

also limited faznisty motion of ranovogo process. However much the careful account of all advantages and failings, contra-indications, to each of methods of physical influence on a ranoviy process allows substantially to improve the results of treatment of patients with running sore due to the considerable acceleration of motion of ranovogo process, the same enables substantially to reduce the term of treatment of patients.

DOI 10.31718/2077-1096.21.3.274

УДК 616.596-002.828:616.521

Супрун К.Г.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

*У статті наведено огляд сучасних даних наукової літератури про епідеміологічні особливості оніхомікозу на сучасному етапі, зміну спектра збудників, характеру перебігу та клінічних проявів мікотичного ураження нігтів. Наведено дані про особливості сучасного стану захворюваності на оніхомікоз, які пов'язані зі зростанням віку, сягаючи максимуму в похилому та старечому віці, що зумовлено інволюційними змінами шкіри та її придатків, зменшенням швидкості росту нігтів, ангіопатіями. Показано взаємозв'язок хронічних дерматозів і оніхомікозу. При хронічних дерматозах, зокрема псоріазі, екземі тощо, відмічаються грибові ураження нігтьових пластинок, які спричиняють не лише прогресування тропічних порушень, збільшення сухості шкіри та порушення її цілісності, а й сенсibiliзацію організму хворого. Оніхомікози ускладнюють перебіг хронічних дерматозів. При відсутності лікування оніхомікозу існує значний ризик повного руйнування нігтьових пластинок із залученням до патологічного процесу прилеглих шкірних покривів, розповсюдженості інфекції. Наголошено на трьох складових ефективності терапії: точний діагноз, раціонально підібрана терапія та комплаєнтність. Наведено стислий опис існуючих на теперішній час методів лікування оніхомікозів від монотерапії системними антимікотичними засобами до комбінованого використання системних і топічних антимікотиків, а також використання немедикаментозних методів, зокрема методики активної пенетрації препарату за допомогою ультрафонофорезу, електрофорезу, фотодинамічного лікування та лазеротерапії.*

Ключові слова: оніхомікоз, хронічні дерматози, монотерапія, комбінована терапія, системні антимікотики, топічні антимікотики, перебіг.

*Робота виконана в межах науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України» «Оптимізація комплексних методів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибової терапії» (№ державної реєстрації 0119U102309).*

Початок ХХІ сторіччя ознаменувався досягненнями в терапії багатьох смертельних захворювань. Широке впровадження в медичну практику лікарських препаратів з імуносупресивною дією призвело, з одного боку, до зростання виживання, покращення якості життя хворих, контролю над багатьма хронічними захворюваннями, а з іншого – до зростання бактеріальних і грибкових уражень. Також цьому сприяло погіршення екології та пандемія ВІЛ-інфекції. За останні два десятиліття у структурі дерматозів відмічається прогресивне підвищення питомої ваги мікотичної інфекції шкіри та її придатків, обумовленої патогенними і особливо умовно-патогенними мікроміцетами. Розповсюдженість оніхомікозів варіює залежно від країни, але залишається стабільно високою. Захворюваність у загальній популяції земної кулі коливається у межах 8–13 % [9].

Оніхомікози можуть зустрічатися в усіх вікових групах. Звертає на себе увагу низька розповсюдженість оніхомікозу в дітей, що може пояснюватися різницями у структурі нігтьових пластинок, меншою імовірністю травматичних уражень та більшою швидкістю росту, що сприяє елімінації грибкових патогенів [35].

Отже, найрідше грибковою інфекцією стра-

ждають діти віком до 16 років. Оніхомікоз у них діагностується менше, ніж в 1 %, причому в дітей він сягає всього 5 % від усіх патологічних уражень нігтів. З віком ризик розвитку оніхомікозу збільшується [38].

На теперішній час, за даними наукової літератури, розповсюдженість оніхомікозу в дорослого населення старше 40 років сягає 30 %, а у віковій групі старше за 70 років – 50 % і більше [41].

Зростання захворюваності на оніхомікоз пов'язане не тільки з біологічними особливостями збудників, їх різноматтям та високим рівнем розповсюдженості у природі, але й значною контагіозністю, покращенням діагностики, а також кількісним підвищенням екзо- та ендогенних факторів, що сприяють розвитку мікотичної інфекції. Саме від них або їх сукупності залежить розвиток захворювання. Серед численних внутрішніх і зовнішніх факторів, що сприяють його розвитку, відмічають ендокринопатії (цукровий діабет, ожиріння, захворювання щитоподібної залози): порушення кровообігу кінцівок (серцева недостатність, ангіопатії різного генезу, облітеруючий ендартеріт, варикозне розширення вен, хвороба Рейно, лімфостаз тощо); зниження імунітету, тривале використання лікарських

засобів (антибіотиків, кортикостероїдів, цитостатиків); деформацію та аномалії розвитку стоп (плоскостопість, вузькість міжпальцевих проміжків та ін.); зміну структури нігтьових пластинок через дистрофічні процеси різної етіології або механічної травми нігтя, гіпергідроз, тісне взуття та ін.

Онїхомікози мають суттєве епідеміологічне значення. За даними закордонних дослідників, родинне розповсюдження *T. rubrum* сягає 87,7–88,0 %, що дозволяє розглядати онїхомікоз як внутрішньородинну інфекцію [42].

Серед міського населення урбанізація, підвищення якості життя та матеріального благополуччя у значній мірі сприяє розповсюдженню онїхомікозу, мікозу стоп: наявність загальних басейнів, лазень, саун, фітнес-клубів, СПА-центрів, масажних, манікюрно-педикюрних кабінетів, де відсутня необхідна дезінфекція, сприяє розповсюдженню інфекції. Це свідчить про те, що онїхомікоз та мікози стоп є «хворобами прогресу та цивілізації». Існує думка, що схильність до захворювання на онїхомікоз, спричинений *T. rubrum*, генетично обумовлена та передається за автосомно-домінантним типом [42].

Ще однією особливістю сучасного періоду є зміна спектру збудників, характеру перебігу та клінічних проявів мікотичного ураження шкіри та нігтів. Міграція населення, зменшення питомої ваги сільських мешканців, урбанізація призвели до змін співвідношення збудників мікозів шкіри та онїхомікозів, що спричиняються антропофільними і зоофільними грибами за рахунок зростання мікозів, зумовлених антропофільними грибами [19]. *T. rubrum* на теперішній час є основним збудником онїхомікозів стоп, мікозів стоп та кистей, великих складок шкіри, гладкої шкіри, а при онїхомікозах кистей – грибки роду *Candida* spp. У цілому серед збудників шкіри та її придатків домінують дерматомицети над іншими збудниками: дріжджеподібними грибами роду *Candida* та плісеневими мікромицетами. Однак існують ситуації, коли співвідношення цих грибків змінюється у бік збільшення ваги умовно-патогенних збудників: дріжджеподібних грибків роду *Candida* та плісеневих (*Aspergillus*). Наприклад, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, СНІД, метаболічний синдром, імунодефіцитний стан на фоні прийому імуносупресивних препаратів, у т. ч. системних глюкокортикостероїдів часто виникають мікози шкіри та онїхомікози, зумовлені *Candida* spp. і *Malassezia* spp або дерматози, асоційовані з цими збудниками [36].

Розповсюдженість онїхомікозу серед певних популяцій пацієнтів із факторами ризику може варіювати та значно відрізнятися від цифр загальної популяції, наприклад, у пацієнтів із цукровим діабетом II типу розповсюдженість може перевищувати 50 % [21].

Особливістю сучасного стану захворювано-

сті на онїхомікоз є зростання її з віком, сягаючи максимуму в похилому та старечому віці [28]. Це зумовлено інволюційними змінами шкіри та її придатків, зменшенням швидкості росту нігтьових пластинок, порушенням трофіки нігтьового ложа, ангіопатіями, а також супутньою соматичною патологією. При хронічних дерматозах, зокрема псоріазі, екземі, червоному плоскому лишаю тощо, відмічаються грибові ураження нігтьових пластинок, які спричиняють не лише прогресування трофічних порушень, збільшення сухості шкіри і порушення її цілості, а й сенсibiliзацію організму хворого. Поєднання онїхомікозу та хронічних дерматозів спричиняє більш тяжкий клінічний перебіг та часті рецидиви [27].

Залежно від особливостей патогенезу онїхомікози розподіляються на первинні та вторинні. При первинному онїхомікозі грибова інвазія розвивається при інтактній нігтьовій пластинці, у той час як вторинний онїхомікоз пов'язаний із фоновим порушенням структури нігтя, що можливо при деяких захворюваннях або травматичному ураженні. Відмічено, що первинний онїхомікоз спостерігається в меншому відсотку випадків. Пальці стоп уражаються приблизно в 25 разів частіше, ніж пальці кистей, при цьому I або II (залежно від довжини) пальці стопи частіше вражаються, що пов'язано з постійним стисненням / мікротравмами при носінні взуття [43].

При відсутності лікування онїхомікозу існує значний ризик повного руйнування нігтьових пластинок із залученням у патологічний процес навколишніх шкірних покривів, а також розповсюдженість інфекції, як правило, за рахунок автоінокуляції. Отже, у кожного пацієнта з онїхомікозом має бути розглянута необхідність та можливість проведення терапії.

На теперішній час загально визнано, що заporукою ефективної терапії є три складові: точний діагноз, раціонально підібрана терапія і комплаєнтність [41].

Терапія хворих на онїхомікоз має бути комплексною, спрямованою як на елімінацію збудника, так і корекцію фонівих, патогенетично значущих станів. Етіотропне лікування проводиться у вигляді монотерапії з використанням тільки місцевих антимікотиків (у разі ураження одиничних нігтьових пластинок, не більше 1/3 нігтьової пластинки, при дистально-латеральній та поверхневій білій клінічних формах онїхомікозів) або використання антифунгальних препаратів системної дії (якщо у процес залучено матрикс нігтя, при наявності ураження більше 2–3 нігтів на одній кінцівці, при тотальному ураженні нігтьових пластинок, при ураженні нігтів на кистях і стопах). Більш висока ефективність, особливо при тотальному ураженні нігтів відмічається при комбінованій терапії з послідовним або одночасним використанням протигрибкових препаратів системної

та місцевої дії [5, 25].

У лікуванні оніхомікозів на теперішній час є ціла низка препаратів як системного, так і місцевого використання. Основною метою терапії оніхомікозів є елімінація етіологічно значущого патогену, у той час як клінічне покращення або повне відновлення ураженої нігтьової пластинки є вторинною метою лікування. При цьому мається на увазі, що повна елімінація збудника не є обов'язково повноцінним відновленням структури нігтьової пластинки по закінченню терапії, що пов'язано з розвитком дистрофічних процесів, які також можуть передувати розвитку захворювання та можуть бути пов'язані з травмою або іншим інфекційним захворюванням, є однією з початкових ланок патогенезу псоріазу [31]. Отже, відмінною особливістю антифунгальної терапії у осіб старших вікових груп є значне відставання клінічного видужання від мікологічного [36].

У клінічних дослідженнях, що проводилися в кількох європейських країнах, в Україні та в Російській Федерації, показано, що комбіноване використання системних і топічних антимікотиків дозволяє підвищити ефективність терапії та 25–35 % порівняно з монотерапією системними антимікотиками [36].

Сучасні системні протигрибкові препарати для лікування оніхомікозів представлені трьома антимікотиками: тербінафіном, ітраконазолом та флуконазолом [22, 23]. Згідно інструкції до флуконазолу показанням до його використання при оніхомікозі є ураження нігтів дерматомицетами, грибами роду *Candida* та деякими нитчастими недерматомицетами (*Scopulariopsis brevicaulis*). Також використання флуконазолу показане в тих випадках, коли є протипоказання до використання в лікуванні тербінафіну або ітраконазолу через наявність у них уражень гепатобіліарної системи, використання супутньої терапії та ін., коли є високий ризик розвитку небажаних явищ. В інструкції до флуконазолу наведено разову його дозу 150 мг/тиж., курсову – 3600 мг.

Численні дослідження висловлюють думку про те, що тербінафін має велику перевагу перед іншими антимікотиками. Але в осіб старших вікових груп потенційний ризик розвитку небажаних ефектів при використанні тербінафіну перемагає його користь та обмежує його використання в цієї категорії пацієнтів. Отже, використання флуконазолу при лікуванні оніхомікозу в осіб похилого та старечого віку є більш безпечним. На відміну від ітраконазолу та тербінафіну він лише частково метаболізується в печінці та переважно виводиться нирками практично в незмінному вигляді. Ця якість надає можливість використання флуконазолу у хворих з патологією печінки, у т.ч. при вірусних гепатитах [8, 23].

Отже, на теперішній час тербінафін – найбільш активний препарат серед системних ан-

тимікотиків відносно збудників оніхомікозів. Він є препаратом вибору відносно дерматомицетів, менш активний відносно дріжджових патогенів, бо виказує переважно фунгістатичний ефект на деякі з них, наприклад *S. albicans* і *S. parapsilosis* [30]. Показники мінімальної пригнічуючої концентрації ітраконазолу відносно дерматомицетів відрізняються від таких тербінафіну, у зв'язку з чим для реалізації активності необхідним є використання більш високих доз із метою досягти більш високої концентрації препарату. Якщо порівнювати клінічну ефективність тербінафіну та ітраконазолу при лікуванні оніхомікозу, то терапія тербінафіном може забезпечити більш стійку клінічну ефективність, ніж ітраконазол у пацієнтів з повною первісною відповіддю на терапію [7]. Флуконазол, як і ітраконазол, активний відносно збудників дерматомикозів, спричинених дріжджовими патогенами (при цьому необхідно пам'ятати про високу вторинну резистентність *S. glabrata* та природну стійкість *S. krusei*), тоді як при дерматомикозах, що спричинені дерматомицетами, можливий ризик неефективності терапії [14].

Для підвищення ефективності антифунгальної терапії оніхомікозів використовується комбінована терапія, яка передбачає одночасне застосування двох антимікотиків системної та місцевої дії. В якості протигрибкового засобу системної дії використовують один із трьох зазначених вище антимікотиків. Для місцевої терапії використовують аморолфін, нафтифін і циклопірокс та ін. [15, 39].

У 2014 р. було опубліковано дані систематичного кокрейнівського огляду 129 рандомізованих досліджень клінічної ефективності різних топічних антимікотиків у терапії мікозу стоп, оніхомікозу та гладкої шкіри, в яких приймали участь 18086 осіб. До огляду увійшло 8 досліджень, в яких статистично доведено високий клінічний ефект нафтифіну порівняно з плацебо [37].

Аморолфін – антимікотик, що має фунгіцидну дію. Механізм його дії пов'язують із блокадою синтезу ергостеролу і, як наслідок, порушенням структури клітинної мембрани, що призводить до загибелі клітин грибка. Аморолфін має широкий спектр активності, а саме щодо дерматомицетів (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), дріжджів (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp.) та інших міцеліальних грибків [17].

Нафтифін як і тербінафін належить до представників аліламінів. Окрім широкого спектру активності відносно дерматомицетів, дріжджових та деяких міцеліальних патогенів, нафтифін має помірну активність проти грампозитивних бактерій збудників (*Staphylococcus* spp.), а саме виказує протизапальний ефект за рахунок пригнічення синтезу простагландинів та впливу на адгезію нейтрофілів в осередках запалення [1, 27].

Циклопірокс має механізм дії, пов'язаний із впливом на метаболічні процеси у грибовій клітині. Він зв'язується з полівалентними катіонами ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ), які входять до складу різних ферментів, що призводить до блокади внутрішньої клітинної продукції енергії та деактивації токсичних продуктів окиснення. Циклопірокс активний відносно цілої низки грибкових патогенів, у т.ч. дерматомицетів та дріжджів [18].

У комплексному лікуванні оніхомікозів використовують різні лікарські форми: розчини, лаки, креми, мазі.

За даними наукової літератури, ефективність лаків, що містять 5 % аморолфіну та 8 % циклопіроксу, становить 5–12 % [10, 24]. Це пояснюється тим, що лаки нездатні проникати через гіперкератотично змінену нігтьову пластинку до нігтьового ложа, особливо при ураженні фронтально-дистальної частини нігтя і тотальній оніхопатії. Крім того, лаки заповнюють фронтальні піднігтьові простори, близькі до гіпоніхія та «замуровують» канали (тунелі) в їх дистальній частині, що значно знижує відсоток мікологічного видужання [13].

На сучасному етапі при тривалому використанні низьких доз антимікотиків, у т.ч. топічних протигрибкових засобів, включаючи лаки, не можна виключати можливість зниження їх ефективності, що потребує здійснення моніторингу чутливості грибків до антимікотиків. Добре відомо про розвиток резистентності до флуконазолу *Candida spp.*, опубліковано дані про розвиток резистентності нитчастих грибків *T. rubrum* до ітраконазолу після лікування кетоконазолом [34, 40].

У літературі є дані про розвиток резистентності до штамів *T. rubrum* у хворих після тривалої терапії оніхомікозу тербінафіном [12, 32, 33]. Дані європейського мультицентрового дослідження показали, що випадки стійкості *T. rubrum* до ітраконазолу, тербінафіну та моролфіну мають більш високу частоту, ніж спонтанні мутації. Показано, що розвиток стійкості до ітраконазолу призводить до зниження сприйнятливості штамів до аморолфіну. При розвитку стійкості штамів *T. rubrum* до аморолфіну виникає явище перехресної резистентності до тербінафіну [11].

На теперішній час роль лікарської стійкості в неефективності протигрибової терапії є мало вивченою, тим не менш, тестування чутливості *in vitro* може допомогти лікарю в раціональному виборі протигрибового препарату.

Переносимість перелічених препаратів для місцевого використання, у зв'язку з відсутністю системної дії знаходиться на припустимому рівні з частотою виникнення небажаних явищ не більше 1–2 % [13].

На теперішній час велику складність являє собою терапія оніхомікозів, спричинених плісєневими грибами *Fusarium spp.* Цих збудників відрізняє низька чутливість до більшості сис-

темних антимікотиків, що використовують для лікування оніхомікозів (тербінафін, флуконазол, ітраконазол) [36].

На сьогодні найбільш перспективними для клінічного топічного використання є протигрибові розчини, які діють по всій товщині нігтьової пластини, а також антимікотичні препарати з кератолітичною дією і методи апаратного видалення гіперкератозу [16].

У лікуванні оніхомікозів на теперішній час існує низка немедикаментозних підходів до терапії. Це і апарат для видалення гіперкератозу [16], лазерна терапія з використанням лазерів з довжиною хвилі від 870 до 1360 нм [2, 3, 4, 29, 43].

Одним із перспективних напрямків місцевого лікування оніхомікозів на теперішній час є використання методики активної пенетрації препарату за допомогою ультрафонофорезу, електрофорезу, фотодинамічного лікування та лазеротерапії [4, 20, 26].

Ці методики на сьогодні потребують подальших рандомізованих досліджень.

Успіх у терапії хворих на оніхомікоз залежить від багатьох факторів, а саме від більш ранньої діагностики, раціонального призначення засобів місцевої та/або системної дії і, звісно, тісної взаємодії лікаря та пацієнта з виконанням усіх вимог лікування та заходів з профілактики повторного зараження.

## Література

1. Abobakr FE, Fayed SM, Elwazzan VS, Sakran W. Effect of Different Nail Penetration Enhancers in Solid Lipid Nanoparticles Containing Terbinafine Hydrochloride for Treatment of Onychomycosis. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jan 6;22(1):33.
2. Akmaeva AR, Ollisova OYu, Pinson IYa. Otsenka effektivnosti lazernoy terapii onihomikozov [Evaluation of the effectiveness of laser therapy of onychomycosis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(2):47-50. (Russian).
3. Akmaeva AR. Primenenie lazerov Q-Switched 1064/532 nm i ND:YAG:1064 nm v lechenii onihomikozov stop [Application of Q-Switched 1064/532 nm and ND: YAG: 1064 nm lasers in the treatment of onychomycosis of the feet]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(3):48-50. (Russian).
4. Alberdi E, Gómez C. Methylene blue vs methyl aminolevulinate photodynamic therapy in combination with oral terbinafine in the treatment of severe dermatophytic toenail onychomycosis: Short- and long-term effects. *Mycoses*. 2020 Aug;63(8):859-868.
5. Dyudyun AD, Saley EA, Polion NN. Kompleksnoe lechenie bolnykh onihomikozom [Complex treatment of patients with onychomycosis]. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2015; 1(56):115-118. (Russian).
6. Ermolaeva IYu, Nesterov AS. Vozbuditeli onihomikozov pri narushenii tolerantnosti k uglevodam [Causative agents of onychomycosis in violation of carbohydrate tolerance]. *Vrach-aspirant*. 2018; 4:60-66. (Russian).
7. Geizhals S, Lipner SR. A Timeline of Onychomycosis Therapy and Future Directions. *Skinmed*. 2020 Dec 1;18(6):367-371.
8. Gerasimchuk EV, Gladko VV, Gerasimchuk MYU. Meditsinskaya mikologiya, psixiatriya, gepatologiya – aktualnaya mezhdistsiplinarnaya klinicheskaya problema, puti resheniya, osobennosti terapii [Medical mycology, psychiatry, hepatology - an actual interdisciplinary clinical problem, solutions, features of therapy]. *Arhiv' vnutrenney meditsiny*. 2016; 6:68-71. (Russian).
9. Gerasimchuk EV. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i optimizatsiya naruzhnoy terapii onihomikoza stop u bolnykh starshogo vozrasta [Clinical and epidemiological features and optimization of external therapy of onychomycosis of the feet in older patients]. *Infektsionnyye bolezni*. 2019; 2:74-80. (Russian).
10. Ghannoum M, Isham N. Fungal Nail Infections (Onychomycosis): a Never-Ending Story? *PLoS Pathog*. 2014; 10(6):e1004105.

11. Ghelardi E, Celandroni F, Gueye SA et al. Potential of Ergosterol Synthesis Inhibitors To Cause Resistance or Cross-Resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(5):2825-2859.
12. Gupta AK, Renaud HJ, Quinlan EM, Shear NH, Piguat V. The Growing Problem of Antifungal Resistance in Onychomycosis and Other Superficial Mycoses. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar; 22(2):149-157.
13. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1972-1990. doi: 10.1111/jdv.16394.
14. Gupta AK, Summerbell RC, Venkataraman M, Quinlan EM. Nondermatophyte mould onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; Mar 24: 24-9.
15. Gupta AK, Surprenant MS, Kempers SE, Pariser DM, Rensfeldt K, Tavakkol A. Efficacy and safety of topical terbinafine 10% solution (MOB-015) in the treatment of mild to moderate distal subungual onychomycosis: A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2020; Jun 22:S0190-9622(20)31153-1.
16. Kaliuzhna LD. Perevaha zovnishnoi terapii onihomikoziv [The advantage of external therapy of onychomycosis]. *Dermatologhiia ta venerologhiia*. 2017; 4(78):78-80. (Ukrainian).
17. Kasihina E. Osobennosti terapii i profilaktiki onihomikozov s ispolzovaniem laka dlya nogtey amorolfin [Features of therapy and prevention of onychomycosis using nail varnish amorolfin]. *Vrach*. 2017; 7:30-34. (Russian).
18. Kasihina EI. Tsiklopiroks: klinicheskiy opyt i sovremennyye tendentsii v topicheskoy terapii onihomikoza [Cyclopirox: Clinical Experience and Current Trends in Topical Therapy of Onychomycosis]. *Consilium Medicum: Dermatologiya*. 2017; 1:16-20. (Russian).
19. Kizina IYe. Onihomikoz u Vinnytskii oblasti: pohliad na problemu cherez pryzmu populatsiinoho doslidzhennia [Onychomycosis in Vinnytsia region: a look at the problem through the prism of a population study]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014; 23:235-238. (Ukrainian).
20. Kornisheva VG. Fotodinamicheskaya terapiya pri onihomikozah (obzor) [Photodynamic therapy for onychomycosis (review)]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2015; 17(1):3-7. (Russian).
21. Korsunskaya IM, Panchenko AV. Problemy lecheniya onihomikoza u patsientov s komorbidnoy patologiy. Puti resheniya [Problems of onychomycosis treatment in patients with comorbid pathology. Solutions]. *Poliklinika*. 2018; 6:42-45. (Russian).
22. Kotrehova LP, Raznatovskiy KI, Tsurupa EN. Flukonazol v terapii bolnykh onihomikozom stop, protekayuschim s prognosticheski neblagnopriyatnykh klinicheskimi proyavleniyami [Fluconazole in the treatment of patients with onychomycosis of the feet with prognostically unfavorable clinical manifestations]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015; 3:46-51. (Russian).
23. Kotrehova LP, Raznatovskiy KI, Vasileva NV et al. Diflyukan v terapii onihomikoza stop u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrastov [Diffucan in the treatment of onychomycosis of the feet in elderly and senile patients]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2016; 18(3):20-23. (Russian).
24. Kotrehova LP, Tsurupa EN, Chilina GA et al. Profilaktika retsidiva onihomikoza stop protivogribkovykh 5% lakom s amorolfinom [Prevention of recurrence of onychomycosis of the feet with antifungal 5% varnish with amorolfin]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2018; 20(2):18-22. (Russian).
25. Kushwaha A, Murthy R.N., Murthy SN et al. Emerging therapies for the treatment of onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015; 41(10):1575-1581.
26. Litus OI, Kizina IYe. Pokaznyky lazerno dopplerivskoi floumetrii v otsintsi mikrotsyrkulatsii pry likuvanni onihomikoziv [Indicators of laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculation in the treatment of onychomycosis]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho universytetu*. 2016; 20(1, 1):81-85. (Ukrainian).
27. Lyikova S, Nemchaninova O, Spitsyina A. Onihomikoz: lechenie i profilaktika [Onychomycosis: treatment and prevention]. *Vrach*. 2016; 3:11-16. (Russian).
28. Lytynska TO. Onihomikoz: suchasni mozlyvosti topichnoi terapii [Onychomycosis: modern possibilities of topical therapy]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2019; 2:88-92. (Ukrainian).
29. Olisova OYu, Pinson IYA, Akmaeva AR. Innovatsionnoe lechenie onihomikozov lazerom [Innovative laser treatment of onychomycosis]. *Uspehi meditsinskoy mikologii*. 2014; 13:89-90. (Russian).
30. Ricardo JW, Lipner SR. Safety of current therapies for onychomycosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Nov;19(11):1395-1408.
31. Sakaniya LR, Togoeva LSh, Olenich IV et al. Osobennosti terapii onihomikozov na fone psoriaza [Features of therapy of onychomycosis on the background of psoriasis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017; 4:62-65. (Russian).
32. Shen JJ, Arendrup MC, Verma S, Saunte DML. The Emerging Terbinafine-Resistant Trichophyton Epidemic: What Is the Role of Antifungal Susceptibility Testing?. *Dermatology*. 2021 May 31:1-20.
33. Siopi M, Efstathiou I, Theodoropoulos K et al. Molecular Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Trichophyton Isolates in Greece: Emergence of Terbinafine-Resistant Trichophyton mentagrophytes Type VIII Locally and Globally. *J Fungi (Basel)*. 2021 May 27; 7(6): 419.
34. Tan J, Jiang S, Tan L, Shi H, Yang L, Sun Y, Wang X. Antifungal Activity of Minocycline and Azoles Against Fluconazole-Resistant Candida Species. *Front Microbiol*. 2021 May 13;12:649026.
35. Torshina IE. Onihomikoz i onihodistrofii: differentsialnaya diagnostika i ratsionalnaya terapiya [Onychomycosis and onychodystrophies: differential diagnosis and rational therapy]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (7):49-53. (Russian).
36. Tsurupa EN, Kotrehova LP, Raznatovskiy KI, Vasileva NV, Chilina GA, Pchelin IM. Plesnevoy onihomikoz stop u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta, prozhivayuschih v Sankt-Peterburge i Leningradskoy oblasti [Mold onychomycosis of the feet in elderly and senile patients living in St. Petersburg and the Leningrad region]. *Dermatologiya v Rossii*. 2018; Suppl.3:89-91. (Russian).
37. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: A summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2015; 172(3):616-641.
38. Vasenova VYu, Butov YuS. Sovremennyye vozmozhnosti terapii onihomikozov [Modern possibilities of onychomycosis therapy]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 10:623-627. (Russian).
39. Vlahovic TC, Gupta AK. Efinaconazole topical solution (10%) for the treatment of onychomycosis in adult and pediatric patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 9: 210-6.
40. Yamada T, Yaguchi T, Tamura T, Pich C, Salamin K, Feuermann M, Monod M. Itraconazole resistance of Trichophyton rubrum mediated by the ABC transporter TruMDR2. *Mycoses*. 2021; 25:286-91.
41. Yunusova EI, Yusupova LA, Garaeva ZSh, Mavlyutova GI. Osobennosti sovremennogo techeniya i terapii onihomikoza [Features of the modern course and therapy of onychomycosis]. *Lechaschiy vrach*. 2017; 11:7-10. (Russian).
42. Yusupova LA. Sovremennoe sostoyanie problemy onihomikozov [The current state of the problem of onychomycosis]. *Medekspert*. 2015; 1(1):49-54. (Russian).
43. Zaslavskiy DV, Chuprov IN, Syidikov AA et al. Onihomikoz: osobennosti naruzhnoy terapii [Onychomycosis: features of external therapy]. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2016; 5:90-95. (Russian).

## Реферат

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Супрун К.Г.

Ключевые слова: онихомикоз, хронические дерматозы, монотерапия, комбинированная терапия, системные антимикотики, топические антимикотики, течение.

В статье приведен обзор современных данных научной литературы об эпидемиологических особенностях онихомикоза на современном этапе, изменении спектра возбудителей, характера течения и клинических проявлений микотического поражения ногтей. Приведены данные об особенностях современного состояния заболеваемости онихомикозом, связанные с увеличением возраста, что обусловлено инволюционными изменениями кожи и ее придатков, уменьшением скорости роста ногтей, ангиопатиями. Показана взаимосвязь хронических дерматозов и онихомикоза. При хронических дерматозах, в том числе псориазе, экземе и т.п., отмечаются грибковые поражения ногтевых пластинок, которые вызывают не только прогрессирование трофических нарушений, увеличение сухости кожи и нарушение ее целостности, но и сенсibiliзацию организма больного. Онихомикозы осложняют те-

чение хронических дерматозов. При отсутствии лечения онихомикоза существует значительный риск полного разрушения ногтевых пластинок с вовлечением в патологический процесс прилегающих кожных покровов, распространения инфекции. Подчеркиваются три составляющие эффективности терапии: точный диагноз, правильно подобранная терапия и комплаентность. Приведено краткое описание существующих в настоящее время методов лечения онихомикозов от монотерапии системными противогрибковыми средствами до комбинированного использования системных и топических антимикотиков, а также использование немедикаментозных методов, в частности методики активной пенетрации препарата с помощью ультрафонофореза, электрофореза, фотодинамического лечения и лазеротерапии.

### **Summary**

#### **PECULIARITIES OF ONYCHOMYCOSIS COURSE AND TREATMENT AT PRESENT**

Suprun K.G.

Key words: onychomycosis, chronic dermatosis, monotherapy, combination therapy, systemic antifungals, topical antifungals, course.

The article provides an overview of current data from the scientific literature on the epidemiological features of onychomycosis at present, including changes in the spectrum of pathogens, the nature of the course and clinical manifestations of fungal nail lesions. Current data on the characteristic manifestation of onychomycosis point out the importance of age factor: age-related changes in old population are associated with involutional processes in the skin and its appendages, decreased growth rate of nails, angiopathy, etc. This review demonstrated the relationship between chronic dermatoses and onychomycosis. In chronic dermatoses, including psoriasis, eczema, etc., there are fungal lesions of the nail plates, which cause not only the progression of trophic disorders, increased dryness of the skin and violation of its integrity, but also sensitization of the patient. Onychomycosis complicates the course of chronic dermatoses. In the absence of onychomycosis treatment there is a significant risk of complete destruction of the nail plates with further involvement of the adjacent skin in the pathological process and infection spreading. Three components of effective therapy are identified: accurate diagnosis, correctly selected therapy and compliance. This article also provides the brief description of existing treatment methods of onychomycosis ranging from monotherapy with systemic antifungals to the combined use of systemic and topical antifungals, as well as the use of non-drug methods, and in particular methods of active penetration by ultraphonophoresis, electrophoresis and photodynamics.