# Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

#### Акмаева Аделя Растямовна

# Оценка лазерной терапии онихомикозов с применением Q -Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм

14.01.10 - «Кожные и венерические болезни»

Диссертация на соискание учёной степени Кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор Олисова О. Ю.

# СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА І. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	. 10
1.1 Эпидемиология онихомикозов	. 10
1.2 Этиология онихомикозов	. 15
1.3 Патогенез онихомикозов	. 17
1.4 Диагностика онихомикозов	. 19
1.4.1 Клинические проявления онихомикозов	. 20
1.4.2 Лабораторное подтверждение онихомикозов	. 23
1.5 Принципы и методы лечения онихомикозов	. 24
1.5.1 Медикаментозное лечение	. 26
1.5.2 Аппаратные методы лечения	. 30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	. 33
2.1 Общая характеристика пациентов	. 33
2.2 Дерматологический индекс качества жизни	. 38
2.3 Микроскопическое и культуральное исследование	. 42
2.4 Молекулярно-биологический метод ДНК диагностики (ПЦР)	. 44
2.5 Проведение эксперимента in vitro по лазерному воздействию на коло	нии
грибов при посеве на среду Сабуро	. 45
2.6 Методы терапии больных с онихомикозом стоп основной и контроль-	ной
групп	. 45
2.7 Статистическая обработка результатов	. 48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	. 49
3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	. 49
3.2 Клиническая эффективность терапии онихомикозов стоп в основной	й и
контрольной группе	. 60
3.3 Отдаленные результаты оценки клинической эффективности тераг	пии
онихомикозов стоп основной и контрольной групп	. 62

3.4 Оценка лабораторных методов исследования
3.4.1 Результаты микроскопического метода исследования при динамическом
наблюдении основной и контрольной групп66
3.4.2 Результаты культурального метода исследования при динамическом
наблюдении основной и контрольной групп
3.4.3 Результаты исследования молекулярно-биологического метода ДНК
диагностики при динамическом наблюдении основной и контрольной групп 74
3.5 Результаты проведения эксперимента in vitro – лазерное воздействие на
колонии грибов при посеве на среду Сабуро в чашке Петри
3.6 Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни при
динамическом наблюдении основной и контрольной групп78
3.7 Клинические наблюдения
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ
ВЫВОДЫ
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ116
Список используемой литературы

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

КИОТОС – клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

EUROO – European Onychomycosis Observatory (Европейское Исследование Онихомикоза)

T. rubrum – Trichophyton rubrum

T. mentagrophytes var. interdigitale – Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale

C. albicans – Candida albicans

# **ВВЕДЕНИЕ**

#### Актуальность проблемы

Онихомикоз — это инфекционное заболевание ногтевых пластин грибковой этиологии, которое вызывается дерматомицетами, дрожжевыми или плесневыми грибами [13, 56, 60, 73, 100, 115].

В настоящее время число больных с онихомикозом неуклонно возрастает. Этим заболеванием страдают от 5% до 10% населения всей планеты [13, 62, 70]. Заболеваемость онихомикозом с возрастом увеличивается, но и среди молодых людей находится на высоком уровне [73, 115].

Больные онихомикозом испытывают психоэмоциональные переживания из-за неэстетичного вида ногтей, стесняются посещать общественные места, бассейны, бани, пляжи, носят закрытую обувь даже в жаркое время года, что существенно снижает их качество жизни [31]. Однако исследований по изучению влияния этого заболевания на качество жизни больных в процессе лечения не проводилось.

Проблема лечения онихомикозов, по-прежнему, представляет определенные Грибы-возбудители трудности. являются мощными сенсибилизаторами, особенно при отягощенном аллергическом анамнезе и являются небезопасными для человека [13, 14, 41]. Поражение придатков кожи, в частности ногтей, подразумевает назначение системных противогрибковых препаратов, однако на практике чаще ограничиваются только местной терапией, которая зачастую оказывается неэффективной, а системные препараты могут вызывать побочные эффекты и имеют ряд противопоказаний [31, 40, 48], поэтому ЭТОГО заболевания стандартными методами лечение нередко затягивается на долгие годы.

Одним из научных прорывов в двадцатом веке стало применение лазера в медицине и выделение лазерной медицины в самостоятельное направление. В дерматовенерологии лазеры используются более 30 лет и уже доказали высокую эффективность в лечении различных дерматологических заболеваний [59].

На сегодняшний день существует много моделей лазерных аппаратов с разными модификациями длин волн и подачей светового луча [59]. Применение данных технологий в дерматологии и клинической микологии является актуальной темой, так как очень важна разработка безопасных, нетоксичных и эффективных методов терапии онихомикозов.

Появились единичные научные публикации о лазерной терапии онихомикозов [182, 183, 184, 190, 194, 195], однако эффективность данной терапии и ее отдаленных результатов не доказана. Работ по совместному применению Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм лазерных систем в лечении онихомикозов отсутствуют. Кроме того, не ясен до конца механизм воздействия лазеров на патогенные грибы при поражении ногтевых пластин.

Таким образом, актуальность работы не вызывает сомнений, а всё выше перечисленное определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель:** На основании изучения in vitro фунгицидного и фунгистатического эффекта лазерного воздействия разработать эффективный метод этиотропной лазерной терапии больных онихомикозом стоп с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм.

В соответствии с поставленной целью исследования нами были сформированы задачи:

- 1. Изучить клиническую эффективность и переносимость лазерной терапии больных онихомикозом с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм с оценкой отдаленных результатов лечения.
- 2. Оценить эффективность лазерной терапии онихомикозов с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм с помощью микроскопического, культурального и молекулярно-биологического метода ДНК диагностики.
- 3. Разработать и валидизировать модифицированную анкету-опросник ДИКЖ при онихомикозах стоп и изучить с ее помощью динамику качества жизни больных в процессе этиотропной лазерной терапии больных

онихомикозом стоп с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм.

4. Изучить фунгицидное и фунгистатическое действие лазеров Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм in vitro на колонии разных грибоввозбудителей онихомикозов стоп.

# Научная новизна

- 1. Впервые в отечественной дерматологии клинически показана эффективность метода лазерной терапии с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм при онихомикозах стоп с различными клиническими формами и изучены результаты в отдаленные сроки наблюдения, достигшие 87,5% излечения.
- 2. Впервые изучено влияние онихомикозов стоп на качество жизни больных с применением модифицированной и валидизированной анкетыопросника ДИКЖ и показано значительное улучшение качества жизни больных, совпадающее с клинической эффективностью лазерной терапии онихомикозов с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм.
- 3. Впервые доказана эффективность лазерной терапии онихомикозов стоп с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм, которая подтверждена результатами микроскопического, культурального и молекулярно-биологического метода ДНК диагностики.
- **4.** Впервые показано фунгицидное и фунгистатическое действие лазеров Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм in vitro на разные колонии грибов на питательной среде Сабуро в чашках Петри, приводящее к гибели дерматофитов и остановке роста недерматофитной флоры.

# Практическая значимость

1. Разработан метод лазерной терапии онихомикозов с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм, который имеет высокую эффективность и безопасность лечения, подходит для больных онихомикозом

стоп, имеющих противопоказания для назначения системных антимикотических препаратов.

2. Разработана модифицированная анкета-опросник ДИКЖ для оценки качества жизни больных онихомикозом, с помощью которой была подтверждена эффективность лазерной терапии онихомикозов стоп при динамическом наблюдении.

# Основные положения, выносимые на защиту

- 1. Лазерная терапия онихомикозов с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм является эффективным и безопасным методом лечения.
- 2. Модифицированная анкета-опросник ДИКЖ объективно оценивает влияние онихомикозов стоп на качество жизни пациентов и эффективность проводимой терапии при динамическом наблюдении. Лазерная терапия онихомикозов с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм улучшает качество жизни больных.
- 3. Применение в совокупности микроскопического, культурального и молекулярно-биологического метода являются наиболее объективными методами диагностики для оценки эффективности терапии онихомикозов.
- 4. Воздействие лазерных лучей Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм in vitro на колонии грибов на питательной среде Сабуро доказывает, что они приводят к гибели грибов дерматофитов и остановке роста недерматофитов.

# Внедрение результатов исследования

Полученные результаты лазерной терапии онихомикозов стоп с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм используются в лечебной деятельности клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, а также используются в учебном процессе кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

# Апробация диссертации

Основные результаты исследования были доложены и представлены на:

- III Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», Москва, 2013;
- IV Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», Москва, 2014.

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 20 октября 2015 года.

# Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в изданиях, утверждённых перечнем ВАК РФ.

# Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 240 источников, из них 118 отечественных и 122 зарубежных. Работа иллюстрирована 1 схемой, 25 рисунками, 32 таблицами и 9 фотографиями.

#### ГЛАВА І. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Эпидемиология онихомикозов

В истории дерматовенерологии впервые термин «onychomycosis» был введен Virchow в 1854 году для обозначения поражений ногтей, обусловленных патогенными грибами [60, 62]. Это название имеет ряд синонимов: onyhia mycotica, tinea unguium, ringform of the nails [3, 4, 5, 7, 15, 30, 33, 44, 68, 88, 100].

В настоящее время женщины и мужчины стремятся уделять внешнему облику больше времени и внимания. Для современного человека внешний вид – это отражение социального статуса, здоровья и душевного состояния. Под "красотой" в последнее время понимают не только ухоженное и красивое лицо, а также здоровый внешний вид ногтей. В истории известно, что в Древнем Египте большое значение уделяли гигиеническому уходу за ногтями, поддерживать их здоровый вид, а в Древнем Китае за ногтями уход был позволен только представителям высшего общества. Кроме гигиенического ухода, ногти аристократии окрашивали в яркие цвета: чем ярче цвет — тем выше положение в обществе.

В современном мире число больных с онихомикозом неуклонно увеличивается. Данная патология привлекает внимание дерматологов, клинических микологов, микробиологов и фармацевтов. Обусловлено это значительным распространением онихомикозов во всем мире. От 5% до 10% населения всей планеты страдают онихомикозами [29, 41, 73, 98]. В России это заболевание составляет примерно ¼ часть из всех диагнозов у пациентов, которые обращались к дерматовенерологу [66, 73, 88, 112, 114].

Проблема заболеваемости онихомикозов не перестает быть актуальной и занимает одно из первых мест в дерматовенерологии уже многие годы. Мужчины подвержены заражению онихомикозом в 2-3 раза чаще, чем женщины, но обращаются в основном с такой проблемой именно женщины [15, 22, 41, 68].

Больные с данным заболеванием из-за неухоженного вида ногтевых пластин испытывают психоэмоциональные переживания, испытывают чувство

стеснения при посещении общественных мест, таких как бассейны, фитнес клубы, сауны, бани, пляжи стараются носить только закрытую обувь даже в летнее время года [31, 154].

Онихомикоз ногтевых пластин стоп обладает большим эпидемиологическим значением [5, 7, 44]. Из-за хронического протекания и резистентности к лечению, онихомикозы являются источником грибковой инфекции, как для самого больного, так и для людей окружающих его [75]. Заболевание широко распространено в странах с умеренным климатом, что обусловлено высокой температурой окружающей среды, повышенной влажностью, особенностями жизни и быта жителей жарких стран [114].

В развитии онихомикоза немаловажное значение имеет профессиональная деятельность пациентов: у шахтеров микотическая инфекция встречается в 74,1% случаев [27, 32, 46, 88, 108, 121, 129]. Так же часто выявляется это заболевание работников атомных электростанций, V рабочих металлургического производства, это обусловлено вредными факторами данных видов предприятий (излучение, высокая температура, шум, вибрации, пыль, вредные газы) [27, 32, 46, 108]. Установлено, что онихомикоз имеется у 57% всех машинистов и проводников пассажирских вагонов, у которых есть часто встречаемые сопутствующие заболевания нервной системы, сосудистой и опорно-двигательной, воздействием вибрацией, вызываемые нервноэмоциональным перенапряжением, а также нестабильным микроклиматом, что является благоприятным фоном для поражения ногтей [27]. Онихомикоз стоп часто встречается у военнослужащих, чему способствуют разнообразные климатические и экологические условия, общественное посещение бань, душевых, ношение неудобной обуви [32].

Заболеваемость онихомикозом зависит от пола и возраста. У детей грибковая инфекция ногтей встречается редко и обычно при наличии тяжелого сопутствующего заболевания [15, 30, 43, 45, 84]. Напротив, у людей пожилого возраста отмечается высокая заболеваемость онихомикозом, что связано с нарушением физиологических свойств кожи и ее придатков и большой

возможностью инфицирования, так как рост ногтевых пластин с возрастом замедляется [3, 24, 41, 68, 70, 98, 187]. Кроме того, большое количество сопутствующих заболеваний у пожилых людей, особенно эндокринопатий, также имеет большое значение в развитии онихомикозов [10, 13, 38, 39, 44, 46, 103, 204]. Наибольшее влияние среди эндокринных патологий на течение микозов кожи и ногтей оказывает заболевание — сахарный диабет [13, 38, 216, 217]. У больных сахарным диабетом риск заражения грибковым заболеванием ногтей в 2,8 раз больше, чем у людей с нормальными показателями по отношении толерантности к глюкозе [38, 44]. Развитию онихомикозов способствует также наличие иммуносупрессивных состояний и сосудистой патологии (венозная недостаточность, васкулиты, синдром Рейно, лимфостаз и другие) [22, 24, 45, 56, 73, 141]. Иммуносупрессивные состояния могут быть вызваны как приемом лекарственных средств — гормональных препаратов, антибиотиков, цитостатиков, а также наличие ВИЧ — инфекции, злокачественных новообразований и других инфекционных заболеваний [108, 115].

Следует отметить, что в мусульманских странах существует взаимосвязь между посещением общественных мест и частотой встречаемости онихомикозов, где предполагается снятие обуви, омовение ног, хождение по коврам в учреждениях общественного назначения и мечетях. При микологическом обследовании посетителей и исследовании поверхности ковров мечетей в городе Дурбан в стране ЮАР, была зарегистрированна более высокая частота онихомикозов (85%) у обследованных в сравнении с людьми из этих же регионов, не относящиеся к данной религии – 44% [46, 58, 76, 86].

Значительный рост заболеваемости микозом стоп и ногтей отмечен во Франции, где частота заболевания достигает от 10 до 15% в популяции, что объясняется распространением салонов маникюра и педикюра, а также популяризацией спортивных занятий [150].

В Исландии обследовали посетителей бассейнов для выявления онихомикозов стоп у профессиональных пловцов и любителей, где распространенность заболеваемости составила от 3 до 8%. В их исследовании

приняло участие 266 человек. Диагноз онихомикоз выявился в 105 случаях (40%), причем у пловцов-профессионалов он встречался в 3 раза больше, чем у любителей [120, 161].

Похожие данные были достигнуты китайскими исследователями, которые провели перспективное эпидемиологическое исследование распространенности заболеваний стопы в Гонконге. В исследовании принимали участие этнические китайцы. Было показано, что распространенность различных заболеваний стопы составила 64 % [155].

Определенную заинтересованность к данной проблеме представляет исследование, посвященное выявлению возбудителя микоза стоп. Казаі Т. в 2005 году опубликовал свои результаты данного эпидемиологического исследования заражения *Т. tonsurans* в регионе Tohoku. Он разослал опросники в главные дерматологические клиники региона. Инфекция впервые в этом регионе была зарегистрированна в 2001 году, которая распространилась из южной области в северную. Общее колличество пациентов составило 162 человек. Большая часть заболевших были студентами – 117 случаев (75 %), среди лиц пожилого возраста было 29 больных (19%), детей – 10 (6,2%), а в 6 случаях возраст пациентов был не известен [46].

Этим исследованиям немного противоречит работа колумбийских ученых. Они обследовали 504 учащихся нескольких университетов, из них 204 мужчин и 300 женщин [125]. Микотическая инфекция выявлена была у 49 учащихся (9,7%) и у 24 учащихся (4,8%) по клинической картине заподозрен диагноз онихомикоз. Чаще всего с травмой ногтя был выявлен *Т. rubrum*, а с неизмененными ногтевыми пластинами – *Т. mentagrophytes*. В основном выявлялась грибковая инфекция у лиц мужского пола. К предрасполагающим факторам авторы относят географические особенности Колумбии – развивающейся страны с нестабильной системой здравоохранения и с влажным жарким климатом [125, 130].

Другая группа колумбийских ученых провела исследование в г. Медельин, где была проведена исследовательская работа на 4621 человеке с измененными ногтями. Из них у 7 % (310 пациентов – 62% женщин и 38% мужчин) была

зарегистрированна микотическая инфекция. Был выявлен ряд параметров, ассоциированных с высокой частотой заболевания, что позволило создать модель пациента из группы риска: мужчина, занимающийся спортом, в возрасте 31-40 лет, носящий тесную обувь, способствующую гипергидрозу. Длительность заболевания до установления диагноза онихомикоза составляла около 30 месяцев у обоих полов [130].

Для выявления и подтверждения факторов риска было предпринято перспективное перекрестное исследование, в котором приняли участие 86 пациентов из пяти дерматологических отделений. Участие в исследовании принимали больные, которые имели измененные ногти. Для дифференциального диагноза пациенты были осмотрены независимо двумя дерматовенерологами с заполнением опросника о наличии 10 факторов риска в анамнезе и 14 симптомов. Были выявлены такие факторы риска в анамнезе, как посещение публичных бассейнов и помещений для переодевания, сопутствующие заболевания, травмы стоп, занятия спортом, и посещение маникюрных и педикюрных салонов [127, 138, 147].

В связи с тем, что многочисленные эпидемиологические работы были подтверждены, что заражение онихомикозом в различных возрастных группах — не одинакова. И исследователи задались вопросом, зависит ли это от возрастных изменений ногтевых пластин. Действительно, рост ногтей зависит от возраста человека, а также номера пальца. Скорость роста ногтей в течение всей жизни человека снижается, это является благоприятной средой для развития грибковой инфекции. Следовательно, возраст имеет, большую роль в патогенезе онихомикозов [105].

Ногтевые пластины первых и пятых пальцев растут медленнее, чем вторые, третьи и четвертые, на ногах и на кистях [60, 73]. Скорость роста ногтевых пластин на стопах и на кистях различается, и разница составляет от 1,5 до 4 раз. Отмечено, что у людей молодого возраста полное отрастание ногтевой пластины от второго до пятого пальцев на кистях составляет около четырех месяцев, для пальцев стоп — около 18 месяцев. Ногти от второго до пятого пальцев стоп или

первых пальцах кистей растут около двенадцати месяцев, с этим связано увеличение времени терапии. Медленный рост ногтевых пластин в возрасте от 60 до 70 лет обуславливает высокое заражение онихомикозом и трудностью лечения этих больных [62, 170].

Возникновению данного заболевания способствуют факторы: травмы ногтевых пластин, гипо - и гипергидроз, опрелости, трещины, мозоли, сухость кожи, нарушение венозного кровоснабжения в нижних конечностях, застойные явления, нарушения микроциркуляции в тканях, иннервации и различные патологии стопы — анатомическое изменение пальцев, плоскостопие и деформации стопы [4, 30, 41, 56, 62]. Это подтвердили датские ученые. В их исследовании изучались факторы, предрасполагающие онихомикоз стоп у 928 пациентов. Одной из главных причин являлась травма ногтевой пластины — 16,9%, которая способствовала развитию онихомикоза [46].

#### 1.2 Этиология онихомикозов

Наиболее частыми выявляемыми грибами-возбудителями онихомикозов в зависимости от этиологических факторов являются дерматомицеты. Дерматомицеты встречаются в 80-95% всех случаев развития онихомикозов с преимуществом *Т. rubrum* и *Т. mentagrophytes* [18, 40, 41, 42, 60, 62, 73, 84, 101].

Вторыми по частоте встречаемости дрожжеподобные грибы рода *Candida* (от 5 до 10% всех случаев) возбудители онихомикозов. Для них свойственно поражение ногтей на кистях, где они составляют от 40 до 60% всех случаев заражения. Наиболее часто встречаются у больных с хроническим кандидозом слизистых оболочек и хроническими паронихиями. Одним из основных возбудителей онихомикозов является – *C. albicans* [105, 111, 115, 122, 123, 141, 148, 164].

Недавно признанными самостоятельными возбудителями онихомикозов, являются плесневые грибы — недерматофиты: Aspergillus spp., Scopulariopsis brevicaulis, Fusarium и Acremonium. Заражения, вызванные плесневыми грибами, чаще всего бывают в странах с жарким и влажным климатом в тропиках и

субтропиках. В европейских исследованиях выявлено до 3% онихомикозов, которые обусловлены грибом *Scopulariopsis brevicaulis*, встречающегося во всех странах мира [41, 56, 58, 60, 76, 79, 82, 213, 223, 228].

Большой вклад в изучение этиологического фактора онихомикозов внесло исследование общеевропейское в проекте «Ахиллес», в котором было проведено обследование около 90 тысяч человек из 16 европейских стран [70, 73, 76, 79, 80, 82]. В данном исследовании участвовало 70497 пациентов, которые посетили практики, и 19588 посетили дерматовенерологов. врачей общей Было зарегистрированно обнаружение грибов дерматомицетов в 78% случаев, грибов T. rubrum *T*. отношение К mentagrophytes составляло 10:1. Дрожжеподобные грибы составили 10%, из них *Candida spp.* – 3%. Из плесневых грибов 11,7% - Aspergillus spp., и 2% Scopulariopsis brevicaulis [76,84].

Данные большинства авторов показывают, что до 1990 года в странах Европы и США 80% всех случаев диагноза онихомикоза вызывалось *Т. rubrum*, а в Америке, Японии и Европе от 10% до 20% дерматофитии ногтевых пластин – *Т. mentagrophytes* [52, 56, 58, 70, 79, 82, 88, 101, 105, 112, 114, 115, 122].

Проведенное исследование в Турции с 1997 по 2002 гг. показало, что первое место занимал T. rubrum - 48%, а второе — T. mentagrophytes var. interdigitale - 26,6% [46, 187]. Обследование 410 мужчин на наличие онихомикозов стоп в школе — интернате в качестве главного возбудителя был T. rubrum (76,6%), а Epidermatophyton floccosum составлял 11,6%, T. interdigitale - 10,55%, C. albicans - 30% [187].

Польские исследователи в своей работе показали, что *Т. rubrum* при онихомикозах встречался у 46,6% [46].

Болгарские ученые обследовали 390 больных с диагнозом онихомикоз стоп и выявили рост грибов дерматофитов в 41,2% случаях, где доля *Т. rubrum* составила 73,6%, а *Т. mentagrophytes* – 24,5% [58, 70, 73].

В Испании исследователи отметили при обследовании 196 пациентов с онихомикозом, что выделение плесневых грибов недерматофитов не больше 15%, где в основном выявлялись Aspergillus и Scopulariopsis brevicaulis [70].

Исследователи в Малайзии из 879 образцов ногтевых пластин от больных с онихомикозами было выращено 490 колоний грибов, среди которых 36,1% колоний дерматофитов, 35,5% — плесневых грибов и 26,5% — дрожжеподобных грибов [165].

Главным возбудителем в России по частоте встречаемости считаются грибы дерматомицеты [7, 15, 41, 44, 50, 73], среди них *Т. rubrum* встречается до 91%, а *Т. interdigitale* – до 5% случаев [73, 84, 98]. В последнее время все больше исследований свидетельствует и подтверждает о наличие смешанной микотической инфекции [68, 70, 88, 98, 115, 187]. Совокупность сочетания двух различных возбудителей, таких как *Т. rubrum* и *С. albicans* наблюдаются в 9,5%, *Т. rubrum* с плесневыми грибами – у 5,5% пациентов [18, 41, 52, 58, 62, 73, 76, 79, 80, 86, 89, 96, 102, 111, 113, 114, 115, 122].

#### 1.3 Патогенез онихомикозов

Онихомикоз протекает с определенными изменениями, которые происходят в ногтях и заключаются в разрушении одной или нескольких частей ногтевых пластин микотической инфекцией. Она действует в определенном направлении, характер поражения определяется особенностями анатомического строения ногтевых пластин, так и особенностью гриба-возбудителя [32, 41, 46, 56, 70, 72, 88, 96, 100, 105, 112, 160, 167, 169].

Грибы обладают выраженной кератофильностью и способностью к разрушению и усваиванию кератина. Грибы дерматомицеты обладают широким спектром протеолитических ферментов, которые позволяют им проникать в ногтевые пластины. Вначале дерматофиты поражают кожу стоп, а затем распространяются на ногти.

Микотическая инфекция проникает в ногтевые пластины тремя путями через:

- подногтевую выемку, или гипонихий, из под дистального края;
- дорсальную область;
- проксимальный валик ногтя [62, 72, 114].

Ответом ногтевого ложа на проникновение гриба является ускорение пролиферации, которое приводит к образованию подногтевого гиперкератоза. Из-за утолщения рогового слоя у краев ногтевого ложа нарушается соединение ложа с ногтевой пластиной, вследствие этого на ранних стадиях преобладает онихолизис – отделение пластинки от ложа ногтя [46, 56, 60, 70, 88, 96, 100].

Установлено, что разные виды патогенных грибов обладают различной способностью внедряться в ноготь и поражать его. T. mentagrophytes var. interdigitale гораздо быстрее и сильнее поражает ногтевую пластину, чем T. rubrum. Все это объясняется хроническим течением заболевания, которое вызывается T. rubrum [71, 112, 115, 160, 170].

Ноготь — это прочная структура, которая имеет три основные части: пластина, ложе и матрикс. Эти части сами не представляют собой идеальную среду для распространения грибов [7, 22, 24, 33, 41, 56, 62, 69, 72, 84, 98, 100]. Матрикс состоит из кератиноцитов, которые составляют основу ногтевой пластины и находятся в ногтевом ложе. Рост ногтя от проксимального конца к дистальному происходит вследствие постоянного образования кератиноцитов в матриксе [62, 72, 73, 88, 96]. Полный механизм разрушения ногтевой пластины грибами до сих пор не ясен. Данные свидетельствуют, что при воздействии проникающего гриба в роговые чешуйки происходит их лизис и наблюдается поражение ногтевой пластины [112, 115, 160].

Проникновение грибов возбудителей идет в разном направлении, например при проксимальной форме онихомикозов распростронение идет по линии роста ногтевой пластины, а в противоположную сторону при дистальной форме. Дистальная форма онихомикозов характеризуется более высокой скоростью проникновения гриба в сравнении со скоростью роста ногтевой пластины. Скорость поражения участков пластины в патологическом процессе высокая и представляется последовательностью периодов. Активность процесса зависит от скорости вовлечения. Проксимальная форма характеризуется соответствием скорости поражения участков ногтя и скорости роста, в этом случае ноготь поражается по мере его отрастания [73]. Подногтевая форма онихомикозов

характеризуется продвижением гриба без значительного разрушения ногтя. Поверхностная и дистальная форма характеризуется преобладанием поражения структур ногтевой пластины. На присутствие гриба дают ответ: ногтевые валики, где возникает воспаление; ногтевое ложе, там, где возникает гиперкератоз и матрикс, при поражении которого образуются дистрофические изменения [32, 46, 56, 60, 70, 72, 88, 96, 105, 112, 115, 167, 169, 170].

Грибы вследствие активного роста попадают в сосудистое русло сосочкового слоя кожи и проникают в соединительную ткань ложа, а далее в костномозговой канал через костные секвестры [60, 62]. Объясняет эту причину рецидивирования онихомикозов после хирургического удаления ногтя без медикаментозного лечения. При длительно текущем онихомикозе под влиянием грибов-возбудителей продуктов жизнедеятельности, И ИХ формируется сенсибилизация, приводящая к развитию аллергических заболеваний, которые осложняются аллергическими осложнениями в 4 раза, TOM числе, лекарственной непереносимостью – в 3 раза [43, 44, 88, 103, 147].

#### 1.4 Диагностика онихомикозов

Изменения ногтей при онихомикозах являются типичными, но не специфичными, в связи с этим, диагностика онихомикозов не может основываться только на клинической картине больного [6, 25, 29, 31, 41, 42, 65, 66, 67, 70, 73, 75, 81, 85, 88, 99, 113, 115, 123, 209, 210].

Однако, по предварительным результатам Европейского Исследования Онихомикоза (European Onychomycosis Observatory (EUROO)) выявлено, что врачи общей практики и дерматовенерологи редко направляют больных на лабораторное обследование (врачи общей практики – 3,4%; дерматовенерологи – 39,6%) [31].

Для проведения дифференциальной диагностики, прежде всего, необходимо, исключить дерматологические заболевания такие, как экзема, красный плоский лишай, псориаз, при которых могут поражаться ногтевые

пластины [3, 4, 7, 24, 25, 30, 31, 33, 58, 62, 65, 66, 70, 73, 84, 85, 88, 99, 113, 115, 141, 187, 203, 210, 238].

При клинических проявлениях диагноз устанавливается с помощью микроскопического исследования обнаружения гриба и посева патологического материала на питательные среды [6, 25, 29, 31, 42, 65, 66, 67, 70, 73, 75, 85].

# 1.4.1 Клинические проявления онихомикозов

Первичные проявления и течение заболевания нередко ограничивается в области ногтя, где проник гриб-возбудитель. Выделяют следующие варианты онихомикоза: поверхностный белый, тотальный, проксимальный, дистальный. Данную классификацию предложил N. Zaias в 1972 году, ее используют врачи Латеральная форма заболевания является разновидностью мира. дистального онихомикоза. Последней стадией латерального и дистального является тотально-подногтевой онихомикоз. Проксимальный онихомикоз встречается сравнительно редко [3, 4, 7, 30, 44, 50, 56, 58, 62, 66, 70, 84]. Наиболее часто встречаемая форма грибкового поражения ногтей является дистально подногтевой онихомикоз. Эта форма начинается с возникновения беловато-желтых и серо-желтых пятен или полос в дистальных отделах ногтя около латеральных складок ногтевой пластины, так образуется латеральный подногтевой онихомикоз. Измененный цвет ногтя постепенно распространяется от свободного края ногтевой пластины к корню и занимает всю площадь ногтя. Далее ногтевая пластина приобретает грязно-охряный цвет и образуется выраженный подногтевой гиперкератоз, то есть ногтевая пластина становится утолщенной, со стороны свободного края крошится и полностью, или частично разрушается. Может развиться онихолизис вследствие постоянных травм ногтя, происходит утолщение ногтевой пластины и образование подногтевых полостей, из-за этого ногтевые пластины свободно нависают над ложем ногтя [33, 70, 73, 84, 100, 112, 115, 141, 187, 238].

Редко встречается проксимальная подногтевая форма онихомикоза, которая может быть при инфицировании ногтевых пластин T. rubrum. Она

начинается с проникновения гриба-возбудителя в роговой слой эпидермиса проксимальной части ногтевой складки и далее гриб распространяется на всю площадь ногтевой пластины. Клиническая картина проявляется с изменения цвета и небольшого разрушения ногтевой пластины или проксимальной части ногтевой складки [3, 4, 5, 7, 22, 24, 33, 43, 50, 56, 62, 70, 84, 88, 98, 112, 141].

Проксимальный подногтевой онихомикоз объясняется необычным внедрением гриба в ноготь, в основном, за счет гематогенного или лимфогенного распространения. Эта форма онихомикоза стоп может вызываться *T. rubrum, T. mentagrophytes var. interdigitale T. megninii, T. tonsurans, T. schonleinii,* а на кистях – *T. megninii* и *T. rubrum* [20, 62, 72, 73, 112].

Выделяют также поверхностный белый онихомикоз, который характеризуется беловатыми пятнами и полосами, которые появляются у заднего валика ногтевой пластины и распространяются по всему ногтю. Эта форма онихомикоза вызывается *Т. rubrum* [29, 41, 70, 72, 73, 115].

В Российской микологии выделяют три разновидности онихомикоза: онихолитический, или атрофический, нормотрофический и гипертрофический, которые могут сочетаться у одного и того же больного и переходить из одной в другую [18, 41, 46, 52, 56, 60, 70].

При нормотрофическом типе чаще всего изменения находятся в латеральных участках ногтевых пластин в виде пятен и полос. Постепенно пятна сливаются, охватывая почти всю ногтевую пластину [62, 66, 68, 70, 73, 84, 88].

При гипертрофическом типе онихомикоза присоединяется подногтевой гиперкератоз. Ногтевая пластина имеет желтый цвет, крошится со свободных краёв, развивается онихогрифоз [60, 68, 72, 114, 115, 122].

При онихолитическом, или атрофическом типе пораженный ноготь истончается и отделяется от ногтевого ложа со свободного края, который имеет грязновато — серый, тусклый цвет, а проксимальная часть ногтевой пластины долго сохраняет нормальный цвет. В области ложа образуются обильные гиперкератотические массы. Валики ногтевых пластин при онихомикозе, вызванным грибом *Т. rubrum*, в течении болезни не вовлекаются. При

*Т. mentagrophytes var. interdigitale* обычно поражаются ногти I и V пальцев стоп. В инфекционный процесс очень редко вовлекаются боковые и задние ногтевые валики. Для заболеваний ногтевых пластин, вызванных другими возбудителями, это не свойственно [7, 44, 50, 56, 58, 62, 68, 70, 122, 123].

Онихомикозы, вызываемые грибами *T. tonsurans, Т. schonleinii, T. violaceum* наблюдаются редко, с локализацией процесса обычно на кистях. Грибы-возбудители внедряются в ногтевые пластины при соприкосновении с очагами поражения на гладкой коже или волосистой части головы, особенно при уходе за волосами: мытье головы, расчесывание и т.д. Ногтевые пластины становятся тусклыми, грязновато — серого цвета, развивается подногтевой гиперкератоз и онихолизис [4, 5, 7, 15, 20, 30, 43, 68, 73, 83, 84, 98, 112].

Онихомикоз, который вызывается *М. audounii, М. furrugineum, М. canis, М. gypseu*, встречается очень редко и может также поражать кисти [52, 58, 60, 66, 70, 84, 86, 96, 101, 102, 111, 114]. Онихомикоз при микроспории характеризуется образованием в ногтевых пластинах беловатых или желтоватых пятен, небольшим подногтевым гиперкератозом и дистальным онихолизисом [115, 122].

Клиническая картина онихомикозов вызываемая разными видами плесневых грибов Aspergillus, Penicillium, Scopulariopsis, Cephalosporium и др., немного отличается от поражения ногтевых пластин, вызываемых грибами дерматофитами. В начале поражения ногтевая пластина прозрачная. Сквозь толщу просвечиваются пятна, окраска которых бывает белой, серой, зеленовато — желтой и черной, это зависит от пигмента грибов-возбудителей онихомикозов и их ассоциации с дрожжеподобными грибами и бактериями. Далее нижняя часть ногтевой пластины разрыхляется, а верхняя часть — утолщается. Вследствие чего развивается онихогрифоз. Процесс протекает очень медленно. Чаще поражаются ногтевые пластины I-х пальцев стоп [172, 213].

Клиническую картину онихомикозов можно определить с помощью специального индекса КИОТОС, разработанного А.Ю. Сергеевым в 1999 г.

Клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева (КИОТОС) определяется по трем основным параметрам:

- клинической формы заболевания;
- глубины поражения ногтевой пластины от ее свободного края и до проксимального валика;
- степени гиперкератоза [1, 2, 83, 224].

Клинико-диагностическая система КИОТОС позволяет на основе единого заболевания индекса клинических показателей тяжести назначить соответствующую, различающуюся по длительности и схемам лечения высокоэффективным системную терапию ОНИХОМИКОЗОВ клинико-80-90% микологическим исходом достигающим [1, 73. лечения, 115]. Применение индекса КИОТОС при оценке сравнительной эффективности современных противогрибковых средств и схем лечения онихомикозов позволяет формировать сопоставимые группы больных, объективно сравнивать эффективность и безопасность применяемых препаратов, совершенствовать терапию.

# 1.4.2 Лабораторное подтверждение онихомикозов

Клинический диагноз грибковой инфекции обязательно должен подтверждаться микробиологически. Для этого производят КОН — тест при микроскопии и при обнаружении грибов или их элементов, выделяют грибвозбудитель из ногтевой пластины и чешуек кожи. Для идентификации грибавозбудителя необходим посев на специальные питательные среды [6, 25, 29, 31, 41, 42, 65, 66, 67, 70, 75, 81, 85, 88, 99, 113, 115, 123].

Для обнаружения культур микроорганизмов используется посев материала на стандартные среды. Идентификация видов обычно проводится при микроскопии выросшей колонии или путем посева их на селективные среды, но нужно иметь в виду, что чувствительность культурального метода не более 50%, по данным зарубежных и отечественных исследователей [85].

Активный поиск разных методов генной диагностики дерматофитий начался в 1990-х годах. Молекулярно биологический метод диагностики в виде ПЦР, считается наиболее перспективным методом диагностики онихомикозов в

настоящее время, который способен заменить классические микробиологические методы диагностики [67, 77, 78, 79, 87, 88, 93]. В настоящий период во всем мире идут поиски и разработки новых методов диагностики онихомикозов. Так, в 2004 году учеными проводилось исследование, целью которого являлось установить специфичность и чувствительность нового метода лабораторной диагностики в клинических условиях. По их результатам выявлено, что чувствительность нового метода ПЦР – диагностики ОНИХОМИКОЗОВ вызванные грибами дерматофитами составляет 94,4%, а специфичность составляет 95,2%, общая расчетная точность диагностики составляет 94,8%. При положительном контроле использовали культуру гриба *Т. rubrum*. На основании полученных материалов были использованы генетические зонды для диагностики грибов дерматофитов в ногтевых пластинах. Применен разработанный парный тест для диагностики онихомикозов, где использовались два праймера, специфичные для mentagrophytes и Т. rubrum. Первые испытания лабораторного метода ПЦР – диагностики грибов дерматофитов показали высокую чувствительность этого метода, которая составила – 94% [94, 114, 123, 131, 142, 199, 205, 220]. Главным достоинством этого метода диагностики онихомикозов является быстрое выявление этиологического фактора, который помогает определить тактику в лечении пациента, не дожидаясь нескольких недель роста культуры грибов.

# 1.5 Принципы и методы лечения онихомикозов

Лечение онихомикозов, несмотря на большое количество методов, является сложной задачей в медицинской микологии. На сегодняшний день существует монотерапия, которая удобна для пациента и комбинированная терапия, которая является более эффективной для лечения [3, 4, 5, 7, 15, 22, 24, 30, 33, 41, 44, 45, 50, 56, 58, 62, 66, 68, 70, 73, 84, 88, 98, 100, 112, 115, 141, 187, 238].

Правильным подходом к лечению больных онихомикозом является этиотропная терапия с учетом степени тяжести заболевания, клинической формы, скорости роста ногтя, возраста, пола и сопутствующих заболеваний

больного. После внедрения в клиническую практику антимикотических препаратов, хирургическое лечение онихомикозов перестает быть актуальным. После хирургической операции помимо временной нетрудоспособности, послеоперационных осложнений, экстракция ногтевых пластин приводит к повреждению ногтевого матрикса и с большой вероятностью последующей деформацией ногтя [29, 31, 72, 73, 84].

Нужно отметить, что эффективность лечения больных можно достигнуть и при монотерапии высокоэффективными системными противогрибковыми препаратами. Но из клинической практики видно, что при гиперкератотической форме и тотальном поражении ногтевой пластины, следует пользоваться комбинированными методами лечения с удалением частей пораженных ногтевых пластин и гиперкератотичесских масс в области ногтевого ложа с помощью аппаратных методов и кератолитических средств, что позволит сократить сроки назначенного лечения, и в связи с этим, повысить процент излечения [8, 23, 61, 74, 114].

Наиболее распространенным методом лечения является комбинированная терапия, включающая прием системных препаратов в течение 3 – 6 месяцев и более, обработка пораженных ногтевых пластин и применение местных средств [23, 61, 62, 74, 114, 115].

В то же время существуют различные методы удаления пораженных ногтей с помощью кератолитических средств, такие как:

- применение онихолизина 15% сернистый барий на тальке;
- применение мазей, состоящих из йодистого калия и ланолина в равных частях;
- применение кератолитических пластырей салициловый, трихлоруксусный и «уреапласт», содержащий 20% мочевины.

Эти методы имеют место в сегодняшней микологической практике [11, 12, 13, 16, 23, 37, 116].

#### 1.5.1 Медикаментозное лечение

В настоящее время этиотропная местная и системная терапия остается одним из эффективных методов лечения онихомикозов [9, 21, 28, 37, 40, 41, 46, 57, 60, 61, 64, 65, 70, 73, 74, 81, 88, 89, 92, 97]. Однако, при местной терапии нанесение мази, крема, лака, геля на поверхность ногтевой пластины не всегда действует на грибы-возбудители, которые способны поражать ногтевую пластину, проникать в ложе и инфицировать глубокие ткани, а так же костномозговой канал костей пальцев [11, 14, 31, 40, 49, 58, 61, 64, 74, 81, 89]. антимикотические При системной высокоактивные системные терапии препараты могут накапливать высокую концентрацию препарата во всем пораженном ногте [28, 37, 46, 56, 60, 73, 92, 97, 124, 125, 133, 134, 136, 157, 159, 176, 177, 211, 215, 225, 239, 240]. Системные препараты позволяют повысить эффективность лечения до 80 – 90%.

В настоящее время существует множество системных антимикотических средств, однако их применение часто назначается без учета этиологического фактора и особенностей протекания болезни. Одним из важных критериев, определяющих лечебную тактику врача, является выбор системных препаратов с учетом спектра их действия и фармакокинетики. Если посев грибов не был произведен или выявлено несколько видов грибов-возбулителей, назначают антимикотический препарат широкого спектра действия, влияющий на грибы дерматофиты, грибы рода *Candida*, а также плесневые грибы [9, 21, 40, 57, 81, 92, 125, 134, 140, 157, 174, 215, 240].

В медицинскую практику впервые был внедрен в 1958 г. системный антимикотический препарат гризеофульвин и явился исторически первым специфическим антимикотиком для лечения дерматомикозов у людей.

Гризеофульвин является эффективным только в отношении к грибам дерматофитам, но даже длительное лечение (12-18 месяцев) дает относительно не высокий результат (обычно 40%) и частые рецидивы, вызывая случаи развития лекарственного гепатита [3, 4, 7, 22, 33, 41, 56, 62, 70, 84, 100, 141, 187].

В лечении онихомикозов главным этапом стало создание синтетических антимикотических препаратов из группы азолов. Отличительной чертой этой группы является легкость синтезирования препаратов, их высокая эффективность, широкий спектр противогрибкового действия и сравнительно небольшая токсичность. К этой группе антимикотиков азолового ряда относят: кетоконазол, флуконазол и итраконазол [9, 17, 21, 28, 37, 41, 46, 48, 60, 64, 70, 73, 88, 89, 92, 97, 124, 125, 128, 134, 145, 157, 176, 211, 215, 225].

Кетоконазол был первым противогрибковым препаратом общего действия из группы азолов, который был производным имидазола. В работах, изначально, посвященных изучению данного препарата, он оценивался, как эффективный противогрибковый препарат, без побочных эффектов, дающий высокий процент излечения больных без местной терапии, но в последнее время при лечении больных кетоконазолом чаще стали отмечаться побочные явления и осложнения, а также рецидивы заболевания, составляющие до 25,5% случаев [15, 30, 44, 45, 62, 68, 84]. Очевидно, что полиэтиологическая природа грибковых заболеваний, многообразие их видов возбудителей, относящихся к разным таксономическим не дает разработать эффективные схемы лечения группам, чувствительности грибов-возбудителей in vitro к назначенным препаратам.

Чаще при онихомикозах, вызванных только дерматофитами назначают тербинафин [26, 37, 57, 65, 73]. При онихомикозах, вызванные возбудителями рода *Candida* назначают препараты: кетоконазол или флуконазол. При онихомикозах, вызванными плесневыми грибами-возбудителями, в основном назначают препарат итраконазол, но это не исключает торпидности к терапии и случаев рецидивов [9, 21, 37, 40, 46, 48, 57, 60, 65, 74, 81, 89, 92, 124, 128, 134].

Действие препаратов азолового ряда лежит в увеличении проницаемости клеточной стенки у грибов из-за прекращения синтеза фосфолипидов, эргостерола, а также триглицеридов. Их воздействие идет на метаболизм жирных кислот и стерольный метаболизм возбудителей через грибковые энзимы P — 450, 14 — альфа — диметилазную систему и С — оксидазную систему. Следовательно, синтез эргостерола уменьшается и происходит скопление 14-метилированных

стеринов, которые нарушают функциональность мембран в клетках грибов. Результатом этого процесса идет накопление токсичных эндопироксидов внутри грибов, это увеличивает объем клеток грибов, что способствует разрушению клеток [70, 73].

Широко для лечения онихомикозов применяют итраконазол. Уже через семь дней от начала лечения итраконазол обнаруживается в кератиноцитах и сохраняется в течение шести месяцев после окончания трехмесячного курса назначенной терапии [21, 37, 50, 65]. Основанием для исследования и применения итраконазола по интермиттирующим схемам в больших дозах послужили знания фармакокинетических свойств этого препарата. В результате исследований разработаная проведенных пульс-терапия итраконазолом, заключается в приеме этого препарата по 400 мг два раза в сутки в течение недели. Промежуток, в течение которого не нужно принимать противогрибковый препарат между курсами, составляет три недели. В зависимости от тяжести заболевания рекомендуется повторение трех или четырех курсов лечения [48, 64, 70, 73, 88, 97, 125]. Ученые доказали, что фармакокинетика итраконазола более эффективна при назначении пульс – терапии. Доза итраконазола, принятая больным за семь дней, поддерживается в организме в течение трех недель [21, 37, 40, 41, 48, 57, 60, 65, 70, 73, 74, 81, 92, 97, 124, 128, 134, 140, 146, 176, 215].

Еще один препарат флуконазол, является гидрофильным в отличие от других антимикотических препаратов, что выделяет его отличительные свойства в накоплении, распределении и выведении его из организма больного. Биодоступность препарата составляет около 90%, а абсорбция препарата флуконазола полная. В крови с белками связывается около 12% флуконазола, из которых значительная часть находится в свободном виде. Флуконазол не подвергается метаболизму в печени больного [17, 46, 57, 61, 65, 70, 74]. Этот препарат очень легко поступает в ногтевую пластину: в дистальных частях ногтевой пластины уже в первые дни терапии обнаруживается концентрация данного препарата. Это позволило назначать флуконазол по схеме — 150 мг один раз в неделю в течение шести месяцев. Вместе с тем, в сравнительных

исследованиях по лечению онихомикозов показатель эффективности при применении препарата флуконазол составил — 31,2% и был ниже, по сравнению с эффективностью тербинафина — 75% и итраконазола — 61,1%. Кроме того, при лечении флуконазолом отмечались побочные эффекты, такие как тошнота, желудочно-кишечные расстройства и головная боль [76, 81, 89, 97, 211].

Препарат тербинафин является основным стандартным лечением онихомикозов дерматофитной этиологии [60, 62]. Он представляет собой противогрибковый препарат, как для местной, так и для системной терапии. В іп vitro имеет большую активность против широкого спектра грибов-возбудителей 63. 124, 133]. Тот препарат [26, 41. оказывает противогрибковую эффективность, вследствии ингибирования синтеза стеролов грибов путем обратного ингибирования ферментов мембран грибов сквален-эпоксидазы [37, 40, 57, 89]. Он накапливается в дерме, эпидермисе и жировой ткани, откуда попадает в кровь, благодаря свойству липофильности. В тканях ногтевой пластины тербинафин можно обнаружить через 3 – 18 недель (в среднем восемь недель) от начала лечения и в течение 4 – 6 недель после окончания терапии. Тербинафин назначают по 250 мг в сутки в течение 12-16 недель, при этом эффективность при онихомикозе стоп, вызванном дерматомицетами, составляет от 40 до 90% [134]. Увеличение дозы препарата до 500 мг в сутки в течение 16 недель лечения, или увеличение продолжительности терапии до 12 месяцев не приводит к соответствующему увеличению показателя полного излечения [40, 41, 57, 60, 61, 64, 70, 73, 74, 81, 89, 97, 124, 132, 133, 136, 140, 146, 158, 159, 174, 177, 211, 215].

Системная терапия эффективна, для лечения больных онихомикозом, но имеет множество противопоказаний: хроническая сердечная недостаточность, хронические или острые заболевания печени; почечная недостаточность; беременность и период лактации; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция; следует соблюдать осторожность при алкоголизме, угнетении костномозгового кроветворения, опухолях, болезнях

обмена веществ, окклюзионных заболеваниях сосудов конечностей, системной красной волчанке [10, 26, 37, 38, 103, 216, 225].

При лечении системной терапии могут возникать побочные эффекты:

- со стороны желудочно-кишечного тракта: чувство переполнения и тяжести в желудке, снижение аппетита, тошнота, диспепсия, боль в животе, диарея; нарушение функций печени; печеночная недостаточность, до летального исхода;
- со стороны нервной системы: головная боль, нарушение вкуса и сна;
- со стороны органов кроветворения: нейтропения, панцитопения тромбоцитопения;
- со стороны кожных покровов: кожные реакции (крапивница), синдром Стивенса-Джонсона, псориазоподобная сыпь, обострение имеющегося псориаза, алопеция, токсический эпидермальный некролиз;
- со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия и миалгия;
- аллергические реакции: анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек).

Таким образом, остается достаточно большой процент больных, которым системные антимикотики применять нельзя и которым необходимо альтернативное и эффективное лечение.

# 1.5.2 Аппаратные методы лечения

В настоящее время большое внимание уделяется аппаратному лечению онихомикозов. К ним можно отнести: лазерные системы, фотодинамическую терапию, электрофорез, ультразвук [139, 152, 171, 178, 179, 182, 184, 185, 188, 190, 191, 192, 193, 219, 222, 226, 236]. Эти методы находятся на стадии зарождения, поэтому крайне клинических данных мало, однако, лазерной предварительные клинические исследования ПО терапии, фотодинамической терапии и ионофорезу позволяют предположить, что эти методы могут иметь достаточную эффективность. Каждый из этих методов является неинвазивным, проводится в медицинских учреждениях – амбулаторно,

не оказывая системного воздействия на организм [196, 197, 198, 200, 201, 202, 204, 207, 221, 227, 233, 234, 235].

Новым, современным методом лечения онихомикоза является лазерная терапия. В литературе стали появляться единичные статьи о лазерной терапии, но больших исследований с доказательством эффективности проведено не было [35, 36, 51, 69, 152, 178, 188, 190, 195]. На сегодняшний день существуют многие модели лазерных аппаратов имеющие различные модификации длин волн и подачи лазерных лучей. Точный механизм лазерной терапии пока не установлен [59].

Слово «лазер» – произошло от английского слова laser – аббревиатура Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, это переводится, как усиление света посредством вынужденного излучения [19, 20, 47, 54, 55, 59]. В дерматовенерологии лазеры используются более 30 лет и доказали высокую эффективность в лечении различных дерматологических заболеваний. Лазерная является медикаментозным методом, ЧТО дает проводить лечение больных онихомикозами, которые имеют сопутствующие заболевания, из-за чего им прием системных антимикотических препаратов противопоказан. Лазерная терапия больных онихомикозом используется по принципу селективного фототермолиза и основана на различиях поглощения энергии лазера и теплопроводности: между грибковой флорой и окружающими тканями [19, 20]. Световая энергия поглощается грибами, это приводит к преобразованию энергии в тепловую. Грибы-возбудители чувствительны к высоким температурам, при нагревании выше 55°C происходит гибель грибов. Нагревание тканей человека до температуры свыше 40°C приводит к сильной боли и некрозу, из-за этого подача энергии лазера осуществляется в виде импульсов, для обеспечения отвода тепла от тканей через поверхностные структуры, или на умеренном энергетическом уровне, чтобы предотвратить повреждение тканей.

Твердотельные лазеры используют твердый стержень из кристалла, к ним относится неодим-легированный алюмо-иттриевый гранатовый Nd:YAG [202, 204].

Твердотельные лазеры могут использоваться в качестве непрерывных, или импульсных лазеров c длительностью импульса В миллисекундном, фемтосекундном микросекундном, наносекундном, ИЛИ диапазонах. Максимальная энергия увеличивается импульса cуменьшением его длительности, поэтому различные форматы импульса могут приводить к повышению неспецифического прогрева ногтевой пластины при лечении онихомикозов, либо требуется более длительная обработка для достижения фунгицидного эффекта.

Q - switched лазерные системы с модуляцией добротности имеют длительность импульса в наносекундном диапазоне и самую высокую пиковую мощность импульса среди всех Nd:YAG лазеров [182]. Лазеры вызывают неспецифический нагрев ногтевой пластинки и ложа ногтя свыше 40°, глубоко, до 5 -7 мм, что позволяет воздействовать на мицелий гриба, убивая его. Вместе с тем, луч лазера, проникая в ногтевую пластину и под нее, оказывает губительное действие на возбудителей микозов, не повреждая сам ноготь и подногтевую зону.

Таким образом, применение лазерных технологий в лечении онихомикозов является актуальной темой, так как разработка безопасных, нетоксичных, эффективных методов терапии очень важна в клинической микологии и дерматовенерологии.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика пациентов

Наше исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России в период с 2012 по 2015 гг.

Всего было обследовано 80 больных обоих полов с подтвержденным диагнозом онихомикоз. В нашем исследовании принимали участие больные только с локализацией грибкового процесса на ногтях стоп. Для контроля над исследованием был разработан протокол наблюдения больных.

Методы обследования включали: клиническое обследование – сбор и изучение жалоб; сбор анамнеза данного заболевания; общий статус (наличие сопутствующих заболеваний и аллергического анамнеза); дерматологический статус с оценкой состояния ногтевых пластин стоп; определение клинического Сергеева (КИОТОС); индекса оценки тяжести ОНИХОМИКОЗОВ дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ); лабораторное обследование – микроскопическое исследование, культуральный метод и молекулярно-биологический метод ДНК – диагностики (ПЦР). В лабораторных условиях был проведен эксперимент in vitro – по воздействию лазеров на колонии грибов при посеве на среду Сабуро в чашках Петри.

В связи с поставленными задачами нами было проведено открытое контролируемое исследование. Все больные находились в возрасте от 20 до 80 лет. Больные, участвующие в исследовании, были разделены на две группы по 40 пациентов: основную и контрольную. Основная группа больных онихомикозом стоп получала новый метод лечения — лазерную терапию с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм. Контрольная группа больных получала системную противогрибковую терапию. Местная терапия была одинакова в обеих группах.

Критерии включения для основной группы больных онихомикозом стоп, участвующих в исследовании были:

- диагноз «онихомикоз стоп»;
- больные мужского или женского пола в возрасте от 20 до 80 лет, давшие информационное согласие на участие в исследовании.

# Критерии исключения для основной группы:

- нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам;
- наличие в прошлом или в момент исследования онкологических заболеваний;
- беременность;
- кормление грудью.

#### Критерии включения для контрольной группы:

- диагноз «онихомикоз стоп»;
- больные мужского или женского пола в возрасте от 20 до 80 лет, давшие информационное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии исключения для контрольной группы:

- нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам;
- наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов (цирроз печени, хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность);
- онкологические заболевания;
- беременность;
- кормление грудью;
- непереносимость итраконазола.

#### Дизайн исследования

Для решения поставленных целей спланировано и проведено исследование, которое состояло из двух частей:

- 1) клиническая часть исследования;
- 2) проведение эксперимента in vitro.

Общий дизайн клинической части исследования представлен в схеме 1.

Схема 1.

#### Дизайн исследования

1. Клиническая часть исследования:

Отбор пациентов и получение информированного согласия

Клиническое обследование: сбор и оценка жалоб, сбор анамнеза, общего и дерматологического статуса с оценкой состояния ногтевых пластин стоп,

определение КИОТОС, оценка ДИКЖ

Лабораторное обследование: Микроскопическое исследование,

культуральный метод и ПЦР – диагностика

Разделение больных, принимающих участие в исследовании, на две группы:

основную и контрольную, которые получали разное лечение

Основная группа:

лазерная терапия

с помощью Q - Switched 1064/532 нм

и Nd:YAG 1064 нм

Контрольная группа:

системный препарат

итраконазол

в виде трех курсов

пульс

терапии

Динамическое наблюдение за больными через 6, 9 и 12 месяцев от начала лечения с клинической и лабораторной оценкой

2. Проведение эксперимента in vitro в лабораторных условиях — лазерное воздействие на разные колонии грибов при посеве на среду Сабуро в чашках Петри.

Для определения клинической картины онихомикоза стоп у пациентов использовали классификацию N. Zaias, включающую формы: дистальнолатеральную подногтевую, поверхностную белую, проксимальную подногтевую, тотальную дистрофическую; и отечественную классификацию онихомикозов.

Оценка тяжести онихомикозов у больных в двух группах определялась с помощью индекса КИОТОС, разработанного А. Ю. Сергеевым в 1999 году. Клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева (КИОТОС) определялся по трем основным параметрам: по клинической форме болезни (по классификации Zaias,); по глубине поражения ногтевой пластины от проксимального валика до его свободного края, что позволяет визуально оценить давность поражения и исход заболевания; по степени гиперкератоза, который служит индикатором силы клинических проявлений и позволяет установить нарушение функции ногтевой пластины [1, 2].

На основании наличия трех клинических форм и трехступенчатой градации глубины поражения и степени гиперкератоза, была составлена шкала (Табл. 1).

Таблица 1. Шкала для оценки клинических проявлений онихомикозов

Оцениваемые	Разделение шкалы			
параметры	1	2	3	
онихомикозов				
Клиническая форма	Поверхностная	Дистальная	Проксимальная	
(f)	форма	форма	форма	
Глубина поражения				
ногтя	До 1/3	1/3 - 2/3	2/3 и больше	
(d)				
Степень гиперкератоза		Умеренный	Выраженный	
(h)	Нет/до	гиперкератоз	гиперкератоз	
	1 мм	1-2 мм	2 мм и более	

При поверхностной форме заболевания, у которой глубина поражения ногтевой пластины и гиперкератоз не учитывается, индекс всегда будет равен единице.

При дистальной форме онихомикоза, у которой учитываются все три параметра, индекс рассчитывается по следующей формуле:

$$K = d/3x (f+h)$$

где:

К – клинический индекс;

d – значение соответствующее делению в шкале по глубине поражения ногтя:

d/3 – поражение трети площади ногтя, начиная от свободного края;

h – значение соответствующее делению в шкале по степени гиперкератоза;

f — значение соответствующее делению в шкале параметра клинической формы.

При проксимальной форме, у которой глубина поражения ногтевой пластины соответствует последней трети, а гиперкератоз редко встречается — не учитывается, формула выглядит:

$$K = d/3 \times f$$

Если показатель глубины d соответствует трем — последняя треть, а формы — также трем, то индекс выглядит: 3x3/3 = 3.

Таким образом, клинический индекс, в случае поверхностной и проксимальной формах принимает значения, которые соответствуют 1 и 3. В зависимости от глубины поражения ногтевой пластины и степени гиперкератоза при дистальной форме значения индекса изменяются. Подставляя минимальные числа по шкале, получаем, что наименьшее значение индекса равно одному, при поражении крайней 1/3 ногтевой пластины без гиперкератоза, а наибольшее значение индекса равно пяти, при поражении почти всей ногтевой пластины и выраженном гиперкератозе. При дистальной форме значения индекса могут превышать значения при проксимальной форме. А. Ю. Сергеев предложил единую расчетную формулу для всех клинических форм онихомикоза:

$$\kappa = \left( \left( \frac{d}{3} \right)^{3-f} x(f + h(3-f)) \right)^{1 - \frac{(2-f)(3-f)}{2}}$$

Подставив значения шкалы по параметрам проксимальной и поверхностной форм заболевания, получаем фиксированные значения, соответствующие 3 и 1 (Табл. 2). Значениями индекса могут быть целые и дробные числа, но для удобства интерпретации нужно округлять дроби до целых чисел [135, 139].

Таблица 2. Перечень всех возможных значений клинического индекса

Глубина	KJ	Степень		
поражения	1	2	3	гиперкератоза
		1		1
1		1,3		2
		1,6		3
		2		1
2	Всегда 1	2,6	Всегда 3	2
		3,3		3
		3		1
3		4		2
		5		3

### 2.2 Дерматологический индекс качества жизни

Для изучения влияния онихомикоза стоп на качество и различные сферы жизни больного мы использовали дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), разработанный в 1994 году А.Ү. Finlay и G. К. Кhan в Великобритании и в 2001 году адаптированный в России Н. Г. Кочергиным и С. Н. Кочергиным [1, 2]. В нашем исследовании была проведена оценка ДИКЖ по собственной модификации анкеты-опросника. Больные обеих групп отвечали на вопросы анкеты до лечения, через 6, 9 и 12 месяцев от начала лечения. По результатам ДИКЖ также определялась эффективность проводимой терапии. Иллюстрация примера модифицированной анкеты-опросника ДИКЖ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Модифицированная анкета-опросник дерматологического индекса качества жизни больных онихомикозом

Вопросы анкеты ДИКЖ	Состояние больного	Отметка больного
1. Беспокоил ли Вас внешний вид	Очень сильно	
ногтей, болезненность,		
неприятный запах или другие		
неприятные ощущения в	Не беспокоит	
последнюю неделю?		
2. Насколько Вы неуверенно	Очень сильно	
чувствуете себя из-за внешнего	Сильно	
вида Ваших ногтей в последнюю	Немного	
неделю?	Комфортно	
3. Насколько сильно внешний вид	Очень сильно	
Ваших ногтей мешал Вам при	Сильно	
посещении общественных мест,	Немного	
на работе, на учебе, в доме, на	Не мешал	
отдыхе?		
4. Насколько сильно внешний вид	Очень сильно	
Ваших ногтей влиял на выбор	Сильно	
Вами обуви в последнюю	Немного	
неделю?	Не влиял	
	Затрудняюсь ответить	
5. Насколько сильно внешний вид	Очень сильно	
Ваших ногтей помешал Вашему	Сильно	
общению с окружающими	Немного	
людьми, активному отдыху в	Совсем не мешал	
компании вместе с друзьями в последнюю неделю?	Затрудняюсь ответить	
6. Насколько сильно внешний вид	Очень сильно	
Ваших ногтей помешал Вам в	Сильно	
занятии физкультурой, посещение	Немного	
тренажерного зала, бассейна,	Совсем не помешал	
спортивных и фитнес клубов?	Затрудняюсь ответить	
7. Помешал ли Вам внешний вид	Да	
Ваших ногтей в учебе или работе	Нет	
в последнюю неделю? В случае	Затрудняюсь ответить	
если Ваш ответ нет, то насколько	Сильно	
сильно внешний вид ногтей	Немного	
мешал Вам в учебе или работе?	Не мешал	

Вопросы анкеты ДИКЖ	Состояние больного	Отметка больного
8. Насколько часто внешний вид	Очень часто	COSIBILOTO
Ваших ногтей мешал общению с	Часто	
близкими, родственниками,	Редко	
семьей, друзьями и партнером?	Совсем не мешал	
	Затрудняюсь ответить	
9. Насколько сильно внешний вид	Очень сильно	
Ваших ногтей затруднял Вам	Сильно	
интимные отношения, выбор	Немного	
полового партнера?	Совсем не затруднял	
	Затрудняюсь ответить	
10. Насколько сильно лечение	Очень сильно	
Ваших ногтей изменило	Сильно	
распорядок Вашей жизни (Вы	Немного	
потратили много времени,	Не изменило	
денежных средств, уделяли	Затрудняюсь ответить	
меньше внимания учебе, работе,		
семье, отдыху)?		

Окончание Таблицы 3.

Для каждого из ответов на вопрос предусмотрены следующие баллы:

- Очень сильно и/или очень часто 3 балла;
- Сильно и/или часто 2 балла;
- Несильно и/или немного 1 балл:
- Совсем нет u/или не мешало u/или не затрудняло -0 баллов;
- Нет ответа 0 баллов;
- Вопрос пропущен 0 баллов;
- Вопрос 7 (первая часть) 3 балла.

ДИКЖ рассчитывается путем суммы баллов по каждому вопросу, и результаты могут колебаться в интервале 0 — 30 баллов: самое большое значение индекса равно 30. Чем показатель ближе к этой отметке — тем негативнее заболевание оказывает влияние на качество жизни пациента.

Также индекс может быть выражен в процентном соотношении к максимально возможному баллу, равному 30. Трактовка результатов анкетыопросника представлена в **табл. 4**.

Детальный анализ индекса ДИКЖ может проводиться по шести разделам:

- Симптомы и ощущения (вопросы 1, 2) максимум 6 баллов;
- Повседневная деятельность (вопросы 3, 4) максимум 6 баллов;
- Отдых (вопросы 5, 6) максимум 6 баллов;
- Работа и учеба (вопрос 7) максимум 3 балла;
- Межличностные отношения (вопросы 8, 9) максимум 6 баллов;
- Лечение (вопрос 10) максимум 3 балла.

Таблица 4. Трактовка значений индекса ДИКЖ

Значение индекса	Трактовка
от 0 до 1	заболевание не оказывает влияние на
	жизнь пациента
от 2 до 5	заболевание оказывает незначительное
	влияние на жизнь пациента
от 6 до 10	заболевание оказывает умеренное
	влияние на жизнь пациента
от 11 до 20	заболевание оказывает очень сильное
	влияние на жизнь пациента
от 21 до 30	заболевание оказывает чрезвычайно
	сильное влияние на жизнь пациента

Несмотря на то, что количество правильно заполненных анкет, как правило, достаточно большое, иногда пациенты делают ошибки, поэтому так важна интерпретация неверно заполненных анкет:

- 1. Если один из вопросов пропущен, то есть, не отмечена даже клеточка «без ответа», он оценивается в ноль баллов, а все остальные баллы суммируются и подсчитываются как обычно, исходя из максимума 30 баллов.
- 2. Если пропущено два или более вопросов, анкета не засчитывается.

- 3. За ответ «да» на вопрос № 7 (первая часть) начисляется три балла; за ответ «нет» или «без ответа» с последующим утверждением «сильно» или «немного» засчитываются два или один балл соответственно.
- 4. Если на один вопрос дано два разных ответа, учитывается утверждение с большим числом баллов.
- 5. Если отметка находится между двумя клеточками, учитывается утверждение, расположенное ниже.
- 6. Индекс можно анализировать, подсчитывая баллы по шести разделам.

Если ответ на один из вопросов раздела отсутствует, не учитывается вся шкала.

Снижение значения ДИКЖ в процессе терапии показывает повышение качества жизни пациента и эффективность проводимого лечения. Если принять исходные показатели ДИКЖ за 100%, то в конечном результате значение индекса можно рассчитать улучшение качества жизни каждого пациента в процентном отношении.

### 2.3 Микроскопическое и культуральное исследование

Для установления диагноза онихомикоза стоп и оценки эффективности лечения проводили микроскопическое и культуральное исследование. Перед взятием материала на микроскопическое и культуральное исследование пациенты проходили подготовку для достоверности результатов анализа. Пациенты ограничивали контакт ногтей с водой, мылом, кремами и любыми лекарственными средствами. Для полного исключения контакта с водой было рекомендовано закрыть ногтевые пластины марлевой салфеткой под лейкопластырь на 48 часов.

Поверхность ногтя перед взятием анализа обрабатывалась раствором медицинского спирта 70%. Материал забирался скальпелем или кусачками. При поверхностной форме онихомикоза выполняли соскобы скальпелем с поверхности ногтевой пластины в пораженной области. Соскоб выполнялся до

слоев непораженных грибами. При дистально-латеральной подногтевой форме онихомикоза материал брали скальпелем и кусачками, который включал срез ногтевой пластины и соскоб с ногтевого ложа из-под пластины. При проксимальной подногтевой форме онихомикоза взятие патологического материала представляло наибольшие трудности. При этой форме проводили забор патологического материала с помощью стоматологической кюретки и скальпеля, брались чешуйки, соскоб, срез ногтя или гной из-под заднего ногтевого валика. Собранный материал помещался в сухие закрытые пробирки, где указывалась дата сбора материала, фамилия, инициалы и возраст пациента, откуда был взят материал.

От больного взятый патологический материал в пробирках направлялся в лабораторию на микроскопическое и культуральное исследование, целью которой являлось выявление возбудителя и определение его вида и рода. На начальной стадии проводилось микроскопическое исследование доставленного патологического материала. Взятый материал помещался на предметное стекло в 20% KOH, далее закрывали стеклом, после экспозиции проводили Одновременно микроскопическое исследование. производился посев патологического материала на питательную среду Сабуро с добавлением хлориндремикса. Проводилась инкубация грибов в термостате, температура составляла 27°C. При культивировании рост колоний грибов-дерматофитов определялся на 7 – 14 сутки, плесневые и дрожжеподобные грибы *Candida* на 2 – 4 сутки. При появлении колоний грибов производился их подсчет и определение размера. Культуры грибов просматривались микроскопом ПОД В дистиллированной воде и смеси с глицерином. Виды грибов определялись по росту и виду колоний и по морфологическим признакам при микроскопическом исследовании.

При выявлении грибов рода *Candida* для уточнения производился пересев материала на хромогенную питательную среду Candiselect.

#### 2.4 Молекулярно-биологический метод ДНК диагностики (ПЦР)

Для объективности и выявления дерматофитной инфекции, а также определения эффективности лечения мы проводили молекулярно-биологический метод диагностики в виде полимеразной цепной реакции (ПЦР), основой которой был метод, использующий последовательность ДНК – топоизомеразы II, специфичной для некоторых видов грибов дерматофитов.

Из клинических образцов выделение ДНК для ПЦР-анализа проводилось с помощью набора «Реамикс» с предварительной инкубацией в лизирующем растворе в течение двух часов при температуре 37°С. Амплификация с праймерами проводилась с помощью диагностического набора «ТрифАм» НПФ «Гентех» (Москва), предназначенного для определения наличия ДНК *Т. rubrum и Т. mentagrophytes* var. *interdigitale* в соскобах ногтевых пластин человека.

В наборе «ТрифАм» применяется мультипраймерная ПЦР с двумя парами олигонуклеотидных праймеров, где одна пара праймеров специфична для фрагмента генома гриба *Т. rubrum* объемом 925 пар нуклеотидов, а другая пара – характерна для фрагмента генома гриба *Т. mentagrophytes* var. *interdigitale*, где 392 пары нуклеотидов. Процесс амплификации состоит в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплиментарными последовательностями и достройкой полинуклеотидных цепей с праймеров ДНК - полимеразы.

Методом электрофореза в агарозном геле проводится детекция продуктов ПЦР. ДНК окрашенная в этидиуме бромиде в геле смотрят с ультрафиолетовым излучением. В представленных образцах по наличию специфических фрагментов амплификации размером 925 пар нуклеотидов и 392 пары нуклеотидов делают заключение о результатах ПЦР анализа. Регистрируют результаты визуально с помощью фото или гель – документирующих систем. Чувствительность ПЦР – диагностики не больше 1000 копий/мл генома гриба *Т. rubrum* и не больше 1000 копий/мл гриба *Т. mentagrophytes* var. *interdigitale*.

# 2.5 Проведение эксперимента in vitro – по лазерному воздействию на колонии грибов при посеве на среду Сабуро

В лабораторных условиях был проведен эксперемент in vitro, где на чашки Петри с колониями грибов воздействовали лазерными лучами Q - Switched 1064 1064/532 нм И Nd:YAG HM. которые генерируются на мультитехнологической платформе Harmony XL компании Alma Lasers (Израиль, США). При эксперименте сначала подключался модуль Q - Switched 1064/532 нм, который имеет плотность энергии равной 900 мДж/см<sup>2</sup>, диаметр рабочего пятна равен 3 мм и длительность импульса 20 наносекунд, с частотой 2 Гц. Далее подключался модуль с Nd:YAG 1064 нм, который имеет плотность энергии равной 200 мДж/см<sup>2</sup>, диаметр рабочего пятна равен 1 мм, длительность импульса не более 10 миллисекунд, с частотой 20 Гц. Колонии грибов обрабатывались в виде спирали двумя видами лазеров по 5 проходов, с перерывами в 30 – 60 секунд. однократно. Затем за колониями грибов велось динамическое наблюдение на 3-и и 7-е сутки. В эксперименте облучали 20 чашек Петри, с разными колониями грибов, которые были выращены в лабораторных условиях из взятого материала от больных онихомикозом.

# 2.6 Методы терапии больных с онихомикозом стоп основной и контрольной групп

В основную группу больных входило 40 пациентов (17 мужчин, 23 женщины), которые получали лазерную терапию на мультитехнологической платформе аппарата Harmony XL компании Alma Lasers (Израиль, США) (Фото. 1) с помощью лазерных насадок или модулей Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм. Перед процедурой сухие, чистые (без лака) ногтевые пластины обрабатывались салфетками, пропитанные 70% медицинским спиртом, одевались специальные защитные очки на пациента и врача. Сначала при процедуре подключался модуль Q - Switched 1064/532 нм плотность энергии, которой равна 900 мДж/см², диаметр рабочего пятна равен 3 мм, длительность импульса 20 наносекунд, с частотой 2 Гц. Затем подключался модуль с Nd:YAG

1064 нм плотность энергии, которой равна 200 мДж/см², диаметр рабочего пятна равен 1 мм, длительность импульса не более 10 миллисекунд, с частотой 20 Гц. Пораженная грибом ногтевая пластина обрабатывалась по спирали двумя лазерами, захватывая всю площадь ногтевой пластины, 2-5 проходами, с перерывами от 30 до 60 секунд. Так как рост ногтевых пластин стоп у взрослого человека составляет 1-2 мм в месяц, нами был разработан метод лазерной терапии онихомикозов стоп — 1 процедура каждые 2 недели, в течение 6 месяцев. Всем больным проводилась лазерная терапия по нашей методике. Одна процедура занимала от 20 до 30 минут.

Местно пациенты на пораженные ногти наносили лак циклопирокс 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение шести месяцев. Для профилактики микоза стоп на кожу наносился крем эконазола нитрат 1% (Экодакс) 1 раз в день в течение 2 недель.



Фотография 1. Мультитехнологическая платформа системы Harmony XL Alma Lasers

**В контрольную группу больных** входило 40 пациентов (21 мужчин, 19 женщин). Все больные этой группы получали пероральный итраконазол

(Орунгал) по методу пульс-терапии по 400 мг в сутки, то есть 200 мг 2 раза в день (утром и вечером) в течение недели, перерыв в лечении 21 день – курс лечения 3 месяца.

Местно применяли лак циклопирокс 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение шести месяцев на пораженные ногтевые пластины стоп.

Кожа стоп обрабатывалась кремом эконазола нитрат 1% (Экодакс) 1 раз в день в течение 2 недель для профилактики микоза стоп.

Перед лечением в обеих группах была выполнена однократная аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью Podolog nova Hellmut Ruck Gmb H (Германия) для удаления пораженных участков ногтевых пластин.

Всем больным была рекомендована обязательная обработка обуви, нательного и постельного белья, дезинфекция ванны.

Оценка эффективности лечения проводилась в процессе нашего исследования по клинической картине и заключалась в виде уменьшения области поражения грибком ногтя, независимо от клинических форм онихомикозов.

## Оценку эффективности проводили по следующим критериям:

- клиническое излечение отрастание здоровой ногтевой пластины розового цвета по всей площади;
- значительное улучшение отрастание от ростковой зоны здоровой ногтевой пластины на 40-60% от площади всего ногтя;
- улучшение отрастание здоровой ногтевой пластины стоп от корневой зоны на 20-30% от площади всего ногтя и сохранение измененного цвета или подногтевого гиперкератоза или полос и пятен и т.д.
- без эффекта клиническая картина в процессе лечения не изменялась.

### 2.7 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования проводился на портативном компьютере Asus Intel Core (TM) i3-2367M CPU 1.40 GHz в среде Windows 7, с использованием программы Microsoft Office 2010 и программы SPSS.

В работе применялись стандартные методы описательной и вариационной статистики, используя простой и множественный линейный регрессионный анализ. Значения рассчитывались И представлялись В виде  $M\pm m$ , (М - среднее значение, Р - относительные величины, которые выражены в процентах - %, r - коэффициент корреляции, m - ошибка репрезентативности или среднее квадратичное отклонение). Достоверность различий между значениями рассчитывалась с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Фридмана для параметрических и непараметрических величин. Сравнение групп осуществляли с помощью результатов теста Манна-Уитни. Различия между значениями считались статистически значимыми при р<0.05.

По полученным результатам исследования производилось построение графиков и диаграмм.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Все пациенты в исследовании находились в возрасте от 20 до 80 лет, среди них было 42 женщины (52,5%) и 38 мужчин (47,5%) (**Рис. 1**). В основной группе участвовали 17 мужчин и 23 женщины, а в контрольной группе – 21 мужчин и 19 женщин.

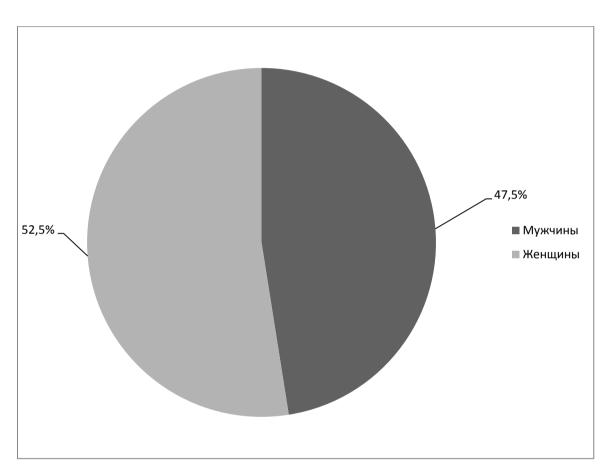


Рисунок 1. Распределение больных онихомикозом стоп по полу

При распределении больных в зависимости от возраста и пола установлено, что наибольшее число женщин было в возрасте от 61 до 70 лет, в то время как мужчин было больше в возрасте от 51 до 60 лет (**Табл. 5**).

Таблица 5. Распределение больных онихомикозом стоп в зависимости от возраста и пола

D.	Число больных		Число больных		Всего	
Возраст	жен	щин	МУЖ	чин	(n=	=80)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20 - 30	10	12,5	3	3,75	13	16,25
31 - 40	4	5	10	12,5	14	17,5
41 - 50	6	7,5	5	6,25	11	13,75
51 - 60	6	7,5	10	12,5	16	20
61 -70	11	13,75	9	11,25	20	25
71 - 80	5	6,25	1	1,25	6	7,5
Итого	42	52,5	38	47,5	80	100

Исследуемые группы были сопоставлены по возрасту. Возраст пациентов в основной группе составил от 36 до 79 лет, средний возраст —  $60,4\pm1,6$  лет; в контрольной группе были пациенты возрастной категории от 20 до 77 лет, средний возраст которых составил  $38,6\pm2,3$  лет. Анализ при помощи t-критерия Стьюдента (совокупности имели нормальное распределение) показал, что различия сравниваемых групп по возрасту являются статистически значимыми (р<0,001) (**Рис. 2**).

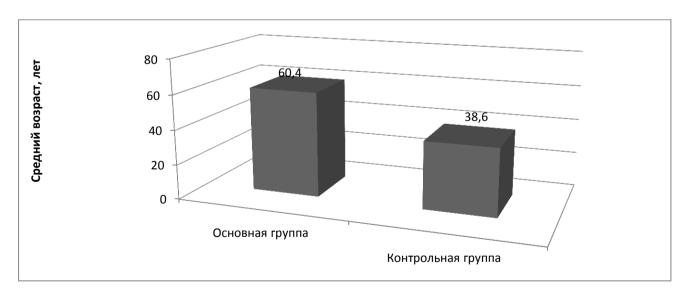


Рисунок 2. Средние значения возраста пациентов в исследуемых группах

Анализ результатов по возрасту в процентном отношении показал, что в основной группе большинство больных было в возрасте 61-70 лет -20%, а в контрольной группе больных в возрасте 20-30 лет -16,25% (**Табл. 6**).

Таблица 6. Распределение больных онихомикозом стоп по возрасту основной и контрольной групп.

	Основная		Контрольная			
Возраст	гр	уппа	гру	уппа	Во	сего
	(n:	=40)	(n=	(n=40)		=80)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20 - 30	0	0	13	16,25	13	16,25
31 - 40	2	2,5	12	15	14	17,5
41 - 50	5	6,25	6	7,5	11	13,75
51 - 60	12	15	4	5	16	20
61 - 70	16	20	4	5	20	25
71 - 80	5	6,25	1	1,25	6	7,5
Итого	40	50	40	50	80	100

При распределении всех больных по возрастным категориям исследование показало, что большее количество участников было в категории 61-70 лет (25%), а самое меньшее количество было в категории 71-80 лет (7,5%) (**Puc. 3**).

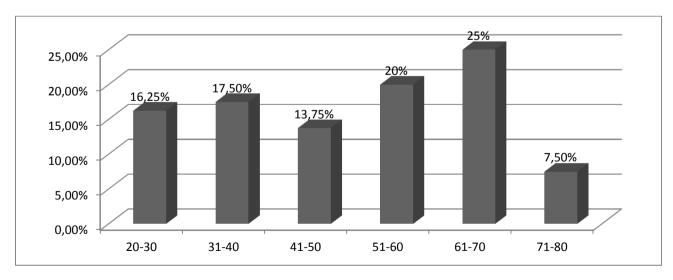


Рисунок 3. Распределение больных по возрасту

При сборе жалоб и анамнеза пациенты жаловались в основном на изменение цвета, толщины, ломкость ногтевых пластин и неприятный запах.

Длительность заболевания больных онихомикозом стоп в исследовании варьировала от 1 года до 10 лет и выше (**Табл. 7**).

Таблица 7. Распределение больных онихомикозом стоп по длительности заболевания основной и контрольной групп

	Основная		Контрольная				
Длительность	гру	уппа	гру	/ппа	Вс	его	
заболевания	(n:	=40)	(n=	(n=40)		(n=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
До 1 года	2	2,5	8	10	10	12,5	
1 - 3 лет	14	17,5	12	15	26	32,5	
3 - 5 лет	12	15	9	11,25	21	26,25	
5 - 10 лет	9	11,25	8	10	17	21,25	
свыше 10 лет	3	3,75	3	3,75	6	7,5	
Итого	40	50	40	50	80	100	

Из расчетов видно, что большинство пациентов имело длительность анамнеза от 1 до 3 лет: в основной группе — у 14 больных (17,5%); в контрольной группе — у 12 больных (15%); от 3 до 5 лет: в основной группе — у 12 больных (15%); в контрольной группе — у 9 больных (11,25%) (**Рис. 4**).

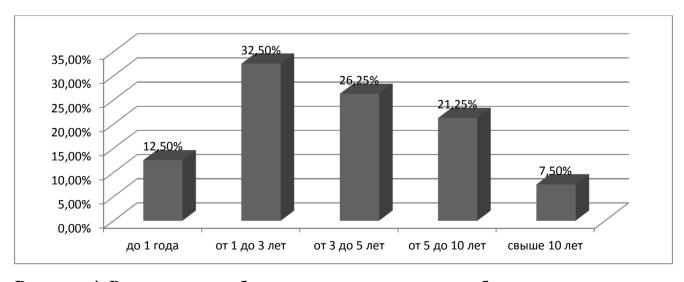


Рисунок 4. Распределение больных по длительности заболевания

Из анамнеза было выявлено, что заражение микотической инфекцией, возможно, произошло во время посещения общественных мест, таких как бассейны, бани, тренажерные залы, пляжи, посещение маникюрных и педикюрных салонов; использование чужой обуви; внутри семьи от членов семьи; в больнице – через постельные принадлежности (**Табл. 8**).

Таблица 8. Возможные пути заражения онихомикозом стоп у больных, участвующих в исследовании

	Основная Контрольная		ольная				
Возможные пути	группа		гру	группа		Всего	
заражения	(n=	40)	(n:	=40)	(n=	=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Посещение	7	8,75	12	15	19	23,75	
общественных							
мест (бани, сауны,							
бассейны и др.)							
Посещение	8	10	15	18,75	23	28,75	
маникюрных и							
педикюрных							
салонов							
Использование	8	10	5	6,25	13	16,25	
чужой обуви							
Внутри семьи	12	15	3	3,75	15	18,75	
В больнице	2	2,5	1	1,25	3	3,75	
Не выявлены	3	3,75	4	5	7	8,75	
Итого	40	50	40	50	80	100	

Исследование показало, что наиболее частой возможной причиной заражения онихомикозом, являлось посещение маникюрных и педикюрных салонов – 23 больных (28,75%), при этом в основной группе было – 8 больных (10%), а в контрольной группе – 15 больных (18,75%) (**Puc. 5**).

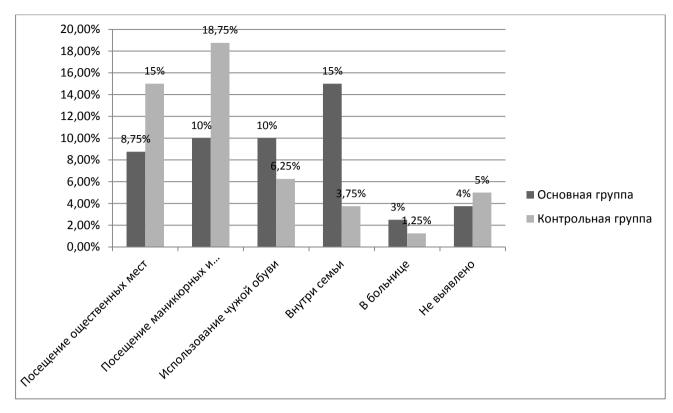


Рисунок 5. Возможные пути заражения онихомикозом стоп у больных основной и контрольной групп

При сборе анамнеза нами установлено, что развитию онихомикоза стоп способствовали травмы ногтей, сопутствующие заболевания, длительный прием лекарственных средств (антибиотики, кортикостероидные системные препараты, цитостатики), профессия (спортсмены, военные, работники ферм и парников, медицинский персонал).

Заболевание у пациентов начиналось, как правило, с изменения цвета, с постепенным изменением ногтевой пластины и появления неприятного запаха.

По клинической картине онихомикоз стоп у пациентов имел четыре клинические формы (по классификации N. Zaias): дистально-латеральную подногтевую, поверхностную белую, проксимальную подногтевую, тотальную дистрофическую (Табл. 9). Распределение больных по формам онихомикоза — нам необходимо было для расчета КИОТОС и определения эффективности лечения при различных формах онихомикоза.

Таблица 9. Распределение больных основной и контрольной групп с учетом различных форм онихомикоза

	Основная		Контрольная				
Формы	гру	/ппа	гру	<sub>ппа</sub>	В	Всего	
ОНИХОМИКОЗОВ	(n=	=40)	(n=	=40)	(n	=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Дистально -	17	21,25	21	26,25	38	47,5	
латеральная							
Белая	4	5	11	13,75	15	18,75	
поверхностная							
Проксимально -	7	8,75	4	5	11	13,75	
подногтевая							
Тотально -	12	15	4	5	16	20	
дистрофическая							
Всего	40	50	40	50	80	100	

У 38 больных (47,5%) была диагностирована дистально-латеральная форма онихомикоза — в основной группе у 17 больных (21,25%), а в контрольной группе у 21 больного (26,25%).

Белая поверхностная форма диагностирована у 15 больных (18,75%) – в основной группе – у 4 больных (5%), а в контрольной группе – у 11 больных (13,75%).

Проксимально-подногтевая форма была у 11 больных (13,75%): в основной группе — у 7 больных (8,75%), а в контрольной группе — у 4 больных (5%).

Тотально-дистрофическая форма выявлена у 16 больных (20%) – в основной группе у 12 больных (15%), в контрольной группе у 4 больных (5%) (**Рис. 6**).

В работе мы также определяли тип онихомикоза по отечественной классификации, которая различает три типа онихомикозов: нормотрофический, гипертрофический и атрофический (**Табл. 10**). Данное распределение по типам онихомикозов позволило нам оценить глубину поражения ногтевой пластины и степень гиперкератоза.

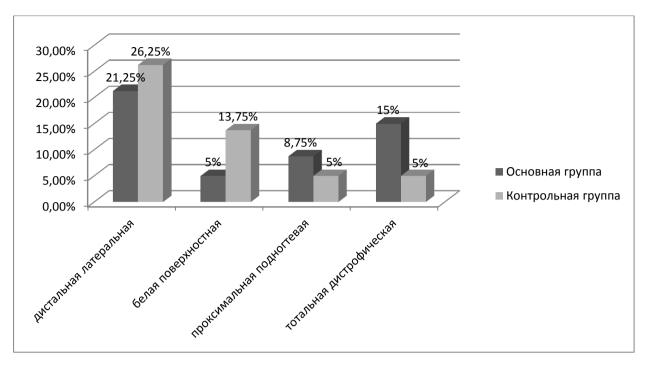


Рисунок 6. Распределение больных по формам онихомикозов по классификации N. Zaias

Таблица 10. Распределение больных основной и контрольной групп по типам онихомикоза

	Основная		Контрольная			
Типы	гру	⁄ппа	группа		Всего	
ОНИХОМИКОЗОВ	(n=40)		(n=40)		(n=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормотрофический	25	31,25	32	40	57	71,25
Гипертрофический	8	10	5	6,25	13	16,25
Атрофический	7	8,75	3	3,75	10	12,5
Итого	40	50	40	50	80	100

У 57 больных (71,25%) онихомикозом стоп участвующих в исследовании, был диагностирован нормотрофический тип онихомикозов: в основной группе — у 25 больных (31,25%), а в контрольной группе — у 32 больных (40%). Нормотрофический тип характеризовался изменением окраски ногтевой пластины от белого до охряно-желтого цвета с наличием пятен и полос в латеральных отделах ногтя. У некоторых из больных ногти сохраняли блеск и неизмененную толщину.

Гипертрофический тип диагностирован — у 13 больных (16,25%): в основной группе — у 8 больных (10%), а в контрольной — у 5 больных (6,25%). При гипертрофическом типе у больных отмечался выраженный подногтевой гиперкератоз, ногти были тусклыми, утолщенными и деформированными, до появления онихогрифоза. Ногти крошились, особенно с боковых участков, больные часто испытывали боль при движении и ходьбе.

У 10 больных (12,5%) диагностирован атрофический тип онихомикозов: в основной группе — у 7 больных (8,75%), а в контрольной группе — у 3 больных (3,75%). При атрофическом типе заболевания ногти были истончены, наблюдался тусклый, буровато-серый цвет дистальной части ногтя, а также наблюдалось отхождение ногтевой пластины от ногтевого ложа с обнажением пустот (**Puc. 7**).

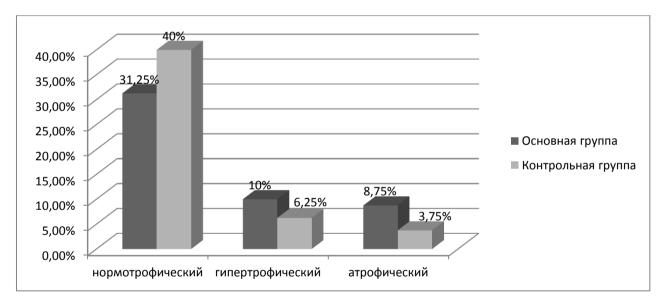


Рисунок 7. Распределение больных по типам онихомикоза

Оценка тяжести онихомикозов у больных в двух группах определялась с помощью клинического индекса оценки тяжести онихомикозов Сергеева (КИОТОС). Индекс определялся по трем основным параметрам: клинической форме заболевания — по классификации Zaias; глубины поражения ногтевой пластины от ее свободного края до проксимального валика; степени гиперкератоза.

Таблица 11. Распределение больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп в соответствие с КИОТОС

	Основная		Контрольная				
Значение	гру	ппа	груг	ппа	Вс	Всего	
КИОТОС	n=	40	n=	40	n=	-80	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-3	0	0	0	0	0	0	
3-6	3	3,75	7	8,75	10	12,5	
6-9	13	16,25	17	21,25	30	37,5	
9-12	14	17,5	10	12,5	24	30	
12-16	8	10	5	6,25	13	16,25	
16-20	2	2,5	1	1,25	3	3,75	
20-30	0	0	0	0	0	0	
Итого	40	50	40	50	80	100	

Данные значения по расчету индекса КИОТОС показали, что у 10 больных (12,5%) индекс был в диапазоне 3-6; у 30 больных (37,5%) – 6-9; у 24 больных (30%) – 9-12; у 13 больных (16,25%) – 12-16; у 3 больных (3,75%) в диапазоне 16-20 (**Табл. 11**).

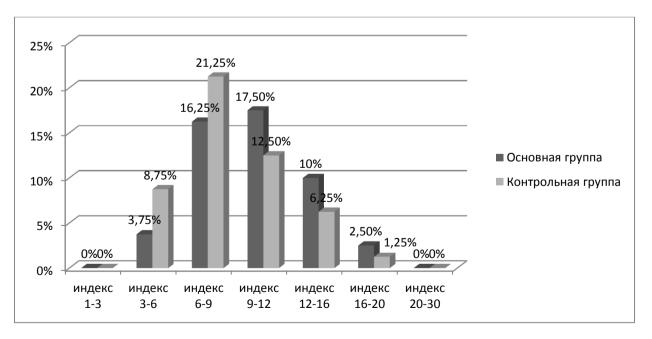


Рисунок 8. Распределение больных онихомикозом стоп в соответствие с КИОТОС

При анализе тяжести заболевания выявлено преобладание больных со значением КИОТОС 6-9 и 9-12, что составило 30 больных -37,5% и 24 больных -30% соответственно. В основной группе (n=40) выявлено большее количество больных со значением КИОТОС в диапазоне 9-12, что составило 17,5%, а в контрольной группе (n=40) -6-9, что составило 21,25% (**Рис. 8**).

Из данных анамнеза стало известно, что из 80 больных онихомикозом стоп у 19 пациентов (23,75%), включенных в исследование, сопутствующих заболеваний не было; у 61 пациента (76,25%) отмечались различные сопутствующие заболевания (**Рис. 9**).

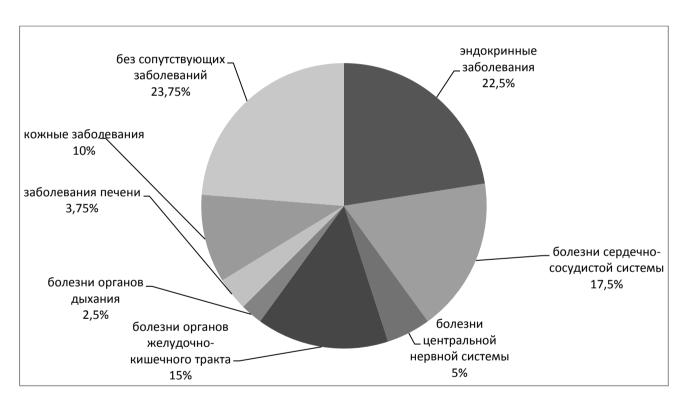


Рисунок 9. Сопутствующие заболевания у больных онихомикозом

В основной группе (n=40) исследуемых больных без сопутствующих заболеваний было 4 пациента (5%), а в контрольной группе (n=40) – 15 пациентов (18,75%). В основной группе с сопутствующими заболеваниями было 36 пациентов (45%), из них с заболеваниями эндокринной системы – 10 пациентов (12,5%), сердечно-сосудистой системы – 6 пациентов (7,5%),

желудочно-кишечного тракта — 8 пациентов (10%), кожи — 6 пациентов (7,5%), печени — 3 пациента (3,75%), органов дыхания — 1 пациент (1,25%); нервной системы — 2 пациента (2,5%). В контрольной группе с сопутствующими заболеваниями было 25 пациентов (31,25%), из них с заболеваниями эндокринной системы — 8 пациентов (10%), сердечно-сосудистой системы — 8 пациентов (10%), желудочно-кишечного тракта — 4 пациента (5%), кожи — 2 пациента (2,5%), органов дыхания — 1 пациент (1,25%); нервной системы — 2 пациента (2,5%).

# 3.2 Клиническая эффективность терапии онихомикозов стоп в основной и контрольной группе

В результате проведенного лечения через 6 месяцев от начала терапии наблюдался положительный эффект от проведенной терапии у всех больных онихомикозом стоп: в основной группе (n=40) клиническое излечение – у 15 больных (37,5%), значительное улучшение – у 18 больных (45%), улучшение – у 7 больных (17,5%) (**Табл. 12**).

Больным во время процедуры анестезия не проводилась. Все пациенты в основной группе переносили лечение хорошо, лишь у 10 пациентов (25%) во время процедур было ощущение небольшого покалывания и локального жжения, не требовавшие прекращения лечения. Других побочных эффектов выявлено не было. Переносимость лазерной терапии самими пациентами оценивалась как хорошая и очень хорошая.

В контрольной группе через 6 месяцев от начала лечения: клиническое излечение было достигнуто — у 14 больных (35%), значительное улучшение — у 16 больных (40%), улучшение — у 10 больных (25%). В этой группе у 3 больных наблюдались побочные явления в виде симптомов интоксикации и расстройства желудочно-кишечного тракта (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в эпигастральной и правой подреберной областях).

Отсутствие эффекта от лечения в обеих группах больных не наблюдалось.

Таблица 12. Сравнение результатов клинической оценки пациентов онихомикозом стоп основной и контрольной групп после лечения

Результаты	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=40)		
	абс.	%	абс.	%	
Клиническое излечение	15	37,5	14	35	
Значительное	18	45	16	40	
улучшение					
Улучшение	7	17,5	10	25	
Без эффекта	0	0	0	0	
Всего	40	100	40	100	

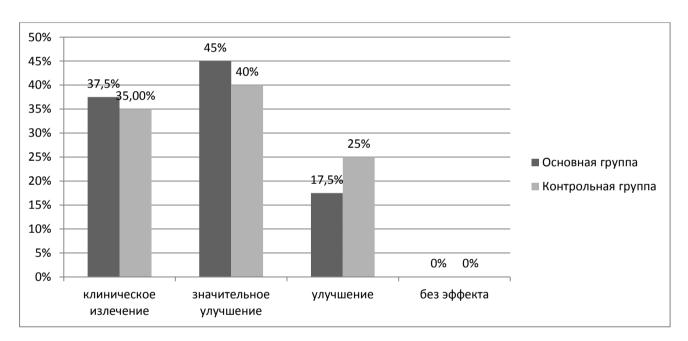


Рисунок 10. Клиническая эффективность терапии онихомикозов стогосновной и контрольной групп

Таким образом, проведенное лечение как в основной группе, получавшей лазерную терапию, так и в контрольной группе, получавшей системную противогрибковую терапию, при оценке клинических проявлений через 6 месяцев от начала терапии было эффективно, КИОТОС значительно снижался в обеих группах. Результаты в обеих группах были сопоставимы – клиническое излечение составило 37,5% и 35% соответственно (Рис. 10).

## 3.3 Отдаленные результаты оценки клинической эффективности терапии онихомикозов стоп основной и контрольной групп

Учитывая, что ногтевые пластинки отрастают постепенно, все больные, участвующие в нашем исследовании, находились под наблюдением в течение 1 года от начала лечения. Оценка клинической эффективности терапии онихомикозов стоп основной и контрольной групп проводилась сразу после лечения (6 месяцев он начала терапии), через 9 и 12 месяцев от начала терапии.

При сравнении результатов лечения в основной группе (n=40) при динамическом наблюдении отмечалось улучшение результатов терапии. Так, сразу после лечения (через 6 месяцев от начала лечения) клиническое излечение отмечалось у 15 пациентов (37,5%), через 9 месяцев — у 18 пациентов (45%), через 12 месяцев — у 35 пациентов (87,5%); значительное улучшение — через 6 месяцев было у 18 пациентов (45%), через 9 месяцев — у 17 пациентов (42,5%), через 12 месяцев — у 4 пациентов (10%); улучшение — через 6 месяцев было у 7 пациентов (17,5%), через 9 месяцев — у 5 пациентов (12,5%), через 12 месяцев — у 1 пациентов (2,5%) (Табл. 13).

Таблица 13. Результаты клинической оценки пациентов онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

	Основная группа							
Результаты	Через 6 месяцев		Через 9	месяцев	Через 12 месяцев			
лечения	(n=40)		(n=40)		(n=40)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Клиническое	15	37,5	18	45	35	87,5		
излечение								
Значительное	18	45	17	42,5	4	10		
улучшение								
Улучшение	7	17,5	5	12,5	1	2,5		
Без эффекта	0	0	0	0	0	0		
Всего	40	100	40	100	40	100		

Таким образом, в основной группе (n=40) эффект от проведения лазерной терапии наблюдался у всех пациентов, при этом клиническое излечение было

достигнуто через 12 месяцев от начала лечения у 35 пациентов (87,5%) (**Рис. 11**). Вместе с тем, у 5 пациентов полного излечения к 12 месяцам наблюдения мы не отметили; у 4 (10%) из них отмечалось значительное улучшение и у 1 (2,5%) — улучшение, эти пациенты были пожилыми людьми и имели гипертрофическую форму поражения ногтевых пластин.

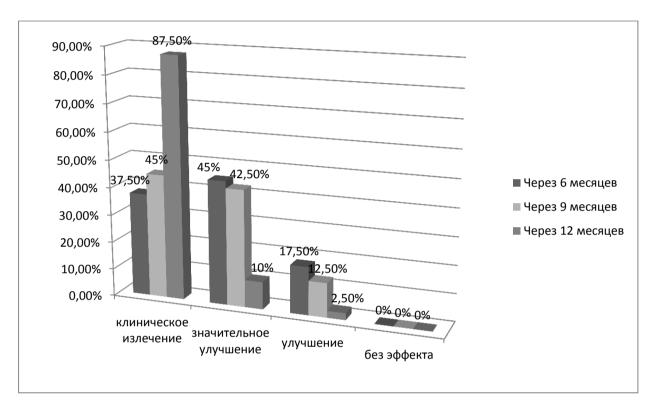


Рисунок 11. Результаты клинической оценки лечения пациентов с онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

Результаты контрольной группы (n=40) при динамическом наблюдении больных показали: клиническое излечение по окончании всей терапии (системной и местной) – через 6 месяцев от начала лечения было у 14 пациентов (35%), через 9 месяцев – у 16 пациентов (40%), через 12 месяцев – у 32 пациентов (80%); значительное улучшение через 6 месяцев было у 16 пациентов (40%), через 9 месяцев – у 15 пациентов (37,5%), через 12 месяцев – у 3 пациентов (7,5%); улучшение через 6 месяцев было у 10 пациентов (25%), через 9 месяцев – у 9 пациентов (22,5%), через 12 месяцев – у 5 пациентов (12,5%) (Табл. 14).

Таблица 14. Результаты клинической оценки пациентов онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

	Контрольная группа							
Результаты	Через 6 месяцев		Через 9	месяцев	Через 12 месяцев			
лечения	(n=-	40)	(n=40)		(n=40)			
	абс.	%	абс. %		абс.	%		
Клиническое	14	35	16	40	32	80		
излечение								
Значительное	16	40	15	37,5	3	7,5		
улучшение								
Улучшение	10	25	9	22,5	5	12,5		
Без эффекта	0	0	0	0	0	0		
Всего	40	100	40	100	40	100		

Таким образом, в контрольной группе (n=40) больных, клинический эффект терапии наблюдался также у всех пациентов. При динамическом наблюдении за пациентами контрольной группы видно, что системная терапия является эффективной; клиническое излечение через 12 месяцев от начала лечения наблюдалось у 32 пациентов (80%) (**Puc. 12**).

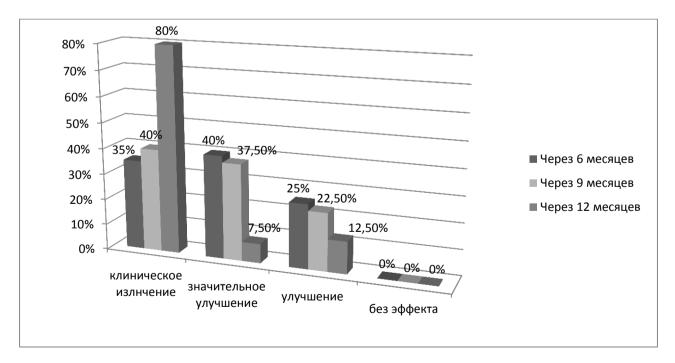


Рисунок 12. Результаты клинической оценки пациентов с онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

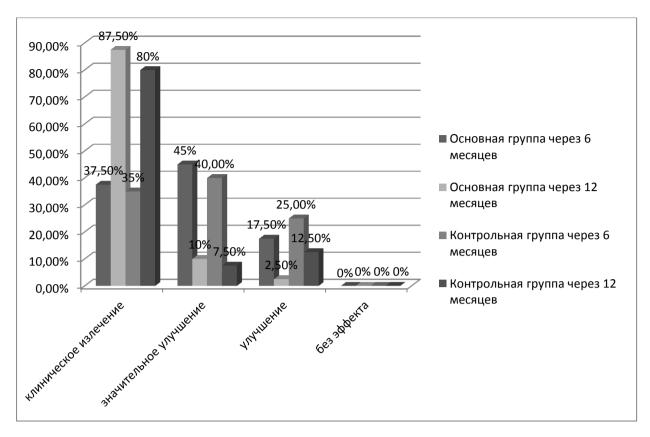


Рисунок 13. Сравнение результатов клинической оценки пациентов онихомикозом стоп основной и контрольной группы через 6 и 12 месяцев наблюдения

При сравнении всех результатов клинической оценки эффективности терапии у пациентов на этапах наблюдения через 6 месяцев и 12 месяцев от начала лечения основной и контрольной групп видно, что проведенная терапия в основной группе больных онихомикозом стоп показывает результаты лучше, чем в контрольной группе (**Puc. 13**).

Таким образом, лазерная терапия онихомикозов стоп является высокоэффективным и безопасным методом лечения. Результаты лазерной терапии больных с онихомикозом стоп при применении Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм сопоставимы с результатами лечения системной терапией итраконазолом (клиническое излечение через 12 месяцев 87,5% и 80% соответственно).

#### 3.4 Оценка лабораторных методов исследования

## 3.4.1 Результаты микроскопического метода исследования при динамическом наблюдении основной и контрольной групп

Перед началом лечения всем пациентам в двух группах было проведено микроскопическое исследование ногтевых пластин стоп, в результате которого был обнаружен мицелий патогенных грибов у всех 80 больных (100%) и был подтвержден диагноз онихомикоз стоп.

Сразу после окончания проведенного лечения, т.е. через 6 месяцев от начала терапии в основной и контрольной группе было проведено микроскопическое исследование ногтевых пластин стоп повторно для оценки эффективности терапии.

Отрицательный результат микроскопического исследования (т.е. отсутствие мицелия патогенных грибов и др.) наблюдался в основной группе у 28 больных (70%), а положительный результат (при обнаружении мицелия патогенных грибов) наблюдался у 12 больных (30%). В контрольной группе отрицательный результат был выявлен у 26 больных (65%), а положительный – у 14 больных (35%) (**Табл. 15**).

Таблица 15. Результат микроскопического исследования основной и контрольной групп после лечения

Результаты микроскопического	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=40)		
метода	абс. %		абс.	%	
Положительный	12	30	14	35	
результат					
(+)					
Отрицательный	28	70	26	65	
результат					
(-)					
Всего	40	100	40	100	

Сопоставляя данные по клинической эффективности и результаты микроскопического исследования, установили, что сразу после окончания лечения — клиническое излечение в основной группе, получавшей лазерную терапию, было достигнуто у 15 больных (37,5%), а микроскопически мицелий патогенных грибов отсутствовал у 28 больных (70%). В контрольной группе клиническое излечение (визуально) по окончании системной и местной противогрибковой терапии отмечалось у 14 больных (35%), а микроскопически грибы не обнаруживались у 26 больных (65%).

По результатам микроскопического метода исследования в основной группе (n=40) больных при динамическом наблюдении отмечалось постепенное увеличение отрицательных результатов: через 6 месяцев – у 28 пациентов (70%); через 9 месяцев наблюдения – у 31 пациента (77,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 36 пациентов (90%). Положительный результат в динамическом наблюдении снижался: через 6 месяцев – у 12 пациентов (30%); через 9 месяцев – у 9 пациентов (22,5%); через 12 месяцев – у 4 пациентов (10%) (**Табл. 16**).

Таблица 16. Результаты микроскопического метода исследования пациентов онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

Результаты	Основная группа (n=40)						
микроскопического	Через 6	месяцев	Через 9 месяцев		Через 12 месяцев		
метода	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Положительный	12	30	9	22,5	4	10	
результат							
(+)							
Отрицательный	28	70	31	77,5	36	90	
результат							
(-)							
Всего	40	100	40	100	40	100	

В результате наблюдения в контрольной группе (n=40) больных при микроскопическом методе исследования отмечался отрицательный результат: через 6 месяцев от начала лечения – у 26 пациентов (65%); через 9 месяцев – у 29

пациентов (72,5%); через 12 месяцев — у 31 пациента (77,5%). Обнаружение грибов через 6 месяцев отмечалось у 14 пациентов (35%); через 9 месяцев — у 11 пациентов (27,5%); через 12 месяцев — у 9 пациентов (22,5%) (**Табл. 17**).

Таблица 17. Результаты микроскопического метода исследования пациентов онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

_	Контрольная группа							
Результаты		(n=40)						
микроскопического	Через 6	месяцев	Через 9 месяцев		Через 12 месяцев			
метода	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Положительный	14	35	11	27,5	9	22,5		
результат								
(+)								
Отрицательный	26	65	29	72,5	31	77,5		
результат								
(-)								
Всего	40	100	40	100	40	100		

Через 12 месяцев от начала лечения клиническая картина излечения в основной группе была достигнута у 35 больных (87,5%). При микроскопическом исследовании микологическое излечение было достигнуто у 36 больных (90%). В контрольной группе клиническое излечение — у 32 больных (80%), в то время, как патогенные грибы микроскопически не обнаруживались у 31 больного (77,5%), т.е. микологическое выздоровление отставало от клинической картины.

Таким образом, микроскопический метод диагностики подтверждает высокую эффективность лазерной терапии онихомикозов стоп, через 12 месяцев от начала лечения в основной группе у 36 пациентов (90%) был выявлен отрицательный результат. Стандартная системная терапия итраконазолом так же являлась эффективной, грибы не обнаруживались через 12 месяцев от начала лечения в контрольной группе у 31 пациента (77,5%).

## 3.4.2 Результаты культурального метода исследования при динамическом наблюдении основной и контрольной групп

Для верификации диагноза всем больным онихомикозом стоп основной и контрольной групп проводили культуральное исследование. С помощью этого метода установили, что основным возбудителем онихомикоза стоп в основной (n=40) и контрольной (n=40) группе являлся *Т. rubrum*, который обнаружился у 21 больного в основной группе (52,5%) и у 22 больных в контрольной группе (55%). *Т. mentagrophytes var. interdigitale* выявлялся в основной группе у 15 больных (37,5%), в контрольной группе – у 13 больных (32,5%); *Epidermophyton floccosum* высеялся только у 1 больного из основной группы (2,5%); *C. albicans* – у 2 больных в основной группе (5%) и у 5 в контрольной группе (12,5%); *плесневые грибы (семейства Moniliaceae и Dematiaceae)* – обнаружились только в основной группе у 1 больного (2,5%) (**Табл. 18**).

Таблица 18. Результаты культурального метода у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп до лечения

Виды грибов		ая группа =40)	Контрольная группа (n=40)		
	абс.	%	абс.	%	
Trichophyton rubrum	21	52,5	22	55	
Trichophyton	15	37,5	13	32,5	
mentagrophytes var.					
interdigitale					
Epidermophyton	1	2,5	0	0	
floccosum					
Candida albicans	2	5	5	12,5	
Плесневые грибы	1	2,5	0	0	
Всего	40	100	40	100	

Таким образом, в результате культурального исследования выявлена видовая характеристика возбудителей у больных онихомикозом стоп, которая характеризовалась преобладанием грибов *Т. rubrum* в основной и контрольной группе (Рис. 14 и 15).

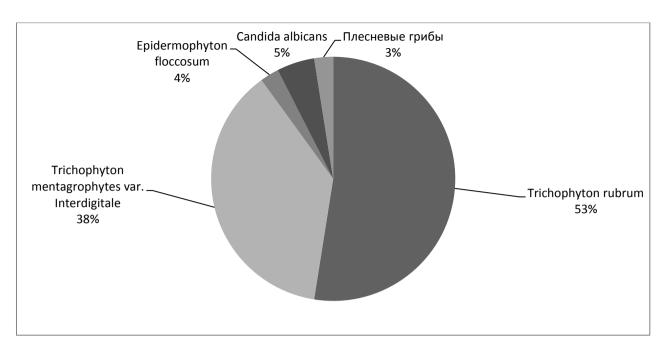


Рисунок 14. Виды грибов, обнаруженные при культуральном методе в основной группе до лечения

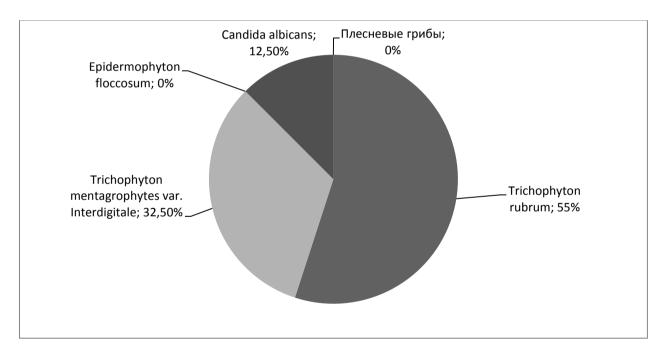


Рисунок 15. Виды грибов, обнаруженные при культуральном методе в контрольной группе до лечения

После проведенного лечения (через 6 месяцев от начала терапии) посев материала повторили в основной (n=40) и контрольной (n=40) группе. Было установлено, что грибы высеялись в основной группе у 13 пациентов (32,5%) и в контрольной – у 13 пациентов (32,5%).

После лечения было проведено сравнение результатов культурального исследования у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп (Табл. 19). В основной группе число пациентов, у которых был получен рост грибов из взятого материала, сократилось с 40 до 13 и в контрольной группе — с 40 больных до 13. После лазерной терапии онихомикозов стоп в основной группе *Т. rubrum* — обнаружился у 9 больных (22,5%), а в контрольной группе после системной терапии — у 9 больных (22,5%). *Т. mentagrophytes var. interdigitale* — обнаружился у 2 больных (5%), а в контрольной группе — у 3 больных (7,5%); *Еріderторhyton floccosum* — у пациентов не высеялся; *С. albicans* — у 1 больного в основной группе (2,5%) и у 1 больного в контрольной группе (2,5%); *плесневые грибы (семейства Moniliaceae и Dematiaceae)* обнаруживались в основной группе — у 1 больного (2,5%).

Таблица 19. Результаты культурального метода у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп после лечения

Виды грибов		я группа -40)	Контрольная группа (n=40)		
	абс.	%	абс.	%	
Trichophyton rubrum	9	22,5	9	22,5	
Trichophyton	2	5	3	7,5	
mentagrophytes var.					
interdigitale					
Epidermophyton	0	0	0	0	
floccosum					
Candida albicans	1	2,5	1	2,5	
Плесневые грибы	1	2,5	0	0	
Не обнаружено	27	67,5	27	67,5	
Всего	40	100	40	100	

Таким образом, результаты культурального исследования больных с онихомикозом стоп через шесть месяцев от начала лечения основной и контрольной групп показали эффективность терапии в обеих группах.

При динамическом наблюдении культурального метода исследования результаты в основной группе (n=40) показывают, что не было роста грибов — через 6 месяцев у 27 пациентов (67,5%); через 9 месяцев у 30 пациентов (75%); через 12 месяцев наблюдения у 33 пациентов (82,5%). Определялись колонии: *Т. rubrum* — через 6 месяцев у 9 пациентов (22,5%); через 9 месяцев у 8 пациентов (20%); через 12 месяцев у 6 пациентов (15%); *С. albicans* — через 6 месяцев у 1 пациента (2,5%); через 9 месяцев у 1 пациента (2,5%); через 12 месяцев наблюдения не обнаружены; *плесневые грибы* — через 6 месяцев у 1 пациента (2,5%); через 9 месяцев у 1 пациента (2,5%); через 12 месяцев наблюдения у 1 пациента (2,5%); *Т. mentagrophytes var. interdigitale* и *Epidermophyton floccosum* — через 6 месяцев у 2 пациентов (5%), а далее при динамическом наблюдении — не обнаружены (**Табл. 20**).

Таблица 20. Результаты культурального метода исследования диагностики пациентов онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

Виды грибов	Основная группа (n=40)						
	Через 6 месяцев		Через 9 месяцев		Через 12 месяцев		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Trichophyton rubrum	9	22,5	8	20	6	15	
Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale	2	5	0	0	0	0	
Epidermophyton floccosum	0	0	0	0	0	0	
Candida albicans	1	2,5	1	2,5	0	0	
Плесневые грибы	1	2,5	1	2,5	1	2,5	
Не обнаружено	27	67,5	30	75	33	82,5	
Всего	40	100	40	100	40	100	

При динамическом наблюдении результаты культурального исследования в контрольной группе (n=40) продемонстрировали, что рост грибов отсутствует – через 6 месяцев у 27 пациентов (67,5%); через 9 месяцев у 28 пациентов (70%);

через 12 месяцев у 31 пациента (77,5%). Определялись колонии: *Т. rubrum* — через 6 месяцев у 9 пациентов (22,5%); через 9 месяцев у 8 пациентов (20%); через 12 месяцев у 7 пациентов (17,5%); *С. albicans* — через 6 месяцев у 1 пациента (2,5%); через 9 месяцев у 1 пациента (2,5%); через 12 месяцев — не обнаружены; *Т. mentagrophytes var. interdigitale* — через 6 месяцев у 3 пациентов (7,5%); через 9 месяцев у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев у 2 пациентов (5%); *плесневые грибы* и *Epidermophyton floccosum* — у пациентов при динамическом наблюдении не обнаружены (**Табл. 21**).

Таблица 21.

Результаты культурального метода исследования диагностики пациентов онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

Виды грибов	Контрольная группа (n=40)					
•	Через 6	месяцев	Через 9	месяцев	Через 12	месяцев
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Trichophyton rubrum	9	22,5	8	20	7	17,5
Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale	3	7,5	3	7,5	2	5
Epidermophyton floccosum	0	0	0	0	0	0
Candida albicans	1	2,5	1	2,5	0	0
Плесневые грибы	0	0	0	0	0	0
Не обнаружено	27	67,5	28	70	31	77,5
Всего	40	100	40	100	40	100

Таким образом, анализ результатов культурального метода исследования в основной группе показал, что лазерная терапия с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм эффективна независимо от вида возбудителя онихомикоза стоп. При динамическом наблюдении результатов культурального метода исследования в контрольной группе, показали также эффективность системной терапии.

## 3.4.3 Результаты исследования молекулярно-биологического метода ДНК диагностики при динамическом наблюдении основной и контрольной групп

Учитывая, что чувствительность культурального метода, по некоторым данным составляет около 50% [85], в нашем исследовании мы проводили молекулярно-биологический метод обнаружения ДНК грибов (ПЦР) для уточнения вида дерматофитной микотической инфекции (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale*) у пациентов, участвующих в данном исследовании.

Результаты ПЦР-диагностики показали, что у больных онихомикозом стоп до лечения обнаружены: *Т. rubrum* в основной группе у 20 больных (50%) и у 24 больных (60%) в контрольной группе; *Т. mentagrophytes var. interdigitale* – в основной группе у 14 больных (35%), в контрольной группе у 10 больных (25%) (Табл. 22). При сравнении результатов ПЦР-диагностики до лечения в основной и контрольной группе с результатами культурального метода исследования этих же групп до лечения видно, что результаты немного отличаются, это говорит о более точном обнаружении дерматофитной инфекции при молекулярнобиологическом методе обнаружении ДНК грибов.

Таблица 22. Результаты ПЦР-диагностики у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп до лечения

Виды гриба		я группа -40)	Контрольн (n=4	1 0
	абс.	%	абс.	%
Trichophyton rubrum	20	50	24	60
Trichophyton	14	35	10	25
mentagrophytes var.				
interdigitale				
Не выявлены	6	15	6	15
Всего	40	100	40	100

Таким образом, метод ПЦР – диагностики до лечения в основной и контрольной группе подтверждает, что основным возбудителем онихомикоза стоп у больных, участвующих в исследовании, является *T. rubrum*.

После лечения проведено сравнение результатов молекулярнобиологического метода обнаружения ДНК диагностики (ПЦР-диагностики) у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп (**Табл. 23**).

Таблица 23. Результаты ПЦР-диагностики у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп после лечения

Виды гриба	Основна (n=	1 0	Контрольна (n=40	
	абс.	%	абс.	%
Trichophyton rubrum	9	22,5	10	25
Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale	4	10	2	5
Не обнаружено	27	67,5	28	70
Всего	40	100	40	100

Анализ результатов показал, что число пациентов с обнаружением ДНК дерматофитов сократился с 34 больных до 13 в основной группе, и в контрольной группе – с 34 больных до 16. После лазерной терапии онихомикозов стоп в основной группе *Т. гиbrum* обнаружился у 9 больных (22,5%), а в контрольной группе после стандартного системного лечения – у 10 больных (25%); *Т. mentagrophytes var. interdigitale* – в основной группе у 4 (10%), в контрольной группе – у 2 больных (5%).

После проведенного лечения молекулярно-биологический метод обнаружения ДНК возбудителей микозов применялся для оценки эффективности терапии. Результаты ПЦР-диагностики при динамическом наблюдении в основной группе (n=40) показали, что грибы отсутствовали – через 6 месяцев у 25 пациентов (62,5%); через 9 месяцев – у 29 пациентов (72,5%); через 12 месяцев – у 33 пациентов (82,5%). В результате, были обнаружены ДНК:

*Т. rubrum* — через 6 месяцев у 9 пациентов (22,5%); через 9 месяцев у 8 пациентов (20%); через 12 месяцев у 6 пациентов (15%); *Т. mentagrophytes var. interdigitale* — через 6 месяцев у 4 пациентов (10%); через 9 месяцев у 2 пациентов (5%); через 12 месяцев у 1 пациента (2,5%) (**Табл. 24**).

Таблица 24. Результаты ПЦР-диагностики у больных онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

Виды грибов	Основная группа (n=40)						
•	Через 6	Через 6 месяцев					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Trichophyton	9	22,5	8	20	6	15	
rubrum							
Trichophyton	4	10	2	5	1	2,5	
mentagrophytes							
var. interdigitale							
Не обнаружено	27	67,5	30	75	33	82,5	
Всего	40	100	40	100	40	100	

Таким образом, результаты молекулярно-биологического метода обнаружения ДНК грибов в основной группе показали, что лазерная терапия онихомикозов стоп была эффективна при различных видах возбудителей заболевания.

При динамическом наблюдении результаты молекулярно-биологического метода обнаружения ДНК в контрольной группе (n=40) показали: грибы не обнаружены — через 6 месяцев у 28 пациентов (70%); через 9 месяцев — у 30 пациентов (75%); через 12 месяцев — у 32 пациентов (80%). Обнаружены ДНК: *Т. rubrum* — через 6 месяцев у 10 пациентов (25%); через 9 месяцев у 8 пациентов (20%); через 12 месяцев у 7 пациентов (17,5%); *Т. mentagrophytes var. interdigitale* — через 6 месяцев у 2 пациентов (5%); через 9 месяцев у 2 пациентов (5%); через 12 месяцев у 1 пациента (2,5%) (**Табл. 25**). Полученные данные свидетельствовали об эффективности системной противогрибковой терапии в контрольной группе.

Таблица 25. Результаты исследования обнаружения ДНК грибов (ПЦР) у больных онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

Виды грибов	Контрольная группа (n=40)						
	После л	течения					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Trichophyton	10	25	8	20	7	17,5	
rubrum							
Trichophyton	2	5	2	5	1	2,5	
mentagrophytes							
var. interdigitale							
Не обнаружено	28	70	30	75	32	80	
Всего	40	100	40	100	40	100	

Таким образом, применение одновременно микроскопического, культурального метода и ПЦР-диагностики является наиболее оптимальным и объективным для определения грибковой инфекции; методы дополняют друг друга и не позволяют допускать ошибок в диагностике онихомикозов стоп. Анализ результатов показал, что у большинства пациентов онихомикоз стоп вызывался — *Т. rubrum*. Результаты лабораторных методов диагностики показали, что лазерная терапия онихомикозов является эффективным методом лечения, сопоставимым с системной противогрибковой терапией.

# 3.5 Результаты проведения эксперимента in vitro – лазерное воздействие на колонии грибов при посеве на среду Сабуро в чашке Петри

В эксперименте облучали лазерами Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм 20 чашек Петри с разными колониями грибов: *T. rubrum, Epidermophyton floccosum, T. mentagrophytes var. interdigitale, C. albicans* и *плесневые грибы*, которые были выращены в лабораторных условиях из взятого материала от больных онихомикозом стоп. После лазерной обработки за колониями грибов велось наблюдение, и полученный результат оценивался на 3-и и 7-е сутки (**Табл. 26**).

Таблица 26. Результаты эксперимента in vitro - лазерное воздействие на колонии гриба при посеве на среду Сабуро в чашке Петри

Виды грибов	чашек	нество Петри (-20)	Результаты	оценивались:
	абс.	%	на 3 сутки от	на 7 сутки от
TD 1 1 4	10	70	воздействия	воздействия
Trichophyton	10	50	На 8 чашках – не	На 10 чашках
rubrum			отмечался рост	колонии погибали
			колоний;	
			На 2 чашках –	
			колонии погибали	
Trichophyton	4	20	На 4 чашках – не	На 4 чашках –
mentagrophytes var.			отмечался рост	колонии погибали
interdigitale			колоний	
Epidermophyton	1	5	На 1 чашке – не	На 1 чашке –
floccosum			отмечался рост	колонии погибали
			колоний	
Candida albicans	3	15	На 3 чашках – не	На 3 чашках – не
			отмечался рост	отмечался рост
			колоний	колоний
Плесневые грибы	2	10	На 2 чашках – не	У 2 колоний не
			отмечался рост	отмечался рост
			колоний	колоний
Всего	20	100		

В результате эксперимента in vitro, показано, что лазеры Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм при воздействии на колонии грибов имеют фунгицидный эффект в отношении дерматофитов и фунгистатический эффект на недерматофитную флору.

# 3.6 Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни при динамическом наблюдении основной и контрольной групп

Все больные, участвующие в исследовании до, после лечения, через 9 и 12 месяцев от начала терапии, заполняли модифицированные анкеты-опросники, с целью:

- 1) определения влияния заболевания на качество жизни пациентов до и после лечения;
- 2) оценки эффективности терапии в основной (n=40) и контрольной (n=40) группе.

Анализ результатов значения ДИКЖ до лечения показал, что онихомикоз стоп «оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» в основной группе – у 3 пациентов (7,5%), в контрольной группе – у 1 пациента (2,5%); «очень сильное влияние на жизнь пациента» в основной группе у 31 пациента (77,5%), а в контрольной группе – у 33 пациентов (82,5%); «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» в основной группе – у 5 пациентов (12,5%), в контрольной группе – у 4 пациентов (10%); «заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента» в основной группе – у 1 пациента (2,5%), в контрольной группе – у 2 пациентов (5%) (Табл. 27).

Таким образом, исследование по результатам модифицированной анкетыопросника ДИКЖ до лечения свидетельствует о снижении качества жизни больных онихомикозом стоп. Подавляющее большинство обследуемых отмечали снижение социальной активности, которая выражалась в чувстве неудобства, стеснении, психоэмоциональных переживаниях, комплексах, боязни показать пораженные ногти. Все это влияло на личную жизнь, интимные отношения, выбор досуга, занятия спортом, выбор обуви и другое.

Среднее значение ДИКЖ до лечения в основной группе составляло 17, а в контрольной группе — 12. Эти значения подтверждают, что «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента» и свидетельствуют об ухудшении физического, психологического здоровья и нарушении социальных функций в обществе.

Таблица 27. Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп до лечения

Значение индекса (баллы)		я группа -40)		ная группа =40)
(00000122)	абс.	%	абс.	%
Заболевание не	0	0	0	0
оказывает влияние на				
жизнь пациента				
от 0 до 1				
Заболевание оказывает	1	2,5	2	5
незначительное влияние				
на жизнь пациента				
от 2 до 5				
Заболевание оказывает	5	12,5	4	10
умеренное влияние на				
жизнь пациента				
от 6 до 10				
Заболевание оказывает	31	77,5	33	82,5
очень сильное влияние				
на жизнь пациента				
от 11 до 20				
Заболевание оказывает	3	7,5	1	2,5
чрезвычайно сильное				
влияние на жизнь				
пациента				
от 21 до 30				
Всего	40	100	40	100

Через 6 месяцев от начала лечения отмечалась редукция ДИКЖ и большинство показателей индекса качества жизни, оказалось в значении «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента»: в основной группе – у 21 пациента (52,5%), в контрольной группе – у 17 пациентов (42,5%) (Табл. 28). Значение индекса «заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента» в основной группе – у 11 пациентов (27,5%), в контрольной – у 8 пациентов (20%); «заболевание не влияет на жизнь пациента» в основной группе – у 4 пациентов (10%), в контрольной группе – у 3 пациентов (7,5%).

Вместе с тем, заболевание продолжало «оказывать очень сильное влияние на жизнь пациента» в основной группе — у 4 пациентов (10%), в контрольной — у 12 пациентов (30%), а значение индекса «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» после лечения не регистрировалось и равнялось нулю (0) в обеих группах (**Рис. 16**).

Таблица 28. Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп после лечения

Значение индекса (баллы)		я группа -40)	Контрольная группа (n=40)	
,	абс.	%	абс.	%
Заболевание не	4	10	3	7,5
оказывает влияние на				
жизнь пациента				
от 0 до 1				
Заболевание оказывает	11	27,5	8	20
незначительное влияние				
на жизнь пациента				
от 2 до 5				
Заболевание оказывает	21	52,5	17	42,5
умеренное влияние на				
жизнь пациента				
от 6 до 10				
Заболевание оказывает	4	10	12	30
очень сильное влияние				
на жизнь пациента				
от 11 до 20				
Заболевание оказывает	0	0	0	0
чрезвычайно сильное				
влияние на жизнь				
пациента				
от 21 до 30				
Всего	40	100	40	100

Таким образом, после проведенного лечения по результатам анкет видно, что качество жизни пациентов повышалось, социальная активность увеличивалась, улучшалось психоэмоциональное состояние, снижалось чувство

стеснения. После лечения среднее значение баллов ДИКЖ по анкете-опроснику составляло в основной группе 7 баллов, а в контрольной – 8 баллов.

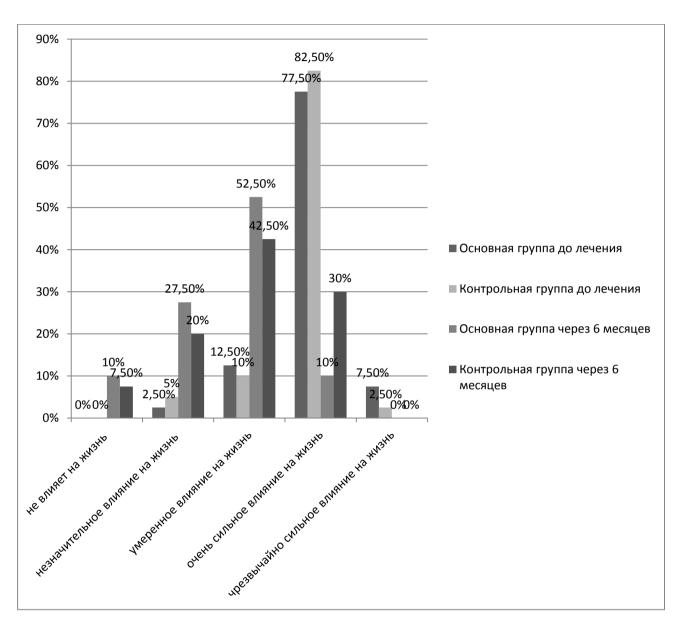


Рисунок 16. Оценка результатов дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп основной и контрольной групп до и после лечения

Лечение оказалось эффективным в обеих группах. Результаты ДИКЖ после лечения показали повышение качества жизни больных: значение индекса «заболевание не влияет на жизнь пациента» в основной группе увеличилось на 10%, в контрольной группе увеличилось на 7,5%; «заболевание оказывает

незначительное влияние на жизнь пациента» – в основной группе показатели увеличились на 25%, а в контрольной на 15%; значение индекса «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» – в основной группе увеличилось на 40%, а в контрольной на 32,5%; «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента» – в основной группе уменьшилось на 67,5%, в контрольной группе уменьшилось на 52,5%; «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» – в основной группе уменьшилось на 7,5%, а в контрольной на 2,5% (Рис. 16).

При динамическом наблюдении ДИКЖ в основной группе (n=40): «заболевание не влияло на жизнь пациента» после лечения (через 6 месяцев от начала терапии) – у 4 пациентов (10%); через 9 месяцев – у 12 пациентов (30%); через 12 месяцев – у 22 пациентов (55%); «заболевание оказывало незначительное влияние на жизнь пациента» после лечения – у 11 пациентов (27,5%); через 9 месяцев наблюдения – у 18 пациентов (45%); через 12 месяцев наблюдения – у 15 пациентов (37,5%); «заболевание оказывало умеренное влияние на жизнь пациента» после лечения – у 21 пациента (52,5%); через 9 месяцев наблюдения – у 7 пациентов (17,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); «заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациента» после лечения – у 4 пациентов (10%); через 9 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев наблюдения – у 3 пациентов (7,5%); через 12 месяцев – не наблюдалось (Табл. 29).

При анализе результатов в основной группе (n=40) больных онихомикозом стоп средние арифметические показатели ДИКЖ анкет-опросников снижались: после лечения – до 7 баллов, через 9 месяцев – до 2 баллов, через 12 месяцев – до 1 балла. Таким образом, это говорит о постепенном уменьшении негативного влияния заболевания на качество жизни пациента, вплоть до его отсутствия и об эффективности лазерной терапии (**Рис. 17**). Больные воспринимали лазерную терапию хорошо, с удовольствием посещали процедуры, что также отражалось на результатах ДИКЖ.

Таблица 29. Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

Значение индекса	Основная группа (n=40)					
(баллы)		Через 6 песяцев	Через 9 месяцев		Через 12 месяцев	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заболевание не оказывает влияние на жизнь пациента от 0 до 1	4	10	12	30	22	55
Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента от 2 до 5	11	27,5	18	45	15	37,5
Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента от 6 до 10	21	52,5	7	17,5	3	7,5
Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента от 11 до 20	4	10	3	7,5	0	0
Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента от 21 до 30	0	0	0	0	0	0
Всего	40	100	40	100	40	100

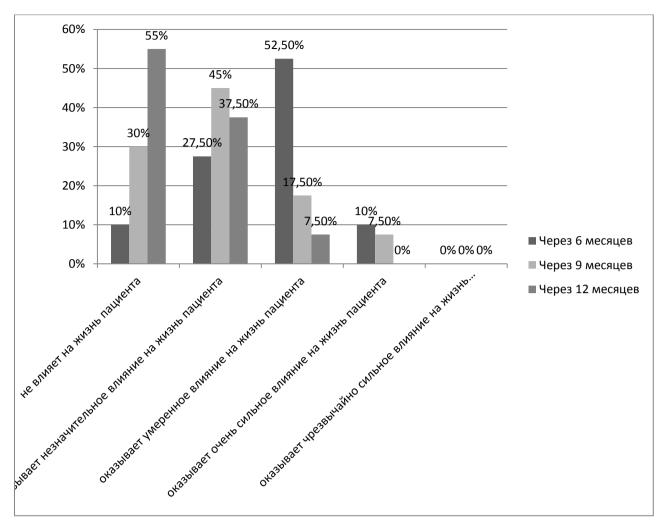


Рисунок 17. Оценка результатов дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп основной группы при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении значений ДИКЖ в контрольной группе (n=40) отмечалось снижении индекса, в частности, значение «заболевание не влияет на жизнь пациента» после лечения (через 6 месяцев от начала терапии) отмечалось – у 3 пациентов (7,5%); через 9 месяцев – у 10 пациентов (25%); через 12 месяцев – у 19 пациентов (47,5%); «заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента» после лечения наблюдалось у 8 пациентов (20%); через 9 месяцев – у 13 пациентов (32,5%); через 12 месяцев – у 14 пациентов (35%); «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» после лечения регистрировалось у 17 пациентов (42%); через 9 месяцев – у 10 пациентов (25%); через 12 месяцев наблюдения – у 5 пациентов

(12,5%); «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента» после лечения отмечалось у 12 пациентов (30%); через 9 месяцев наблюдения – у 7 пациентов (17,5%); через 12 месяцев – у 2 пациентов (5%); значение «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» ни у кого не наблюдалось (**Табл. 30**).

Таблица 30. Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

Значение индекса	Контрольная группа a (n=40)							
(баллы)	Через 6 месяцев		Через 9 месяцев		Через 12 месяцев			
(Ousisibl)	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Заболевание не	3	7,5	10	25	19	47,5		
оказывает влияние		·				·		
на жизнь пациента								
от 0 до 1								
Заболевание	8	20	13	32,5	14	35		
оказывает								
незначительное								
влияние на жизнь								
пациента								
от 2 до 5								
Заболевание	17	42,5	10	25	5	12,5		
оказывает								
умеренное влияние								
на жизнь пациента								
от 6 до 10	10	20	7	17.5	2	~		
Заболевание	12	30	7	17,5	2	5		
оказывает очень								
сильное влияние на								
жизнь пациента от 11 до 20								
Заболевание	0	0	0	0	0	0		
оказывает	U		U	U	U	U		
чрезвычайно								
сильное влияние на								
жизнь пациента								
от 21 до 30								
Всего	40	100	40	100	40	100		

Таким образом, среднее значение ДИКЖ в контрольной группе (n=40) при динамической оценке результатов снижалось: сразу после лечения – до 8 баллов, через 9 месяцев – до 4 баллов, через 12 месяцев – до 2 баллов, что также свидетельствовало о повышении качество жизни и терапевтическом эффекте системной терапии (**Puc. 18**).

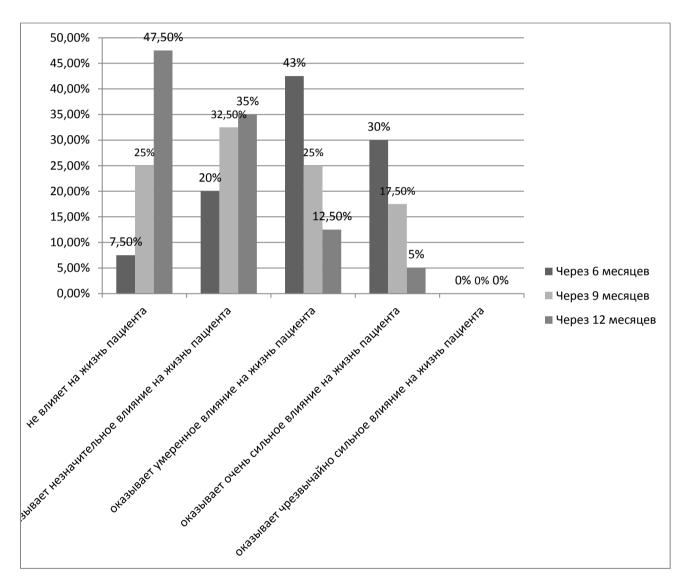


Рисунок 18. Оценка результатов дерматологического индекса качества жизни у больных онихомикозом стоп контрольной группы при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении мы отмечали изменение показателей на протяжении всех этапов исследования.

В основной группе показатель значения «заболевание не влияет на жизнь пациента» на протяжении всего исследования увеличился на 55%; показатель

«заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента» увеличился на 35,5%; показатель «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» уменьшился на 5%; показатель «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента» на протяжении всего исследования уменьшился на 77,5%; показатель «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» на протяжении всего исследования уменьшился на 7,5% (Рис.18).

В контрольной группе показатели ДИКЖ также изменялись в течение всего исследования. Так, показатель «заболевание не влияет на жизнь пациента» увеличился на 40%; «заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента» на протяжении всего исследования увеличился на 30%; «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» увеличился на 2,5%; «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента» уменьшился на 77,5%; «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» уменьшился на 2,5%.

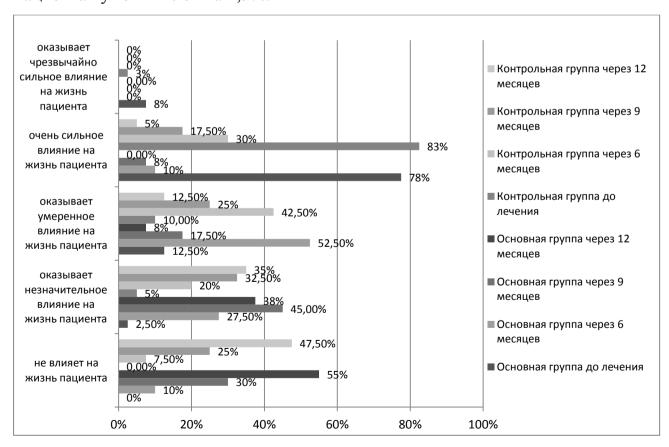


Рисунок 19. Результаты оценки дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до, после лечения, через 9 и 12 месяцев наблюдения

Полученные результаты ДИКЖ были подвергнуты статистической обработке. Нами были проанализированы средние значения показателя качества жизни в исследуемых группах в зависимости от этапов наблюдения (**Табл. 31**). Статистический анализ показал, что средние значения баллов до лечения, после лечения, через 9 и 12 месяцев лечения уменьшались в геометрической прогрессии.

Таблица 31. Средние значения показателя качества жизни по ДИКЖ

		Исследуемые группы					
Этапы	Осно	вная группа	Контро	льная группа	Уровень значимости		
наблюдения		(n=40)		(n=40)	Ъ		
	M	25%-75%	M	25%-75%	Г		
До лечения	17	13,3 - 19,0	12	11,0-15,0	<0,001*		
Через 6 месяцев	7	4,3-9,0	8	5,0-11,0	0,194		
Через 9 месяцев	2	1,0-5,5	4	1,3-7,0	0,023*		
Через 12 месяцев	1	0-3,0	2	1,0-4,0	0,188		

<sup>\*-</sup> различия показателей статистически значимы (p < 0.05)

Согласно результатам проведенного анализа, до лечения у пациентов основной группы значения ДИКЖ были статистически значимо выше, чем в контрольной, составляя в среднем 17 баллов с интерквартильным размахом от 13,3 до 19,0 баллов. В контрольной группе до лечения наблюдения медиана показателя качества жизни составила 12 баллов с интерквартильным размахом от 11,0 до 15,0. Уровень значимости различий между группами соответствовал p<0,001 (**Puc. 20**).

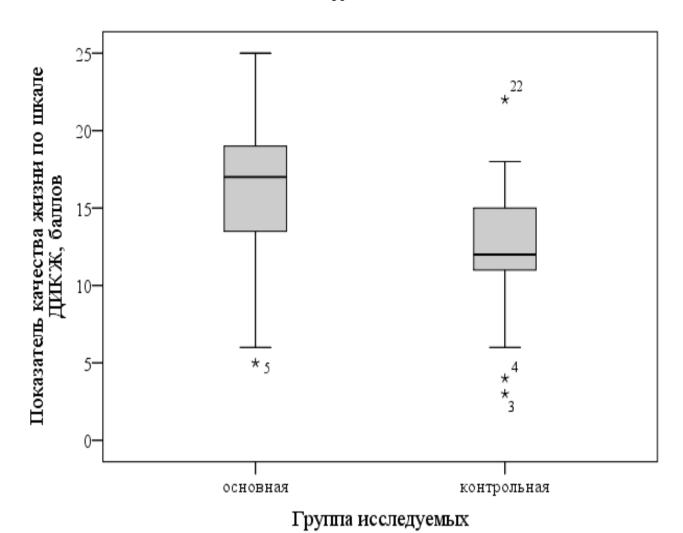


Рисунок 20. Сравнение показателей качества жизни по ДИКЖ в исследуемых группах до лечения

Нами не было выявлено статистически значимых различий между показателями ДИКЖ в исследуемых группах при наблюдении пациентов непосредственно после лечения (p=0,194). В основной группе медиана показателя составила в среднем 7 баллов с интерквартильным размахом от 4,3 до 9,0, в контрольной группе средний показатель был равен 8 баллам с интерквартильным размахом от 5,0 до 11,0 (**Рис. 21**).

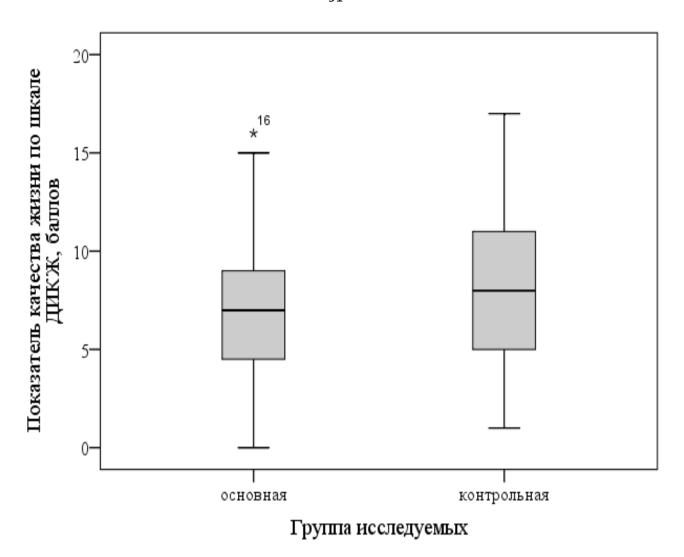


Рисунок 21. Сравнение показателей качества жизни по ДИКЖ в исследуемых группах после лечения

При наблюдении пациентов через 9 месяцев от начала лечения средний показатель ДИКЖ в основной группе снизился до 2 баллов с интерквартильным размахом от 1,0 до 5,5. В контрольной группе снижение было выражено меньше – до 4 баллов с интерквартильным размахом от 1,3 до 7,0, различия показателей на данном этапе были статистически значимы (p=0,023) (**Puc. 22**).

На этапе наблюдения по прошествии 12 месяцев от начала лечения медианы показателей ДИКЖ основной и контрольной группы снижались, соответственно, до 1 балла (интерквартильный размах от 0 до 3,0) и 2 баллов (интерквартильный размах от 1,0 до 4,0). Уровень значимости различий между показателями составил p=0,188. Таким образом, можно сделать вывод о

достижении сопоставимых значений по шкале ДИКЖ в исследуемых группах к концу года после проведенного лечения (Рис. 23).

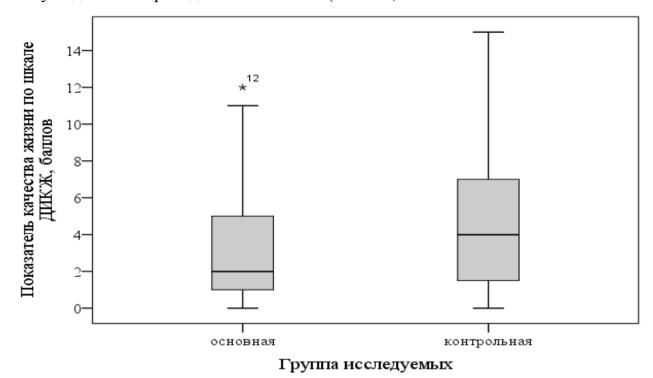


Рисунок 22. Сравнение показателей качества жизни по ДИКЖ в исследуемых группах через 9 месяцев от начала лечения

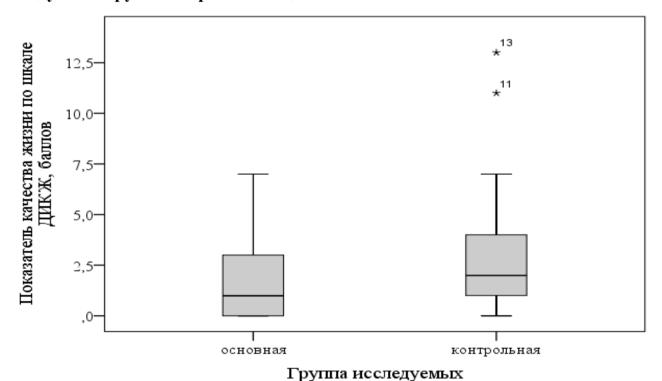


Рисунок 23. Сравнение показателей качества жизни по ДИКЖ в исследуемых группах через 12 месяцев от начала лечения

Нами также была проанализирована динамика значений показателей ДИКЖ в основной и контрольной группе на разных этапах статистического наблюдения (**Табл. 32**).

Таблица 32. Динамика показателей качества жизни по ДИКЖ на разных этапах исследования

	Средни	е значения этапах на		ИКЖ на	Критерий	
Группы	До лечения	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев	χ <sup>2</sup> Фридмана	p
Основная	17	7	2	1	111,1	<0,001
группа n=40						*
Контрольная	12	8	4	2	91,5	<0,001
группа n=40						*

<sup>\*-</sup> различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Исходя из результатов анализа, выполненного при помощи критерия Фридмана, можно сделать вывод о статистически значимом снижении показателей ДИКЖ в обеих группах (p<0,001) (**Puc. 24**).

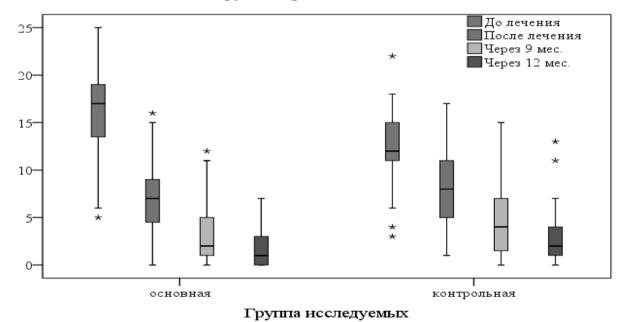


Рисунок 24. Динамика показателей качества жизни по ДИКЖ в исследуемых группах

Исследование показало, что до лечения в основной группе среднее значение равно 17 баллам, а в контрольной 12 баллам, что говорит о тяжести заболевания в обеих группах и о снижении качества жизни больных. В основной группе тяжесть онихомикозов стоп была выше в 1.4 раза, чем в контрольной группе. После лечения ДИКЖ в основной группе уменьшился в 17 раз, в контрольной группе уменьшился в 6 раз, при этом показатели основной группы уменьшались в геометрической прогрессии быстрее больше, контрольной группе (Рис. 25). Анализ всех показателей ДИКЖ у больных онихомикозом стоп до лечения, после лечения (6 месяцев от начала лечения), через 9 и 12 месяцев наблюдения по модифицированному опроснику ДИКЖ в данном исследовании дает нам полную характеристику влияния заболевания на качество жизни пациентов и является критерием эффективности проводимой терапии.

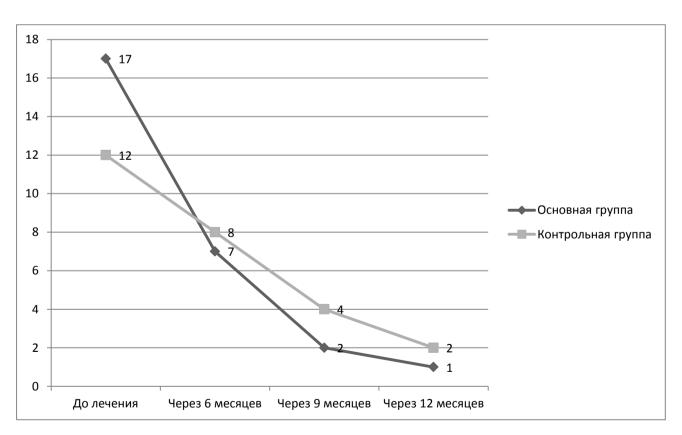


Рисунок 25. Результаты средних значений по ДИКЖ в баллах у пациентов до, после лечения, через 9 и 12 месяцев наблюдения

Таким образом, сравнительный анализ всех показателей ДИКЖ у больных онихомикозом стоп в процессе лечения и динамического наблюдения показывает, что лазерная терапия с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм существенно повышает качество жизни пациентов и приводит к значительной редукции ДИКЖ, что подтверждает эффективность лазерной терапии. Качество жизни пациентов улучшалось быстрее и лучше при проведении лазерной терапии онихомикоза стоп, чем при применении системной противогрибковой терапии.

## 3.7 Клинические наблюдения

#### Клинический пример 1.

Пациентка М., 1956 года рождения, москвичка, обратилась в клинику кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России в мае 2014 года, с жалобами на изменение внешнего вида ногтей стоп. Из анамнеза стало известно, что больна более тридцати лет. Со слов больной, заражение произошло внутри семьи. Неоднократно обращалась к дерматовенерологу, проводились микроскопические исследования, при которых обнаруживались патогенные грибы. Лечилась только местными противогрибковыми средствами, без эффекта. Со временем ногти стоп стали крошиться, деформироваться.

Сопутствующие заболевания: вирусный гепатит С (с 1992 года), хронический холецистит, мочекаменная болезнь.

При осмотре: ногтевые пластины всех пальцев стоп грязно-желтого цвета, истончены, с неровной пористой поверхностью и крошащимся свободными краем. Ногтевые пластины стоп имели неприятный запах. Индекс КИОТОС у пациентки составил — 12-16 (**Фото. 2**).

При микроскопическом исследовании ногтевых пластин стоп были обнаружены споры и мицелий патогенных грибов, при посеве на среду Сабуро выявлены колонии гриба — T. rubrum, при ПЦР диагностике также обнаружен — T. rubrum.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных методов диагностики был выставлен диагноз онихомикоз стоп, тотально-дистрофическая форма.

Больная в связи с сопутствующим заболеванием гепатита С была консультирована гепатологом. Заключение: лечение системными антимикотическими препаратами не рекомендовано.

Перед началом лечения у больной ДИКЖ составлял 25 баллов, что соответствовало тому, что онихомикоз оказывает чрезвычайно сильное влияние на качество жизни пациентки.

В связи с наличием гепатита С и невозможностью проведения системной противогрибковой терапии пациентке была назначена лазерная терапия О -Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм по методике – 1 процедура в 2 недели в течение 6 месяцев. Всего больная получила 12 процедур. Также проводилась однократная аппаратная обработка пораженных ногтей с помощью аппарата Podolog Nova Hellmut Ruck Gmb H (Германия). Местно: лак циклопирокс 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение полугода, на кожу стоп крем эконазола нитрат 1% (Экодакс) 1 раз в день в течение двух недель, регулярная гигиена стоп и обработка обуви. Лечение переносила хорошо, без побочных эффектов. Через 6 месяцев от начала лечения был отмечен рост здоровых ногтевых пластин от корня ногтя более чем на 50% от площади ногтя. Полностью ногтевые пластины стоп отросли через 12 месяцев после начала лазерной терапии, имели розовый цвет, были прозрачные, нормальной толщины, не крошились (Фото. 3). Лабораторные исследования через 12 месяцев лечения (микроскопический метод, ПЦР диагностика, культуральный метод) были отрицательные. После ДИКЖ составил 2 балла, что лечения соответствовало значительному повышению качества жизни пациентки.



Фотография 2. Пациентка М. до лечения



Фотография 3. Пациентка М. через 12 месяцев от начала лечения

### Клинический пример 2.

Пациентка О., 1978 года рождения, москвичка, обратилась с жалобами на изменение цвета и ломкость ногтей стоп в клинику кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России в феврале 2013 года. Из анамнеза известно, что больна около двух лет. По мнению больной заражение произошло после посещения педикюрного салона. Ничем не лечилась.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит.

При осмотре ногтевые пластины всех пальцев стоп серо-желтого цвета, ломкие, с неровной поверхностью, утолщены, с выраженным подногтевым гиперкератозом и крошащимся свободным краем, с неприятным запахом. Индекс КИОТОС у пациентки составил – 9-12 (Фото. 4).

При микроскопическом исследовании ногтей стоп обнаружены споры и мицелий патогенных грибов, при посеве выявлен рост колоний гриба — T. rubrum, при молекулярно-биологическом методе ДНК (ПЦР-диагностика) также обнаружен T. rubrum. На основании полученных результатов подтвержден диагноз онихомикоз стоп, подногтевая дистальная форма. Перед началом лечения ДИКЖ у больной составлял 28 баллов.

Пациентка отказалась от приема системных противогрибковых препаратов и ей была проведена лазерная терапия — Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм по методике — 1 процедура через 2 недели в течение полугода. Всего она получила 12 процедур. Также была выполнена однократная аппаратная обработка пораженных ногтей с помощью аппарата Podolog Nova Hellmut Ruck Gmb H (Германия). Местно: лак циклопирокс 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение полугода, и на кожу стоп крем эконазола нитрат 1% (Экодакс) 1 раз в день в течение двух недель, регулярная гигиена стоп. Через 6 месяцев от начала лечения отмечался рост здоровых ногтевых пластин стоп на 5-6 мм. Лечение переносила хорошо, но во время процедуры пациентка испытывала небольшое жжение. Через 12 месяцев после начала лазерной терапии ногтевые пластины были прозрачные, имели розовый цвет, гладкие, блестящие (Фото. 5). Результаты лабораторных исследований через 12 месяцев от начала лечения (микроскопический метод, ДНК диагностики в виде ПЦР, культуральный метод) были отрицательные, ДИКЖ после лечения составил 1 балл.



Фотография 4. Пациентка О. до лечения



Фотография 5. Пациентка О. через 12 месяцев от начала лечения

### Клинический пример 3.

Пациент В., 1963 года рождения, москвич, обратился в клинику кожных и венерических болезней УКБ№2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России в декабре 2012 года с жалобами на изменение ногтей стоп. При сборе анамнеза считал себя больным около двадцати лет и предполагал, что заражение произошло при посещении общественных саун и бань. Пациент не лечился. Среди сопутствующих заболеваний – хронический панкреатит.

При осмотре: поражение ногтевых пластин I, III, IV и V пальцев обеих стоп, которые характеризовались деформацией, серо-желтым цветом, утолщением, выраженным подногтевым гиперкератозом, расслоением. Индекс КИОТОС составил – 9-12 (Фото. 6).

При микроскопическом исследовании пораженных ногтей стоп обнаружены споры и мицелий патогенных грибов, при посеве – рост колоний гриба *Т. rubrum*, при молекулярно-биологическом методе ДНК также обнаружился – *Т. rubrum* и был выставлен диагноз: онихомикоз стоп, дистальнолатеральная форма. Перед началом лечения ДИКЖ у больного составил 22 балла.

Была назначена лазерная терапия Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм — 1 процедура через 2 недели в течение шести месяцев; всего 12 процедур. Также была выполнена однократная аппаратная обработка пораженных ногтей. Пациенту было рекомендовано местная терапия в виде лака циклопирокса 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение полугода и на кожу стоп крем эконазола нитрат 1% (Экодакс) 1 раз в день в течение двух недель. Обувь было рекомендовано обрабатывать пароформалиновым дезкамерным методом, использовать ультрафиолетовый аппарат Timson (Россия) ежедневно.

Лечение переносил хорошо. Через 6 месяцев от начала лечения наблюдалась положительная динамика в виде отрастания здоровых ногтевых пластин с розовым цветом. Через 12 месяцев после начала терапии ногтевые пластины были нормальной толщины, не крошились, прозрачные, с блестящей и ровной поверхностью (Фото 7). Результаты лабораторных исследований через 12 месяцев ОТ начала лечения (микроскопический метод, молекулярнобиологический метод ДНК диагностики, метод) культуральный были отрицательные. ДИКЖ после лечения составил 1 балл.



Фотография 6. Пациент В. до лечения



Фотография 7. Пациент В. через 12 месяцев от начала лечения

## Клинический пример 4.

Пациентка М., 1943 года рождения, москвичка, обратилась в клинику кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Жаловалась на изменение ногтей стоп в июне 2013 года. Из анамнеза установлено, что больна около трех лет и, со слов пациентки, заражение произошло при посещении бассейна. Обращалась к дерматовенерологу по месту жительства, проводилась местная антимикотическая терапия, без значительного эффекта.

Сопутствующие заболевания пациентки: ИБС, артериальная гипертензия II степени.

При осмотре ногтевые пластины 10 пальцев стоп с неровной поверхностью, серо-бурого цвета, тусклые, ломкие, расслаиваются. Поражения ногтевых пластин относятся к тотально-дистрофической форме. Индекс КИОТОС у пациентки составил – 9-12 (**Фото. 8**).

При микроскопическом исследовании ногтей стоп были обнаружены мицелий патогенных грибов, при посеве отмечен рост колоний гриба *Т. rubrum*, при молекулярно-биологическом методе ДНК – *Т. rubrum*. В результате лабораторных исследований был поставлен диагноз онихомикоз стоп, тотально-дистрофическая форма поражения ногтевых пластин.

Перед началом лечения у больной ДИКЖ составлял 30 баллов. Больная получала лазерную терапию Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм – 1 процедура через 2 недели в течение шести месяцев; всего получилось 12 процедур. В терапию входила однократная аппаратная обработка пораженных ногтей. Местно больная применяла лак циклопирокс 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, на кожу стоп крем эконазола нитрат 1% (Экодакс) 1 раза в день в течение двух недель. Обувь обрабатывалась пароформалиновым дезкамерным методом и использовалась ультрафиолетовая сушка Timson (Россия) ежедневно.

Лечение проходило без побочных эффектов. После окончания 6 месяцев отмечалось отрастание ногтевых пластин стоп более 50% от всей площади ногтя. Через 12 месяцев после начала лазерной терапии ногтевые пластины имели цвет, ровную и гладкую, блестящую поверхность (Фото. 9). здоровый Результаты лабораторных исследований через 12 месяцев лечения (микроскопический метод, культуральный метод, ПЦР диагностика) были отрицательные. ДИКЖ после лечения составлял 2 балла, что показывало значительное повышение качества жизни пациентки.



Фотография 8. Пациентка М. до лечения



Фотография 9. Пациентка М. через 12 месяцев от начала лечения

#### ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается значительный рост грибковой инфекции. Грибковыми заболеваниями по данным ВОЗ страдает почти пятая часть населения планеты [115]. При микозе стоп частота поражения ногтей составляет от 18% до 40% [10, 12]. Источником заражения онихомикозом являются непосредственно больные и предметы, инфицированные грибами, которые отличаются необычайной устойчивостью и долгое время сохраняются в окружающей среде [29, 30, 33, 45, 56, 70, 73].

Пожилые люди болеют онихомикозом чаще, но и среди молодых заболеваемость находится на высоком уровне. В последнее время это заболевание называют "возмездием цивилизации", так как люди стали больше посещать общественные места — бассейны, бани, сауны, маникюрные и педикюрные салоны, спортивные и тренажерные залы, фитнес клубы, где происходит распространение микотической инфекции, в том числе из-за неэффективности дезинфекционных мероприятий. Вместе с тем, наличие онихомикоза существенно снижает качество жизни пациента, однако работ по изучению влияния этого заболевания на качество жизни человека нет.

Около 50 видов грибов могут вызывать онихомикоз в качестве единственных возбудителей [18, 40, 56, 60, 66, 70, 76, 79]. В настоящее время основными возбудителями грибковых заболеваний являются дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы.

В лабораторной диагностике грибов в настоящее время имеется два регламентированных метода: микроскопический и культуральный. Микроскопический метод является простым, доступным, распространённым и дешевым методом для подтверждения онихомикоза. Культуральный метод исследования, или посев материала на специальные питательные среды, позволяет выявить этиологию заболевания, однако получение результатов занимает много времени — около 2-3 недель. В последние годы стали активно применять молекулярно-биологический метод диагностики грибковых инфекций

(ПЦР), который позволяет быстро и качественно установить этиологию заболевания.

большой проблемой. Лечение больных ОНИХОМИКОЗОМ является настоящее время есть несколько методов лечения онихомикоза, среди которых наиболее эффективными являются системные противогрибковые препараты. К сожалению, многие пациенты с онихомикозом стоп имеют противопоказания для назначения им системной терапии, a местные препараты зачастую разработки неэффективны. Существует объективная необходимость альтернативных эффективных методов лечения онихомикозов.

Таким образом, целью нашего исследования стала разработка нового метода лечения – лазерной терапии онихомикозов с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм.

В соответствии с заданной целью одной из задач исследования было оценить эффективность и переносимость лазерной терапии с применением Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм у больных онихомикозом стоп. Для решения поставленной задачи в нашем исследовании участвовало 80 пациентов с онихомикозом стоп, среди них было 42 женщины (52,5%) и 38 мужчин (47,5%). Пациенты были разделены, в зависимости от проводимого лечения, на две группы основную (n=40) и контрольную (n=40). Средний возраст пациентов в основной группе составил – 60,4±1,6 лет, в контрольной группе – 38,6±2,3 лет. Продолжительность заболевания у всех больных, участвующих в исследовании, варьировала от 1 месяца до 10 лет и выше. Из анализа длительности заболевания следует, что большинство пациентов имели длительность анамнеза от 1 до 3 лет 32,5% (в основной группе – 17,5%; в контрольной группе – 15%), от 3 до 5 лет 26,25% (в основной группе – 15%; в контрольной группе – 11,25%).

Подавляющее большинство участников исследования имели сопутствующие заболевания: эндокринной системы – у 18 больных (22,5%); болезни сердечно-сосудистой системы – у 14 больных (17,5%); а также болезни желудочно-кишечного тракта – у 12 больных (15%); кожные заболевания – у 8 больных (10%); заболевания печени – у 3 больных (3,75%); органов дыхания – у

2 больных (2,5%); заболевания нервной системы – у 4 больных (5%). У 19 пациентов (23,75%), включенных в исследование, сопутствующих заболеваний не было выявлено.

Из анамнеза установили, что у большинства пациентов включенных в исследование, возможным путем заражения онихомикозом стоп было посещение маникюрных и педикюрных салонов, что составило 23 больных (28,75%).

Клинически (по классификации N. Zaias) у 38 больных (47,5%) была диагностирована дистально-латеральная форма онихомикоза — в основной группе у 17 больных (21,25%), а в контрольной у 21 больного (26,25%). Белая поверхностная форма диагностирована у 15 больных (18,75%) — в основной группе у 4 больных (5%), а в контрольной группе у 11 больных (13,75%). Проксимально-подногтевая форма у 11 больных (13,75%) — в основной группе у 7 больных (8,75%), в контрольной группе у 4 больных (5%). Тотально-дистрофическая форма выявлена в исследовании у 16 больных (20%) — в основной группе у 12 больных (15%), в контрольной у 4 больных (5%).

В исследовании мы также определяли тип онихомикоза по отечественной классификации, которая различает три типа онихомикоза. У 57 больных (71,25%) онихомикозом стоп диагностирован нормотрофический тип: в основной группе – у 25 больных (31,25%), а в контрольной группе – у 32 больных (40%). Гипертрофический тип диагностирован – у 13 больных (16,25%): в основной группе – у 8 больных (10%), а в контрольной – у 5 больных (6,25%). У 10 больных (12,5%) диагностирован атрофический тип онихомикозов: в основной группе – у 7 больных (8,75%), в контрольной группе – у 3 больных (3,75%).

Оценка тяжести онихомикозов у больных в двух группах определялась с помощью индекса КИОТОС, разработанного А. Ю. Сергеевым. У 10 больных (12,5%) индекс находился в диапазоне 3-6, у 30 больных (37,5%) — 6-9, у 24 больных (30%) — 9-12, у 13 больных (16,25%) — 12-16 и у 3 больных (3,75%) в диапазоне 16-20. При анализе тяжести заболевания выявлено преобладание больных со значением КИОТОС 6-9 и 9-12, что составило 37,5% и 30% соответственно. В основной группе выявлено большее количество больных со

значением КИОТОС в диапазоне 9-12, что составило 17,5%, а в контрольной группе – 6-9, что составило 21,25%.

В основную группу (n=40)вошли пациенты, которые имели противопоказания для назначения системных противогрибковых препаратов и получали лазерную терапию на мультитехнологической платформе системы Harmony XL компании Alma Lasers (Израиль, США) с помощью насадок (модулей) лазеров Q-Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм. При проведении процедуры сначала подключался модуль Q-Switched 1064/532 нм, плотность энергии которого составляла 900 мДж/см<sup>2</sup>, а затем модуль с Nd:YAG: 1064 нм, плотность энергии которого составляла 200 мДж/см<sup>2</sup>. Пораженная ногтевая пластина обрабатывалась по спирали двумя видами лазеров, захватывалась вся площадь пораженной ногтевой пластины, от двух до пяти проходов, с перерывом от 30 до 60 секунд. Всем больным проводилась лазерная терапия по методике – 1 процедура каждые 2 недели, в течение 6 месяцев. Одна процедура занимала от 20 до 30 минут.

В контрольной группе (n=40) пациенты получали пероральный итраконазол (Орунгал) по методу пульс-терапии по 400 мг в сутки — 200 мг 2 раза в день в течение недели (с перерывом в 21 день — 3 недели). Курс лечения составлял 3 месяца.

Местная терапия в обеих группах была одинаковая и заключалась в применении лака циклопирокс 8% (Батрафен) 2 раза в неделю в течение шести месяцев на ногтевые пластины стоп, а также кожа стоп обрабатывалась кремом эконазола нитрат 1% (Экодакс) 2 раза в день в течение 2 недель. Перед лечением в обеих группах была выполнена однократно аппаратная обработка пораженных ногтей с помощью Podolog nova Hellmut Ruck Gmb H (Германия) с удалением пораженных участков ногтевых пластин.

В результате проведенной терапии (6 месяцев от начала лечения) у пациентов в основной группе клиническое излечение наблюдалось у 15 больных (37,5%), а в контрольной группе – у 14 больных (35%); значительное улучшение в основной группе – у 18 больных (45%), а в контрольной – у 16 больных (40%);

улучшение в основной группе — у 7 больных (17,5%), а в контрольной — у 10 больных (25%). Без эффекта лечения в обеих группах больных — не наблюдалось.

В основной группе побочных эффектов не было выявлено. Переносимость лазерной терапии самими пациентами оценивалась как хорошая и очень хорошая. Пациенты были удовлетворены проводимым лечением.

В контрольной группе у трех больных наблюдались побочные явления в виде симптомов интоксикации и расстройства желудочно-кишечного тракта (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в эпигастральной и подреберной областях).

Таким образом, лазерная терапия онихомикозов стоп сразу по окончании курса лазерной терапии, т.е. через 6 месяцев от начала лечения, была эффективна и безопасна, а результаты были сопоставимы с результатами контрольной группы, получавшей системный препарат (итраконазол) — клиническое излечение составило 37,5% и 35% соответственно.

При динамическом наблюдении за пациентами основной группы нами было отмечено, что клиническое излечение через 9 месяцев наблюдения наступило у 18 пациентов (45%), через 12 месяцев – у 35 пациентов (87,5%); в контрольной группе клиническое излечение через 9 месяцев наблюдалось у 16 пациентов (40%), через 12 месяцев – у 32 пациентов (80%). При сравнении клинических результатов лазерная терапия показала себя несколько более эффективным методом лечения онихомикозов стоп. Таким образом, в основной группе (n=40) эффект от проведения лазерной терапии наблюдался у всех пациентов, при этом клиническое излечение было достигнуто через 12 месяцев от начала лечения у 35 пациентов (87,5%). Вместе с тем, у 5 пациентов полного излечения к 12 месяцам мы не отметили; у 4 (10%) из них отмечалось значительное улучшение и у 1 (2,5%) – улучшение, эти пациенты были пожилого возраста и имели гипертрофическую форму поражения ногтевых пластин стоп. В литературе имеются единичные работы по эффективности лазеров при онихомикозах. Мы в своей работе впервые использовали сочетание Nd:YAG и

Q - Switched лазерные системы, которые дали такой высокий терапевтический эффект.

Второй задачей нашего исследования была оценка эффективности лазерной терапии онихомикозов с помощью микроскопического, культурального и молекулярно-биологического метода ДНК диагностики.

Перед началом исследования всем больным был проведен микроскопический метод диагностики, в результате которого у всех 80 больных (100%) в обеих группах были обнаружены грибы.

Результаты посева до лечения показали, что главным возбудителем заболевания онихомикоза стоп в основной и контрольной группе являлся *Т. rubrum*, который был высеян у 21 больного (52,5%) в основной группе и у 22 больных (55%) в контрольной группе. *Т. mentagrophytes var. interdigitale* – обнаружился в основной группе у 15 больных (37,5%), в контрольной группе у 13 больных (32,5%); *Epidermophyton floccosum* – высеялся только у 1 больного из основной группы (2,5%); *C. albicans* – у 2 больных (5%) в основной группе и у 5 больных (12,5%) в контрольной группе; *плесневые грибы (семейства Moniliaceae и Dematiaceae)* – только в основной группе у 1 больного (2,5%).

Для уточнения вида дерматофитной инфекции у пациентов, участвующих в данном исследовании, мы проводили ПЦР-диагностику. Результаты до лечения показали, что у больных онихомикозом стоп были обнаружены: *Т. rubrum* в основной группе у 20 больных (50%) и у 24 больных (60%) в контрольной группе; *Т. mentagrophytes var. interdigitale* — в основной группе у 14 больных (35%), в контрольной группе у 10 больных (25%). Анализ результатов этих двух методов показал, что основным возбудителем онихомикоза стоп в нашем исследовании являлся *Т. rubrum*.

После проведенного лечения в основной и контрольной группе повторно были проведены микроскопический, культуральный и молекулярно-биологический методы лабораторной диагностики для оценки эффективности терапии.

Отсутствие мицелия патогенных грибов, т.е. отрицательный результат при микроскопическом исследовании после лечения наблюдался в основной группе у 28 больных (70%), а положительный результат – у 12 больных (30%). В контрольной группе отрицательный результат был выявлен – у 26 больных (65%), а положительный – у 14 больных (35%).

По результатам культурального метода диагностики после лечения в основной группе число высеянного материала сократилось с 40 больных до 13 и в контрольной группе — с 40 больных до 13. После лазерного лечения онихомикозов стоп в основной группе *Т. rubrum* — обнаружился у 9 больных (22,5%) и в контрольной группе после стандартного системного лечения — у 9 больных (22,5%). *Т. mentagrophytes var. interdigitale* — обнаружился в основной группе у 2 больных (5%), а в контрольной группе у 3 больных (7,5%); *Epidermophyton floccosum* — не высеялся; *С. albicans* — у 1 больного в основной группе (2,5%) и у 1 больного в контрольной группе (2,5%); *плесневые грибы* — в основной группе у 1 больного (2,5%).

Таким образом, результаты посева после лечения в основной и контрольной группе показали эффективность терапии в обеих группах, независимо от вида грибковой инфекции.

По данным результатам после лечения число обнаружения ДНК грибов дерматофитов сократилось с 34 до 13 больных в основной группе, а в контрольной группе – с 34 до 12 больных. Сразу после курса лазерной терапии онихомикозов стоп в основной группе *Т. rubrum* – обнаружился у 9 больных (22,5%), а в контрольной группе после стандартного системного лечения у 10 больных (25%); *Т. mentagrophytes var. interdigitale* – в основной группе у 4 (10%), в контрольной группе у 2 больных (5%).

При динамическом наблюдении по мере отрастания здоровой ногтевой пластины микроскопически в основной и контрольной группе больных наблюдалось постепенное увеличение отрицательных результатов: после проведенного лечения в основной группе — у 28 пациентов (70%), а в контрольной группе — у 26 пациентов (65%); через 9 месяцев в основной группе —

у 31 пациента (77,5%), а в контрольной группе — у 29 пациентов (72,5%); через 12 месяцев в основной группе — у 36 пациентов (90%), а в контрольной группе — у 31 пациента (77,5%).

При повторных посевах на питательные среды результаты показали, что грибы не давали рост в основной группе — через 6 месяцев — у 27 пациентов (67,5%); через 9 месяцев — у 30 пациентов (75%); через 12 месяцев — у 33 пациентов (82,5%); а в контрольной группе — через 6 месяцев — у 27 пациентов (67,5%); через 9 месяцев — у 28 пациентов (70%); через 12 месяцев — у 31 пациента (77,5%).

Результаты исследования метода ПЦР диагностики при динамическом наблюдении в основной и контрольной группе показали, что грибы не обнаружены: в основной группе через 6 месяцев — у 27 пациентов (67,5%); через 9 месяцев — у 30 пациентов (75%); через 12 месяцев — у 33 пациентов (82,5%); а в контрольной группе через 6 месяцев — у 28 пациентов (70%); через 9 месяцев — у 30 пациентов (75%); через 12 месяцев — у 32 пациентов (80%). Эти результаты свидетельствуют об эффективности лазерной терапии.

Следующей задачей нашего исследования была оценка влияния онихомикоза стоп на качество жизни пациентов до лечения, через 6, 9 и 12 месяцев от начала лечения с помощью анкеты-опросника собственной модификации ДИКЖ, а также оценка эффективности терапии с помощью ДИКЖ.

Результаты ДИКЖ до лечения у большинства больных онихомикозом стоп показали, что это «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента»: в основной группе у 31 пациента (77,5%), а в контрольной группе у 33 пациентов (82,5%). До лечения в основной группе среднее значение ДИКЖ равнялось 17 баллам, а в контрольной — 12 баллам, что говорило о снижении качества жизни больных онихомикозом стоп. Они испытывали стеснение, не могли вести социально активный образ жизни, посещать общественные места и имели ограничения в выборе обуви. Полученные данные показали, что такие больные нуждались в обязательном лечении.

После лечения результаты ДИКЖ существенно изменялись: среднее значение ДИКЖ в основной группе уменьшилось в 17 раз, в контрольной группе – в 6 раз, что свидетельствовало о существенном повышении качества жизни пациентов, и соответственно, доказывало эффективность терапии в обеих группах. Через 12 месяцев от начала лечения медианы показателей ДИКЖ основной и контрольной группы снижались, соответственно, до 1 балла (интерквартильный размах от 0 до 3,0) и 2 баллов (интерквартильный размах от 1,0 до 4,0). Уровень значимости различий между показателями составил p=0,188. Все пациенты субъективно чувствовали себя более комфортно и уверенно. Показатели основной группы уменьшались в геометрической прогрессии быстрее и больше, чем в контрольной группе.

Таким образом, сравнительный анализ всех показателей ДИКЖ у больных онихомикозом стоп в процессе лечения и динамического наблюдения показывает, что лазерная терапия существенно повышает качество жизни пациентов и приводит к значительной редукции ДИКЖ, что подтверждает эффективность лазерной терапии.

Последней задачей нашего исследования было изучение фунгицидного и фунгистатического действия лазеров Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG: 1064 нм іп vitro на колонии разных грибов-возбудителей онихомикозов стоп. В эксперименте облучали 20 чашек Петри с разными колониями грибов: *T. rubrum, T. mentagrophytes var. interdigitale, C. albicans, Epidermophyton floccosum, плесневые грибы*, которые были выращены в лабораторных условиях из взятого материала от больных онихомикозом стоп. После лазерной обработки за колониями грибов велось наблюдение, и полученный результат оценивался на 3-и и 7-е сутки. В результате эксперимента in vitro было установлено, что лазеры Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм, влияя на колонии грибов, имеют фунгицидный эффект на дерматофиты и фунгистатический эффект на недерматофитную флору.

Таким образом, исследование показывает, что лазерная терапия является этиотропным, эффективным и безопасным методом лечения онихомикозов стоп и существенно улучшает качество жизни больных этим заболеванием.

Эффективность лазерной терапии с помощью Q - Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм подтверждается результатами: микроскопического, культурального, молекулярно-биологического методов диагностики и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

## ВЫВОДЫ

- 1. Лазерная терапия онихомикозов стоп с применением Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм является этиотропным эффективным и безопасным методом лечения, независимо от клинических форм онихомикозов. Клиническое излечение при лазерной терапии через 6 месяцев от начала лечения отмечалось у 37,5% пациентов и значительное улучшение у 45% пациентов. Отдаленные результаты лазерной терапии онихомикозов стоп показали, что через 12 месяцев от начала лечения наблюдалось клиническое излечение у 87,5% пациентов.
- 2. Результаты лабораторных методов диагностики: отсутствие мицелия патогенных грибов при микроскопическом исследовании через 12 месяцев от начала лечения наблюдалось у 90% пациентов, отсутствие роста грибов при посеве у 82,5% пациентов и отрицательный результат при молекулярно-биологическом методе ДНК диагностики дерматофитов у 82,5% пациентов, объективно подтверждают эффективность лазерной терапии.
- 3. По результатам модифицированной анкеты-опросника ДИКЖ установлено, что онихомикоз стоп приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. В основной группе медиана показателей ДИКЖ составила 17 с интерквартильным размахом от 13,3 до 19 баллов. По окончании лазерной терапии больных онихомикозом стоп через 12 месяцев медиана показателей качества жизни ДИКЖ в основной группе снижалась до 1 балла с интерквартильным размахом от 0 до 3, что свидетельствовало о существенном улучшении качества жизни больных и об эффективности терапии.
- 4. При проведении эксперимента in vitro установлено, что непосредственное воздействие лазерных лучей Q Switched 1064/532 нм и Nd:YAG 1064 нм на разные колонии грибов на питательной среде Сабуро приводит к фунгицидному эффекту на дерматофиты и фунгистатическому эффекту на недерматофитную флору.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. Лазерная терапия онихомикозов стоп с применением лазеров Q -Switched 1064/532 Nd:YAG: 1064 нм рекомендована HMИ ДЛЯ лечения стоп. Этот метод лечения ОНИХОМИКОЗОВ подходит ДЛЯ больных сопутствующими заболеваниями, **ОНИХОМИКОЗОМ** стоп имеющих для назначения системной противопоказания ИМ антимикотической терапии.
- 2. Лазерная терапия проводится на мультитехнологической платформе системы Нагтопу XL компании Alma Lasers (Израиль, США) при помощи лазерных насадок Q-Switched с длиной волны 1064/532 нм и Nd:YAG с длиной волны 1064 нм. В начале процедуры подключается насадка Q-Switched 1064/532 нм плотность энергии, которой равна 900 мДж/см², диаметр рабочего пятна 3 мм, длительность импульса равна 20 наносекунд и частота 2 Гц. Далее подключается насадка с Nd:YAG 1064 нм плотность энергии, которой равна 200 мДж/см², диаметр рабочего пятна 1 мм, длительность импульса не более 10 миллисекунд (0,1-3 миллисекунд), частота равна 20 Гц. Ногтевая пластина обрабатывается по спирали двумя лазерами по всей площади ногтя, от двух до пяти проходов, с перерывом от 30 до 60 секунд. Проводить лазерную терапию следует по методике одна процедура каждые две недели (т.е. 2 раза в месяц), в течение шести месяцев.
- 3. Для более объективной диагностики онихомикозов стоп рекомендовано проведение трех лабораторных методов в совокупности: микроскопического, культурального и обнаружения ДНК (ПЦР) дерматофитов.
- 4. Для оценки качества жизни больных онихомикозом стоп и эффективности лечения рекомендовано использование модифицированной анкетыопросника ДИКЖ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. С. 352.
- 2. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская книга, 2004. С.165.
- 3. Андреев В.А. Медицинская микология: руководство для врачей / В.А. Андреев, А.В. Зачиняева, А.В. Москалев, В.Б. Сбойчакова; Под ред. В.Б. Сбойчакова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.208.
- 4. Антонов В.Б. Все о грибковых болезнях человека / В.Б. Антонов, Т.В. Медведева // Популярная медицинская микология. – СПб.: Издательство Диалект, 2015. – С. 252.
- 5. Антонов В.Б. Поверхностные микозы: этиология, эпидемиология, клиника, подходы к терапии / В.Б. Антонов, И.В. Карабельская, Т.В. Медведева и др.; Методическое пособие под ред. В.Б. Антонов. СПб.: 2009. С. 88.
- 6. Аравийский Р.А. Диагностика микозов / Р.А. Аравийский, Н.Н. Климко, Н.В. Васильева – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – С. 186.
- Белоусова Т.А. Дерматофитии актуальная проблема современной дерматологии // Российский медицинский журнал. 2003. № 17. С. 980 984.
- 8. Бродская Ю.В. Аппаратные методы в терапии онихомикозов // Успехи медицинской микологии. Том IV. С. 327 328.
- 9. Бурова С.А. Лечение системных микозов орунгалом // Методическое пособие. М., 2001.
- Бурова С.А. Отдаленные результаты лечения онихомикозов у больных сахарным диабетом / С.А. Бурова, С.М. Талалаева // Вестник дерматологии и венерологии 2001. №1. С. 62 63.
- 11. Бурова С.А. Опыт местной терапии онихомикозов // Успехи медицинской микологии. Том IV. С. 279 280.

- 12. Бурова С.А. Опыт лечения онихомикозов кистей и стоп местными антимикотиками // Consilium medicum. 2015. №1. С. 12 15.
- Бурова С.А. Особенности лечения грибковой инфекций кожи и ее придатков в группах риска // Клиническая дерматология и венерология.
   2014. №1. С. 47—51.
- 14. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю. Терапия и профилактика онихомикозов батрафеном / Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова // Успехи медицинской микологии. Том VIII. С. 161.
- Бэран Р. Дифференциальная диагностика поражений ногтей: атлас / Р. Бэран, Э. Ханеке; пер. с англ. И.В. Хамандарян; под ред. В.Ю. Васеновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 200.
- 16. Васенова В.Ю. Батрафен в терапии онихомикозов стоп и кистей / В.Ю. Васенова, Ю.С. Бутов // М.: Пособие для врачей, 2003. С. 11.
- Воробьева А.И. Оценка безопасности терапии онихомикоза флуконазолом / А.И. Воробьева, А.М. Оферьев, С.В. Лобикова, Н.К. Иванова и др. // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. №1. С. 38 42.
- Глушко Н.И. Грибковые ассоциации при онихомикозах / Н.И. Глушко,
   С.А Лисовская, В.Р. Паршаков, Н.Ю. Низамова и др. // Успехи медицинской микологии. М.: 2006. №3. С. 60 62.
- 19. Голдберг Д. Дж. Лазеро и светолечение: Т. 1 / под ред. Д. Дж. Голдберг, Т.И. Рорер, Дж. С. Доувер; пер. с англ. под общей ред. В.А. Виссарионов М.: ООО Рид Элсивер, 2010. С. 187.
- 20. Голдберг Д. Дж. Лазеро и светолечение: Т. 2 / под ред. Д. Дж. Голдберг, Т.И. Рорер, Дж. С. Доувер при участии М. Алама; пер. с англ. под общей ред. В.А. Виссарионов М.: ООО Рид Элсивер, 2010. С. 152.
- Горская Е.И. Опыт применения орунгала (итраконазола) в терапии онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии 2004. №3. С. 60-61.

- 22. Дерматовенерология. Национальное руководство. Кр. изд. / Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 896.
- 23. Дукович Е.В. Оптимизация комбинированной терапии онихомикозов кистей и стоп путем использования аппаратной чистки ногтевого ложа / Е.В. Дукович, И.Г. Шакуров, Е.В. Орлов, А.И. Шакурова // Успехи медицинской микологии. 2005. Том VI. С. 204 205.
- 24. Дубенский В.В. Грибковые заболевания кожи / В.В. Дубенский, Р.В. Редько // Учебное пособие. – Тверь, 2004. – С. 200.
- 25. Жарикова Н.Е. Лабораторная диагностика онихомикозов: совершенствование методик и подходы к оценке результатов / Н.Е. Жарикова, А.Ю. Сергеев, В.Е. Маликов, Ю.В. Сергеев // Тезисы IV Российской конференции: Современные проблемы антимикробной химиотерапии. М.: 2002. С.10
- 26. Загоруйко Т.Ю. Опыт лечения онихомикоза кистей тербинафином у пациенток с нарощенными ногтями, не снимая искусственного материала // Проблемы медицинской микологии 2004. том 6, №2. С. 78.
- 27. Захарченко Н.В. Заболеваемость военнослужащих микозами стоп. Современные иммунологические показатели. Роль их коррекции. Автореф. дис... канд. мед. наук. Н., 2009 г.
- 28. Иванов О.Л. Орунгал в лечении онихомикозов: отдаленные результаты пульс терапии / О.Л. Иванов, В.С. Новоселов, Н.А. Солнцева, К.В. Смирнов. // Российский журнал кожных и венерических болезней 2000. №4. С. 51 53.
- Иванов О.Л. Диагностика и лечение микозов кожи, волос и ногтей /
   О.Л. Иванов, А.Ю. Сергеев // Лечащий врач. 2001. №4. С.12 15.
- 30. Кожные и венерические болезни. Справочник / Под ред. О.Л. Иванова, В.А. Молочкова, С.С. Кряжевой, Е.Б. Мареевой М.: ОАО Издательство Медицина, 2007. С. 336.

- 31. Игнатовский А.В. Грибковые инфекции. Диагностика и лечение в аспекте качества медицинской помощи // Врач №3. 2013. С. 66-68.
- 32. Карпова О.А. Взаимосвязь течения онихомикоза стоп и изменений нейрофункциональных и нейровизуализационных показателей у железнодорожников // Автореф. дис... канд. мед. наук. Н., 2007.
- 33. Кауфман Кэрол. А.. Атлас грибковых заболеваний / под. ред. Кауфман Кэрол. А., Манделла Джеральда Л.; пер. с англ. под ред. Сергеева Ю.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 240.
- 34. Коган Б.Г. Актуальность лечения микозов стоп у пациентов, регулярно занимающихся спортом / Б.Г. Коган, Е.А. Верба // Журнал спортивная медицина. 2007. N2. C. 20 23.
- 35. Колодченко Е.В. Новые возможности лазера в лечении грибковых заболеваний ногтей (онихомикоза) // научн. практ. журн. Практика эстетической медицины. 2014. №1. С. 50 57.
- 36. Колодченко Е.В. Лазерное лечение грибковых заболеваний ногтей / Е.В. Колодченко, В.И. Баетул // журнал Нувель Эстетик. 2013. №1 С. 61-64.
- 37. Корсунская И.М. Микозы стоп и онихомикозы: комбинированное лечение // Consilium medicum, 2003. Том 5. С. 136 139.
- 38. Корнишева В.Г. Микозы стоп у больных сахарным диабетом второго типа / В.Г.Корнишева, Г.А. Соколова, О.А. Борисова, С.Г. Белова. СПб.: Издательство Фолиант, 2009. С.232.
- 39. Котрехова Л.П. Сахарный диабет и онихомикоз стоп // Клиническая дерматология и венерология 2008. №5 С. 81 85.
- 40. Котрехова Л.П. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия / Л.П. Котрехова, К.И. Разнатовский, А.А. Вашкевич // Consilium medicum. №1. 2014. С. 31 34.
- 41. Кубанова А.А. Руководство по практической микологии / А.А. Кубанова, Н.С. Потекаев, Н.Н. Потекаев // М., 2001. С.189.

- 42. Кубонова А.А. Дифференциальная диагностика и лечение кожных и венерических болезней/ А.А., Кубонова, В.Г. Акимов // Атлас-справочник. М.: ООО Медицинское информационное агентство. 2009 С. 304.
- 43. Кулага В.В.. Аллергия и грибковые болезни / В.В. Кулага, И.М. Романенко, С.Л. Афонин, С.М. Кулага // Руководство для врачей. Луганск: Элтон 2005. №2. С. 520.
- 44. Кулага В.В. Грибковые болезни и их осложнения / В.В. Кулага, И.М. Романенко, С.Л. Афонин, С.М. Кулага // Руководство для врачей. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2010. С.688.
- 45. Кусов В.В. Справочник дерматолога / В.В. Кусов, Г.А. Флакс; под ред. Ю.К. Скрипкина. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2010. С. 368.
- 46. Кустова И.В. Сравнительная оценка эффективности терапии и вторичной профилактики онихомикозов стоп у спортсменов. : Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. С.124.
- 47. Левкович А.В. Лазерные и световые не лазерные технологии в косметологии / А.В. Левкович, В.С. Мельник. М.: 2008. С. 208.
- 48. Лещенко Г.М. Орунгал в терапии онихомикозов у больных сахарным диабетом / Г.М. Лещенко, П.Г. Богуш // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. N = 3 С. 42 43.
- 49. Лыкова С.Г. Местная антимикотическая терапия: подробные ответы на актуальные вопросы / С.Г. Лыкова, А.В. Спицына, О.С. Петренко // Русский медицинский журнал, 2015. №9. 2015. С. 486.
- 50. Манн М. Справочник дерматолога. Практическое руководство / М. Манн и др. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 352.
- 51. Матусевич С.Л. Использование неодимового лазера на алюмо-иттриевом гранате с длиной волны 1064 нм в лечении больных онихомикозом стоп /

- С.Л. Матусевич, Т.А. Смаль // Тезисы научных работ XIV Всероссийского съезда дерматовенерологии. М.:, 2014. С. 27.
- 52. Медведева Т.В. К вопросу об этиологии онихомикозов / Т.В. Медведева, Т.С. Богомолова, В.С. Митрофанов // Успехи медицинской микологии. 2003. Том 4. С. 68 69.
- 53. Мокина Е.В. Современные клинико эпидемиологические характеристики больных с микозами стоп и онихомикозом / Е.В. Мокина, А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, Н.В. Савченко // М.: Национальная академия микологии, 2003. Том II. С. 103 105.
- 54. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Т. 2. М. Тверь: ООО Издательство Триада, 2014. С. 896.
- 55. Москвин С.В. Сочетанная лазерная терапия в косметологии / С.В. Москвин, Л.В. Мыслович // Тверь: ООО Издательство Триада, 2005.
   С.176.
- 56. Новоселов В.С. Онихомикозы: состояние проблемы и принципы современной терапии / В.С. Новоселов, Л.Р. Плиева, А.А. Фадеев // Русский медицинский журнал Дерматология. 2004. Том 12, №4. С.168 171.
- 57. Носова Н.Ю. Сравнительная оценка клинической эффективности антимикотиков / Н.Ю. Носова, С.А. Бурова // М.: Национальная академия микологии, 2003. Том 2. С.24 25.
- 58. Перламутров Ю.Н. Микоз стоп, современные аспекты клиникоэпидемиологических характеристик и лечение / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Consilium medicum. — 2012. - № 2. — С. 22 — 2.
- 59. Потекаев Н.Н. Лазер в дерматологии и косметологии / Н.Н. Потекаев, Л.С. Круглова. М.: МДВ 2012. С. 280.
- 60. Потекаев Н.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе, клиники и терапии онихомикоза / Н.Н. Потекаев, Н.С. Потекаев // Consilium medicum. 2001 С. 3 5.

- Потекаев Н.Н. Комбинированная терапия онихомикоза: эффективность и перспективы // Вестник дерматологии и венерологии 2003. № 5. С. 54 57.
- 62. Потекаев Н.Н. Онихомикоз // Российский медицинский журнал 2001.
   №3 4. С. 138-141.
- 63. Потекаев Н.С. Роль тербинафина (ламизила) в терапии онихомикоза / Н.С. Потекаев, Н.Н. Потекаев, Н.Н. Климко, С.Г.Лыкова и др. // Вестник дерматологии и венерологии 2006. №1. С. 19 -31.
- 64. Потекаев Н.С. Программа лечения онихомикоза у взрослых // Русский медицинский журнал, 2005. №5. С. 249 250.
- 65. Пшеничникова С.Б. Современные подходы к диагностике и лечению онихомикозов стоп у больных с висцеральной грибковой патологией // автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., Российский гос. мед. унив. 2000. С. 17.
- 66. Разнатовский К.И. Дерматомикозы / К.И. Разнатовский, А.Н. Родионов, Л.П. Котрехова. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. С.184.
- 67. Ребриков Д.В. ПЦР в реальном времени 6-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. С. 223.
- 68. Рёкен М. Атлас по дерматологии / М. Рёкен, М. Шаллер, Э. Заттлер, В. Бургдорф; пер. с нем. В.П. Адаскевич. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 408.
- 69. Рубинова Е.И. Применение лазера длиной волны 1064 нм в условиях поликлинического приема. Перспектива метода и показания к применению // Успехи медицинской микологии Том XIII. 2014. С. 155 160.
- 70. Рукавашникова В.М. Микоз стоп. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ЭликсКом, 2003. С. 332.
- 71. Сейласке С.Дж. Дерматохирургия. Know-How для косметологов и дерматологов / С.Дж. Сейласке, И.Ф. Оренго, Дж.С. Сингл; пер. с англ.

- под ред. В.А. Виссарионова М.: Практическая медицина, 2009. С. 183.
- 72. Сергеев А.Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов // Иммунопаталогия, аллергология, инфектология. 2000. №1. С.101–110.
- 73. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев М.: Издательство БИНОМ 2008 №2. С. 480.
- 74. Сергеев А.Ю. Современный подход к терапии онихомикозов / А.Ю. Сергеев, И.О. Сундукова, В.И. Лысенко // Военный медицинский журнал. 2002. №12. С.38 42.
- 75. Сергеев А.Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов // М.: Гоэтар Медицина. 2000. С. 71 73, С. 160.
- 76. Сергеев А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. М.: Триада-Х, 2001. С. 472.
- 77. Сергеев А.Ю. Первый опыт прямой ПЦР диагностики дерматофитии ногтей / А.Ю. Сергеев, П.Г. Богуш, Н.Ю. Земляная, С.Н. Щербо, В.М. Лещенко, Н.Е. Жарикова, Е.В. Мокина // Успехи медицинской микологии. М.: 2004; Т. 3 С. 339 342.
- 78. Сергеев А.Ю. Исследование точности нового метода ПЦР диагностики онихомикозов / А.Ю. Сергеев, С.Н. Щербо, П.Г. Богуш, В.Ю. Сергеев, Е.В. Кудрявцева, Н.В. Савченко, Е.В. Мокина, М.Г. Чернявская, Ю.В. Сергеев, Г.Н. Макова // Проблемы медицинской микологии. 2006 Т.8 №2 С.84 85.
- 79. Сергеев А.Ю. Генодиагностика и новый взгляд на этиологию онихомикозов / А.Ю. Сергеев, Н.Е. Жарикова, В.Ю. Сергеев, С.Н. Щербо, Г.Н. Макова, Ю.В. Сергеев, В.Е. Маликов // Проблемы медицинской микологии. 2006 Т.8. №2 С. 83 84.

- Сергеев А.Ю. Этиология онихомикоза в России в конце XX века / А.Ю.
   Сергеев, Н.Е.Жарикова, Ю.В Сергеев, В.Е. Маликов // Проблемы медицинской микологии. 2002. №4 С.79.
- 81. Сергеев А.Ю. Диагностика и лечение микозов кожи и ногтей / А.Ю. Сергеев, О.Л. Иванов // Лечащий врач. 2001. №4. С. 12 16.
- 82. Сергеев А.Ю. Исследование современной этиологии онихомикоза в России / А.Ю. Сергеев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002. №5. С.42 46.
- 83. Сергеев А.Ю. КИОТОС в России: опыт 7 лет исследований / А.Ю. Сергеев, Ю.В.Сергеев, В.Н. Ларионова и др. // Успехи медицинской микологии. 2005. Том VIII. С. 239 241.
- 84. Сергеев А.Ю. Онихомикозы: на пути к решению проблемы / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // Consilium medicum, 2003. №3. С. 128–136.
- 85. Сергеев А.Ю. Насколько точна «классическая лабораторная» диагностика онихомикозов? / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, В.Е. Маликов, Н.Е. Жарикова // Успехи медицинской микологии. 2005. Том VIII. С. 87 89.
- 86. Сергеев А.Ю. Эпидемиология и этиология онихомикоза: опыт зарубежных исследований / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, Е.В. Мокина и др. // Вестник дерматологии и венерологии. 2002 №4. С. 10 15.
- 87. Сергеев В.Ю. Гены, молекулярные методы и новые концепции в диагностики грибковых заболеваний // Проблемы медицинской микологии. 2006. Том 8. №2 С.85.
- 88. Сергеев Ю.В. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей / Ю.В Сергеев, А.Ю. Сергеев // М. Гэотар Медицина. 1998. С.124.
- 89. Сергеев Ю.В. Проблемы и перспективы терапии и профилактики микозов стоп и онихомикозов / Ю.В. Сергеев, Е.В. Мокина, М.Г. Чернявская // Рос. медицинский журнал. 2004. №18. С. 1085 1088.

- 90. Сергеев Ю.В. Местная и комбинированная терапия онихомикозов / Ю.В. Сергеев, Е.В. Мокина, А.Ю. Сергеев, Г.Н. Бурцева, М.О. Баранова, Н.В. Савченко, В.Ю. Сергеев. Пособие для врачей. 3-е изд. М.: Нац. акад. микол. 2015. С. 40.
- 91. Сергеев Ю.В. Комбинированная терапия онихомикозов / Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев // Фарматека. 2005. №6. С.15 17
- 92. Сергеев Ю.В. Орунгал и терапия онихомикозов в 21 веке / Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев // Росс. журн. кожн. и венер. бол. 2004. №3. С.29 34.
- 93. Сергеев А.Ю. На пути совершенствования лабораторной диагностики онихомикозов / А.Ю. Сергеев, Н.Е. Жарикова, В.Е. Маликов, Ю.В. Сергеев // Успехи медицинской микологии. 2006 T.VIII С. 89 90.
- 94. Сергеев А.Ю. Российский опыт и перспективы генодиагностики главных форм дерматофитии / А.Ю. Сергеев, С.Н. Щербо, П.Г. Богуш, В.М. Лещенко, Ю.В. Сергеев, Е.В. Мокина // Успехи медицинской микологии. 2005, Том V. С. 23 25.
- 95. Соколова Т.В. Практические навыки в дерматовенерологии / Т.В. Соколова, В.В. Гладько, Л.А. Сафонова // Справочник для врачей. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. С.132.
- 96. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I. С.720.
- 97. Скрипкин Ю.К. Системная терапия онихомикоза в России: новые препараты и старые проблемы / Ю.К. Скрипкин, В.И. Кулагин, О.Л. Иванов // Вестник дерматолологии и венерологии 2005. №1 С. 64 67.
- 98. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни / Ю.К. Скрипкин, А.А. Кубанова, В.Г. Акимов // учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С.554.

- 99. Сонин Д.Б. Опыт применения аморолфина в терапии онихомикоза / Д.Б. Сонин, М.А. Тарасова, Л.А. Борискина, М.В. Буданцев // Consilium medicum. 2015. №1. С. 42-46.
- 100. Справочник клинического миколога / Под редакцией Э.А Баткаева М.: ГОУ ДПО РМАПО Росздрав 2010. С.216.
- 101. Степанова Ж.В. Грибковые заболевания стоп // Леч. врач. 2003, №9, С. 3-6.
- 102. Стручкова В.И. Грибковые заболевания. Современный взгляд на лечение и профилактику. СПб.: ИГ «Весь», 2014. С. 160.
- 103. Сундукова И.О. Сравнительные результаты лечения больных онихомикозом и сочетанной патологией // Успехи медицинской микологии. 2003. Том II. С. 180-181.
- 104. Сухаревич В.И. Защита от биоповреждений, вызываемых грибами / В.И. Сухаревич, И.Л. Кузикова, Н.Г. Медведева. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. С. 207.
- 105. Терещенко А.В. Совершенствование критериев рациональной терапии онихомикозов // Автореф. Дис.... канд. мед. наук. М. 2005.
- 106. Тищенко А.Л. Практикум по дерматовенерологии // Учеб. пособие 4-е изд., перераб. и доп. М.: РУДН, 2009. С.217.
- 107. Тости А. Лечение осложнений косметических процедур. Решение типичных и редких проблем / Под. ред. А.Тости, К.Беера, М.П. де Падовы; пер. с англ.; под общей ред. проф. Я.А. Юцковской. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 144.
- 108. Федоров С.М. Актуальные проблемы современной дерматопрофпаталогии // Вестник дерматологии и венерологии 2001. N24. С. 18 20.
- 109. Федотова О.И. Исследование эффективности местной терапии онихомикоза / О.И. Федотова, Е.А. Саенко // Consilium medicum. №4. 2013. С. 25 29.

- 110. Финогеев Ю.П. Инфекционные болезни с поражением кожи / Ю.П. Финогеев, Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, Ю.А. Винакмен, В.Ф. Крумгольц, А.В. Семена, С.М. Захаренко // СПб.: ООО Издательство ФОЛИАНТ. 2003. С. 240.
- 111. Халдин А.А. Клинико–этиологическая эффективность 1% спрея Ламизил при лечении грибковых поражений крупных складок кожи / А.А. Халдин, А.А. Цыкин, И.М. Изюмова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007.—№ 1.— С. 56–61.
- 112. Хмельницкий О.К. Патоморфология микозов человека / О.К. Хмельницкий, Н.М. Хмельницкая // СПб.: Издательский дом СПбМАПО 2005. С.432.
- 113. Хоспентала Д.Р., Ринальди М.Дж. Диагностика и лечение микозов / Хоспентала Д.Р., Ринальди М.Дж. пер. с англ. под ред. Сергеева Ю.В.. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С.448.
- 114. Цыкин А.А. Онихомикозы: ДНК-диагностика, совершенствование комбинированной терапии: Автореф. дисс. .... канд. мед. наук. М. 2008. С. 24.
- 115. Цыкин А.А. Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение / А.А. Цыкин, К.М. Ломоносов // Русский медицинский журнал. 2007. №19. С. 371-376.
- Юцковский А.Д. Кератолические препараты в наружной терапии некоторых дерматозов и онихомикоза / А.Д. Юцковский, С.В. Черных // Вестник дерматологии и венерологии 2002. №6. С.37 38.
- 117. Яковлев А.Б. Микроскопия, трихофития, фавус // Пособие для врачей. М.: ООО Новик, 2013. С. 136.
- 118. Яковлев А.Б. Малассезия инфекция кожи человека / А.Б. Яковлев, К.Н. Суворова // Учебно-методическое пособие. – М.: РМАПО, 2007. – С. 40.
- 119. Abdelrahman T., Letcher Bru V., Waller J., Candolfi E., Noacco G. Dermatomycosis comparison of the performance of calcofluor and potassium

- hydroxide 30% for the direct examination of skin scrapings and nails // J. Mycol. Med. 2006 Vol.16 P. 87 91.
- 120. Adams B.B. dermatologic disorders of the athiete // Spor. Med. 2002. –Vol. 32, №5. P. 309 321.
- 121. Adams B.B. Sports dermatology // Adolesc. Med. 2001 Vol.12.
- 122. Adachi M, Watanabe S. Evaluation of combined deactivators supplemented agar medium (CDSAM) for recovery of dermatophytes from patients with tinea pedis // Med Mycol. 2007 –Vol. Vol.45 P. 9.
- 123. Arca E., Saracli M.A.,Akar A., Yildiran S. T., Kurumlu Z., Gur A. R. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis // Eur. J. Dermatol. 2004. № 14. P. 52 55.
- 124. Arikian S.R., Einarson T.R., Schubert F.A. Kobelt Nguyen G. A multinational pharmacoeconomic analysis oj oral therapies for onychomycosis. Br J. Dermatol. 1994. Vol.130 -P.35 44.
- 125. Arenas R., Fernandez, Dominguez L. Onychomycosis treated with itraconazole or grisseofulvin alone with and without a topical antimycotic or ceratolytic agent. // Int. J. Dermatol. 1991, -Vol. 30 P. 586 589.
- 126. Alvarez M. I. and Caicedo L.D. Medicaily important fungi found in hallux nails of university students from Cali, Colombia // Mycopathologia -2007. Vol.163 P. 321 -325.
- 127. Andre J., Achten G. Onychomycosis in Icelandic swimmers 377. Onychomycosis // Int. J. Dermatol. 1987. Vol. 26 P. 481 490.
- 128. Arenas R., Dominguez Cherit J., Fernandez LMA. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycoses // Int J. Dermatol 1995 -Vol. 34 P. 138 43.
- 129. Auger P., Marquis G., Joly J., Attye A. Epidemiology of tinea pedis in marathon runners: prevalence of occult athlete s foot / Mycoses 1993 Vol. 36 P. 35 41.

- 130. Avner S, Nir N, Henri T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis // J. Dermatol. Treatment. 2005; 16: 327–330.
- 131. Baek S.C., Chae H. J., Houh D., Byun D. G., and Cho B.K. Detection and differentiation of causative fungi of onychomycosis using PCR amplification and restriction enzyme analusis // Int. J. Dermatol. 1998. Vol. 37- P. 682 686.
- 132. Belenky P., Camacho D., Collins J.J. Fungicidal drugs induce a common oxidative-damage cellular death pathway // Cell. Rep. 2013; 3(2): 350–358
- 133. Balfour J.A., Faulds D. Terbinafine: a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic in superficial mycoses. Drugs 1992. Vol. 43 P.84.
- 134. Baran R., Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current srategies for monotherapy and combination therapy // JEADV. 2005; 19: 21–29.
- 135. Baran R., Chabasse D., and Feuilhade de Chauvin M. Onychomycosis, Il: diagnostic approach // J. Mycol. Med. 2001. Vol.11 P. 5-13.
- 136. Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement // Br J Dermatol. 2007; 157(1): 149–157.
- 137. Baran R., Feuilhade M. Datry A.A. randomized trial of amorolfine 5% laquer combined with oral terbinafine compared with alone in treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region // Brit J. Dermatol. 2000. Vol. 142. P.1177 -1183.
- 138. Basler R. S., Basler G. C., Palmer A.H., Garcia M.A. Special skin symptoms seen 20 in swimmers // J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43
- 139. Bhatta A.K., Keyal U., Huang X., Zhao J.J. Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. // J. Am.

- Acad. Dermatol. 2016 Feb 10. pii: S0190-9622(15)02520-7. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.002.
- 140. Bergman W., Rutten F.Oral treatment of onychomycosis of the toenails: comparison of cost-effectiveness of griseofulvin, itraconazole, ketoconazole and terbinafine. // Ned Tijdschr Geneesk 1994 –Vol. 138 –P.50.
- 141. Bernhardt M. Onychomycosis. Skinmed. 2015, May-Jun; 13 (3): 240.
- 142. Blanz P., Buzina W., Ginter G., Graser Y. Molecular biological methods and their consequences in taxonomy and diagnosis of dermatophytes // Mycoses. 2000; Vol.43 P.6.
- 143. Bolanos B. Dermatophyte feet infection among students enrolled in swimming courses at a university pool // Asoc. Med. PR 1998 Vol. 83-P.181-184.
- 144. Braham C., Fraiture A.L. Banal dermatomycosis that cannot be overlooked // Rev. Med. Lieg. 2001. Vol. 56 P.6.
- 145. Braham C., Ezzine Sebai N., et al. The connection between sports and spores. The foot, its mycoses and onychomycosis // Rev. Med. Lieg. 2001. Vol. 56 P.6.
- 146. Brautigam M., Nolting S., Schopf R.E., Weidinger G. Randomized double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection // Br. Med. J. 1999 Vol. 311- P. 22.
- 147. Brooks C., Kujawska A., Patel D. Cutaneous allergic reactions induced by 20 sporting activities // Sports Med. 2003 Vol. 33.
- 148. Bokhari M.A., Hussain I., Jahangir M., Haroon T.S., Aman S., Khurshid K. Onychomycosis in Lahore, Pakistan // Ind. J. Dermatol. 1999. Vol. 38, №8. P. 591-595.
- 149. Brun S., Bouchara J. P., Basile A.M., Bocquel A., Contet Audonneau N., Chabasse D. Evaluation of five commercial Sabouraud gentamicin-chloramphnicol agar media // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. Vol. 20 P.23.

- 150. Burzykowski T., Molenberghs G., et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project // Mycoses 2003. Vol. 46. P. 496 505.
- 151. Caputo R., De Boulle K., Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2001. Vol. 15 P.6.
- 152. Carney C., Cantrell W., Warner J., Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser // J. Am. Acad. Dermatol. 2013 Oct; 69 (4): 578-82. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.054. Epub 2013 Jul 13.
- 153. Chabasse D. Can we evaluate the frequency of onychomycosis? // Ann. Dermatol. Venerol. 2003. Vol.130 P.30.
- 154. Chacon A., Franca K, Fernandez A., Nouri K. Psychosocial impact of onychomycosis: a review // Int. J. Dermatol. 2013; 52(11): 1300–1307.
- 155. Chan M.K. and Chong L.Y. A prospective epidemiologic survey on the prevalence of foot disease in Hong Kong // J. Am. Podiatr Med. Assoc. 2002. Vol. 92. P. 6.
- 156. Chokoeva A.A., Tchernev G., Patterson J.W., Lotti T., Wollina U., Lifethreatening onychomycosis imitator // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2015
   Jan Mar; 29 (1 Suppl): 31-2.
- 157. Cohen A.D., Medvesovsky E., Shalev R. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis // J. Dermatolog Treat. 2003. Dec 14; (4): 237–242.
- 158. Davis R., Balfour J.A. Terbinafine: pharmacoeconomic evaluation of its use in superficial fungal infections // Pharmacoeconomics 1995. Vol. 8 P.69.
- 159. De Backer M., De Keyser P., Massart D. L., Westelinck K. J. Terbinafine (Lamisil) 250 mg/day and 500 mg/ day are equally effective in a 16 week oral treatment of toenail onychomycosis: a double –blind multicenter trial. In: Hay RJ, editor. International perspective on Lamisil. London, UK: CCT Healthcare Communications; 1994. P. 39 43.

- 160. De Hoog G. S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi.2nd ed. Utrecht/Reus: Centralbureau voor Schimmelcultures // universitat Roviar i Virgili, 2002. P. 1126.
- 161. Detandt M., Nolard N. Fungal contamination of the doors of swimming pools, particularly subtropical swimming paradises // Mycoses 1995. Vol. 38. P. 509-513.
- 162. Dawson B., and Trapp R. G. Basic and clinical biostatistics. McGraw-Hill, Singapore, Malaysia -2001. Vol.3 P.146-147.
- 163. Dobrovwolska A., Staczek P., Kaszuba A., and Kozlowska M. PCR-RFLP analysis of the dermatophytes isolated from patients in Central Poland // J. Dermatol. Sci. 2006. Vol.42. P.71-74.
- Denning D.W., Evans E.G.V., Kibbler C.C., Richardson M.D., Roberts M.M., Rogers T.R., Warnock D.W., and Warren R.E. Fungal nail disease: a guide to good practice (report of a Working Group of the British Society for Medical Mycology) // Br. Med.J. 1998. Vol. 311. P.1277 1281.
- Diongue K., Diallo M.A., Badiane A.S., Seck M.C., Ndiaye M., Ndoye N.W., Ndiaye Y.D., Dieye B., Déme A., Ndiaye I.M., Ndir O., Ndiaye D. Nondermatophytic and noncandidal fungi isolated in Le Dantec University hospital of Dakar in 2014: Epidemiological, clinical and mycological study // J. Mycol. Med. 2015 Sep; 25 (3): 181-90. doi: 10.1016/j.mycmed.2015.05.003. Epub 2015 Jun 29.
- 166. Effendy, I., Lecha M., Epidemiology and clinical classification of onychomycosis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2005. –Vol. 19. P. 8-12.
- 167. Elewski B.E. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management // Clin. Microbiol. 1998. Vol.11. P.415 429.
- 168. Elewski B.E., Leyden J., Rinaldi M.G., Atillasoy E. Office practice-based confirmation of onychomycosis: a US nationwide prospective survey // Arch. Intern. Med. 2002. -Vol.162. P.8.

- 169. Elewski B.E., Tosti A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis:
  Implications for Treatment with Topical Therapy // J. Clin. Aesthet. Dermatol.
  2015. Nov; 8(11):38-42.
- 170. Elewski B., Pariser D., Rich Ph., Scher R.K. Current and Emerging Options in the Treatment of Onychomycosis // Semin. Cutan. Med. Surg. 2013; 32 (2, Suppl 1): S9–S12.
- 171. El-Tatawy R.A., Abd El-Naby N.M., El-Hawary E.E., Talaat R.A. A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis // J. Dermatol. Treat. -2015 Oct; 26(5): 461-4. doi: 10.3109/09546634.2014.998607. Epub 2015 Feb 11.
- 172. Escobar M.L. and Carmona- Fonseca J. Onychomycosis by common non dermatophyte moulds. Rev Iberoam Micol 2003. Vol.20. P.6-10.
- 173. Ellis D., Marley J., Watson A.B. Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails // Br.J. Dermatol. 1997. -Vol.136, №4. P. 490 493.
- 174. Evans D.T. double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of onychomycosis // Br. Med. J 1999. Vol.318. P.1031 -1035.
- 175. Faergemann J., and Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br. J. Dermatol. 2003.-Vol.149 P.1- 4.
- 176. Fernandez -Torres B., Vazquez Veiga H., Llovo X., Pereiro M Jr., Guarro J. In vitro susceptibility to itraconazole, clotrimazole, ketoconazole and terbinafine of 100 isolates of Trichophyton rubrum // Chemother. 2000.-Nov.- Dec.- Vol. 46, №6. P.390 394.
- 177. Frankum L.E., Nightengale B., Russo C.L., Sarnes M. Pharmacoeconomic analysis of sequential treatment path-ways in the treatment of onychomycosis // Managed care interface. 2005; 18: 55–63
- 178. Galvan Garcia H.R., Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q switch laser treatment // J. Cosmet. Dermatol. 2014 Sep; 13 (3): 232-5. doi: 10.1111/jocd.12102.

- 179. Ginarte M., Garcia Doval I., et al. Observer agreement in toenail disorders: implications for diagnosis and clinical research // Br. J. Dermatol. 2009. Vol. 160. P.7.
- 180. Guibal F., R. Baran. Epidemiology and management of onychomycosis in private dermatological practice in France // Ann Dermatol Venereol -2008. Vol.135. P.6.
- 181. Guillot J., Latie L., Deville M., Halos L., Chermette r. Evaluation of the dermatophyte test medium // RapidVet. D.Vet Dermatol. 2001. Vol.12. P.7.
- 182. Gupta A.K., Paque M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis // J. Dermatolg. Treat. 2015; 26(4):376-8. doi: 10.3109/09546634.2014.975671. Epub 2014 Nov 5.
- 183. Gupta A.K., Ryder J.E., Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis // Dermatol. Clin. 2003. Vol 21. P. 481-9.
- 184. Gupta A.K., Simpson FC. Laser therapy for onychomycosis // J Cutan Med Surg. 2013 Sep-Oct; 17 (5): 301-7.
- 185. Gupta A.K., Simpson F.C., Heller D.F. The future of lasers in onychomycosis
  // J. Dermatolog Treat. 2016. Mar; 27(2): 167-72. doi: 10.3109/09546634.2015.1066479. Epub 2015 Aug 13.
- 186. Gupta A.K., Studholme C. Novel investigational therapies for onychomycosis: an update // Expert Opin Investig Drugs. 2016 Mar; 25 (3): 297-305. doi: 10.1517/13543784.2016.1142529.
- 187. Hay R. Literature review. Onychomycosis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009. Vol. 19. P. 1 7.
- 188. Harris M.D., McDowell B.A., Strisower J. Laser treatment of toenail fungus // Photonic Therapeutics and Diagnostics. Feb. 19, 2009.
- 189. Hochman L.G. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0,65 millisecond pulsed Nd:YAG 1064 nm laser // Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2011 Vol.13 P. 2-5.

- Hees H., Jager MW., Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study // J Dtsch Dermatol. 2014 Apr; 12 (4):322-9. doi: 10.1111/ddg.12292. Epub 2014 Mar 14.
- 191. Hees H., Raulin C., Baumler W. Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2012 Dec; 10 (12): 913-8. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07997.x. Epub 2012 Aug 1.
- 192. Helou J., Maatouk I., Hajjar MA., Moutran R. Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients // Mycoses. 2016 Jan; 59 (1): 7-11. doi: 10.1111/myc.12425. Epub 2015 Nov 5.
- 193. Ibrahim O., Doumit J., Zhang A. Successful Treatment of Idiopathic Onychodystrophy With 300 Microsecond 1064 nm Nd:YAG Laser // J. Drugs Dermatol. 2015 Jul; 14 (7): 750-2.
- 194. Kalokasidis K., Onder M., Trakatelli MG., Richert B., Fritz K. The Effect of Q-Switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm Laser in the Treatment of Onychomycosis In Vivo // Dermatol. Res Pract. 2013; 2013:379725. doi: 10.1155/2013/379725. Epub 2013 Dec 14.
- Nail Disease with 1064 nm Nd:YAG // Journal of the Laser and Health Academy Vol. 2013. №1. Pp. 42-47
- 196. Kozarev J. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis // Journal of the Laser and Health Academy Vol. 2010. №1.
- 197. Kozarev J., Vizintin Z. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis

  // Journal of the Laser and Health Academy Vol. 2010. №2.
- 198. Lee Y.B., Park Y.G. Comments on "Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized controlled trial" // J. Am. Acad. Dermatol. 2015 Jan; 72(1): 196-7. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.064.
- 199. Li H.C., Bouchara J.P., Hsu M.M., Barton R., Chang T.C. Identification of dermatophytes by an oligonucleotide array.// J Clin Microbiol. 2007.4 Vol.5. P. 66.

- 200. Li Y., Yu S., Xu J., Zhang R., Zhao J. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails // J. Drugs Dermatol. 2014 Oct; 13(10):1258-63.
- 201. Lipner S, Scher RK. Onychomycosis: current and future therapies // Cutis. 2014; 93(2): 60–63.
- 202. Meral G., Tasar F., Kocagoz S. Factors affecting the aritibacterial effects of Nd:YAG laser in vivo // Lasers in Surg Med 32(3) 2003. P. 197-202.
- 203. Mikailov A., Cohen J., Joyce C., Mostaghimi A. Cost-effectiveness of Confirmatory Testing Before Treatment of Onychomycosis // JAMA Dermatol. 2015, Dec 23:1-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4190.
- 204. Moutran R., Maatouk I., Helou J. Diabetic neuropathy and Nd-YAG (1064 nm) laser for onychomycosis: be careful // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015 Jun; 29(6): 1239-40. doi: 10.1111/jdv.12466. Epub 2014 Mar 24.
- 205. Nagao, K., S. Takashi, O. Takashi, and N. Takeji. Identification of Trichophyton rubrum by nested PCR analysis From paraffin embedded specimenin Trichophyton profunda acuta of the glabrous skin. // Jpn. J. Med. Mycol. 2005. Vol. 46. P. 129-132.
- 206. Nematollahi A.R., Badiee P., Nournia E. The Efficacy of Ultraviolet Irradiation on Trichophyton Species Isolated From Nails // Jundishapur J. Microbiol. 2015. Jun 27; 8 (6): e18158. doi: 10.5812/jjm.18158v2. eCollection 2015.
- 207. Nijenhuis-Rosien L., Kleefstra N., Wolfhagen MJ., Groenier KH., Bilo HJ., Landman GW. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1) // Trials. 2015 Mar 22; 16: 108. doi: 10.1186/s13063-015-0622-4.
- 208. Pajaziti L., Vasili E. Treatment of Onychomycosis a Clinical Study // Med Arch. 2015. Jun; 69(3): 173-6. doi: 10.5455/medarh.2015.69.173-176. Epub 2015 Jun 10.

- 209. Panasiti V., Borroni R.G., Devirgiliis V., Rossi M., Fabbrizio L., Masciangelo R., Bottoni U., Calvieri S. Comparison of diagnostic methods in the diagnosis of dermatomycosis and onychomycosis.// Mycoses. 2006. Vol. 49. P. 6-9.
- 210. Pariser D., Opper C. An in- office diagnostic procedure to detect dermatophytes in a nationwide study of onychomycosis patients.// Manag Care. 2002. Vol. 11. P.8 50.
- 211. Piraccini B.M., Sisti A., Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2010; 62(3): 411–414.
- 212. Poulakos M., Grace Y., Machin J.D., Dorval E. Efinaconazole and Tavaborole: Emerging Antifungal Alternatives for the Topical Treatment of Onychomycosis. / J Pharm Pract. 2016, Feb 11. pii: 0897190016630904.
- 213. Purim K.S., C. F. Feet dermatophytosis in soccer players // An. Bras. Dermatol. 2009. Vol. 84. P. 2.
- 214. Qureshi H.S., Ormzby H. A., Kapadia N. Effects of modifiedsample collection technique on fungal culture yield: nail clipping / scraping versus microdrill // J. Pak. Med. Assoc. 2004. Vol. 54. P.5.
- 215. Ranawaka R.R., Nagahawatte A., Gunasekara T.A. Fusarium onychomycosis: prevalence, clinical presentations, response to itraconazole and terbinafine pulsetherapy, and 1-year follow-up in nine cases // Int. J. Dermatol. 2015. Nov; 54(11): 1275-82. doi: 10.1111/ijd. 12906. Epub 2015 Jul 29.
- 216. Rich P., Harkless L.B., Atillasoy E.S. Dermatophyte test medium culture for evaluating toenail infections in patients with diabetes. // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P.4.
- 217. Robbins J.M. Treatment of onychomycosis in the diabetic patient population. // J. Diabetes. Complications. 2003; 17(2): 98–104.
- 218. Roberts D., Taylor W.D., Boyle D.J. Guidelines for treatment of onychomycosis // British Journal of Dermatology. 2003; 148: 402–410.
- 219. Robres P., Aspiroz C., Rezusta A., Gilaberte Y. Usefulness of Photodynamic Therapy in the Management of Onychomycosis // Actas Dermosifiliogr. –

- 2015. Dec; 106(10): 795-805. doi: 10.1016/j.ad.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
- 220. Savin C., Huck S., Rolland C., Benderdouche M., Faure O., Noacco G., Menotti J., Candolfi E., Pelloux H., Grillot R., Coupe S., Derouin F. Multicenter evaluation of a commercial PCR- enzyme-linked immunosorbent assay diagnostic kit for diagnosis of dermatophytic onychomycosis.// J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45. P.5 -10.
- Schavelzon D., Blugerman G., Soto J. D Angelo J., Markowsky A., Siguen M., Moreno R. Treatment of Tinea Unguium with Nd:YAG laser / Journal Brasileiro de Laser. 2011 Vol 4. P. 19-22.
- 222. Scher RK, Rich P, Pariser D, Elewski B. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis // Semin. Cutan. Med. Surg. 2013; 32 (2 suppl 1): S2–S4.
- 223. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. // Br. J. Dermatol. 2003; 149 (suppl 65): 5–9
- 224. Sergeev A.Y., Gupta A.K., Sergeev Y.V. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index) Skin therapy Lett. 2002; 7 (Suppl 1): 6–7
- 225. Sigurgeirsson B., Olafsson J. H., Steinson J. et al. Long term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onichomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. // Arch. Dermatol 2000; Vol. 138 P. 353 357.
- 226. Smigs T.G., Schuitmaker HG. Photodynamic inactivation of the dermatophyte Trichophyton rubrum / Photochem Photobiol 77 2003. P. 556-560.
- 227. Suga Y., Kimura U., Hiruma M. Can persistent toenail fungus be successfully treated with a laser? // Med. Mycol. J. 2014; 55 (2): J65-71.
- 228. Summerbell R.C., Cooper E., Bunn U. and Jamieson F. Onychomycosis: acritical study of techniques and criteria for confirming the etiologic significance of non dermatophytes. //Med. Mycol. -2005.-Vol. 43. P.39 -59.

- 229. Sungh D., Patel D.C., Rogers K., Wood N., Riley D., Morris A. J. Epidemiology of dermatophyte infection in Auckland, New Zealand // Australian J. Dermatol. 2003. Vol. 44. P. 6.
- 230. Taheri A., Davis S.A., Huang K.E., Feldman S.R.Onychomycosis treatment in the United States // Cutis. 2015. May; 95(5): E 15-21.
- 231. Takahashi Y., Haritani K., Sano A., Takizawa K., Fukushima K., Miyaji M., Nishimura K. An isolate of Arthroderma benhamiae with Trichophyton mentagrophytes var. erinacei anamorph isolated from a fourtoed hedgehog in Japan. // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2002. Vol. 43. P.49 -55.
- 232. Uchida K., Tanaka T., Yamaguchi H. Achievement of complete mycological cure by topical antifungal agent NND-502 in guinea pig model of tinea pedis. // Microbiol Immunol. 2003.-Vol. 47. P.3 6.
- Vila TV., Rozental S., de Sa Guimaraes CM. A new model of in vitro fungal biofilms formed on human nail fragments allows reliable testing of laser and light therapies against onychomycosis // Lasers Med. Sci. 2015

  Apr;30(3):1031-9. doi: 10.1007/s10103-014-1689-y. Epub 2014 Dec 4.
- Vural E., Winfield H.L., Shingleton A.W., Horn T.D., Shafirstein G. The effects of laser irradiation on Trichophyton rubrum growth // Lasers Med. Sci. 2008. Vol 23 P. 349-353.
- Wanitphakdeedecha R., Thanomkitti K., Bunyaratavei S., Manuskiatti W. Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis
  // J. Dermatol. Treat. 2016 Jan; 27 (1): 75-9. doi: 10.3109/09546634.2015.1034078. Epub 2015 Apr 17.
- 236. Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy // Arch Dermatol. 2008. Vol.19 P. 144.
- 237. Weinberg J.M., Koestenblatt E.K., Tutrone W.D., Tishler H.R., Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis.// J Am Acad Dermatol. 2003. –Vol. 49. P. 3-7.

- 238. Welsh O., Vera-Cabrera L., Welsh E. Onychomycosis // Mycology. 2010; 28(2):151–159.
- 239. Yadav P., Singal A., Pandhi D., Das S. Comparative efficacy of continuous and pulse dose terbinafine regimes in toenail dermatophytosis: A randomized double-blind trial // Indian. J, Dermatol. Venereol. Leprol. 2015. Jul-Aug; 81(4): 363-9. doi: 10.4103/0378-6323.158634.
- 240. Xu Y., Miao X., Zhou B., Luo D. Combined oral terbinafine and long-pulsed 1,064-nm Nd: YAG laser treatment is more effective foronychomycosis than either treatment alone // Dermatol. Surg. 2014 Nov; 40 (11):1201-7. doi: 10.1097 / DSS.0000000000000157.