

Яковлев А.Б., Голанова О.А.

Клинические симптомы эффективности комбинированной терапии онихомикозов дерматомицетной этиологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, г. Москва, Россия

Онихомикозы широко распространены во всём мире. Выбор тактики лечения продолжает оставаться сложной задачей для врачей-дерматологов. Применение комбинированной терапии показало высокие клинические и микологические результаты излечения, а также позволило снизить риск развития рецидивов заболевания после прекращения терапии. Оценка эффективности этой терапии основана на знании обратного развития клинической симптоматики.

Ключевые слова: онихомикоз; дерматомицеты; комбинированная терапия; симптомы онихомикоза.

Для цитирования: Яковлев А.Б., Голанова О.А. Клинические симптомы эффективности комбинированной терапии онихомикозов дерматомицетной этиологии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):246-51.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50898>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Yakovlev A.B., Golanova O.A.

Clinical symptoms of the effectiveness of combination therapy for onychomycosis of dermatomycete etiology

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Onychomycosis is widespread all over the world. The choice of treatment tactics continues to be a difficult task for dermatologists. The use of combination therapy showed high clinical and mycological results of treatment, and also reduced the risk of relapses after discontinuation of therapy. Evaluation of the effectiveness of this therapy is based on knowledge of the reverse development of clinical symptoms.

Key words: onychomycosis; dermatomycetes; combined therapy; symptoms of onychomycosis.

For citation: Yakovlev AB, Golanova OA. Clinical symptoms of the effectiveness of combination therapy for onychomycosis of dermatomycete etiology. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):246-51. (in Russian).
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50898>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Проблема контроля эффективности лечения онихомикозов – одна из актуальных в практике врача-дерматолога. В настоящее время существует широкий спектр лекарственных препаратов как для наружной, так и системной терапии поражения ногтей грибковой этиологии. Сложность выбора метода терапии зависит отчасти от многообразия лекарственных препаратов и их форм, представленных на фармакологическом рынке, а также от частоты рецидивов заболевания.

Онихомикоз (греч.: *onyx*, *onych* – ноготь, *mykes* – гриб) – инфекционное поражение ногтевой пластины грибковой этиологии. Основными возбудителями заболевания среди дерматомицетов являются *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, среди недерматофитных грибов – *Aspergillus*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scopulariopsis*, *Scytalidium*, среди дрожжей – *Candida albicans* [1].

Для корреспонденции:

Яковлев Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: aby@rinet.ru

For correspondence:

Alexey B. Yakovlev, MD, PhD, Docent of Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: aby@rinet.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>.

Дерматомицеты выявляются в 90% случаев онихомикоза стоп и в 50% случаев онихомикоза кистей [2], при этом до 76,9–91,3% случаев онихомикоза стоп приходится именно на долю дерматомицетов рода *Trichophyton* [3]. Из представителей рода *Trichophyton* spp. патогенное влияние по отношению к структурам ногтя оказывают *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. verrucosum* [4].

Дерматомицеты способны синтезировать несколько типов литических ферментов, оказывающих повреждающее действие на структуры ногтя, – это щелочные сериновые протеиназы, щелочные фосфатазы, эстеразы и лейциновая ариламидаза [5]. Установлено, что ферментативная активность дерматофитов в целом выше, чем у других грибов. Однако ногтевая пластина является довольно прочным барьером по отношению к патогенным грибам и не служит оптимальной средой для их обитания. Более подходящим местом для паразитирования грибов является область сочленения ногтевой пластины и ногтевого ложа [6]. Систематическое травмирование ногтя и окружающих его структур, например плохо подогнанной обувью, приводит к внедрению возбудителя в подногтевое пространство, и становится тем самым одним из предрасполагающих факторов к развитию заболевания. После попадания возбудителя в подногтевое пространство происходит его заражение и инициируется рост колонии гриба. На примере дерматомицетного онихомикоза отмечено прикрепление конидий к поверхности ногтевой пластины и их прорастание в течение первых 6 ч, образование мицелия и роста колонии через 48 ч и начало инвазии гриба после 72 ч [7, 8]. Рост инвазии гриба может идти как по направлению роста ногтя, так и против него.

На внедрение гриба ногтевое ложе отвечает ускоренной пролиферацией клеток, что клинически представляется утолщением ногтевой пластины, и, напротив, вовлечение в патологический процесс матрикса ногтя приводит к его дистрофическим изменениям.

Таким образом, на основании патогенеза заболевания были предложены классификации онихомикоза по П.Н. Кашкину, А.М. Ариевичу и Н.Д. Шеклакову (1952–1976) с выделением нормотрофического, гипертрофического и онихолитического типов поражения ногтевых пластин и по N. Zaias (1972) с выделением дистальной (дистально-латеральной), поверхностной, проксимальной и тотальной форм заболевания [8].

Понимание патогенеза онихомикоза является одним из важных составляющих в дальнейшем подходе к выбору терапии. На сегодняшний день существует множество методов, направленных на борьбу

с онихомикозами – это как системные и топические фармацевтические противогрибковые препараты, так и аппаратные процедуры.

С целью достижения удовлетворительного клинического эффекта и снижения рецидивов заболевания противогрибковые препараты должны обладать высокой проникающей способностью по отношению к тканям ногтя. Однако применение лишь топических средств не обеспечивает столь глубокого проникновения в структуры ногтя, а системные антимикотики недостаточно проникают в дерматофитомы, содержащие мицелий грибов [8, 9]. Помимо всего прочего, препараты для системной терапии онихомикоза обладают лишь фунгистатическим действием, тем самым не обеспечивают полноценной элиминации возбудителя.

В настоящее время основными пероральными противогрибковыми препаратами для лечения онихомикозов являются тербинафин и итраконазол. Тербинафин может применяться не только для эрадикации дерматомицетов, но и грибов недерматомицетной этиологии, и даже *Candida* [10]. Рекомендуемая доза тербинафина составляет 250 мг в день. Возможно также применение пульс-терапии, так как фармакологические свойства препарата сохраняются в течение нескольких недель после прекращения терапии. Установлено, что при использовании данного системного антимикотика достигаются показатели микологического и клинического излечения в 78 и 53% соответственно через 1 год непрерывного приёма в течение от 12 до 16 нед [11].

Итраконазол также эффективен в отношении как дерматомицетов, так и плесневых и, в особенности, недерматомицетных форм возбудителя онихомикозов. Может применяться непрерывно в дозировке 200 мг в день в течение 3 мес, или в режиме пульс-терапии, при этом показатели клинического и микологического излечения составляют 66 и 69% соответственно [12].

В настоящее время разработаны новые системные антимикотики, такие как равуконазол и позаконазол, но пока не существует убедительной доказательной базы по их применению [13].

Для местной терапии онихомикозов чаще применяются противогрибковые препараты в виде лака, так как обладают более высокой проникающей способностью в ногтевые пластины, тем самым обеспечивая должную фунгицидную активность.

Развитие аппаратных технологий также внесло свои коррективы в подходе к лечению поражения ногтевых пластин грибковой этиологии. С целью терапии онихомикоза среди физиотерапевтических методов наибольшую популярность получил лазер на иттрий-алюминиевом гранате (Nd:YAG), принцип действия которого основан на передаче теплового воздействия (43–51°C) мицелию гриба, что обеспе-

чивает фунгицидный эффект. При этом более низкие температуры, напротив, способны вызвать рост гриба [14]. Помимо Nd:YAG, использование таких лазерных технологий, как Ti:Sapphire и диодные лазеры, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Советом Европы и Министерством здравоохранения Канады при онихомикозах [15]. Тем не менее у данных методов нет чётких оптимизированных схем лечения. Некоторые авторы [16] считают, что применение лазерных методик в качестве монотерапии является достаточным для получения клинического эффекта, в то время как другие исследователи призывают к сочетанному лечению с противогрибковыми наружными препаратами.

Комбинированная терапия онихомикозов подразумевает назначение местной противогрибковой терапии в сочетании с системными антимикотиками. Большой вклад в разработку комбинированных методов лечения внесли отечественные дерматологи – А.Ф. Баранов и соавт. (1966), Н.В. Колоколова, Н.О. Фролова (1967) [17]. Применение комбинированной терапии с использованием как местных, так и системных антимикотических препаратов оправдано в следующих случаях: при неэффективности местной монотерапии, поражении более 1/3 поверхности ногтя, наличии гипертрофического типа поражения ногтевых пластин, длительном течении заболевания (более 1 года).

Комбинированная терапия даёт хорошие клинические результаты и является ведущим методом при лечении онихомикозов. В исследовании М. Lecha и соавт. [18] показатель клинического и микологического излечения достиг 95% при использовании комбинации итраконазола в дозе 200 мг в день в течение 3 мес с еженедельным нанесением 5% лака аморолфина.

Топические антимикотические средства можно назначать одновременно с системной противогрибковой терапией или по её окончании. В любом из вариантов комбинированного лечения необходимо назначение местного антимикотика до полного отрастания здоровой ногтевой пластины [17].

Хирургическое или химическое удаление ногтей, а также механическая чистка гипертрофических форм онихомикоза довольно часто сочетается с приёмом системных и местных антимикотических препаратов [19]. Более того, механическая чистка способствует сокращению сроков медикаментозной терапии и обеспечивает более выраженный клинический результат.

Отслеживание динамики обратного развития отдельных клинических симптомов онихомикоза составляет основу оценки клинической эффективности конкретной лечебной методики. Так, до начала терапии клиническая картина дерматомицетного



Рис. 1. Дистальный нормотрофический тип поражения ногтя: виден онихорексис. Начата местная терапия лаком аморолфина.

онихомикоза может быть описана следующим образом (пример описания): ногтевая пластинка поражена по нормотрофическому дистально-латеральному типу, подногтевой гиперкератоз не превышает 2 мм; цвет поражённой части ногтя серо-жёлтый, с неравномерными белесоватыми прожилками, онихолизис отсутствует.

Дерматомицеты в большинстве случаев поражают ноготь со свободного края [6, 8], и в первые 4–8 нед мы имеем дело с так называемыми краевыми поражениями, когда патологические изменения локализуются в 2-миллиметровой зоне, а грибок располагается в подногтевой борозде – свободной части гипонихия. Но уже в этой зоне ногтевая пластинка приобретает все черты поражённой структуры, о которых речь пойдет ниже.

Клиническая картина ногтя, поражённого дерматомицетом (*T. rubrum*), характеризуется набором основных симптомов [6, 20]:

- **изменение цвета:** чаще это грязно-коричневый или серо-жёлтый оттенки (**рис. 1**); наличие зеленоватых примесей говорит о том, что ноготь может быть поражён двумя грибами, один из которых не дерматомицет: в таких случаях колонии грибов могут соседствовать, но, тем не менее, имеют каждый свой изолированный участок из-за конкуренции за питательный материал;
- **изменение структуры аппарата ногтя:**
 - а) **белесоватые прожилки** в ногтевой пластине свидетельствуют об активном процессе, т.е. о прогрессировании заболевания (при отсутствии лечения);



Рис. 2. Нормотрофический дистально-латеральный тип поражения ногтя 1-го пальца правой стопы и комбинированный белый поверхностный и гипертрофический тип поражения ногтей 3, 4, 5-го пальцев.



Рис. 3. Гипертрофический тотальный тип поражения ногтей, «башенные ногти».

б) *подногтевой гиперкератоз ногтевого ложа* – характерное для грибкового поражения явление: толщина патологического гиперкератоза до 2 мм считается нормотрофическим типом поражения, позволяет предположить, что поражение существует не более 3 лет; толщина гиперкератоза свыше 2 мм указывает на длительное заболевание, т.е. свыше 3 лет (**рис. 2**); толщина патологического гиперкератоза до 6 мм свидетельствует о том, что заболевание длится более 6 лет;

- **изменение текстуры ногтя:** ногтевая пластинка выглядит «пересушенной», пациент жалуется, что не может нормально стричь ногти – получается крошка, ноготь теряет эластичность.

По мере прогрессирования заболевания увеличивается площадь поражения. При давности заболевания свыше 3 лет, как правило, имеется тотальный тип поражения ногтевой пластины [6].

Приблизительно в 15–20% случаев подногтевой гиперкератоз достигает толщины 10–14 мм – это так называемые башенные ногти (**рис. 3**), представляющие собой наиболее тяжёлую степень поражения.

Описанные выше клинические формы представляют собой ещё и стадии патологического процесса. Они описаны подробно в большинстве микологических руководств. Но, как правило, в медицинской дерматомикологической литературе отсутствует описание клинической картины обратного развития патологического процесса, которое является результатом проводимого лечения.

Рассмотреть следует два варианта развития событий в зависимости от того, проводилась ли механическая чистка с удалением поражённой части ногтя или нет!

Вариант с механической чисткой применяется во всех случаях гипертрофического поражения ногтей.

После удаления поражённой части ногтя (или всего ногтя при тотальном поражении) приступают к наружному лечению ногтевого ложа, и, как правило, используют для этого растворы антимикотиков – азолов или аллиламинов. Раствор антимикотика мы обычно назначаем на 2 мес, после чего надо произвести замену препарата.

По мере отрастания ногтевой пластинки проводят периодические чистки свободной части ногтевого ложа, поскольку в этот период гиперкератоз ногтевого ложа продолжает образовываться, и этот процесс прекратится лишь при условии полной санации ложа! Последнее возможно только с помощью комбинированной терапии, состоящей из наружной и системной.

С началом отрастания ногтя, помимо ногтевого ложа, осуществляют также смазывания самой растущей ногтевой пластинки одним из противогрибковых лаков (или гидролаков): используют лаки циклопироксоламин 8% или аморолфин 5%. На этом этапе возможно возникновение токсической ониходистрофии, и тогда лак следует отменить.

Клиническая ониходистрофия проявляется в виде онихорексиса, онихошизиса, точечными углублениями (которые, однако, отличаются дерматоскопически от таковых при псориазе – симптом Розенау), трахионихии (шелушение ногтя).

Если ногтевая пластинка была удалена более чем на 1/3, то увеличивается вероятность сжимания ногтевого ложа и врастания ногтя с травмированием боковых ногтевых валиков.

Вариант без механической чистки применяется исключительно при нормотрофическом типе поражения. Мы стараемся применять чистку как можно чаще, даже при нормотрофическом типе, так как это сокращает продолжительность системной терапии.



Рис. 4. Успешное лечение ониомикоза. Видна демаркационная зона в виде радужной полоски и остаточный подногтевой гиперкератоз.



Рис. 5. Начало формирования демаркационной зоны при нормотрофическом дистальном ониомикозе.

Однако и для процедуры механической чистки существуют свои противопоказания, при этом абсолютных не существует, но относительными могут быть сочетание ониомикоза с псориазом ногтей, декомпенсированный сахарный диабет и атеросклероз сосудов нижних конечностей (когда чистка ногтей возможна, но с особой осторожностью), нарушения чувствительности в области концевых фаланг пальцев (как при синдроме Рейтера).

При отсутствии механической чистки, т.е. при использовании только комбинированной терапии, санации ногтей можно достичь в 70–85% случаев.

Скорость отрастания ногтя является определяющим моментом в прогнозировании продолжительности приёма системного антимикотика. Обычно при изолированном ониомикозе кистей продолжительность курса составляет до 60–80 дней, при ониомикозе стоп – 120–160 дней. Индивидуально можно увеличить продолжительность приёма даже до 1 года, но нет статистически значимого повышения эффективности при увеличении продолжительности системной терапии больше 160 дней.

С началом комбинированной терапии при тотальном нормотрофическом дерматомицетном поражении отрастание непоражённого ногтя становится клинически чётко определяемым на кисти через 3–4 нед, на стопе – через 6 нед. При давности заболевания свыше 5 лет скорость отрастания ногтя может быть замедлена, и сама ногтевая пластинка долго (если не навсегда) остается дистрофичной: сохраняются явления онихошизиса, онихоэксиса, трахионихии (шелушение ногтя), т.е. в первую очередь страдает структура ногтя, при этом текстура и цвет ногтя становятся эстетически и функционально приемлемыми. Современные топические антимикотики существенно не влияют на текстуру

ногтя, в то время как старые классические мажущие прописи, в особенности с йодом и Димексидом, часто приводили к формированию склеронихии – чрезмерной плотности ногтя.

Через 1,5–2 мес от начала комбинированной терапии формируется симптом «демаркационной зоны» (рис. 4), когда между ещё пока поражённой частью ногтя и отрастающей непоражённой его частью возникает розоватая полоска шириной 1–3 мм. Наличие этой демаркации является хорошим прогностическим признаком – симптомом эффективной терапии. С появлением демаркационной зоны грибок в соскобах из-под свободного края ногтя обнаруживаются менее чем в 25% случаев.

Лечение ониомикоза без механической чистки (рис. 5) имеет свои положительные стороны. В первую очередь, исключается боковое сжатие ногтевого ложа и травмирование ногтём боковых валиков (врастание). Кроме этого, исключается травмирование окружающих тканей инструментами – фрезой, скальпелем или кусачками. О важности последнего момента мы уже упоминали выше.

При полностью консервативном ведении ониомикоза последним исчезает подногтевой гиперкератоз (который в начале лечения был, однако, не более 2 мм): это случится на стопах к концу 3-го мес комбинированной терапии. Особенность этого гиперкератоза в том, что он уже существенно не нарушает прикрепление ногтя к ногтевому ложу, при нём нет онихолизиса (см. рис. 3). В этот период мицелий патогенных грибов уже не обнаруживается в 80% случаев. Если мицелий патогенных грибов обнаруживается в соскобе из-под ногтя после 3 мес (12 нед) комбинированной терапии, то велика вероятность её неэффективности, и такого пациента следует готовить к повторному курсу.

Таким образом, оценка обратной динамики клинической картины онихомикоза является основой контроля эффективности терапии онихомикоза. При этом в клинической картине отмечается не только исчезновение ранее существовавшей патологической симптоматики (уменьшение площади поражения, исчезновение «прожилок» и т.п.), но и появление новых благоприятных симптомов, каким является симптом розовой «демаркационной зоны».

Комбинированная терапия, обладая высокой эффективностью, даёт выраженные клинические результаты лечения и снижает вероятность рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Kaur R., Kashyap B., Bhalla P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(2):108-16. doi: 10.4103/0255-0857.40522.
- Bodman M.A., Krishnamurthy K. *Onychomycosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 8. PMID: 28722883.
- Касихина Е.И., Яковлев А.Б. Онихомикозы // *Лечащий врач*. 2012;(5):49-53.
- Салий Е.А. Онихомикозы (эпидемиология, этиопатогенез, лечение). *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011;(1-4):110-4.
- Сергеев А.Ю. Современные представления о патогенезе онихомикоза // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2000;(1):100-9.
- Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Баранова М.О., Савченко Н.В., Сергеев В.Ю. *Местная и комбинированная терапия онихомикозов*. М.: Национальная академия микологии; 2015.
- Rashid A., Scott E., Richardson M.D. Early events in the invasion of the human nail plate by Trichophyton mentagrophytes. *Br J Dermatol.* 1995;133(6):932-40.
- Герасимчук Е.В. Роль современных наружных противогрибковых препаратов в лечении микотической инфекции кожи стоп и ногтей у геронтологических больных // *Клиническая геронтология*. 2016;(7-8):64-6.
- Потекаев Н.Н., Молочков В.А., Шнахова Л.М., Шишкова М.В. Комбинированная терапия онихомикоза: подходы и перспективы // *Успехи медицинской микологии*. 2004;(4):307-8.
- Ryder N.S. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992;126(Suppl.39):2-7.
- Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.B., Pau C., Billstein S., Evans G.V. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):353-7.
- Baran R., Hay R.J., Garduno J.I. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(2):72-81.
- Grover C., Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses.* 2012;55(6):541-51. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x.
- Bhatta A.K., Keyal U., Wang X., Gellen E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):469-74.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Лазеры в дерматологии и косметологии*. М.: Алькор Паблшерс; 2018.
- Kawa N., Lee K.C., Anderson R.R., Garibyan L. Onychomycosis: A review of new and emerging topical and device-based treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(10):29-34.
- Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Что такое комбинированная терапия и как ее можно использовать при онихомикозах // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(5):125-30.
- Lecha M., Alsina M., Torres Rodriguez J.M., de Erenchun F.R., Mirada A., Rossi A.B. An open-label, multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe toenail onychomycosis. *Curr Ther Res.* 2002;63(6):366-79.
- Leelavathi M., Noorlaily M.N. Onychomycosis nailed. *Malays Fam Physician.* 2014;9(1):2-7.
- Рукавишникова В.М. *Микозы стоп*. М.: ЭликсКом; 2003.

REFERENCES

- Kaur R., Kashyap B., Bhalla P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(2):108-16. doi: 10.4103/0255-0857.40522.
- Bodman MA, Krishnamurthy K. *Onychomycosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 8. PMID: 28722883.
- Kasikhina EI, Yakovlev AB. Onychomycosis. *Attending Physician. Russian Journal.* 2012;(5):49-53. (in Russian)
- Saliy EA. Onychomycosis. Epidemiology, etiopathogenesis, treatment *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexual Pathology. Ukrainian Journal.* 2011;(1-4):110-4. (in Russian)
- Sergeev AYU. Update views on pathogenesis of onychomycosis. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology. Russian Journal.* 2000;(1):100-9. (in Russian)
- Sergeev YuV, Mokina EV, Sergeev AYU, Burtseva GN, Baranova MO, Savchenko NV, Sergeev VYu. *Local and combined therapy of onychomycosis*. Moscow: National Academy of Mycology; 2015. (in Russian)
- Rashid A, Scott E, Richardson MD. Early events in the invasion of the human nail plate by Trichophyton mentagrophytes. *Br J Dermatol.* 1995;133(6):932-40.
- Gerasimchuk EV. the role of Modern topical treatment to skin and nail fungal infections in older adults. *Clinical gerontology. Russian Journal.* 2016;(7-8):63-5. (in Russian)
- Potekaev NN, Molochkov VA, Shakhova LM, Shishkova MV. Combined therapy of onychomycosis: approaches and prospects. *Advances in Medical Mycology. Russian Journal.* 2004;(4):307-8. (in Russian)
- Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992;126(Suppl.39):2-7.
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Pau C, Billstein S, Evans GV. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):353-7.
- Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(2):72-81.
- Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses.* 2012;55(6):541-51. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x.
- Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellen E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):469-74.
- Potekaev NN, Kруглова LS. *Lasers in Dermatology and Cosmetology*. Moscow: Alkor Publishers; 2018. (in Russian)
- Kawa N, Lee KC, Anderson RR, Garibyan L. Onychomycosis: A review of new and emerging topical and device-based treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(10):29-34.
- Sergeev YuV, Sergeev VYu. What is a combination the treatment and how it may be used in onychomycosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal.* 2011;(5):125-30. (in Russian)
- Lecha M, Alsina M, Torres Rodriguez JM, de Erenchun FR, Mirada A, Rossi AB. An open-label, multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe toenail onychomycosis. *Curr Ther Res.* 2002;63(6):366-79.
- Leelavathi M, Noorlaily MN. Onychomycosis nailed. *Malays Fam Physician.* 2014;9(1):2-7.
- Rukavishnikova VM. *Mycosis of the feet*. Moscow: AlexCom; 2003. (in Russian)