopsis brevicaulis*). Исследования показали, что на 3-й и 6-й месяц препарат сохраняется в ногте в концентрациях 1700 и 1400 нг/г соответственно. Минимальная подавляющая концентрация флуконазола для дерматомицетов превышает 5000 нг/г, поэтому концентрации после отмены не могут считаться терапевтическими, за исключением случаев, вызванных *Candida spp.* [26]. Клиническая эффективность флуконазола в терапии ниже, чем у тербинафина и итраконазола, так как большая часть данной патологии ассоциирована с инфицированием дерматофитами [27]. Наиболее эффективно его назначение в случаях без поражения матрикса [6].

**Тербинафин** — препарат из группы аллиламинов, открыт в 1983 году, в терапии грибковой инфекции ногтей используется более 10 лет [10]. Обладает фунгицидным и фунгистатическим действием за счет угнетения скваленоксидазы, в результате чего содержание эргостерола снижается, а сквалена — повышается. Фунгистатический эффект препарата связан с ингибированием синтеза мембраны из-за нехватки эргостерола, а фунгицидный — с накоплением больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов [18]. Тербинафин наиболее эффективен против дерматофитов, вызывающих большинство онихомикозов [19–21]. Высокие кератинотропность и липофильность позволяют ему обнаруживаться в дистальной части ногтя уже через 1–2 недели терапии, сохраняясь в нем до 9 месяцев после окончания лечения [22–24]. При этом минимальная подавляющая концентрация тербинафина для дерматомицетов сохраняется в ногтевой пластине до 6 месяцев после отмены препарата [25]. Данные особенности фармакокинетики тербинафина делают возможным его применение при онихомикозе стоп по укороченной схеме: один раз в сутки в течение 4 месяцев [6, 9]. Препарат подвергается активной биотрансформации в печени и до 80% его метаболитов

выводится с мочой, поэтому до начала и в процессе терапии обязателен контроль функций гепатобилиарной и ренальной систем [9, 20].

**Наружные противогрибковые препараты** в качестве монотерапии при онихомикозах используются в случае наличия противопоказаний к системным средствам (в первую очередь патология гепатобилиарной и ренальной систем), при поверхностном белом онихомикозе и дистально-латеральной форме с поражением до 1/3 ногтевой пластины, при микотическом изменении 1–2 ногтей, возрасте до 50 лет (быстро растущие ногти) [6, 7, 28].

Основными преимуществами топической терапии являются отсутствие системных побочных реакций и широкий спектр действия, возникающий за счет создания на поверхности ногтя высокой концентрации противогрибкового препарата, что оказывает фунгицидный эффект на большинство возбудителей.

К недостаткам можно отнести поверхностное действие антимикотика, который при выраженном гиперкератозе не всегда достигает возбудителя. Учитывая это, на первом этапе показано удаление выраженных гиперкератотических изменений ногтевой пластины, которое возможно осуществить механически (с помощью маникюрных пилочек, ножниц и кусачек), химически (мазь бифоназола, пластыри с мочевиной или салициловой кислотой) и наиболее современным методом — аппаратной чисткой ногтевого ложа [6, 7].

После удаления гиперкератоза назначают местные этиотропные препараты. Из них на данный момент на российском фармацевтическом рынке представлены производные азолов (кетоконазол, клотримазол, оксиконазол и бифоназол), аллиламина (тербинафин и нафтифин), морфолина (аморолфин), циклопирокса (циклопирокс и циклопироксоламин) [6].

**Азолы** наиболее активны в отношении *Candida spp.*, менее активны в отношении дерматомицетов. Они действуют также на некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. При их длительном применении возможно развитие устойчивости, обусловленной накоплением мутаций гена, кодирующего стерол-14-деметилазу, что нарушает взаимодействие гена цитохрома с азолами. Также описана устойчивость, связанная с выведением азолов из грибковой клетки с помощью переносчиков [29].

**Нафтифин** относится к представителям класса аллиламинов и обладает подобным тербинафину механизмом действия. Кроме широкого спектра активности в отношении дерматофитов,

дрожжевых и некоторых мицелиальных возбудителей нафтифин оказывает умеренное антибактериальное действие на грамположительных возбудителей (*Staphylococcus spp.*), а также, за счет подавления синтеза простагландинов и влияния на адгезию нейтрофилов, обладает противовоспалительным эффектом [30, 31]. Таким образом, сочетание фунгицидного, антибактериального и противовоспалительного действия у нафтифина позволяет применять его для больных ониомикозом при присоединении бактериальной инфекции и выраженном воспалительном процессе [32]. Побочные эффекты, как правило, ограничиваются местными явлениями легкой и средней степени тяжести в виде сухости, покраснения кожи, жжения или зуда.

**Аморолфин** — синтетическое производное фенил-пропил-морфолина, оказывающее фунгицидное действие за счет блокады синтеза эргостерола и, как следствие, нарушения структуры клеточной мембраны грибковой клетки. Препарат активен в отношении *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Malassezia spp.* [31, 33]. Известно, что аморолфин обладает спороцидным действием, что способствует снижению риска рецидивов ониомикоза [34]. Вместе с тем, есть исследования, свидетельствующие о потере чувствительности у основного возбудителя ониомикоза *Trichophyton rubrum* при длительном применении низких концентраций аморолфина [35].

**Циклопирокс и циклопироксоламин** способны связываться с поливалентными катионами ( $Fe^{3+}$  и  $Al^{3+}$ ), входящими в состав ферментов грибковой клетки, что приводит к нарушению внутриклеточного синтеза энергии и деактивации токсических продуктов окисления. Препараты активны в отношении как дрожжеподобных грибов, так и дерматомицетов. Наиболее действенны на ранних стадиях заболевания и при долечивании после системной терапии [31, 36].

Эффективность топической терапии также зависит от правильности выбора лекарственной формы препарата. Местные противогрибковые препараты выпускаются в виде лаков, растворов, мазей и кремов. Последние три формы не обеспечивают достаточного проникновения противогрибковых компонентов через ногтевую пластину, поэтому для достижения оптимального эффекта рекомендуется применять их с фронтально-дистальной части ногтя [37]. Имеются данные о большей эффективности в терапии ониомикозов водно-спиртовых растворов, которые способны проникать в подногтевые пространства с явлениями ониолизиса — «теория

каналов» [38]. Неоспоримым преимуществом лака является создание длительно существующей защитной пленки с противогрибковым средством. Благодаря этому его можно применять всего 1–2 раза в неделю, обеспечивая высокий комплаенс. Поверхностное нанесение обуславливает низкую эффективность лака при выраженном подногтевом гиперкератозе и поражении матрикса. Наибольшим действием лак обладает в случаях долечивания и профилактики заболевания [39]. Наличие у препарата нескольких лекарственных форм позволяет использовать его на разных этапах лечения и при различных клинических проявлениях ониомикоза.

**Физические методы** лечения ониомикозов стоп на современном этапе активно исследуются. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о положительных результатах применения в терапии грибковой инфекции ногтя лазерных и фотодинамических методов, ультразвука, магнитного и электрического полей.

**Лазерные технологии** в лечении ониомикозов стали использовать сравнительно недавно. В настоящее время для этой цели наиболее активно изучаются неодимовые (Nd: YAG), диодные и эрбиевые (Er: YAG) лазеры, также есть данные об эффективности  $CO_2$ -лазеров и лазеров с режимом блокировки (комбинация 870/930 нм и фемтосекундные инфракрасные 800-нм лазеры) [37, 40, 41].

Неодимовые и диодные лазеры обладают фунгицидным эффектом, который развивается вследствие фототермического нагревания мицелия гриба путем выборочного фототермолиза. Данная реакция становится возможной за счет входящих в состав клеточной стенки мицелия хромофоров (хитина, ксантомегнина и меланина), соприкосновение лазерного луча с которыми запускает трансформацию световой энергии в тепловую. При этом происходит нагревание в области ногтя в среднем до 50 °С, что приводит к денатурации белковых структур клеток грибов, запуская их гибель [40, 42]. Так как дермальные клетки обладают большей теплоемкостью и теплопроводностью, чем грибковые, временной промежуток между импульсами должен быть достаточным для рассеивания тепла в коже. Соблюдение этого условия способствует кумулятивному увеличению температуры внутри клеток гриба, при сохранении ее близкой к базовым показателям в окружающих тканях [43]. Имеются данные о повышении образования под влиянием лазера  $NO_2$  и свободных кислородных радикалов, которые, в свою очередь, способствуют активации иммунной системы и оказывают дополнительное токсическое действие на возбу-

дителей микоза [40, 44]. Основными побочными действиями неодимовых и диодных лазеров во время процедуры являются ощущение жара и болезненность. При этом не рекомендуют применение анестезии, так как выраженный перегрев может привести к потере ногтей.

Эрбиевый лазер не вызывает теплового повреждения тканей, так как его действие основано на абляции, обеспечивающей испарение ногтевой пластины. Длина волны эрбиевого лазера составляет в среднем 2,94 мкм, что способствует наиболее эффективному поглощению энергии водой. В результате этого vaporизация клеток происходит настолько быстро, что соседние ткани не успевают нагреваться. Данным методом можно добиться истончения ногтевой пластины по плоскости толщиной более 2 мм [38, 45].

Эффективность неодимовых, диодных и эрбиевых лазеров определяется глубиной проникновения, объемом облучаемой ткани и низким риском развития нежелательных реакций, которые зависят от размера лазерного пятна и формы луча. Поэтому при онихомикозах, как правило, используют лазерный луч диаметром более 4 мм, длительностью импульса 35–55 мс и плотностью энергии 35–55 Дж/см<sup>2</sup>. Продолжительность лечения составляет 4–6 сеансов с перерывом между ними в 2 недели [37, 42]. Наиболее результативна процедура при поверхностной белой форме онихомикоза (до 100% случаев излечения), а наименее — при дистально-латеральной, особенно с вовлечением в патологический процесс более 1/3 ногтевой пластины [40, 46]. Изучение этиотропной активности лазеров показало, что они в большей мере действуют на дерматофиты. Клиническое выздоровление чаще отмечается после полной смены ногтевой пластины [37, 40, 41].

**Фотодинамическая терапия** онихомикозов основана на химической реакции, активирующей световую энергию, которая в последующем приводит к выборочной деструкции ткани [46, 48]. Действие усиливают наружным применением фотосенсибилизирующих препаратов, из которых в лечении онихомикозов стоп на сегодняшний день описано использование 5-аминолевулиновой кислоты, метиламинолевулината, 5,10,15-трис (4-метилпиридиум)-20-фенил- [21Н,23Н]-порфин трихлорида [49]. Исследования чувствительности основных возбудителей грибковой инфекции ногтя показали большую восприимчивость к данному методу у *Trichophyton rubrum*, чем у *Trichophyton mentagrophytes*, что объясняется неполным связыванием фотосенсибилизаторов с клеточной стенкой последнего [49–51]. При этом у *T. rubrum*

была отмечена относительно низкая чувствительность зрелого мицелия в сравнении с таковой у спор. Это дает возможность предполагать, что способ эффективен в профилактике рецидивов онихомикозов, так как одной из причин их развития является недостаточное действие системных антимикотиков на споры грибов-возбудителей [51, 52]. Фотодинамическая терапия обладает низкой проникающей способностью в ногтевую пластину и поэтому требует предварительной обработки пораженных участков. Суммарная продолжительность процедур составляет 3–5 часов; характеристики источника; 570–670 нм при 36–100 Дж/см<sup>2</sup>; количество сеансов: 1–3 [9]. К побочным явлениям относятся фототоксические реакции, что ограничивает широкое использование данной методики [52].

**Ионофорез** представляет собой способ терапии, основанный на введении противогрибкового препарата в ногтевую пластину с помощью постоянного электрического тока малой величины. Исследования показали, что применение ионофореза с тербинафином позволяет значительно увеличить концентрацию последнего в очаге грибковой инфекции. При этом ногтевая пластина действует как резервуар для препарата, который затем в течение 60–70 дней диффундирует в ногтевое ложе и матрицу. По данным Amichai V. et al., микологическое излечение после трех сеансов ионофореза с тербинафином достигает 84% [9, 53].

**Ультразвук, магнитное поле и электрическое поле** при одновременном применении могут также использоваться для введения водных растворов лекарственных препаратов в ногтевую пластину. В отечественной литературе есть публикации об эффективности данного метода в лечении больных с онихомикозом стоп. Низкочастотный ультразвук (35 кГц) индуцирует образование колебаний в растворе лекарственного препарата, что приводит к кавитации, способствующей дополнительному механическому повреждению клеточной стенки гриба. Наиболее эффективен данный метод в комплексном лечении поверхностных и дистально-латеральных форм заболевания [54].

**Высокочастотный ток (в частности, ультратермотерапия)** также может использоваться в лечении больных онихомикозами. В зарубежной литературе есть единичные публикации о положительных результатах применения данного метода в комплексе с противогрибковыми препаратами. Токи надтональной частоты при прохождении через биологические ткани вызывают образование в жидких средах (кровь, лимфа, цитоплазма клеток) эндогенного тепла.

Повышение температуры в зоне воздействия приводит к рефлекторному открытию прекапиллярных сфинктеров и усилению микроциркуляции, что облегчает проникновение в очаг инфекции системных препаратов. При приближении газоразрядного электрода на поверхности возникает коронный разряд, в результате которого образуются слабое ультрафиолетовое излучение и озон, оказывающие фунгицидное действие. В исследовании Monteiro da Silva J.L. et al. при применении высокочастотного тока в комплексной терапии онихомикозов (3 пациента) отмечено фунгистатическое действие на *Trichophyton rubrum*, а также значительное улучшение внешнего вида ногтей [55]. Кутасевич Я.Ф. и др. отметили большую клиническую эффективность сочетанного применения ультратонотерапии и системного антимикотика, в сравнении с монотерапией последним. У пациентов (20 человек), дополнительно получавших ультратонотерапию, уже на 2-м месяце терапии были зарегистрированы увеличение скорости роста (в среднем на 1–2 мм длиннее, чем в группе сравнения) и улучшение структуры ногтей, микологическое излечение в целом наступало раньше [56].

Таким образом, физиотерапевтические методики в комплексном применении с наружными противогрибковыми средствами наиболее эффективны для больных с поверхностными формами онихомикозов и с поражением единичных ногтей, а также могут быть альтернативой для пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых прием системных антимикотиков противопоказан.

### Заключение

Арсенал терапии онихомикозов стоп включает большое количество системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методик коррекции данной патологии.

Все они обладают разными механизмами действия с определенными преимуществами и недостатками. Как показал анализ отечественных и зарубежных исследований, на сегодняшний момент не существует универсального препарата для лечения онихомикозов стоп, который бы воздействовал на все звенья микотического процесса.

Системные антимикотики обладают высокой кератинофильностью и длительно сохраняются в ногте, но при этом необходимость их продолжительного применения обуславливает риск развития общесоматических побочных реакций, что ограничивает использование этих средств, особенно у пациентов с гепато-ренальной сопутствующей патологией, беременных и кормящих женщин.

Наружные противогрибковые препараты, несмотря на меньшую тропность к ногтевой пластине, создают на ее поверхности очень высокие концентрации, обладающие фунгицидным действием на большинство возбудителей онихомикозов, но при этом не всегда достигают возбудителя в ногтевом ложе и матриксе.

Физиотерапевтические методы на современном этапе находятся в стадии изучения, используются редко и, как правило, только в комплексе со стандартной терапией.

Совместное использование топических препаратов и физиотерапии позволяет сократить дозировки и сроки назначения системных антимикотиков, расширяет этиологические показания к применению последних, что профилаксирует побочные реакции и рецидивы. Таким образом, наиболее эффективным способом лечения онихомикозов стоп на данный момент является комбинированная терапия с одновременным использованием системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методов.

### Список литературы

1. Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.J. Fungal nail infections — an update: Part 1 — Prevalence, epidemiology, predisposing conditions, and differential diagnosis. *Hautarzt*. 2012; 63(1): 30–38. DOI: 10.1007/s00105-011-2251-5
2. Кубанов А.А., Фриго Н.В. Результаты многоцентрового скринингового исследования этиологической структуры возбудителей онихомикоза в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007; 4: 6–11.
3. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Псавок Ф.А. Этиологические особенности онихомикоза в Краснодарском крае. Выбор метода системной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 5: 84–89.
4. Gupta C., Das S., Ramachandran V.G., Saha R., Bhattacharya S.N., Dar S.A., Atri D. Possible role of trichophytin antigen in inducing impaired immunological clearance of fungus in onychomycosis. *Mycopathologia*. 2016; 181(3–4): 247–251. DOI: 10.1007/s11046-015-9973-3
5. Соколова Т.В., Малярчук Т.А. Эпидемиология микозов стоп (обзор литературы). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(1)80: 70–74.
6. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016: 768.

7. Сергеев Ю.В. *Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей*. М.: Национальная академия микологии; 2013: 40.
8. Marais A. Osuch E. Common cutaneous dermatophyte infections of the skin and nails. *South African Family Practice*. 2017; 59(3): 33–40.
9. Katsambas A. D., Lotti C., Dessinioti A. M., D'Erme T. M., editors. *European handbook of dermatological treatments*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015: 1579.
10. Степанова Ж.В. Микозы: современные подходы к фармакотерапии. *Трудный пациент*. 2005; 3(5): 36–40.
11. Willemssen M., de Doncker P., Wiliems J., Woestenborghs R., van de Velde V., Heykants J., Van Cutsem J., Cauwenbergh G., Roseeuw D. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26(5 Pt 1): 731–735.
12. Ghannoum M. Azole Resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2016; 106(1): 79–86. DOI: 10.7547/14-109
13. Nett J. E., Andes D. R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016; 30(1): 51–83. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012
14. Brautigam M., Nolting S., Schopf R. E., Weidinger G. Randomized double blind comparison terbinafine itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ*. 1995; 311(7010): 919–922.
15. Gupta A. K., Lynde C. M., Konnikow N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(3): 485–491. DOI: 10.1067/mjd.2001.110644
16. De Sá D. C., Lamas A. P., Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15(1): 17–36. DOI: 10.1007/s40257-013-0056-2
17. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: diagnosis and management. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(6): 659–672. DOI: 10.4103/0378-6323.86475
18. Jellinek N. J. Understanding onychomycosis treatment: mechanisms of action and formulation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2015; 34(3 Suppl): S51–53. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0149
19. Motedayen N., Hashemi S. J., Rezaei S., Bayat M. In-vitro evaluation of antifungal activity of terbinafine and terbinafine nano-drug against clinical isolates of dermatophytes. *Jundishapur. J. Microbiol.* 2018; 11(5): e52351. DOI: 10.5812/jjm.62351
20. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010; 145(3): 415–424.
21. Gupta A. K., Nakrieko K. A. Trichophyton rubrum DNA strain switching increases in patients with onychomycosis failing antifungal treatments. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(1): 74–80. DOI: 10.1111/bjd.13165
22. Ryder N. S., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Pharmacother.* 1997; 8(5): 275–287.
23. Gupta A. K., Ryder J. E. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(3): 469–479.
24. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 289–297.
25. De Doncker P. *Pharmacokinetics in Onychomycosis*. In: Jacobs P., Nall L., editors. *Fungal Disease*. M. Dekker, London; 1997: 530–537.
26. Faergemann J., Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly. *Acta. Derm. Venereol.* 1996; 76(3): 219–221. DOI: 10.2340/0001555576219221
27. Sigurgeirsson B. *Systemic therapy of onychomycosis*. In: Rubin A. I., Jellinek N. J., Daniel C. R., Scher R. K., editors. *Scher and Daniel's Nails*. Springer, Cham; 2018: 185–214.
28. Власова Н.А., Рустамханова Г.Р., Хисматуллина З.Р. Состояние печеночного метаболизма у больных онихомикозами под влиянием системной антимикотической терапии. *Доктор.РУ*. 2015; 2–2(103): 53–54.
29. Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015; 58(2): 2–13. DOI: 10.1111/myc.12330
30. Lecha M., Effendy I., Feuilhade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19(Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01284.x
31. Rosen T., Schell B. J., Orenge I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(10): 788–792.
32. Burkhart C. G., Burkhart C. N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154(2): 341–344. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06924.x
33. Shemer A., Gupta A. K., Kamshov A., Babaev M., Farhi R., Daniel C. R., Foley K. A. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatol. Ther.* 2017; 30(5): e12545. DOI: 10.1111/dth.12545
34. Seidl H. P., Jäckel A., Müller J., Schaller M., Borelli C., Polak A. Sporocidal effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections. *Mycoses*. 2015; 58(10): 610–619. DOI: 10.1111/myc.12369



35. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A., Salvetti S., Senesi S., Bulgheroni A., Mailland F. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(5): 2825–2829. DOI: 10.1128/AAC.02382-13
36. Subissi A., Monti D., Togni G., Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs.* 2010; 70(16): 2133–2152. DOI: 10.2165/11538110-000000000-00000
37. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Онихомикоз: особенности наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; 5: 90–95.
38. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов во второй декаде XXI века. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2012; 3: 73–80.
39. Kataria P., Sharma G., Thakur K., Bansal V., Dogra S., Katara O.P. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onychomycosis. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2016; 13(7): 937–952. DOI: 10.1080/17425247.2016.1174691
40. Francuzik W., Fritz K., Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis — critical evaluation of methods and effectiveness. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(6): 936–942. DOI: 10.1111/jdv.13593
41. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med. Sci.* 2014; 29(2): 823–829. DOI: 10.1007/s10103-012-1232-y
42. Lahiri K., De A., Sarda A., editors. *Textbook of lasers in dermatology.* 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016: 334.
43. Gupta A.K., Simpson F.C., Heller D.F. The future of lasers in onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2016; 27(2): 167–172. DOI: 10.3109/09546634.2015.1066479
44. Гаража С.Н., Гришилова Е.Н., Демина К.Ю., Батчаева Д.Д., Готлиб А.О., Бражникова А.Н. Влияние фотодинамической и лазерной терапии на цитохимические показатели активности нейтрофильных гранулоцитов при лечении хронического гингивита. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; 150(1): 34–37.
45. Zhang J., Lu S., Huang H., Li X., Cai W., Ma J., Xi L. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31(7): 1391–1396. DOI: 10.1007/s10103-016-1990-z
46. Kim Y.R., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Lack of antifungal effect of 1,064nm long pulse Nd: YAG laser on the growth of *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med. Sci.* 2015; 30(6): 1811–1813.
47. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An. Bras. Dermatol.* 2010; 85(4): 501–511.
48. Smijs T., Dame Z., de Haas E., Aans J.B., Pavel S., Sterenberg H. Photodynamic and nail penetration enhancing effects of novel multifunctional photosensitizers designed for the treatment of onychomycosis. *Photochem. Photobiol.* 2014; 90(1): 189–200. DOI: 10.1111/php.12196
49. Threes G., Smijs M., Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem. Photobiol.* 2011; 87(1): 2–13. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00848.x
50. Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y., Akita Y., Tamada Y., Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch. Dermatol.* 2008; 144(1): 19–21. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.17
51. Bhatta A.K., Keyal U., Wang X.L. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016; 15: 228–235. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.010
52. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Talebi M., Pavel S. Investigation of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(4): 750–759. DOI: 10.1093/jac/dkm304
53. Amichai B., Nitzan B., Mosckovitz R., Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 46–50. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09414.x
54. Труфанов Д.А., Райгородский Ю.М. Опыт применения «Алом» для местной терапии онихомикозов стоп. *Поликлиника.* 2008; 1: 64–66.
55. Monteiro da Silva J.L., Doimo G., Faria D.P. The use of high frequency waves to treat onychomycosis — preliminary communication of three cases. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(3): 598–600. DOI: 10.1590/S0365-05962011000300033
56. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Рижко П.П., Чеховська Г.С., Маштакова І.О., Зюбан І.В. Оптимізація комплексної терапії хворих на онихомикози. *Дерматологія та венерологія.* 2014; 3(65): 82.

## References

- Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.J. Fungal nail infections — an update: Part 1 — Prevalence, epidemiology, predisposing conditions, and differential diagnosis. *Hautarzt.* 2012; 63(1): 30–38. DOI: 10.1007/s00105-011-2251-5
- Kubanov A.A., Frigo N.V. Results of a multicenter screening study on etiological structure of onychomycosis pathogens in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2007; 4: 6–11 (In Russ.).

3. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Psavok F.A. Etiological features of onychomycosis in the Krasnodar territory. Choice of method systemic therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016; 5: 84–89 (In Russ., English abstract).
4. Gupta C., Das S., Ramachandran V.G., Saha R., Bhattacharya S.N., Dar S.A., Atri D. Possible role of trichophylin antigen in inducing impaired immunological clearance of fungus in onychomycosis. *Mycopathologia*. 2016; 181(3–4): 247–251. DOI: 10.1007/s11046-015-9973-3
5. Sokolova T.V., Malyarchuk T.A. Epidemiology of foot mycoses (literature review). *Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika*. 2015; 14(1)80: 70–74 (In Russ., English abstract).
6. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem [Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections]*. 5th edition, recycled, augmented. M.: Delovoi ekspres; 2016: 768 (In Russ.).
7. Sergeev Yu.V. *Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onikhomikozov. Posobie dlya vrachei [Local and combination therapy of onychomycosis. Manual for doctors]*. M.: Natsional'naya akademiya mikologii; 2013: 40 (In Russ.).
8. Marais A., Osuch E. Common cutaneous dermatophyte infections of the skin and nails. *South African Family Practice*. 2017; 59(3): 33–40.
9. Katsambas A.D., Lotti C., Dessinoti A.M., D'Erme T.M., editors. *European handbook of dermatological treatments*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015: 1579.
10. Stepanova Zh.V. Mikozy: sovremennye podkhody k farmakoterapii [Mycoses: modern approaches to pharmacotherapy]. *Trudnyi Patsient*. 2005; 3(5): 36–40 (In Russ.).
11. Willemssen M., de Doncker P., Willemssen J., Woestenborghs R., van de Velde V., Heykants J., Van Cutsem J., Cauwenbergh G., Roseeuw D. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26(5 Pt 1): 731–735.
12. Ghannoum M. Azole Resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2016; 106(1): 79–86. DOI: 10.7547/14-109
13. Nett J.E., Andes D.R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016; 30(1): 51–83. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012
14. Brautigam M., Nolting S., Schopf R.E., Weidinger G. Randomized double blind comparison terbinafine itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ*. 1995; 311(7010): 919–922.
15. Gupta A.K., Lynde C.M., Konnikow N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(3): 485–491. DOI: 10.1067/mjd.2001.110644
16. De Sá D.C., Lamas A.P., Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15(1): 17–36. DOI: 10.1007/s40257-013-0056-2
17. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: diagnosis and management. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(6): 659–672. DOI: 10.4103/0378-6323.86475
18. Jellinek N.J. Understanding onychomycosis treatment: mechanisms of action and formulation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2015; 34(3 Suppl): S51–53. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0149
19. Motedayen N., Hashemi S.J., Rezaei S., Bayat M. In-vitro evaluation of antifungal activity of terbinafine and terbinafine nano-drug against clinical isolates of dermatophytes. *Jundishapur. J. Microbiol.* 2018; 11(5): e52351. DOI: 10.5812/jjm.62351
20. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010; 145(3): 415–424.
21. Gupta A.K., Nakrieko K.A. Trichophyton rubrum DNA strain switching increases in patients with onychomycosis failing antifungal treatments. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(1): 74–80. DOI: 10.1111/bjd.13165
22. Ryder N.S., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Pharmacother.* 1997; 8(5): 275–287.
23. Gupta A.K., Ryder J.E. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(3): 469–479.
24. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 289–297.
25. De Doncker P. *Pharmacokinetics in Onychomycosis*. In: Jacobs P., Nall L., editors. *Fungal Disease*. M. Dekker, London; 1997: 530–537.
26. Faergemann J., Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly. *Acta. Derm. Venereol.* 1996; 76(3): 219–221. DOI: 10.2340/0001555576219221
27. Sigurgeirsson B. *Systemic therapy of onychomycosis*. In: Rubin A.I., Jellinek N.J., Daniel C.R., Scher R.K., editors. *Scher and Daniel's Nails*. Springer, Cham; 2018: 185–214.
28. Vlasova N.A., Rustamkhanova G.R., Khismatullina Z.R. Sostoyanie pechenochnogo metabolizma u bol'nykh onikhomikozami pod vliyaniem sistemnoi antimikoticheskoi terapii [The state of hepatic metabolism in patients with onychomycosis under the influence of systemic antimycotic therapy]. *Doktor.RU*. 2015; 2–2(103): 53–54 (In Russ.).
29. Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: mechanisms

- and clinical impact. *Mycoses*. 2015; 58(2): 2–13. DOI: 10.1111/myc.12330
30. Lecha M., Effendy I., Feuillade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19(Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01284.x
  31. Rosen T., Schell B.J., Orenge I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(10): 788–792.
  32. Burkhart C.G., Burkhart C.N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154(2): 341–344. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06924.x
  33. Shemer A., Gupta A.K., Kamshov A., Babaev M., Farhi R., Daniel C.R., Foley K.A. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatol. Ther.* 2017; 30(5), e12545. DOI: 10.1111/dth.12545
  34. Seidl H.P., Jäckel A., Müller J., Schaller M., Borelli C., Polak A. Sporidicidal effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections. *Mycoses*. 2015; 58(10): 610–619. DOI: 10.1111/myc.12369
  35. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A., Salvetti S., Senesi S., Bulgheroni A., Mailland F. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(5): 2825–2829. DOI: 10.1128/AAC.02382-13
  36. Subissi A., Monti D., Togni G., Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs*. 2010; 70(16): 2133–2152. DOI: 10.2165/11538110-000000000-00000
  37. Zaslavskii D.V., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Onychomycosis: features external therapy. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2016; 5: 90–95 (In Russ., English abstract).
  38. Sergeev Yu. V., Savchenko N.V., Sergeev A.Yu. Treating onychomycosis topically in the second decade of new millenium. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2012; 3: 73–80 (In Russ., English abstract).
  39. Kataria P., Sharma G., Thakur K., Bansal V., Dogra S., Katara O.P. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onychomycosis. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016; 13(7): 937–952. DOI: 10.1080/17425247.2016.1174691
  40. Francuzik W., Fritz K., Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis — critical evaluation of methods and effectiveness. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(6): 936–942. DOI: 10.1111/jdv.13593
  41. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med. Sci.* 2014; 29(2): 823–829. DOI: 10.1007/s10103-012-1232-y
  42. Lahiri K., De A., Sarda A., editors. *Textbook of lasers in dermatology*. 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016: 334.
  43. Gupta A.K., Simpson F.C., Heller D.F. The future of lasers in onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2016; 27(2): 167–172. DOI: 10.3109/09546634.2015.1066479
  44. Garazha S.N., Grishilova E.N., Demina K.Yu., Batchaeva D.D., Gotlib A.O., Brazhnikova A.N. Influence photodynamic and laser therapy on cytochemical activity neutrophilic granulocytes in chronic gingivitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2015; 150(1): 34–37 (In Russ., English abstract).
  45. Zhang J., Lu S., Huang H., Li X., Cai W., Ma J., Xi L. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31(7): 1391–1396. DOI: 10.1007/s10103-016-1990-z
  46. Kim Y.R., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Lack of antifungal effect of 1,064 nm long pulse Nd: YAG laser on the growth of *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med. Sci.* 2015; 30(6): 1811–1813.
  47. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An. Bras. Dermatol.* 2010; 85(4): 501–511.
  48. Smijs T., Dame Z., de Haas E., Aans J.B., Pavel S., Sterenborg H. Photodynamic and nail penetration enhancing effects of novel multifunctional photosensitizers designed for the treatment of onychomycosis. *Photochem. Photobiol.* 2014; 90(1): 189–200. DOI: 10.1111/php.12196
  49. Threes G., Smijs M., Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem. Photobiol.* 2011; 87(1): 2–13. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00848.x
  50. Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y., Akita Y., Tamada Y., Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch. Dermatol.* 2008; 144(1): 19–21. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.17
  51. Bhatta A.K., Keyal U., Wang X.L. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016; 15: 228–235. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.010
  52. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Talebi M., Pavel S. Investigation of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(4): 750–759. DOI: 10.1093/jac/dkm304
  53. Amichai B., Nitzan B., Mosckovitz R., Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 46–50. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09414.x
  54. Trufanov D.A., Raigorodskii Yu.M. Opyt primeneniya «Alom» dlya mestnoi terapii onihomikozov stop [Experience of application of «Allom» for the topical treatment of toenail onychomycosis]. *Poliklinika*. 2008; 1: 64–66 (In Russ.).

55. Monteiro da Silva J.L., Doimo G., Faria D.P. The use of high frequency waves to treat onychomycosis — preliminary communication of three cases. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(3): 598–600. DOI: 10.1590/S0365-05962011000300033
56. Kutasevich Ya.F., Oliinik I.O., Rzhko P.P., Chekhovs'ka G.S., Mashtakova I.O., Zyuban I.V. Optimizatsiya kompleksnoi terapii khvorikh na onikhomikozi. [Optimization of treatment of patients with onychomycosis]. *Dermatologiya ta Venerologiya.* 2014; 3(65): 82 (In Ukr.).

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Тлиш Марина Моссовна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Шавилова Марина Евгеньевна\*** — ассистент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [marina@netzkom.ru](mailto:marina@netzkom.ru), тел.: +7 (861) 255-04-44;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Marina M. Tlish** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Marina E. Shavilova\*** — Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [marina@netzkom.ru](mailto:marina@netzkom.ru), tel.: +7 (861) 255-04-44;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author