

УДК 616.596 002.828: 616.017.1

DOI: 10.14427/jipai.2017.4.65

Местная терапия онихомикозов – от превентивного лечения к профилактике реинфекции

Сергеев В.Ю., Бурцева Г.Н., Баранова М.О.

Национальная академия микологии, Москва

Научно-исследовательский центр «Клиника дерматологии», Москва

Topical therapy of onychomycosis – from preventive treatment to reinfection prophylaxis

V.Y. Sergeev, G.N. Burtseva, M.O. Baranova

All-Russian National Academy of Micology

Central Research Dermatology Clinic, Moscow, Russia

Аннотация

Местная терапия онихомикоза предполагает использование нескольких специализированных наружных форм противогрибковых препаратов, среди которых наиболее распространенными и используемыми в России являются 1% раствор нафтифина («Экзодерил») и 5% лак аморолфина. Эти препараты имеют особенности фармакокинетики, позволяющие использовать их при разных клинических вариантах онихомикоза. Начальные явления онихомикоза требуют раннего распознавания и лечения противогрибковым лаком. Показания к назначению местной терапии онихомикоза определяются не только клиническими характеристиками заболевания, но и состоянием и особенностями пациента. Эффективность местной монотерапии ограничена при длительном анамнезе и выраженной тяжести онихомикоза, при которых показаны разные комбинации системных и наружных антимикотиков. Фармакоэпидемиологический анализ показывает рост востребованности 5% лака аморолфина в России, новой и экономически доступной формой которого является «Эксзоролфинлак». Лак аморолфина может быть использован также в профилактическом лечении онихомикоза, направленном на сохранение концентраций антимикотика в ногте после курса системной терапии и предотвращение реинфекции.

Ключевые слова:

онихомикоз, противогрибковые средства, наружное лечение, клинические исследования, профилактика, аморолфин, нафтифин

Онихомикоз, наряду с микозом стоп, остается самой распространенной формой и главным резервуаром антропонозной дерматофитии в России и Северной Евразии [1–4]. Лечение

Summary

Onychomycosis topical treatment is based on several forms of antifungals specialized for nail application. Among them naftifine 1% solution and amorolfine 5% nail lacquer are leading in current use in Russia. These formulations have certain pharmacokinetic properties that may fit various clinical settings in onychomycosis. Early onychomycosis demands prompt recognition and is suitable for application of nail lacquer alone. Rationale for onychomycosis topical treatment is not limited to clinical peculiarities per se. General health condition, comorbidities and their therapy, as well as personal demands of the patient also influence treatment decisions. Efficacy of topical therapy may be limited in onychomycosis with longer history and more severe presentation, where combinations of topical and systemic antifungals may apply. We have conducted pharmacoepidemiological analysis that shows growing demand for amorolfine 5% nail lacquer in Russia. This formulation may be used in prophylactic treatment of onychomycosis, maintaining effective antifungal concentrations in the nail after course of systemic therapy, and for prevention of reinfection from external source.

Keywords:

onychomycosis, antifungals, topical treatment, clinical trials, prophylaxis, amorolfine, naftifine

наружными противогрибковыми средствами – по-прежнему один из основных методов современной терапии онихомикоза [5, 6]. Наличие специализированных форм в антимикотиков в

виде лаков и растворов нескольких действующих веществ с разными фармакокинетикой в ногте и особенностями действия на возбудителей онихомикозов предопределяет разницу в подходах к лечению, не вполне ясно сформулированную в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях. В настоящей работе мы попытаемся охарактеризовать сложившуюся практику использования местной и комбинированной терапии онихомикозов, обосновать дифференцированные подходы к их ведению с учетом имеющей в России номенклатуры лекарственных средств.

Развитие местной терапии онихомикозов

В современной терапии онихомикоза широко используются специализированные формы антимикотиков для наружного применения, введенные на рубеже 1990-х гг.: лаки аморолфина и циклопирокса и раствор нафтифина. При этом, как правило, доступная дерматологам какой-либо отдельной страны номенклатура препаратов не включает всего их разнообразия [7, 8]. Именно поэтому дерматологи России не имеют опыта применения доступных за рубежом, но менее исследованных при онихомикозе растворов тиокконазола, лаков эконазола и ундецелинатов, а врачи в некоторых странах Запада – наиболее изученных форм аморолфина или нафтифина [8]. Многие препараты не включены в мета-анализ, посвященный лечению микозов стоп и ногтей [9].

Топические формы антимикотиков рекомендуется наносить на поверхность обработанной ногтевой пластины или на обнаженное после кератолитических чисток ногтевое ложе [5, 10]. В 2007 г. Ю.В. Сергеевым и соавт. предложена и впервые обоснована экспериментально новая концепция местного лечения онихомикоза с помощью водно-спиртовых растворов, наносимых со свободного края ногтя [11]. В 2014–2015 г. эта концепция была принята и подтверждена новыми экспериментами в США [12, 13].

Учитывать особенности фармакокинетики топических антимикотиков необходимо в той же мере, что и для системных препаратов [14]. Молекулы антимикотиков основных классов липофильны и имеют значительный молекулярный вес, задерживаясь гидрофильной ногтевой пластиной, в связи с чем их концентрация при распределении с ее поверхности может сокращаться на 3 порядка [15].

Некоторые формы противогрибковых средств, специально разработанные для лечения онихомикозов, позволяют лучше проводить вещество-

антимикотик через ногтевую пластину вглубь, к ложу ногтя. К таким формам, в частности, относится «Экзоролфинлак» и другие лаки на основе аморолфина [5]. При этом целесообразность использования водно-спиртовых растворов или пленкообразующих лаков обосновывается и трактуется по-разному разными авторами и, по видимому, сохраняется при всем многообразии клинических форм онихомикоза [16].

Современные показания к местной терапии

В зарубежных клинических рекомендациях, посвященных онихомикозу, не дается однозначной градации заболевания на варианты, допускающие лечение только наружными антимикотиками, или возможное без привлечения системной терапии [15, 17, 18], в связи с вариабельностью клинических форм и отсутствием общепринятой клинической классификации. Общие указания зарубежных авторов на «вовлечение матрикса», длительный анамнез, наличие «дерматофитомы» и другие возможные причины, снижающие вероятность успешной топической терапии, не подтверждены клиническими исследованиями [17, 19]. В практике отечественных дерматологов, использующих универсальный индекс КИОТОС – композитную шкалу оценки клинических форм, распространенности поражения и состояния пациента – такая градация возможна [20, 21].

Отечественные авторы указывают на целесообразность назначения только местного лечения онихомикоза при значениях КИОТОС от 1 до 3–6 [5, 22]. В клинический спектр показаний сюда входит либо поверхностная форма онихомикоза, либо дистальная с поражением не более 1/3 длины ногтя. Поверхностная форма онихомикоза, обусловленная *T. interdigitale* (т.н. «поверхностный белый» онихомикоз, как и плесневые поражения дорсальной части ногтевой пластины («поверхностный черный» онихомикоз) в нашей стране наблюдаются реже, чем за рубежом. Поэтому принципиальный интерес вызывает дифференциация ранних проявлений дистального (дистально-латерального онихомикоза) на стадиях, допускающих топическую монотерапию. Ранее мы показали, что патогномичным для ранних явлений дистального онихомикоза является «признак пилы», описанный Ю.В. Сергеевым [23].

Исследования начала 2000-х гг. показали, что в России преобладает дистальная форма онихомикоза с достаточно протяженным по глубине во-

влечением ногтевой пластины и гиперкератозом, поражающая в среднем 6 ногтей, в т.ч. I пальцев стоп, что отражает значительный анамнез заболевания [24, 25]. В этом плане «стратегия ранней интервенции» при онихомикозе [26] является не совсем типичной и может быть охарактеризована даже как «превентивное лечение» до развития типичного, или «классического онихомикоза» с гиперкератозом, обычно не поддающегося топическому лечению.

При больших значениях клинического индекса (дистальная форма с поражением половины или не более 2/3 длины ногтя) вероятность успешного лечения снижается, особенно на медленно растущих ногтях. Местную терапию целесообразно проводить и при поражении только одного или двух-трех ногтей. Редким показанием к местной терапии является устойчивость возбудителя онихомикоза ко всем системным препаратам.

Такие варианты следует иметь в виду уже потому, что в отечественной практике точное определение видовой этиологии онихомикоза представляется затруднительным. При этом, учитывая мировой опыт терапии, нельзя исключить ни редких поражений ногтей кератинофильными грибами-недерматофитами, ни смешанной дерматофитно-плесневой инфекции [27].

Онихомикоз с тяжестью КИОТОС в диапазоне 3–6 представляется нам как бы промежуточной зоной выбора между местной и системной терапией, причем доказательных данных по эффективности противогрибковых лаков в таких ситуациях за рубежом не опубликовано. Возможным вариантом может стать более продолжительное (до 6 мес) использование противогрибкового раствора, например водно-спиртового раствора 1%-ного нафтифина.

Кроме того, местная монотерапия онихомикоза может служить резервом при наличии противопоказаний к системной терапии. Несмотря на то, что современные системные антибиотики тербинафин, итраконазол и флуконазол в дозировках и схемах, используемых при онихомикозе, относительно безопасны, актуальной остается проблема лекарственных взаимодействий: особенно, учитывая коморбидности у пожилых людей, наиболее подверженных онихомикозу [28, 29].

Предельная эффективность терапии онихомикоза

Ограничения как местной, так и системной терапии онихомикозов осознаются отечествен-

ными и зарубежными авторами. В то время как для топических форм антимикотиков фактически не имеется доказательных данных из сравнительных исследований эффективности, системная терапия, по данным мета-анализа, эффективна не более, чем в 75–80% [30].

Несмотря на множество источников, указывающих на отдельные возможные причины неудачного лечения онихомикоза, изложить их единообразно за рубежом не удастся, поскольку не определены однозначно сами критерии эффективности лечения онихомикоза в клинических исследованиях и практике врача [31, 32, 34].

Поиски путей совершенствования топической терапии онихомикоза сегодня включают внедрение новых молекул типа бензоксаборолов, растворов антимикотиков с повышенной до 10% концентрацией, а также принципиально иных носителей активного вещества, которые требуют многих лет разработки [8]. Тем не менее исследователи новейших препаратов в ближайшем будущем столкнутся и уже сталкиваются с проблемами, аналогичным при внедрении и оценке эффективности ныне используемых лекарств [26].

Это связано с тем, что онихомикоз попрежнему остается заболеванием, требующим многомесячного присутствия достаточно высоких фунгистатических концентраций во всех отделах ногтя, содержащих клетки возбудителя, что не может гарантироваться при наличии подногтевого гиперкератоза и субоптимальной комплаентности лечения. Поэтому отечественные авторы рекомендуют ставить реалистичные цели лечения, заранее стратифицируя группы больных в зависимости от исходной тяжести поражения ногтей [5, 33, 39].

Кроме того, в оценку эффективности лечения онихомикоза могут быть включены и отдаленные результаты [40]. По данным зарубежных авторов, общая частота «возобновления симптомов онихомикоза» через 5–7 лет может составлять от 16 до 59% [41–43]. Более отдаленные перспективы сохранения клинической эффективности онихомикоза, недоступные исследователям в силу ограничений методологии, представляются еще туманнее.

В связи с этим отечественными авторами предложена концепция «паллиативного» лечения онихомикоза, предполагающая заведомо низкую вероятность полного клинико-микологического излечения, по крайней мере, у части пациентов [44].

Фармакоэпидемиология местной терапии онихомикозов

В России при онихомикозе используют те же основные топические антимикотики, что доступны и в большинстве развитых стран: аморолфин, нафтифин и циклопирокс. Проведенный нами

фармакоэпидемиологический анализ на основе ежегодных отчетных данных аптечных сетей России показывает, что в нашей стране препаратами-лидерами в клиническом обращении являются нафтифин и аморолфин, а доля циклопирокса невелика и снижается (рис. 1).

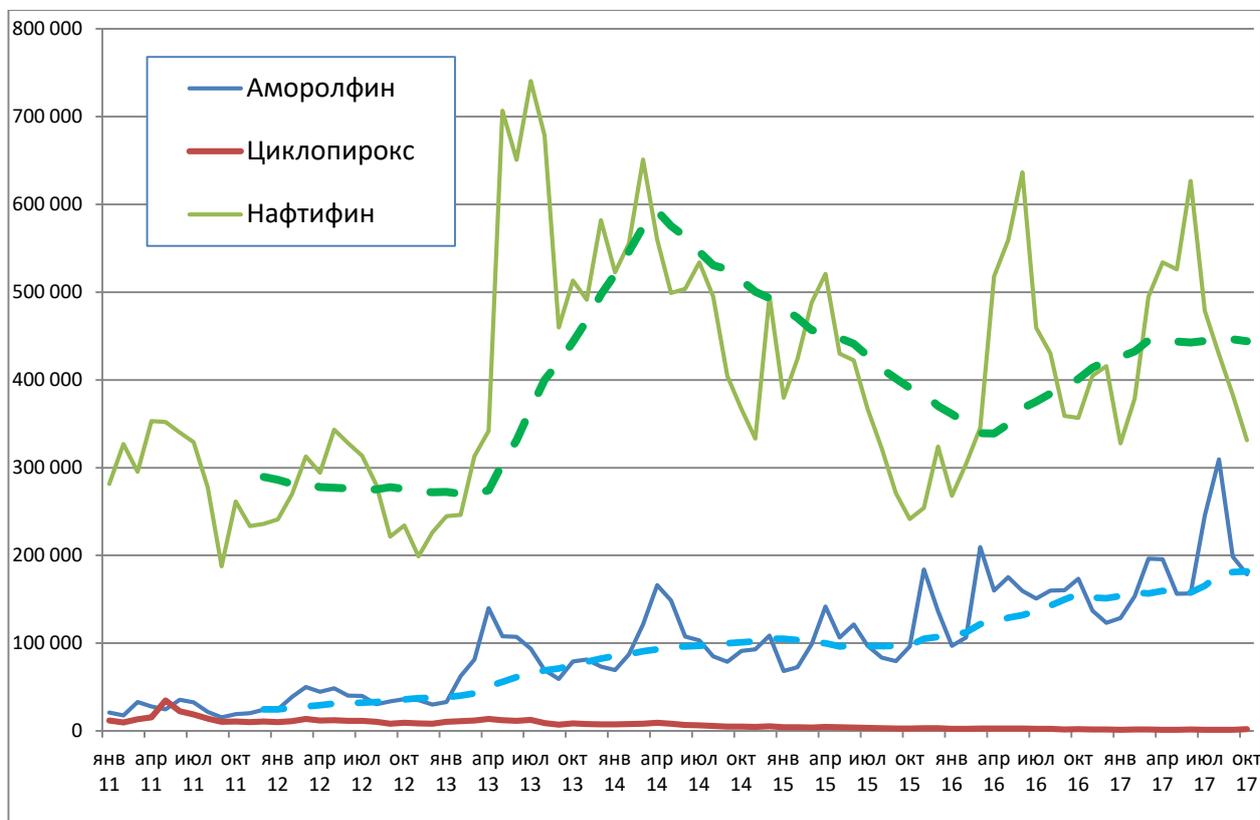


Рисунок 1. Топические антимикотики-лидеры в клиническом обращении в Российской Федерации в 2011–2017 гг. По вертикали: количество упаковок, проданное в аптечной сети за 1 месяц. Пунктирная линия представляет сглаживающий фильтр по месяцам.

Как видно из рис. 1, раствор нафтифина является лидирующей среди топических антимикотиков формой для лечения микозов ногтей. При этом на фоне сезонной динамики, отражающей колебания спроса населения на антимикотики безрецептурного отпуска, можно отметить стабильный прирост востребованности лака аморолфина, в последнем в отчете 2017 г., совпадающий с внедрением его новой формы («Экзоролфинлак»). На октябрь 2017 г. средняя цена лекарственных форм нафтифина составляла около 550 руб. за упаковку, аморолфина – 1228 руб., а циклопирокса – 1820 руб. На наш взгляд, ценообразование этих форм лечения онихомикоза невозможно объяснить их клинико-микологической эффективностью уже потому, что для препаратов циклопирокса она составляет всего

5,5–8% [26], т.е. фактически является наименьшей при наиболее высокой цене. Соотношение стоимость-эффективность может являться решающим не только с позиции затрат здравоохранения, планируемых на эрадикацию онихомикоза как наиболее распространенной формы дерматофитии, но и с точки зрения пациентов, самостоятельно приобретающих в аптеке эти препараты. Отечественными исследователями, в частности, В.И. Лысенко и соавт., предложен фармакоэкономический подход к терапии онихомикоза на основе индекса КИОТОС, предусматривающий расчет затрат на 1 балл индекса КИОТОС [45]. Однако разница в цене уже одной упаковки 5%-ного лака для ногтей с аморолфином (например, около 849 руб. в среднем за «Экзоролфинлак» вместо 1519 руб. за «Лоцерил»)

может стать причиной выбора более доступного и не уступающего по качеству препарата конкретным пациентом.

Возможности комбинированной терапии онихомикозов

В комбинированной терапии онихомикозов методы топической (местной, или наружной) терапии сочетаются с лечением системными противогрибковыми препаратами. К методам наружного лечения онихомикоза в последнее время можно отнести использование медицинских лазеров или фотодинамической терапии, однако их эффективность еще не вполне определена. Более того, пока неясно, ни возможно ли вообще отказаться от системной компоненты лечения наиболее распространенных типов онихомикоза, ни насколько физические методы лечения (теплого или фотохимического воздействия на ноготь) смогут снизить потребность в поддержании определенных концентраций антимикотиков в ногте. Поэтому с точки зрения доказательной медицины комбинированная терапия онихомикоза остается сочетанием топических и системных антимикотиков, несмотря на то, что мета-анализа или даже критического обзора по эффективности комбинированной терапии пока не существует.

Теоретические основы комбинированной терапии дерматомикозов с наружными противогрибковыми препаратами разработаны европейскими авторами в середине 1990-х гг. [18, 35–37], а тактика терапии онихомикоза наиболее полно обоснована отечественными авторами в 1997–2001 гг. [46, 47]. В частности, ими были выделены параллельный и последовательный типы терапии онихомикоза [5, 38].

Современная клиническая картина онихомикоза с наличием не менее 30% случаев выраженного гиперкератоза сформировала новые концепции и тактики комбинированной терапии. В частности, при отсутствии выраженного гиперкератоза и после аппаратной обработки ногтей или чисток с кератолитиками, в комбинированной терапии может быть использован лак для ногтей типа «Экзоролфинлак» одновременно с системной терапией любым антимикотиком. При сохранении гиперкератоза целесообразно назначить водно-спиртовой раствор нафтифина, нанося его с дистального/свободного края ногтя, что показано на примере 1% раствора нафтифина «Экзодерил».

Еще одной возможностью комбинированной терапии является сокращение сроков лечения

при сохранении его эффективности, что повышает безопасность и комплаентность. В этом отношении в «параллельной» схеме терапии может быть использована комбинация топического антимикотика и системного флуконазола (150–400 мг/сут) в режиме «комбинированной пульс-терапии», назначаемой всего 1 раз в неделю, но до полного отрастания ногтевой пластины [48, 49]. При отсутствии гиперкератоза ориентиром здесь явится значение КИОТОС, т.е. КИОТОС 9 будет означать лечение по данной схеме в течение 9 мес. В «последовательной» схеме лак для ногтей типа «Экзоролфинлак» можно назначить уже после пройденного курса системной терапии, ориентируясь также на срок отрастания ногтевой пластины.

Долгосрочная эффективность терапии и профилактика реинфекции

В 2013 г., анализируя долгосрочную эффективность лечения онихомикоза, А.Ю. Сергеев и соавт. отметили, что критерии ее определения: сами сроки и конкретные сочетания показателей клинико-микологического излечения онихомикоза спустя 18 и более месяцев от начала лечения однозначно не определены и расходятся в крупнейших международных исследованиях [50]. Наиболее общие выводы, сделанные за рубежом, свидетельствуют о преимуществе аллиламиновых антимикотиков по сравнению с азолами [51, 52].

Показатели долгосрочной эффективности в публикуемых за рубежом работах далее переходят в проценты «рекуррентности» или возобновления онихомикоза – клинически или по новому выявлению грибов в патологическом материале [30]. Мы согласны с тем, что термин «рекуррентность» объединяет не вполне различаемые т.н. «рецидивы» онихомикоза как не полностью вылеченную исходную инфекцию, с реинфекцией, то есть повторным проникновением грибов в ногти. Неясно, насколько эту проблему может решить эпидемиологическое типирование возбудителей, поскольку источник реинфекции может оставаться прежним, находясь, например, в семье больного [31, 32].

И при реинфекциях, и при «рецидивах» онихомикоза задачи и общая тактика лечения диагностированного врачом онихомикоза являются принципиально такими же, как и при «первичной инфекции»: их определяет клиническая тяжесть онихомикоза. Различной может представляться профилактика «рекуррентности» – от адекватного

Таблица 1. Современные разновидности терапии онихомикоза

Разновидность	Показания	Характеристика	Обеспечение
«Превентивная» или «ранняя интервенция»	КИОТОС < 3 Анамнез заболевания не более 1–2 лет	Раннее выявление и лечение на начальных стадиях онихомикоза	Аморолфин 5% лак до отрастания здорового ногтя
Параллельная комбинированная (1) «Горизонтальная»	КИОТОС 12-20, явления гиперкератоза	Комбинированная терапия с улучшенным распределением антимикотиков	Нафтифин 1% раствор одновременно с системной терапией итраконазолом или тербинафином
Параллельная комбинированная (2) «Вертикальная»	КИОТОС < 16, без гиперкератоза или после его обработки	Комбинированная пульс-терапия с повышенной комплаентностью	Аморолфин 5% лак одновременно с курсом системного флуконазола
Последовательная комбинированная «Контррецидивная»	КИОТОС 12-16, стандартная рекомендация	«Долечивание» топическим антимикотиком после курса системной терапии	Аморолфин 5% лак после курса системной терапии, 2–18 мес.
«Паллиативная»	Противопоказания или недоступность системной терапии при КИОТОС > 6	Топическая монотерапия	Нафтифин 1% ежедневно. Чистки ногтя.
«Профилактическая»	Остаточные изменения ногтей после лечения. Клиническое излечение без микологической верификации. Больной в семье.	Профилактика реинфекции онихомикоза	Аморолфин 5% лак 1–2 раза в неделю

тяжести онихомикоза первичного курса терапии с надлежащим контролем излеченности до выявления и лечения источника инфекции – другого человека с микозом стоп и онихомикозом. Однако реализация этих задач по-прежнему осложняется низкой комплаентностью как в терапии, так и в проведении противоэпидемических мероприятий [33]. В частности, если в Исландии – небольшом островном государстве с холодным климатом, способствующим почти 10% распространенности онихомикоза при 300-тысячном населении, несмотря на активные и всемирно известные исследования онихомикоза [3, 31, 41, 52], за 20 лет не удалось решить данную проблему, то тем менее реалистично это в нашей стране, где не меньшее количество пациентов ежегодно обращается по поводу онихомикоза только в Москве. С большей эффективностью может быть опробована тактика «противорецидивного» или «профилактического» лечения с использованием безопасного и доступного без рецепта препарата типа «Экзоролфинлак». Такое средство может назначаться либо на период 12–18 мес после окончания курса системной терапии онихомикоза, либо в «угрожаемый» по реинфекции период после лечения.

Заключение

Современная практика лечения онихомикоза показывает, что показания к назначению топических или системных антимикотиков определяются не только этиологией онихомикоза или его клинической картиной, но также особенностями анамнеза, коморбидности, рядом психологических и социальных факторов – таких, как доступность тех или иных методов терапии и их комплаентность. С этих позиций можно выделить не только топическую, системную и комбинированную, но и другие «модальности» [53] терапии онихомикоза (табл. 1).

Таким образом, существующая практика лечения онихомикоза представляется достаточно разнообразной, причем это разнообразие до настоящего времени не поддается единой классификации в рамках клинических рекомендаций, критического обзора или мета-анализа. При нерешенности многих проблем в борьбе с онихомикозом – от изучения этиологии и чувствительности возбудителей до контроля долгосрочной излеченности и реинфекции – врачам приходится ориентироваться на несколько десятков стандартных клинических ситуаций, требующих

назначения того или иного метода лечения или их комбинаций.

Наличие таких форм топических антимикотиков, как «Экзоролфинлак» и 1%-ный раствор нафтифина «Экзодерил», позволяет решать многие из этих ситуаций, включая лечение начальных и

более тяжелых форм онихомикоза, «усиление» или «продолжение» системного лечения, а также профилактика возобновления симптомов. За границами нашего наблюдения остаются многочисленные случаи самостоятельного лечения.

Литература

1. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю. и др. Поликлинические микозы. Кремль. мед. 2010; 3: 18-24.
2. Sergeev A.Y. Fighting tinea pedis in northern Eurasia. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2017; 8(6S): 57.
3. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population – a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(11): 1480-91.
4. Sergeev A. Current epidemiology of tinea pedis in Russia. *Int J Dermatol.* 2017; 56: 1272.
5. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Под ред. Ю.В. Сергеева. Пособие для врачей. М.: Нац. акад. микол. 2003: 32 с.
6. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Derm.* 2014;15(6): 489-502. DOI: 10.1007/s40257-014-0096-2
7. Сергеев Ю.В., Шпигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех. 2003. 200 с.
8. Elkeeb R, Hui X, Murthy N, Maibach HI. Emerging topical onychomycosis therapies – quo vadis? Expert opinion on emerging drugs. 2014; 19(4): 489-95. DOI: 10.1155/2016/1387936
9. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. Vol. 3.
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016: 768 с.
11. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2007; 3: 9-16.
12. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16 (2).
13. Elewski BE, Pollak RA, Pillai R et al. Access of efinaconazole topical solution, 10%, to the infection site by spreading through the subungual space. *J Drugs Dermatol: JDD.* 2014; 13(11): 1394-8.
14. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2000; 2: 88-96.
15. Ameen M, Lear JT, Madan V et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol.* 2014; 1(171/5): 937-58. DOI: 10.1111/bjd.13358
16. Sergeev AY. Onychomycosis in 2017: update on diagnosis and treatment. *Mycoses.* 2017; 60 (S 2): 15-52.
17. Nenoff P, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology – an update. Part 3: Dermatomycoses: topical and systemic therapy. *JDDG: J Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2015; 1(13/5): 387-411. DOI: 10.1111/ddg.12689
18. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34(1): 116-21.
19. Carney C. et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch. Dermatol.* 2011; 147 (11): 1277-82.
20. Сергеев А.Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: Внешторгиздат, 1999: 40 с.
21. Сергеев А.Ю. Системы оценки онихомикозов в 2016 году. *Усп. мед. микол.* 2016; 15: 209-12.
22. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. М.: Нац. акад. микол. 2000: 32 с.
23. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю. Дерматоскопическая диагностика и стратегия ранней интервенции при онихомикозе. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2017; 2: 51-62.
24. Sergeev AY, Lysenko VI, Rasskazov DN, Sergeev YV. Distribution of SCIO-measured severity of onychomycosis: results of Onychindex project. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16. (S 1): 246.
25. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Проект «Горячая линия»: итоги и результаты. *Усп. мед. микол.* 2003; 2: 153.
26. Сергеев Ю.В., Баранова М.О., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Аморофин и современная практика лечения онихомикозов. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2016; 1: 84-94.
27. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Исследование современной этиологии онихомикозов в России. *Рос. журн. кожн. вен. болезн.* 2002; 5: 42-6.
28. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? *Усп. мед. микол.* 2003; 2: 154-5.
29. Taheri A1, Davis SA, Huang KE, Feldman SR. Onychomycosis treatment in the United States. *Cutis.* 2015; 95(5): E15-21.
30. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2004; 150(3): 537-44.
31. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(6): 679-84. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03487.x
32. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Consilium medicum. Дерматология.* 2008; 1: 30-5.
33. Савченко Н.В. Задачи современной терапии онихомикоза и их осуществимость. *Усп. мед. микол.* 2003; 2: 148-9.
34. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *BMJ.* 1999; 318(7190): 1031-5.

35. Gupta AK, Lynch LE. Onychomycosis: review of recurrence rates, poor prognostic factors, and strategies to prevent disease recurrence. *Cutis*. 2004; 74(1S): 10-5.
36. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(6): 939-44. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.12.019
37. Gupta AK, Ryder J, Summerbell RC. Comparison of efficacy criteria across onychomycosis trials: need for standardization. *Int J Dermatol*. 2003; 1(42/4): 312-5.
38. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е изд. М: Нац. акад. микол. Медицина для всех. 2007: 164 с.
39. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы: на пути к решению проблемы. *Consilium Medicum*. 2003; 5(3): 128-35.
40. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2001; 1: 128-35
41. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol*. 2002; 138(3): 353-7.
42. Piraccini BM, 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): 411-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.04.062.
43. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(3): 201-6. DOI: 10.2310/7750.2013.12088
44. Устинов М.В. Правило «четырёх месяцев» и понятие о паллиативной терапии при резистентности к системному лечению онихомикозов у пожилых. *Усп. мед. микол.* 2013; 11: 204-6.
45. Сергеев А.Ю., Лысенко В.И. Онихомикозы и фармакоэкономика: новые подходы на основе КИОТОС. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2002; 4: 83-7.
46. Сергеев Ю.В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: ГЭОТАР. 1998: 150 с.
47. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы: современные подходы к лечению. *Нов. мед. журн.* 1997; 2: 25.
48. Sergeev YV, Sergeev AY. Combined treatment of onychomycosis with fluconazole and amorolfine nail lacquer. *Abstr 4-th Congr Eur Conf Med Mycol*. 1998: 58.
49. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The scoring clinical index for onychomycosis (SCIO Index). *Skin Therapy Lett*. 2002; 7(S1): 6-7.
50. Сергеев А.Ю., Мокина Е.В., Савченко Н.В., Сергеев В.Ю., Бурцева Г.Н. Рецидивы, реинфекции и эффективность лечения онихомикозов в 2013 г. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2013; 3: 91.
51. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. *J Cutan Med Surg* 2013; 17: 201-6.
52. Sigurgeirsson B, Steingrimsdottir O. Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(1): 48-51.
53. Морозов С. Ю. Новые модальности местной терапии онихомикозов-возможность перспективы коррекции традиционных схем системной терапии. *Усп. мед. микол.* 2017; 17: 76-9.

Материал подготовлен при поддержке ЗАО «Сандоз»

RU1803798126

Сведения об авторах

Сергеев Василий Юрьевич – директор научно-исследовательского центра «Клиника дерматологии», председатель Российского общества дерматоскопии и оптической диагностики кожи, член Правления московского регионального отделения Национальной академии микологии и Международного общества дерматоскопии

Бурцева Галина Николаевна – главный врач научно-исследовательского центра «Клиника дерматологии», член Правления Российского общества дерматоскопии и оптической диагностики кожи, лауреат Национальной академии микологии

Баранова Мария Олеговна – врач научно-исследовательского центра «Клиника дерматологии»