

Державна установа «Інститут дерматології та венерології
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Супрун Ксенія Григорівна

УДК 616.596-002.828:616.521

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ОНІХОМІКОЗИ З АБСОЛЮТНИМИ ТА ВІДНОСНИМИ
ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО СИСТЕМНОЇ ПРОТИГРИБКОВОЇ ТЕРАПІЇ

222 «Медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктор філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Кутасевич Яніна Францівна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Супрун К.Г. Оптимізація комплексних методів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктор філософії. – Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, 2024. Захист відбудеться на базі Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Робота присвячена оптимізації надання дерматологічної допомоги хворим з мікотичним ураженням нігтьових пластин при наявності супутньої патології. Такі хворі потребують комплексного, науково обґрунтованого підходу до призначення протигрибкової терапії з урахуванням абсолютних та відносних протипоказань до системної протигрибкової терапії. Вибір схеми лікування з урахуванням ступеня тяжкості та супутньої патології значно підвищує терапевтичну ефективність та є перспективним напрямком досліджень з оптимізації лікування даної групи хворих. Використання новітніх молекулярно-генетичних методик виявлення патологічних грибів в досліджуваному матеріалі дозволить виявляти інфекцію на доклінічному етапі та контролювати вилікованість в процесі санагенезу.

Для оцінки запропонованого диференційного підходу до терапії пацієнтів з оніхомікозом (ОМ) з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної терапії було залучено 194 пацієнти, які були розподілені на три терапевтичні групи. До I групи належали хворі на оніхомікоз, які не мали протипоказань до прийому системних антимікотиків (66 осіб), до II групи (63 особи) – пацієнти, що хворіли на оніхомікоз стоп та мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків, до III групи – хворі на оніхомікоз стоп (65 осіб), що мали відносні протипоказання до зазначених препаратів.

На першому етапі дослідження для визначення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих, що мали абсолютні

протипоказання до системних антимікотиків, із II групи хворих було залучено 63 особи, що були розподілені на дві підгрупи. Пацієнти Па підгрупи (30) у лікуванні одержували топічні місцеві антимікотики 1 % розчин естезифін та 1 % крем естезифін. Пацієнти Пб підгрупи (33 особи) одержували додатково мікозан набір для нігтів, волвіт, ніотинову кислоту.

Проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність розробленого комплексного методу лікування хворих на ОМ із протипоказаннями до системних антимікотиків, що включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, що містить екстракт ферменту жита, волвіт, ніотинову кислоту, що дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих, при тому, що використання тільки топічних антимікотиків розчину та крему виказує терапевтичну ефективність лише у 56,7 % хворих.

Пацієнти I групи отримували терапію системними антимікотиками залежно від виду збудника (тербінафін при дерматофітному ОМ та ітраконазол при ОМ нез'ясованої етіології, дозування здійснювалося згідно з інструкцією виробника) протягом 12 тижнів.

Хворі на ОМ із відносними протипоказаннями до системних антимікотиків (III група) отримували комбіновану терапію із видаленням уражених структур нігтя, подальшим застосуванням протигрибкових засобів місцевої (аналогічну до призначеної пацієнтам II групи) та системної дії. Системні антимікотики призначали залежно від виду збудника (тербінафін при дерматофітному ОМ та ітраконазол при ОМ іншої етіології, дозування згідно з інструкцією виробника) протягом 12 тижнів при ОМ стоп, а також засоби, що покращують структуру нігтя (мікозан, волвіт, ніотинова кислота).

Спостереження за хворими проводили протягом 16 тижнів і більше до настання клінічного та мікологічного видужання.

Починаючи з 4 тижня лікування і надалі один раз на два тижні проводили мікологічне обстеження зрізаних нігтів. Досліджували клінічний стан нігтів стоп пацієнтів з ОМ за такими критеріями:вилікування, покращення, відсутність змін,

погіршення. Погіршення патологічного процесу не відмічалось в жодного хворого.

Аналіз динаміки мікологічної негативації впродовж лікування показав, що мікологічна елімінація наставала раніше у хворих з комплексною терапією (III група), ніж у пацієнтів I групи, які отримували тільки системну антифунгальну терапію, та II групи – тільки місцеву.

Так, найбільша кількість хворих III групи (49 – 75,4 %) отримала мікологічну негативацію на 12 тижні, 26 (41,3 %), пацієнтів II групи та 35 (53,0 %) I групи. Тобто, на ранніх термінах (10–12 тижнів) 55 (84,6 %) пацієнтів III групи отримали мікологічну негативацію, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які одержували тільки місцеву терапію, та на 5,8 % – тільки системну.

Розроблений диференційований підхід до лікування хворих на ОМ із абсолютними протипоказаннями до системних антифунгальних засобів забезпечує відновлення нормальної структури нігтьових пластин: у 90,8 % хворих, що одержували комбіновану терапію, у 81,8 % – системні антимікотики та у 55,6 % – місцеву терапію антифунгальними засобами.

Використання комбінованої терапії із залученням системних і місцевих антимікотиків, засобів, що покращують структуру нігтьових пластин та кровообіг дистальних нігтьових фаланг, забезпечує у хворих позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію на 10–12 тижні у 81,8 % хворих, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які отримували місцеву терапію, та на 5,8 % – системну, скорочує терміни лікування, відповідно знижує ризик виникнення побічних ефектів від тривалої системної антифунгальної терапії.

Таким чином, проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність розробленого комплексного методу лікування хворих на ОМ із протипоказанням до системних антимікотиків, що включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, волвіту, ніотинової кислоти та набору для нігтів, що містить екстракт ферменту жита, який дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих, при тому, що використання тільки топічних антимікотиків розчину та крему виказує

терапевтичну ефективність лише у 56,7 % хворих.

Метою наступного етапу дослідження було використання ІЧТ для первинної кількісної оцінки тяжкості порушень кровопостачання та мікроциркуляції в групі хворих з ОМ для виявлення та санації коморбідних порушень мікроциркуляції, що обтяжують патогенетичний фон та роблять необхідним доповнення терапевтичного комплексу.

Усього обстежено 54 хворих на оніхомікоз, в яких на попередній стадії обстеження було виявлено судинну патологію та хронічні дерматози. Встановлено доцільність використання неінвазивної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ, що дозволяє безконтактно у реальному часі підтвердити наявність судинної патології, призначити адекватну терапію, яка сприяє швидшому настанню клінічної та мікологічної ремісії.

Для оцінки можливості використання молекулярно-генетичних методів діагностики для динамічного спостереження за ефективністю терапії ОМ було обстежено усього 195 осіб. З них 172 пацієнти одержували лікування з приводу ОМ стоп і 23 пацієнти, що складала групу порівняння, в яких були здорові нігтьові пластини без клінічних проявів ОМ з негативними результатами мікроскопічного дослідження. При дослідженні 23 зразків нігтьових пластинок здорових осіб методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) 21 зразок цієї групи був негативним і два зразки показали позитивний результат на наявність генетичного матеріалу грибів. В одного пацієнта було встановлено позитивний результат, пов'язаний з контамінацією (випадковим потраплянням збудника в досліджуваний матеріал поза лабораторією), про що свідчили дані про санітарно-гігієнічні обставини середовища та повторні негативні результати ПЛР. У другого хворого шляхом додаткових методів дослідження було встановлено діагноз ОМ.

Таким чином, використання ПЛР-діагностики дозволило виявити оніхомікоз на ранній стадії захворювання і вчасно попередити подальше поширення інфекції.

Не зважаючи на високу чутливість методу ПЛР при ОМ, можуть бути

складнощі при встановленні факту елімінації збудника в процесі саногенезу, бо цим методом виявляються навіть поодинокі екземпляри ДНК, які у свою чергу, у зв'язку з впливом протигрибкових засобів, які мають властивість накопичуватися у нігтьових пластинках, можуть бути нежиттєздатними, тобто не потребувати подальшого впливу лікувальних засобів.

У зв'язку з цим, було розроблено методику визначення життєздатності таких грибів, що можуть виявлятися методом ПЛР після лікування хворих.

Виявлення РНК у досліджуваному матеріалі свідчило б про життєздатність збудника, але методично це дуже складна задача.

Тому для вирішення цієї задачі було запропоновано використовувати визначення комплементарної ДНК (кДНК). кДНК – це ДНК-копія молекули РНК, що виробляється за допомогою зворотної транскриптази, ДНК-полімерази, яка може використовувати РНК як матрицю.

Визначення кДНК проводили методом зворотної транскрипції полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ ПЛР). Для виконання цього етапу роботи методом рандомізації було обрано 47 хворих на оніхомікоз після лікування. При проведенні ПЛР встановлено, що у 15 хворих (31,9 %) було виявлено генетичний матеріал грибів, а у 32 (68,1 %) результати дослідження були негативними. За результатами ЗТ ПЛР визначено, що кДНК виявлено у 9 з 15 (19,1 %) хворих, що свідчить про відсутність елімінації грибів, у зв'язку з чим лікування було продовжено. кДНК не виявлено у 6 з 15 хворих (12,8 %) пацієнтів, що свідчило про відсутність життєздатних грибів і ці хворі не потребували подальшого лікування.

Отримані результати свідчать, що метод ЗТ ПЛР дозволяє удосконалити алгоритм обстеження після лікування з метою встановлення факту елімінації збудника.

Практичні рекомендації:

Для досягнення високої терапевтичної ефективності у лікуванні хворих на ОМ необхідно використовувати диференційний підхід у лікуванні з визначенням стану клінічно значущої супутньої патології, наявності абсолютних чи/та

відносних протипоказань до призначення системних антимікотиків.

Хворим на ОМ, що мають абсолютні протипоказання до призначення системних антимікотиків рекомендується:

- призначати механічне відшарування гіперкератотичних мас;
- розчин нафтифіну гідрохлорид закапувати у дистально-фронтальній площині 1 раз на добу;
- на нігтьові валики та на інтактні зони наносити 1 % крем нафтифіну гідрохлориду 1 раз на добу;
- використовувати 2 рази на добу набір для нігтів, що містить фільтрат ферменту жита, на всю поверхню ураженого нігтя;
- прийом біотину по 5 мг на добу;
- нікотинова кислота 1% 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу.

Хворим на ОМ із відносними протипоказаннями рекомендується призначати:

- терапію з використанням скорочених курсів тербінафіну 500 мг на добу або ітраконазолу 200 мг на добу протягом 12 тижнів з урахуванням стану взаємодії системних антимікотиків із препаратами, які використовують пацієнти з приводу супутніх захворювань;
- розчин нафтифіну гідрохлорид закапувати у дистально-фронтальній площині 1 раз на добу;
- на нігтьові валики та на інтактні зони наносити 1 % крем нафтифіну гідрохлориду 1 раз на добу;
- 2 рази на добу набір для нігтів, що містить фільтрат ферменту жита, на всю поверхню ураженого нігтя;
- біотин по 5 мг на добу;
- нікотинова кислота 1% 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу.

Після проведення курсу лікування доцільно встановити наявність чи відсутність життєдіяльності грибів в нігтьових пластинах з використанням розробленого алгоритму. Якщо в нігтьових пластинах хворих методом ПЛР не виявляється ДНК грибів, у пацієнта констатують мікологічне видужання. Якщо

методом ПЛР виявляється генетичний матеріал грибів у нігтьових пластинках, то проводиться ЗТ ПЛР. У разі негативного результату ЗТ ПЛР пацієнт вважається мікологічно видужаним, а у протилежному випадку – потребує подальшого етіологічного лікування.

Ключові слова: дерматовенерологічні захворювання, інфекційні дерматози, мікози, мікотичні ураження, оніхомікоз, гриби, термографія, супутня патологія, тербінафін, ітраконазол, біотин, діагностика, методи діагностики, лікування, алгоритм лікування.

ABSTRACT

Suprun K.G. Optimization of complex methods of treatment of patients with onychomycosis with absolute and relative contraindications to systemic antifungal therapy.

Thesis for a degree of Doctor of Philosophy - State Institution "Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, 2022. The defense will take place at the State Institution "Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

The paper considers optimization of dermatological care for patients with mycotic lesions of the nail plates in the presence of concomitant pathology. Such patients require a comprehensive, scientifically based approach to the prescription of antifungal therapy, taking into account absolute and relative contraindications to systemic antifungal therapy. The choice of treatment regimen, taking into account the severity and concomitant pathology, significantly increases therapeutic efficacy and is a promising area of research to optimize the treatment of this group of patients. The use of the latest molecular genetic methods for the detection of pathological fungi in the study material will allow detecting infection at the preclinical stage and controlling the cure rate during the process of sanogenesis.

To evaluate the proposed differential approach to the treatment of patients with onychomycosis (OM) with absolute and relative contraindications to systemic therapy, 194 patients were enrolled and divided into three therapeutic groups. Group I included patients with onychomycosis who had no contraindications to taking systemic antimycotics (66 patients), Group II (63 patients) included patients with tinea pedis and absolute contraindications to systemic antimycotics, and Group III included patients with tinea pedis (65 patients) who had relative contraindications to these drugs.

At the first stage of research to determine the therapeutic effectiveness of the developed differentiated therapy of patients who had absolute contraindications to systemic antimycotics, 63 patients were recruited from the II group of patients, who

were divided into two subgroups. Patients of the IIa subgroup (30) were treated with topical local antimycotics 1% Estesifin solution and 1% Estesifin cream. Patients of the IIб subgroup (33 persons) additionally received mikosan nail kit, volvit, nicotinic acid.

The conducted studies showed the high therapeutic efficiency of the developed complex method of treatment of patients with OM with contraindications to systemic antimycotics, which includes the use of a solution and cream of naphthifine hydrochloride, a nail kit containing rye enzyme extract, volvit, nicotinic acid, which allows to achieve clinical and mycological recovery in 72.7% of patients, despite the fact that the use of only topical antimycotics solution and cream shows therapeutic effectiveness in only 56.7% of patients.

Patients in Group I received therapy with systemic antimycotics depending on the type of pathogen (terbinafine for dermatophytic OM and itraconazole for OM of unknown etiology, dosing was performed according to the manufacturer's instructions) for 12 weeks.

Patients in Group II who had absolute contraindications received topical therapy with exfoliation of the affected nail plates with keratolytic agents and treatment with antifungal agents in the form of estezifin 1% solution and cream throughout the treatment period, mycosan, a nail kit that improves the structure of the nail plates, and agents that accelerate the regrowth of nail plates and improve their structure - volvit 5 mg per day for one month, nicotinic acid 1 % 1 ml per day intramuscularly.

Patients with OM with relative contraindications to systemic antimycotics (Group III) received combined therapy with removal of the affected nail structures, followed by the use of antifungal agents with local (similar to that prescribed for patients in group II) and systemic action. Systemic antimycotics were prescribed depending on the type of pathogen (terbinafine for dermatophytic OM and itraconazole for OM of other etiologies, dosage according to the manufacturer's instructions) for 12 weeks for foot OM, as well as agents that improve nail structure (mycosan, volvite, nicotinic acid).

Patients were followed for 16 weeks or more until clinical and mycological recovery.

Starting from the 4th week of treatment and further, mycological examination of the cut nails was performed once every two weeks. The clinical condition of the foot nails of patients with OM was studied according to the following criteria: cure, improvement, no changes, deterioration. No worsening of the pathological process was noted in any patient.

The analysis of the dynamics of mycological negativity during treatment showed that mycological elimination occurred earlier in patients with complex therapy (Group III) than in patients of group I who received only systemic antifungal therapy and group II - only local therapy.

Thus, the largest number of patients in Group III (49-75.4%) received mycological negativity at week 12, 26 (41.3%) patients in Group II and 35 (53.0%) in Group I. That is, in the early stages (10-12 weeks), 55 (84.6%) patients of Group III received mycological negativity, which is 24.3% more than in patients who received only local therapy, and 5.8% - only systemic therapy.

Thus, the studies have shown high therapeutic efficacy of the developed complex method of treatment of patients with OM with contraindications to systemic antimycotics, including the use of naftifine hydrochloride solution and cream, volvit and a nail kit containing rye enzyme extract, which allows achieving clinical and mycological recovery in 72.7% of patients, while the use of topical antimycotics solution and cream alone shows therapeutic efficacy in only 56.7% of patients.

The use of combination therapy with the involvement of systemic and topical antimycotics, agents that improve the structure of the nail plates and blood circulation of the distal nail phalanges, provides a positive clinical outcome and mycological elimination in patients at 10-12 weeks in 81.8% of patients, which is 24.3% more than in patients receiving topical therapy, and 5.8 % - systemic therapy, shortens the treatment time, and thus reduces the risk of side effects from prolonged systemic antifungal therapy.

The developed differentiated approach to the treatment of patients with OM with contraindications to systemic antifungal agents ensures the restoration of the normal structure of the nail plates: in 90.8% of patients treated with combination therapy, in 81.8% - systemic antimycotics and in 55.6% - topical antifungal agents.

The purpose of the next stage of the study was to use IRL for the primary quantitative assessment of the severity of blood supply and microcirculation disorders in a group of patients with OM to identify and remediate comorbid microcirculation disorders that aggravate the pathogenetic background and necessitate the addition of a therapeutic complex.

A total of 54 patients with onychomycosis were examined, in whom vascular pathology and chronic dermatoses were detected at the preliminary stage of the examination. The expediency of using non-invasive infrared thermography in patients with OM has been established, which allows non-contact in real time to confirm the presence of vascular pathology, to prescribe adequate therapy, which contributes to the faster onset of clinical and mycological remission.

To evaluate the possibility of using molecular genetic diagnostic methods for dynamic monitoring of the effectiveness of OM therapy, a total of 195 patients were examined. Of these, 172 patients were treated for OM of the feet and 23 patients formed the comparison group, who had healthy nail plates without clinical manifestations of OM with negative microscopic examination results. In the study of 23 samples of nail plates from healthy individuals by polymerase chain reaction (PCR), 21 samples of this group were negative and two samples showed a positive result for the presence of fungal genetic material. In one patient, a positive result was found to be associated with contamination (accidental ingress of the pathogen into the test material outside the laboratory), as evidenced by data on the sanitary and hygienic circumstances of the environment and repeated negative PCR results. The second patient was diagnosed with OM using additional research methods.

Thus, the use of PCR diagnostics made it possible to detect onychomycosis at an early stage of the disease and prevent further spread of the infection in time.

Despite the high sensitivity of the PCR method in OM, there may be difficulties in establishing the fact of elimination of the pathogen in the process of sanitization, because this method detects even single copies of DNA, which, in turn, due to the effect of antifungal agents that tend to accumulate in the nail plates, may not be viable, that is, do not require further exposure to medications.

In this regard, a methodology was developed to determine the viability of such fungi, which can be detected by PCR after treatment.

The detection of RNA in the test material would indicate the viability of the pathogen, but methodologically it is a very difficult task.

Therefore, to solve this problem, it was proposed to use the determination of complementary DNA (cDNA). cDNA is a DNA copy of an RNA molecule produced by reverse transcriptase, a DNA polymerase that can use RNA as a matrix.

Determination of cDNA was performed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). To perform this stage of work, 47 patients with onychomycosis after treatment were selected by randomization. PCR revealed that 15 patients (31.9%) had fungal genetic material, and 32 (68.1%) had negative results. According to the results of RT-PCR, cDNA was detected in 9 out of 15 (19.1%) patients, indicating the absence of fungal elimination, and therefore treatment was continued. cDNA was not detected in 6 out of 15 (12.8%) patients, indicating the absence of viable fungi and these patients did not require further treatment.

The results obtained indicate that the RT-PCR method allows improving the algorithm of examination after treatment in order to establish the fact of pathogen elimination.

Practical recommendations:

In order to achieve high therapeutic efficacy in the treatment of patients with OM, one needs to use a differential approach to treatment with the determination of the state of clinically significant comorbidities, the presence of absolute and/or relative contraindications to the administration of systemic antimycotics.

For patients with OM who have absolute contraindications to the use of systemic antimycotics: it is recommended

- prescribe mechanical detachment of hyperkeratotic masses;
- naftifine hydrochloride solution should be instilled in the distal-frontal plane once a day;
- apply 1% naftifine hydrochloride cream to the nail rollers and intact areas;
- use a nail kit containing rye enzyme filtrate twice a day on the entire surface of the affected nail;
- take biotin 5 mg per day;
- nicotinic acid 1 % 1 ml per day intramuscularly.

For patients with OM with relative contraindications, it is recommended to prescribe

- therapy using shortened courses of terbinafine 500 mg per day or itraconazole 200 mg per day during 12 weeks, taking into account the interaction of systemic antimycotics with drugs used by patients for concomitant diseases
- naftifine hydrochloride solution should be instilled in the distal-frontal plane once a day;
- apply 1% naftifine hydrochloride cream to the nail rollers and intact areas;
- 2 times a day, apply a nail kit containing rye enzyme filtrate to the entire surface of the affected nail;
- biotin 5 mg per day;
- nicotinic acid 1 % 1 ml per day intramuscularly.

After the course of treatment, it is advisable to determine the presence or absence of fungal activity in the nail plates using the developed algorithm. If the PCR method does not detect fungal DNA in the nail plates of patients, the patient is diagnosed with mycological recovery. If the PCR method detects fungal genetic material in the nail

plates, then RT-PCR is performed. In case of a negative RT-PCR result, the patient is considered to be mycologically cured, and otherwise, he or she needs further etiologic treatment.

Key words: dermatovenerological diseases, infectious dermatoses, mycoses, mycotic lesions, onychomycosis, fungi, termography, accompanying pathology, terbinafine, itraconazole, biotin, diagnosis, diagnostic methods, treatment, treatment algorithm.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Peculiarities of treatment of patients with onychomycosis with contraindications to systemic antimycotics / K. Suprun, Y. Kutasevych, I. Oliinyk, O. Bilozorov, I. Mashtakova, O. Stuliy. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, Iss. 9 (P. 1). P. 2070–2075. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.36740/WLek202109108

2. Thermal imaging study of human soft tissues lesions and biological tissues exposure to low-temperature in vivo / M.I. Glushchuk, G.V. Shustakova, E.Yu. Gordiyenko, Yu.V. Fomenko, G.A. Oliynyk, V.V. Dvortcevyi, V.O. Kremen, G.O. Kovalov, M.O. Chyzh, K.G. Suprun. *Sci. Innov.* 2022. Vol. 18, No. 6. P. 83–96. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.15407/scine18.06.083

3. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Кандидозний оніхомікоз як можливе ускладнення при використанні гель-лаку. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 2 (84). С. 50–52. (Здобувачем проведено дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-2-50-52

4. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Вітчизняні топічні антимікотики у терапії оніхомікозів. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 3 (85). С. 19–22. (Здобувачем проведено дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-3-19-22

5. Супрун К.Г. Супутня патологія у хворих на оніхомікоз та її вплив на перебіг захворювання. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 4. С. 39–42.

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-4-39-42

6. Супрун К.Г. Шкала оцінки ступеня тяжкості оніхомікозів з урахуванням супутньої патології та віку хворого. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 1 (87). С. 18–20.

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-1-18-20

7. Супрун К.Г., Олійник І.О. Лікування грибкової інфекції на сучасному етапі. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 2 (88). С. 24–28. (Здобувачем проведені дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-2-24-28

8. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. «Мікозан»: клінічний досвід і тенденції в топічній терапії оніхомікозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2020. № 1 (76). С. 30–35. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.30978/UJDVK2020-1-30

9. Супрун К.Г. Особливості перебігу та лікування оніхомікозів на сучасному етапі. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021. Т. 21, вип. 3 (75). С. 274–279.

DOI: 10.31718/2077-1096.21.3.274

10. Супрун К.Г., Олійник І.О. Топічна терапія оніхомікозу у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 2 (81). С. 57–61. (Здобувачем проведені дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.30978/UJDVK2021-2-57

11. Вивчення порушень кровообігу та зокрема мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози методом дистанційної інфрачервоної термографії / І.О. Олійник, Г.В. Шустакова, К.Г. Супрун, Г.А. Олійник. *Дерматологія та венерологія*. 2022. № 4 (98). С. 13–16. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-4-13-16

12. Профілактика грибкової інфекції стоп / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. *Дерматологія та венерологія*. 2021. № 3. С. 12–15. . (Здобувачем проведено дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-3-12-15

13. Розробка методу оцінки життєздатності грибів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, О.А. Сокол. *Дерматологія та венерологія*. 2023. № 2 (100). С. 11-14. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2023-2-11-14

14. Розповсюджена трихофітія гладенької шкіри у дитини 7 років / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник, К. Г. Супрун. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 1. С. 79-82. (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

15. Reverse transcription polymerase chain reaction in the assessment of fungal viability in onychomycosis / Yanina Kutasevych, Iryna Oliinyk, Kseniia Suprun, Oksana Sokol. *19th EADV Symposium*. St. Julian's, Malta, 16 May - 18 May 2024. Abstract N^o: 423.

16. Фунгіцидна активність сучасних топічних засобів. *Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»* / Олійник І.О., Супрун К.Г., Безрученко І.А.К., 2019. С. 156–157.

17. Лікування оніхомікозів у хворих на псоріатичну оніходистрофію / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова, К.Г. Супрун. *Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків* : Тези до науково-практичної онлайн

конференції з міжнародною участю, м. Харків, 19–20 листопада 2020 р. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 3. С. 52.

18. Модифікація полімеразної ланцюгової реакції в діагностиці оніхомікозів / Я.Ф. Кутасевич, О.А. Сокол, К.Г. Супрун, С.П. Голубко. *X Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» : Матеріали конгресу. м. Київ, 25–27 травня 2021 р. К., 2021. С. 112.*

19. Інфрачервона термографія у діагностиці порушень кровообігу та мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, Г.В. Шустакова. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом в період особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаною з COVID-19» (17–18 листопада 2022 р.). Дерматологія та венерологія*. 2022. № 3 (97). С. 23.

20. Супрун К.Г. Профілактика грибкової інфекції стоп на сучасному етапі. *V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів): Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, м. Київ, 24–25 травня 2023 р.). К.: ТОВ «Видавництво «Юстон», 2023. С. 122.*

21. Олійник І.О., Супрун К.Г. Особливості терапії оніхомікозів у хворих на акантолітичний пемфігус. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Здобутки сучасної дерматовенерології для науки та практики у воєнний час (до 100-річчя ДУ «ІДВ НАМН України")", 7-8 листопада 2024 р.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

22. Сучасний погляд на діагностику та лікування оніхомікозів (огляд літератури) / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник, К. Є. Іщейкін, О. П. Білоторов, І. О. Маштакова, Т. В. Зіміна, К. Г. Супрун, Г. С. Чеховська. *Журнал НАМН України*. 2019. Т. 25, № 3. С. 263–270. (Здобувач проводив аналіз літературних

даних та їх узагальнення).

23. Клінічний випадок грибоподібного мікозу / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова, К.Г. Супрун. *Дерматологія та венерологія*. 2024. № 2 (104). С. 27-28. *(Здобувачем проведені збір та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

24. Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.

25. Пат. на корисну модель № 153434 UA, МПК G01N33/48, G01N1/28. Тест-система для оцінки життєздатності грибів у нігтьових пластинах / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, С.П. Голубко, О.Й. Мілютіна, О.А. Сокол; заявл. 15.12.2022; опубл. 05.07.23, Бюл. №27

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	23
Вступ.....	24
1 Огляд літератури	31
1.1 Клініко-епідеміологічні особливості оніхомікозу на сучасному етапі	31
1.2 Новітні методи діагностики оніхомікозів.....	34
1.3 Сучасні методи лікування оніхомікозів.....	42
2 Матеріали і методи.....	50
2.1 Клінічні методи обстеження хворих	50
2.2 Біохімічні методи	52
2.3 Мікологічні методи.....	52
2.3.1 Мікроскопічне дослідження.....	52
2.3.2 Культуральне дослідження	53
2.3.3 Вивчення антимікотичної активності топічних засобів шляхом дифузії в агар методом «криниць».....	53
2.4 Молекулярно-генетичні методи	54
2.5 Інструментальні методи (термографія).....	55
2.6 Статистичні методи.....	57
3 Клінічна характеристика хворих на оніхомікози.....	58
3.1 Загальна характеристика хворих	58
3.2 Патогенетично значуща супутня патологія у досліджуваних хворих на оніхомікози	59
3.3 Формування клініко-терапевтичних груп з урахуванням протипоказань до системної терапії	61
4 Вивчення порушень кровообігу та мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози методом дистанційної інфрачервоної термографії	70
5 Розробка шкали оцінки ступеня тяжкості оніхомікозів з урахуванням супутньої патології.....	77
6 Розробка комплексних диференційованих методів лікування хворих на оніхомікози з урахуванням протипоказань до системної терапії	82

6.1 Обґрунтування застосування диференційованого підходу у хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків	82
6.2 Визначення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих, що мали протипоказання до системних антимікотиків ...	89
6.2.1 Визначення терапевтичної ефективності розроблених диференційованих методів у хворих на оніхомікоз із абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків	89
6.2.2 Терапевтична ефективність розроблених диференційованих методів лікування у хворих на оніхомікоз із відносними протипоказаннями до системної антифунгальної терапії.....	98
6.3 Розробка методу оцінки життєздатності грибів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції	106
7 Аналіз та обговорення отриманих результатів	113
Висновки	122
Рекомендації	125
Список використаних джерел	127
Додатки.....	143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлТ – аланінамінотрасфераза

АсТ – аспартатамінотрансфераза

ЗТ (RT) - зворотня транскриптаза

ЗТ ПЛР – зворотня транскрипція полімеразної ланцюгової реакції

ІФА – імуноферментний аналіз

ІЧТ – інфрачервона термографія

НП – нігтьова пластина

ОМ - оніхомікоз

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

рРНК – рибосомна рибонуклеїнова кислота

ЦД – цукровий діабет

FRET-NASBA - NASBA з флуоресцентним резонансним переносом енергії

INAT - ізотермічної ампліфікації нуклеїнових кислот

NASBA – метод ізотермічної ампліфікації нуклеїнових кислот

NAT – ампліфікація нуклеїнових кислот

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За останні 15-20 років в Україні, як і в усьому світі, значно зросла частота захворюваності на інфекції, спричинені грибками. Згідно з даними ВООЗ, понад 20 % населення Землі страждають на мікози шкіри та її придатків, а в деяких країнах Європи цей показник коливається від 20–70 % [1-3].

Найчастіше оніхомікоз (ОМ) з тривалим і малосимптомним перебігом має епідеміологічне значення. Вражений ніготь є джерелом інфекції як для хворого, так і для оточуючих. Тривала персистенція збудника в організмі створює сприятливий ґрунт для розвитку алергодерматозів і лікарської непереносимості, що значно погіршує якість життя пацієнтів та їх соціальну адаптацію [4-6].

Особливістю сучасного стану захворюваності на оніхомікоз є зростання її з віком, сягаючи максимуму в похилому та старечому віці [7-9]. Це зумовлено інволюційними змінами шкіри та її придатків, зменшенням швидкості росту нігтьових пластинок, порушенням трофіки нігтьового ложа, ангіопатіями, а також супутньою соматичною патологією.

Використання системних антимікотиків значно збільшило відсоток негати́вації мікотичної інфекції, особливо при тяжких формах ураження нігтьових пластинок. Однак ці препарати метаболізуються печінкою при участі цитохрому Р450, а тому мають багато протипоказань. До цього часу в світі немає такого методу лікування уражених міцелієм нігтів, котрий би повною мірою відповідав потребам як хворого, так і лікаря, був надійним, безпечним для здоров'я, безболісним, простим та забезпечував швидке вилікування. Проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнтів хворих на ОМ є похилого та старечого віку і мають протипоказання до системних антимікотиків [10-13]. Отже, постає завдання в розробці диференційованого підходу до лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків.

Наявність у хворих на ОМ численної супутньої патології та довготривале

вживання лікарських засобів для її лікування робить актуальним використання ад'ювантних неінвазивних бесконтактних методів діагностики, яким є тепловізійне дослідження [14].

До регламентованих методів лабораторної діагностики ОМ відносять мікроскопічне і мікологічне (культуральне) дослідження, що на теперішній час мають низьку чутливість і специфічність, тому постійно ведуться пошуки нових альтернативних методів лабораторної діагностики ОМ [15,16].

У даний час особливої актуальності в якості додаткового методу діагностики ОМ набувають молекулярно-генетичні методи – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Існують одиничні роботи з використанням методу ПЛР у визначенні видоспецифічності основних збудників ОМ і відсутні роботи, присвячені контролю виліковності хворих на ОМ, які застосовувалися б при його різних клінічних формах. Тому слід визнати необхідність створення сучасного методу дослідження для діагностично складних випадків ОМ та використання його для визначення контролю виліковності при різних формах ОМ[17,18].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на тему: «Оптимізація комплексних методів лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії» (№ держреєстрації 0119U102309), у якій здобувач був співвиконавцем. Дисертантом особисто виконано підрозділи, присвячені обґрунтуванню та розробці диференційованого підходу у хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків з використанням зовнішніх антимікотиків і засобів, що покращують структуру нігтьових пластинок.

Мета та задачі дослідження. Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на ОМ шляхом оптимізації методів діагностики, комплексної диференційованої терапії, оцінки виліковності та клінічної значущості супутньої патології.

Для досягнення мети було поставлено наступні задачі:

1. На сучасному етапі вивчити особливості клініки та перебігу ОМ у хворих із супутньою патологією.
2. Визначити клінічно значущу супутню патологію у хворих на ОМ.
3. Вивчити можливість використання дистанційної інфрачервоної термографії у виявленні судинної патології у хворих на ОМ.
4. Розробити шкалу оцінки ступеня тяжкості ОМ з урахуванням супутньої патології.
5. Розробити оптимальний підхід до терапії хворих на ОМ залежно від ступеня тяжкості з урахуванням абсолютних та відносних протипоказань.
6. Оцінити ефективність розроблених комплексних методів.
7. Розробити алгоритм контролю ефективності лікування ОМ за допомогою молекулярно-генетичних методів.

Об`єкт дослідження: оніхомікоз.

Предмет дослідження: супутня патологія, стан периферичного мікроциркуляторного русла у хворих на ОМ, комплементарна ДНК збудників ОМ.

Методи дослідження: клінічні (збір анамнезу, постановка діагнозу, наявність супутньої патогенетично значущої патології, визначення об`єктивних ознак ураження нігтьових пластинок із визначенням локалізації та тяжкості ураження, контроль ефективності лікування); біохімічні (визначення ферментів цитолізу, білірубину, глюкози, загального білку); мікологічні (мікроскопічне та культуральне дослідження збудника, вивчення антимікотичної активності топічних засобів методом «криниць»); молекулярно-генетичні методи (ПЛР та ЗТ ПЛР дослідження генетичного матеріалу грибів); інструментальні (тепловізійне дослідження мікроциркуляторного русла кінцівок); статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Доведено, що наявність кДНК в генетичному матеріалі нігтьових пластин (НП) свідчить про життєдіяльність грибів.
2. Обґрунтовано напрямок вдосконалення комплексного методу лікування хворих на ОМ при наявності абсолютних та відносних протипоказань до

використання системних антимікотиків.

3. Науково обґрунтовано необхідність диференційованого підходу в лікуванні хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до використання системних антимікотиків.

4. Доповнено наукові відомості щодо особливостей клініки та перебігу ОМ на сучасному етапі у хворих із супутньою патологією.

5. Розширено наукові дані про клінічно значущу супутню патологію у хворих на ОМ.

6. Доведено доцільність використання безконтактної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ для підтвердження наявності патогенетично значущої судинної патології.

Практична значимість отриманих результатів.

1. Вперше розроблено методику молекулярного дослідження ЗТ ПЛР для визначення життєздатності збудників ОМ з використанням кДНК.

2. Розроблено алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ із використанням ЗТ ПЛР, що дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, істотно скоротити терміни її проведення, своєчасно визначити виліковність, скоротити строки терапії та знизити ймовірність розвитку ускладнень.

3. Запропоновано диференційований підхід до призначення комплексного лікування хворих на ОМ з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології, який містить антимікотики зовнішньої дії з найменшою резистентністю до грибів, відповідною архітектоніці ураження лікарською формою, оптимальним шляхом введення її, в поєднанні із засобами, які поліпшують структуру нігтьової пластинки, що дозволяє в короткі терміни досягти клінічної ремісії з елімінацією збудника, поліпшити структуру нігтя, мінімізувати вплив на загальний стан хворого.

4. Розроблено метод комплексного лікування хворих на ОМ із абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків, що включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, який

містить екстракт ферменту жита, біотин, що дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих.

5. Розроблено метод комплексного лікування хворих на ОМ з відносними протипоказаннями до системної терапії з використанням скорочених курсів системних антимікотиків і засобів, що покращують структуру нігтьових пластин, що забезпечує позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію вже на 10–12 тижні у 81,8 % хворих.

6. Запропоновано шкалу оцінки ступеня тяжкості ОМ з урахуванням визначення патогенетично значущої супутньої патології.

7. Запропоновано використання безконтактного неінвазивного метода інфрачервоної термографії у хворих з ОМ із протипоказаннями до системних антимікотиків, що дає можливість у реальному часі визначати порушення мікроциркуляції та впливати на терапевтичні заходи.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено аналіз літературних джерел з проблеми ОМ, патентно-інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір і обґрунтування методів дослідження, статистичну обробку отриманих даних.

Авторка самостійно провела обстеження та лікування хворих на оніхомікоз із абсолютними та відносними протипоказаннями до проведення системної антифунгальної терапії, проаналізувала отримані результати і зробила висновки.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання профілактики, сучасна діагностика та інноваційні методи терапії в дерматовенерології» (м. Харків, 2018), науково-практичній конференції

з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики» (м. Харків, 2019), науково-практичній конференції «Дерматологія в розробках молодих вчених» (м. Харків, 2019), науково-практичній онлайн конференції «Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків з міжнародною участю» (м. Харків, 2020), конференції молодих вчених «Хронічні дерматози та захворювання, що передаються статевим шляхом – методи лікування в сучасних умовах» (м. Харків, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості надання дерматовенерологічної допомоги населенню на етапі реформування медичної галузі та в умовах воєнного стану в Україні» (м. Київ, 2023), 19 TH EADV Symposium St. Julian's (Malta, 2024), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Здобутки сучасної дерматовенерології для науки та практики у воєнний час (до 100-річчя ДУ «ІДВ НАМН України")" (м. Харків, 2024).

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність 6 закладів охорони здоров'я: відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; КНП Харківської обласної ради «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»; КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №1» Харківської міської ради; кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради»; КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 16 статей (з них 3 – в моноавторстві), зокрема 2 – у журналах, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 11 – у журналах, що

входить до інших міжнародних наукометричних баз (CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar), 12 – у наукових фахових виданнях України, 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 157 сторінках друкованого тексту та містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Наукову працю проілюстровано 22 таблицями, 13 рисунками. Список використаних джерел містить 169 найменувань (34 кирилицею, 135 латиницею).

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Клініко-епідеміологічні особливості оніхомікозу на сучасному етапі

За останні два десятиліття у структурі дерматозів відмічається прогресивне підвищення питомої ваги мікотичної інфекції шкіри та її придатків, обумовленої патогенними і особливо умовно-патогенними мікроміцетами. Розповсюдженість ОМ варіює залежно від країни, але залишається стабільно високою. Дослідження, яке проводилося в 10 країнах світу, показало, що частка оніхомікозів серед усіх захворювань стоп інфекційної та неінфекційної природи, сягає 30 %. Захворюваність у загальній популяції земної кулі коливається у межах 8–13 % [19-21].

ОМ можуть зустрічатися в усіх вікових групах. Найрідше грибковою інфекцією страждають діти віком до 16 років. ОМ у них діагностується менше ніж в 1 %, причому в дітей він сягає всього 5 % від усіх патологічних уражень нігтів, що може пояснюватися різницями у структурі нігтьових пластинок, меншою імовірністю травматичних уражень та більшою швидкістю росту, що сприяє елімінації грибкових патогенів [22, 23].

На теперішній час, за даними наукової літератури, розповсюдженість оніхомікозу в дорослого населення старше 40 років сягає 30 %, а у віковій групі старше за 70 років – 50 % і більше [19, 24].

Особливістю сучасного стану захворюваності на ОМ є зростання її з віком, сягаючи максимуму в похилому та старечому віці [9, 25, 26]. Це зумовлено інволюційними змінами шкіри та її придатків, зменшенням швидкості росту нігтьових пластинок, порушенням трофіки нігтьового ложа, ангіопатіями, а також супутньою соматичною патологією. При хронічних дерматозах, зокрема

псоріазі, екземі, червоному плоскому лишая тощо, відмічаються грибкові ураження нігтьових пластинок, яке спричиняє не лише прогресування трофічних порушень, збільшення сухості шкіри і порушення її цілості, а й сенсibiliзацію організму хворого. Поєднання ОМ та хронічних дерматозів спричиняє більш тяжкий клінічний перебіг та часті рецидиви [27-29].

Зростання захворюваності на ОМ пов'язане не тільки з біологічними особливостями збудників, їх різноманіттям та високим рівнем розповсюдженості у природі, але й значною контагіозністю, покращенням діагностики, а також кількісним підвищенням екзо- та ендогенних факторів, що сприяють розвитку мікотичної інфекції. Саме від них або їх сукупності залежить розвиток захворювання. Серед численних внутрішніх і зовнішніх факторів, що сприяють його розвитку, відмічають ендокринопатії (цукровий діабет (ЦД), ожиріння, захворювання щитоподібної залози): порушення кровообігу кінцівок (серцева недостатність, ангіопатії різного генезу, облітеруючий ендартеріїт, варикозне розширення вен, хвороба Рейно, лімфостаз тощо); зниження імунітету, тривале використання лікарських засобів (антибіотиків, кортикостероїдів, цитостатиків); деформацію та аномалії розвитку стоп (плоскостопість, вузькість міжпальцевих проміжків та ін.); зміну структури нігтьових пластинок через дистрофічні процеси різної етіології або механічної травми нігтя, гіпергідроз, тісне взуття та ін. [30].

ОМ мають суттєве епідеміологічне значення. За даними закордонних дослідників, родинне розповсюдження *T. rubrum* сягає 44% – 47%, що дозволяє розглядати ОМ як внутрішньородинну інфекцію [31 - 34].

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

типом [34, 35].

Ще однією особливістю сучасного періоду є зміна спектру збудників, характеру перебігу та клінічних проявів мікотичного ураження шкіри та нігтів. Міграція населення, зменшення питомої ваги сільських мешканців, урбанізація призвели до змін співвідношення збудників мікозів шкіри та ОМ, що спричиняються антропофільними і зоофільними грибками за рахунок зростання мікозів, зумовлених антропофільними грибками [36]. *T. rubrum* на теперішній час є основним збудником ОМ стоп, мікозів стоп та кистей, великих складок шкіри, гладкої шкіри, а при ОМ кистей – грибки роду *Candida spp.* У цілому серед збудників шкіри та її придатків домінують дерматоміцети над іншими збудниками: дріжджеподібними грибками роду *Candida* та плісневими мікроміцетами. Однак існують ситуації, коли співвідношення цих грибків змінюється у бік збільшення ваги умовно-патогенних збудників: дріжджеподібних грибків роду *Candida* та плісневих (*Aspergillus*). Наприклад, у пацієнтів, хворих на ЦД, СНІД, метаболічний синдром, імунодефіцитний стан на фоні прийому імуносупресивних препаратів, у т. ч. системних глюкокортикостероїдів часто виникають мікози шкіри та ОМ, зумовлені *Candida spp.* і *Malassezia spp.* або дерматози, асоційовані з цими збудниками [37-39].

Розповсюдженість ОМ серед певних популяцій пацієнтів із факторами ризику може варіювати та значно відрізнятись від цифр загальної популяції, наприклад, у пацієнтів із ЦД II типу розповсюдженість може перевищувати 34 % [40].

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

ношенні взуття [41-43].

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

1.2 Новітні методи діагностики ОМ.

На сьогодні для діагностики ОМ застосовують регламентовані методи, що передбачають мікроскопічне та культуральне дослідження. Мікроскопія є базовим і найчастіше використовуваним методом лабораторної діагностики ОМ. Досі дерматологи найбільше довіряють саме їй. За кордоном мікроскопію як основний метод діагностики призначають не менше 63 % дерматологів перед початком лікування ОМ [15]. Нині найчастіше використовується мікроскопія незабарвлених препаратів із попереднім обробленням (просвітленням) досліджуваного матеріалу. При мікроскопії є необхідність досліджувати декілька препаратів, щоб збільшити надійність аналізу й уникнути псевдопозитивних результатів. Помилки в мікроскопічній діагностиці грибів можуть виникнути у зв'язку з дефектами приготування препарату, а також недостатньою досвідченістю лаборанта. Дефекти виготовлення передусім пов'язані з перегріванням препарату, що може призвести до випадання кристалів луку, руйнування волосся та появи дрібнозернистого розпаду в патологічному матеріалі. Лінійне розташування подовжених рівних кристалів луку дуже нагадує нитки септимованого міцелію навіть на чистому склі без патологічного матеріалу. Диференційно-діагностичними ознаками є виняткова одноманітність кристалів, їх склоподібна прозорість, багатогранність країв та відсутність нерозривного зв'язку одного елемента з іншим. Чутливість традиційної мікроскопії сягає тільки 60 %, причому не може бути ідентифікований вид дерматофіту [44].

На сьогодні найбільш чутливим тестом (95 %) є патогістологічне

дослідження біоптату ураженого нігтя, забарвленого кислотним розчином Schiff (PAS) та сріблом (Grocott Methenamine Silver Stain) [45, 46].

Культуральне дослідження є високочутливим і специфічним методом лабораторної діагностики ОМ та вважається «золотим стандартом» діагностики. Його необхідно робити незалежно від результатів мікроскопії, оскільки культуральний метод дозволяє іноді виявляти збудника при негативних даних мікроскопії; він дає можливість визначати рід і вид збудника. Тому культуральне дослідження залишається традиційним способом мікологічної діагностики в дерматології [15].

До нових сучасних методів діагностики ОМ належать молекулярно-генетичні методи дослідження, гістологічні дослідження при біопсії нігтьової пластинки, конфокальна мікроскопія *in vivo* [11, 47, 48], імуногістохімія [49], епілюмінесцентна мікроскопія нігтьових пластинок, використання методу мас-спектрометрії MALDI-TOF (матрична лазерна десорбційна іонізаційна мас-спектрометрія), ультразвукове сканування шкіри [50, 51]. Але досвід та поширеність використання деяких з цих методик дуже обмежені.

За даними деяких дослідників, біопсія нігтьового ложа є найбільш чутливим (92 %) методом лабораторної діагностики ОМ, що достовірно перевершує традиційну мікроскопію і засів [52]. Проте гістологічне дослідження при біопсії нігтьової пластини в повсякденній практиці дерматолога масово не використовується. Необхідність проведення біопсії нігтя й гістопатологічного дослідження слід визнати необхідним в диференціальній діагностиці з оніходистрофіями. До недоліків гістологічної діагностики належить її нездатність встановлювати видову або хоча б групову належність збудників. Інформація про можливість електродіагностики ОМ також становить певний інтерес, проте достовірних даних щодо точності цієї методики поки що немає [51].

Численні дослідження, проведені з використанням молекулярно-генетичного методу дослідження, довели, що пряме виявлення ДНК є більш чутливим, точним та швидким, ніж традиційні методи, що базуються на

культуральному дослідженні [53].

Ідентифікація дерматофітів зазвичай ґрунтується на морфологічних характеристиках, які визначаються тривалими мікроскопічними й культурними дослідженнями. Ефективний метод ПЛР-ІФА розроблений для швидкого виявлення видів дерматофітів безпосередньо з клінічних зразків протягом 24 годин. Пряме виділення ДНК із клінічних зразків і метод ПЛР-ІФА забезпечують швидкий, відтворюваний і чутливий ефект для виявлення та розрізнення основних дерматофітів на видовому рівні, незалежно від морфологічних і біохімічних показників [54].

У разі еукаріотичних організмів гени рибосомальної РНК (рРНК) є основною мішенню при визначенні патогенів. Ділянки генів рРНК цікаві для таксономічної ідентифікації завдяки таким властивостям: повсюдна присутність у всіх відомих організмах; присутність консервативних і варіабельних ділянок; швидкість розширення кількості депонованих у GenBank послідовностей, що використовуються для порівняння. У разі аналізу консервативні регіони служать сайтами віджигу в ПЛР для відповідних універсальних праймерів, тоді як варіабельні області можуть бути використані для філогенетичної диференціації організму. Крім того, високий показник копій рДНК в клітинах полегшує їх виявлення у зразках, що досліджуються [55].

Для діагностики наявності в зразках грибів часто використовують регіон внутрішніх спейсерів, що транскрибуються, (ITS) рДНК. Вибір і дизайн праймерів відіграє важливу роль у застосуванні методів, пов'язаних з аналізом ДНК. Гени 18S, 5,8S і 28S рДНК, які з'єднані гіперваріабельними ITS1 і ITS2 регіонами, є одними з найбільш зручних для аналізу при дослідженні грибів [56, 57].

Першими ПЛР праймерами, які отримали широке поширення в роботах з грибами, були «ITS1» і «ITS4», які сприяли ампліфікації високо варіабельних ITS1 і ITS2 послідовностей [56]. Вказані праймери були високоспецифічні до широкого кола грибних організмів. Детальний аналіз специфічності праймерів ITS також представлений у роботах [58].

Використання молекулярно-генетичних методів дослідження із застосуванням ПЛР дозволяє підвищити чутливість методів виявлення збудника до 91,9 % (чутливість мікроскопії – 75,9 %, культурального дослідження – 47,3 %) та значно скоротити термін встановлення діагнозу [59].

Дерматоскопія – метод оптичного дослідження – дає можливість клінічно діагностувати ОМ та диференціювати їх від дистрофії нігтів. Наявність коротких шипів і поздовжніх борозен указує на ОМ, тоді як поперечний оніхолізис – на дистрофічні ураження нігтьових пластинок [60, 61].

Метод конфокальної мікроскопії має відмінну специфічність і може бути використаний як швидкий офісний тест для більш об'єктивного призначення протигрибкової терапії та подальшого спостереження [62, 63].

Незадоволеність існуючими підходами до визначення етіології за допомогою регламентованих методик у діагностиці ОМ була усвідомлена досить давно, примушуючи дослідників шукати нові, альтернативні способи діагностики. Достовірна діагностика грибкових інфекцій – це перший крок до вироблення рекомендацій щодо лікування та профілактики. Однак недостатнє інвестування в дослідження грибкових захворювань сприяє їх збереженню та розповсюдженню як забутих хвороб. Наприклад, дослідження криптококозу отримують лише 0,2 % від Глобального фінансування інновацій для забутих хвороб (G-FINDER), хоча це п'яте місце серед найбільш смертоносних інфекційних захворювань у світі [64, 65], здебільшого в країнах, що розвиваються, у субрегіоні Сахари, Африки [66].

Серед доступних методологій – культивування (метод золотого стандарту), пряма мікроскопія і гістопатологія. Це найбільш часто використовувані методи діагностики грибкових інфекцій, хоча також доступні серологічні і молекулярні методи.

На сьогодні найбільш перспективними є методи, що базуються на ампліфікації нуклеїнових кислот (NAT – Nucleic acid amplification-based techniques) – це потужні інструменти для діагностики генетичних, вірусних, бактеріальних, найпростіших і грибкових захворювань, націлені на молекули

ДНК або РНК. Зазвичай найбільш широко використовуваним NAT є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), що сприяє швидкій, чутливій і специфічній діагностиці інфекційних захворювань, в основному тих, які викликані повільним зростанням або некультивованими патогенами [67].

З моменту його розробки було запропоновано кілька модифікацій ПЛР для створення нових варіантів цього методу в пошуках поліпшення роботи та отримання нових способів виявлення та аналізу даних: вкладена ПЛР, ПЛР зі зворотною транскрипцією, ПЛР в реальному часі, digital droplet ПЛР [68, 69]. Серед доступних NAT - ПЛР в реальному часі (кількісна ПЛР) є найпотужнішим методом для діагностики інфекційних захворювань, що дозволяє проводити кількісний аналіз в реальному часі для виявлення та ідентифікації патогенів в біологічних зразках [70].

Загальні концепції традиційної ПЛР включають такі компоненти: термостабільну ДНК-полімеразу, нуклеотиди, олігонуклеотидні праймери, буфери, специфічні іони і матрицю ДНК в циклічній реакції, зберігаються в qПЛР, додаючи або флуоресцентні сполуки, або олігонуклеотидні зонди, внутрішній контроль, калібровану криву і вимір флуоресценції після кожного циклу, що забезпечує кількісний аналіз в реальному часі [71, 72].

Ці дві концепції, аналіз в реальному часі і кількісний аналіз, дають унікальні переваги кількісного ПЛР: скорочення часу реакції і оцінка ефективності терапії (особливо важливо для хронічних вірусних інфекцій, таких як ВІЛ).

Крім цих переваг, qПЛР ефективна для запобігання перехресного забруднення, оскільки після реакції не потрібно ніяких додаткових маніпуляцій. Крім того, використання внутрішнього контролю дозволяє виявляти будь-які інгібітори реакції. Крім того, за допомогою спеціального резонансного переносу енергії флуоресценції (FRET) можна використовувати гібридаційні зонди для аналізу великої кількості різних ДНК-мішеней в одній реакційній ємності [73].

Ці переваги роблять кількісну ПЛР корисним інструментом для виявлення, кількісної оцінки, ідентифікації та типування мікробних патогенів, через годину

або менше. Однак qПЛР обмежена лабораторіями молекулярної біології і дослідницькими центрами та недоступна в лабораторіях з обмеженими ресурсами через відсутність інфраструктури, конкретних і дорогих реагентів і приладів, а також потребує добре навченого персоналу. Методи ізотермічної ампліфікації нуклеїнових кислот (INAT) виникли для того, щоб зробити молекулярні методи доступними для клінічних лабораторій в країнах, що розвиваються, оскільки ці методи не вимагають спеціального обладнання, такого як термоциклер, пристроїв для електрофорезу і, іноді, джерел ультрафіолетового світла, які є дорогим обладнанням і вимагають витрат на технічне обслуговування [71, 74, 75].

Основними INAT, що застосовуються для діагностики інфекційних захворювань, є ампліфікація на основі послідовностей нуклеїнових кислот (NASBA), ампліфікація з обертовим кругом (RCA), ізотермічна ампліфікація з використанням 9 петель (LAMP), ампліфікація із зсувом ланки (SDA), геліказозалежна ампліфікація (HDA), крос-праймінг-ампліфікація (CPA) і полімеразна спіральна реакція (PSR) [76, 77-82].

Для ампліфікації нуклеїнових кислот були використані нові стратегії шляхом виконання всіх етапів денатурації ДНК, гібридизації праймерів і ампліфікації полімерази при однаковій температурі і, отже, незалежно від термоциклерів. Наприклад, в більшості INAT використовуються полімерази з активністю заміщення ланцюга, такі як ДНК-полімераза Bst, і реакція проводиться при оптимальній температурі для ферменту [83 - 85].

У літературі описано багато методів INAT, що були розроблені в останні десятиліття (наприклад, NASBA, RCA, LAMP, SDA, HDA, CPA і PSR), однак для виявлення та ідентифікації патогенних грибів в літературі описані лише NASBA, RCA, LAMP і PSR.

У медичній мікології дослідники прагнули знайти ідеальний метод діагностики, який, відповідно до критеріїв ASSURED (Всесвітньої організації охорони здоров'я), повинен бути доступним, чутливим, специфічним, зручним для користувача, швидким і надійним, методом, що не потребує обладнання,

який може застосовуватися в лабораторіях з обмеженими ресурсами [86]. NAT відповідають багатьом з цих критеріїв, але методи, засновані на ПЛР, як і раніше потребують спеціальних пристроїв, таких як термоциклер, пристрій для електрофорезу і джерело ультрафіолетового випромінювання.

Навпаки, INAT – це рентабельні методи, що часто не потребують складного обладнання, які можуть застосовуватися в лабораторіях з обмеженими ресурсами [87, 88].

Можливість виявляти і ДНК, і РНК в одній реакції - велика перевага NASBA. Для проведення реакції NASBA потрібно кілька послідовних реакцій і три різних фермента: зворотня транскриптаза (RT), РНКаза Н і РНК-полімераза Т7. Перший етап - це нециклічний етап, на якому промотор Т7 вставляється в мішень шляхом ампліфікації RT з використанням прямого праймера. Потім серія реакцій, опосередкованих RT та РНКаза Н, призводить до отримання дволанцюгової ДНК (длДНК) зі вставленим промотором Т7, незалежно від вихідного джерела матеріалу (РНК або ДНК). РНК-полімераза транскрибує кілька копій РНК з транскрипційно активного промотора. І кожна молекула РНК доступна для циклічного етапу, на якому цикли транскрипції і зворотної транскрипції реплікують мішень і перезапускають цикл [89]. Аналіз NASBA з флуоресцентним резонансним переносом енергії (FRET-NASBA) був застосований для поліпшення його характеристик, що дозволило контролювати в реальному часі і кількісно визначати цільові ланцюги ДНК за допомогою *Bst*-полімерази, коли *Bst* досягає вихідного сайту гібридизації праймера. Після повної кільцевої ампліфікації мішені дволанцюгові ДНК поділяються за рахунок активності заміщення ланцюгів. Після цього праймер 2 віджигасться на ампліфікованій одноланцюговій ДНК з утворенням відгалужень, збільшуючи кількість точок ампліфікації, що важливо для моніторингу протигрибкової терапії та прогнозування клінічного результату [90].

Одне з перших досліджень з використанням NASBA для виявлення грибкових патогенів в біологічних зразках було розроблено для *Candida spp.*, націлене на рибосомну РНК (рРНК) 18S. Використовуючи пангрибкові праймери

і видоспецифічні зонди, NASBA зміг досягти чутливості 0,01 КУО, що еквівалентно 10 копій цільової рРНК. Однак цей метод не зміг точно ідентифікувати або диференціювати деякі види *Candida* і показав перехресну реактивність з іншими патогенними грибами [91]. Згодом NASBA широко застосовувалася для виявлення *Aspergillus spp.* в клінічних зразках, націлених на рРНК 18S [92]. Незважаючи на високу чутливість, відтворюваність і специфічність цих досліджень, їх данні сумнівні, оскільки для формування надійних результатів необхідно було порівняти NASBA з ELISA антигену галактоманану (GM). Ефективність реакції не була значно збільшена навіть при використанні специфічних зондів і моніторингу в реальному часі [93]. У той же час в недавніх роботах були запропоновані нові праймери, націлені на 18S і 28S рРНК, з досягненням адекватної чутливості і специфічності при виявленні *Aspergillus* у зразках культур крові [94].

Локуси рибосомальної РНК є маркерами штрих-кодування та широко використовуються для виявлення та ідентифікації видів грибів. Кількість копій генів рРНК коливається від 30 до 30 000 копій, які в більшості випадків ідентичні один до одного і організовані тандемно, вони здатні бути мішенями для стратегій виявлення грибів [95]. Однак близькоспоріднені мікроорганізми можуть давати перехресну реакцію, що потребує доопрацювання специфічності праймерів і зондів. Низька специфічність NASBA може бути пов'язана з перехресним відпалом праймерів або зондів, чому сприяє низька температура інкубації реакції (близько 37 °С), що дозволяє ефективно ампліфікувати незбіжні праймери, які викликають хибнопозитивні результати. Ця проблема дуже часто зустрічається при використанні широко консервативних мішеней, таких як локуси рРНК. Незважаючи на низьку специфічність, чутливість NASBA до *Aspergillus spp.* виявилася вищою, ніж кількісна ПЛР і ELISA антигену GM, і має хорошу прогностичну цінність, що робить цей метод ефективним для скринінгу пацієнтів із підозрілим захворюванням [94]. Використання молекули РНК в якості мішені при діагностиці інфекційних захворювань має деякі додаткові переваги. По-перше, РНК патогену в клінічному зразку означає активну інфекцію, що вказує

на метаболічну активність грибкових клітин [96]. Крім того, хоча геномна мішень може бути виявлена тільки в декількох копіях, транскрибована РНК присутня в тисячах копій, що підвищує чутливість методу діагностики.

Як допоміжний метод діагностики ОМ, особливо безсимптомних форм захворювання, можливо розглядати дистанційну неінвазивну інфрачервону термографію. Так, під час дослідження іспанськими вченими було встановлено зв'язок між наявністю мікотичної інфекції та температурою нігтя: більш висока температура виявлялася при дріжджових інфекціях (+1 °С) та більш низька при дерматофітних (-2 °С) порівняні з температурою здорового нігтя [97].

1.3 Сучасні методи лікування оніхомікозів

На теперішній час загально визнано, що запорукою ефективної терапії є три складових: точний діагноз, раціонально підібрана терапія і комплаєнтність [98, 99].

Терапія хворих на оніхомікоз має бути комплексною, спрямованою як на елімінацію збудника, так і корекцію фонових, патогенетично значущих станів. Етіотропне лікування проводиться у вигляді монотерапії з використанням тільки місцевих антимікотиків (у разі ураження одиничних нігтьових пластинок, не більше 1/3 нігтьової пластинки, при дистально-латеральній та поверхневій білій клінічних формах ОМ) або використання антифунгальних препаратів системної дії (якщо у процес залучено матрикс нігтя, при наявності ураження більше 2–3 нігтів на одній кінцівці, при тотальному ураженні нігтьових пластинок, при ураженні нігтів на кистях і стопах). Більш висока ефективність, особливо при тотальному ураженні нігтів відмічається при комбінованій терапії з послідовним або одночасним використанням протигрибкових препаратів системної та місцевої дії [100].

У лікуванні ОМ на теперішній час є ціла низка препаратів як системного, так і місцевого використання. Основною метою терапії ОМ є елімінація етіологічно значущого патогену, у той час як клінічне покращення або повне відновлення ураженої нігтьової пластинки є вторинною метою лікування. При

цьому мається на увазі, що повна елімінація збудника не є обов'язково повноцінним відновленням структури нігтьової пластинки по закінченню терапії, що пов'язано з розвитком дистрофічних процесів, які також можуть передувати розвитку захворювання та можуть бути пов'язані з травмою або іншим інфекційним захворюванням, є однією з початкових ланок патогенезу псоріазу [22]. Отже, відмінною особливістю антифунгальної терапії у осіб старших вікових груп є значне відставання клінічного видужання від мікологічного [101].

У клінічних дослідженнях, що проводилися в кількох європейських країнах та зокрема в Україні, показано, що комбіноване використання системних і топічних антимікотиків дозволяє підвищити ефективність терапії на 25–35 % порівняно з монотерапією системними антимікотиками [102-104].

Сучасні системні протигрибкові препарати для лікування ОМ представлені трьома антимікотиками: тербінафіном, ітраконазолом та флуконазолом [105]. Згідно інструкції до флуконазолу показанням до його використання при ОМ є ураження нігтів дерматоміцетами, грибами роду *Candida* та деякими нитчастими недерматоміцетами (*Scopulariopsis brevicaulis*). Також використання флуконазолу показано в тих випадках, коли є протипоказання до використання в лікуванні тербінафіну або ітраконазолу через наявність у них уражень гепатобіліарної системи, використання супутньої терапії та ін., коли є високий ризик розвитку небажаних явищ. В інструкції до флуконазолу наведено разову його дозу 150 мг/тиж., курсову – 3600 мг.

Згідно даних наукової літератури, у проведених більше 10 років тому дослідженнях наведено дані, що вказують на перевагу в лікуванні ОМ стоп тербінафіну протягом 12 та 16 тижнів у дозі 250 мг/добу над інтермітуючою терапією ітраконазолом (3 або 4 пульси по 400 мг/добу протягом тижня кожного місяця). Повна мікологічна ефективність була вдвічі вищою у хворих, які лікувалися тербінафіном, ніж у пацієнтів, що використовували ітраконазол [106]. Численні дослідження висловлюють думку про те, що тербінафін має велику перевагу перед іншими антимікотиками. Але в осіб старших вікових груп

потенційний ризик розвитку небажаних ефектів при використанні тербінафіну перемагає його користь та обмежує його використання в цієї категорії пацієнтів. Отже, використання флуконазолу при лікуванні ОМ в осіб похилого та старечого віку є більш безпечним. На відміну від ітраконазолу та тербінафіну він лише частково метаболізується в печінці та переважно виводиться нирками практично в незмінному вигляді. Ця якість надає можливість використання флуконазолу у хворих з патологією печінки, у т.ч. при вірусних гепатитах [107].

Отже, на теперішній час тербінафін – найбільш активний препарат серед системних антимікотиків відносно збудників ОМ. Він є препаратом вибору відносно дерматоміцетів, менш активний відносно дріжджових патогенів, бо виказує переважно фунгістатичний ефект на деякі з них, наприклад *C. albicans* і *C. parapsilosis* [108]. Показники мінімальної пригнічуючої концентрації ітраконазолу відносно дерматоміцетів відрізняються від таких тербінафіну, у зв'язку з чим для реалізації активності необхідним є використання більш високих доз із метою досягти більш високі концентрації препарату. Якщо порівнювати клінічну ефективність тербінафіну та ітраконазолу при лікуванні ОМ, то терапія тербінафіном може забезпечити більш стійку клінічну ефективність, ніж ітраконазол у пацієнтів з повною первісною відповіддю на терапію [106]. Флуконазол, як і ітраконазол активний відносно збудників дерматомікозів, спричинених дріжджовими патогенами (при цьому необхідно пам'ятати про високу вторинну резистентність *C. glabrata* та природну стійкість *C. krusei*), тоді як при дерматомікозах, що спричинені дерматоміцетами, можливий ризик неефективності терапії [109].

Для підвищення ефективності антифунгальної терапії ОМ використовується комбінована терапія, яка передбачає одночасне застосування двох антимікотиків системної та місцевої дії. В якості протигрибкового засобу системної дії використовують один із трьох зазначених вище антимікотиків. Для місцевої терапії використовують аморолфін, нафтифін і циклопірокс [22].

У 2014 р. було опубліковано дані систематичного кокрейновського огляду 129 рандомізованих досліджень клінічної ефективності різних топічних

антимікотиків у терапії мікозу стоп, ОМ та мікозу гладкої шкіри, в яких приймали участь 18086 осіб. До огляду увійшло 8 досліджень, в яких статистично доведено високий клінічний ефект нафтифіну порівняно з плацебо [110].

Аморолфін – антимікотик, що має фунгіцидну дію. Механізм його дії пов'язують із блокадою синтезу ергостеролу і, як наслідок, порушенням структури клітинної мембрани, що призводить до загибелі клітин грибка. Аморолфін має широкий спектр активності, а саме щодо дерматомицетів [111].

Нафтифін як і тербінафін належить до представників аліламінів. Окрім широкого спектру активності відносно дерматомицетів, дріжджових та деяких міцеліальних патогенів, нафтифін має помірну активність проти грампозитивних бактерій збудників (*Staphylococcus spp.*), а саме викazuje протизапальний ефект за рахунок пригнічення синтезу простагландинів та впливу на адгезію нейтрофілів в осередках запалення [112].

Циклопірокс має механізм дії, пов'язаний із впливом на метаболічні процеси у грибковій клітині. Він зв'язується з полівалентними катіонами (Fe^{3+} , Al^{3+}), які входять до складу різних ферментів, що призводить до блокади внутрішньої клітинної продукції енергії та деактивації токсичних продуктів окислення. Циклопірокс активний відносно цілої низки грибкових патогенів, у т.ч. дерматомицетів та дріжджів [113, 114].

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

За даними наукової літератури, ефективність лаків, що містять 5 % аморолфіну та 8 % циклопіроксу, становить 5–12 % [115]. Це пояснюється тим, що лаки нездатні проникати через гіперкератотично змінену нігтьову пластинку до нігтьового ложа, особливо при ураженні фронтально-дистальної частини нігтя і тотальній оніхопатії. Крім того, лаки заповнюють фронтальні піднігтьові простори, близькі до гіпоніхію та «замуровують» канали (тунелі) в їх дистальній частині, що значно знижує відсоток мікологічного видужання [116].

Експериментально було доведено, що раціональним шляхом доставки

місцевих протигрибкових засобів є їх використання із фронтально-дистальної частини нігтя. Такий підхід із використанням розчинів (водно-спиртовий нафтифін) дозволяє легко проникати по каналах у глибину нігтьової пластинки, а також акумулюватися та зберігати високі концентрації безпосередньо в зоні накопичення грибка [117].

Результати проведених досліджень підтвердили стійкий клінічний ефект зовнішнього використання 1 % розчину нафтифіну у 90 % пацієнтів з вираженими ураженнями великої кількості нігтьових пластинок. Автори зробили висновок, що тривалість комбінованої терапії ОМ у пацієнтів старше 50 років із постійним використанням розчину нафтифіну має складати не менше 20 тижнів [118].

На сучасному етапі при тривалому використанні низьких доз антимікотиків, у т.ч. топічних протигрибкових засобів, включаючи лаки, не можна виключати можливість зниження їх ефективності, що потребує здійснення моніторингу чутливості грибків до антимікотиків. Добре відомо про розвиток резистентності до флуконазолу *Candida spp.*, опубліковано дані про розвиток резистентності нитчастих грибків до ітраконазолу *T. rubrum* після лікування кетоконазолом [119].

У літературі є дані про розвиток резистентності до штамів *T. rubrum* у хворих після тривалої терапії ОМ тербінафіном [120]. Дані європейського мультицентрового дослідження показали, що випадки стійкості *T. rubrum* до ітраконазолу, тербінафіну та аморолфіну мають більш високу частоту, ніж спонтанні мутації. Показано, що розвиток стійкості до ітраконазолу призводить до зниження сприйнятливості штамів до аморолфіну. При розвитку стійкості штамів *T. rubrum* до аморолфіну виникає явище перехресної резистентності до тербінафіну [121]. Вивчалася чутливість дерматофітів до нафтифіну [122]. Показано відсутність формування стійкості до препарату. У дослідженні продемонстровано, що найбільшу чутливість до нафтифіну виявляє *T. violaceum* (МПК50 = 0,0625 мкг/мл).

На теперішній час роль лікарської стійкості в неефективності

протигрибкової терапії є мало вивченою, тим не менш, тестування чутливості *in vitro* може допомогти лікарю в раціональному виборі протигрибкового препарату.

Переносимість перелічених препаратів для місцевого використання, у зв'язку з відсутністю системної дії знаходиться на припустимому рівні за частотою виникнення небажаних явищ не більше 1–2 % [123].

На теперішній час велику складність являє собою терапія ОМ, спричинених плісневими грибами *Fusarium spp.* Цих збудників відрізняє низька чутливість до більшості системних антимікотиків, що використовують для лікування ОМ (тербінафін, флуконазол, ітраконазол) [124].

На теперішній час найбільш перспективними для клінічного топічного використання є протигрибкові розчини, які діють по всій товщині нігтьової пластини, а також препарати з кератолітичною дією і методи апаратного видалення гіперкератозу [125].

У лікуванні оніхомікозів на теперішній час існує низка немедикаментозних підходів до терапії. Це і апарат для видалення гіперкератозу [125, 126], лазерна терапія з використанням лазерів з довжиною хвилі від 870 до 1360 нм [127, 128].

Одним із перспективних напрямків місцевого лікування ОМ на теперішній час є використання методики активної пенетрації препарату за допомогою ультрафонофорезу, електрофорезу, фотодинамічного лікування та лазеротерапії [11, 129-131].

Одним з новітніх та перспективних методів топічної терапії ОМ є хімічний пілінг нігтьових пластин за допомогою так званого «чорного пілінгу», у складі якого 50 % чорної оцтової кислоти, 0,5 % саліцилової кислоти, 6 % тетрагідрожасмонової кислоти, 10 % біологічної сірки та 0,1 % калія йодиду [132].

Ці методики на сьогодні потребують подальших рандомізованих досліджень.

Успіх у терапії хворих на оніхомікоз залежить від багатьох факторів, а саме від більш ранньої діагностики, раціонального призначення засобів місцевої

та/або системної дії з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології і звісно тісної взаємодії лікаря та пацієнта з виконанням усіх вимог лікування та заходів з профілактики повторного зараження.

Резюме розділу 1:

Проведений аналіз наукової літератури щодо клініко-епідемічних особливостей ОМ дозволив відмітити, що на теперішній час розповсюдженість ОМ варіює залежно від країни, але залишається стабільно високою, у загальній популяції земної кулі коливається в межах 8–13 %.

Особливістю сучасного стану захворюваності на ОМ є зростання її з віком, сягаючи максимуму в похилому та старечому віці.

Поєднання ОМ та хронічних дерматозів спричиняє більш тяжкий перебіг та часті рецидиви.

Наявність кількісного підвищення екзо- та ендofакторів, що сприяють розвитку мікотичної інфекції.

На сьогодні ОМ розглядають як внутрішньородинну інфекцію (до 88 %), отже він має суттєве епідеміологічне значення.

ОМ – хвороба прогресу та цивілізації.

Особливість сучасного періоду - зміна спектра збудників, характеру перебігу та клінічних проявів мікотичного ураження нігтів.

Отже, перед науковцями постає завдання оптимізувати сучасні методи діагностики та лікування хворих на ОМ з метою запобігання розповсюдження мікотичної інфекції для збереження здоров'я нації.

Проведений аналіз позитивних та негативних сторін сучасних методів діагностики ОМ дозволив відмітити, що найбільш перспективним і економічно вигідним серед них є молекулярно-генетичний метод дослідження з використанням ПЛР. Існують одиничні роботи з використанням методу ПЛР у визначенні видоспецифічності основних збудників ОМі відсутні роботи, присвячені контролю виліковності хворих на ОМ, які застосовувалися б при його різних клінічних формах. Тому слід визнати необхідність створення сучасного методу дослідження для діагностично складних випадків ОМ та використання

його для визначення контролю виліковності при різних формах ОМ.

Результати аналізу сучасних методів терапії ОМ свідчать, що процент виліковності цілком залежить від правильного вибору антифунгального препарату, дотримання схеми прийому антимікотику, а також від використання коригуючої адекватної патогенетичної терапії. Та навіть це повністю не розв'язує проблеми. До цього часу в світі немає такого методу лікування уражених міцелієм нігтів, котрий би повною мірою відповідав потребам як хворого, так і лікаря, був надійним, безпечним для здоров'я, безболісним, простим та забезпечував швидке вилікування. Проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнтів хворих на ОМ є похилого та старечого віку і мають протипоказання до системних антимікотиків [133, 134].

На сьогодні не існує методів лікування таких хворих, отже постає завдання в розробці диференційованого підходу до лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків.

Дані розділу опубліковані [133], [134].

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічні методи обстеження хворих

Під наглядом перебувало 216 хворих на ОМ, віком від 18 років до 72 років, чоловіків – 104, жінок – 112, що проходили обстеження та лікування в клініці ДУ «ІДВ НАМНУ». Верифікацію діагнозу оніхомікоз проводили згідно з критеріями МКХ-10 (B35.1) та підтверджували результатами прямої мікроскопії з використанням 20 % розчину КОН і культуральним дослідженням.

Діагнози встановлювали згідно клінічних даних та програм дослідження, що включали загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження за уніфікованими методами до та після лікування [135].

Загальний аналіз крові проводився за 6 основними показниками, що включали в себе основні параметри червоної крові та тромбоцитів, а також підрахунок лейкоцитарної формули у препаратах, забарвлених за Романовським-Гімзою. В загальному аналізі сечі аналізували фізико-хімічні властивості та проводили мікроскопічне дослідження осаду (Свідectво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 клініко-діагностичної лабораторії № 01-0006/2023 від 06.02.2023).

Оцінка клінічного стану хворих проводилася щоденно протягом усього спостереження.

Для оцінки диференційованого підходу було залучено 194 пацієнти, які були розподілені на три терапевтичні групи. До I групи належали хворі на оніхомікоз, які не мали протипоказань до прийому системних антимікотиків (66 осіб), до II групи (63 особи) – пацієнти, що хворіли на оніхомікоз стоп та мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків, до III групи – хворі на оніхомікоз стоп (65 осіб), що мали відносні протипоказання до зазначених препаратів.

Пацієнти I групи отримували терапію системними антимікотиками залежно від виду збудника (тербінафін при дерматофітному ОМ та ітраконазол при ОМ нез'ясованої етіології, дозування здійснювалося згідно з інструкцією

виробника) протягом 12 тижнів.

Пацієнти II групи, що мали абсолютні протипоказання, одержували місцеву терапію з використанням відшарування уражених нігтьових пластинок кератолітичними засобами та лікування антифунгальними засобами у вигляді розчину та крему естезифін 1 % протягом усього терміну лікування, застосування мікозану, набору для нігтів, що прискорюють покращення структури нігтьових пластин, та засобів, що прискорюють відростання нігтьових пластин, поліпшують їх структуру - волвіт по 5 мг на добу протягом одного місяця.

Хворі на оніхомікоз із відносними протипоказаннями до системних антимікотиків (III група) отримували комбіновану терапію із видаленням уражених структур нігтя, подальшим застосуванням протигрибкових засобів місцевої (аналогічну до призначену пацієнтам II групи) та системної дії. Системні антимікотики призначали залежно від виду збудника (тербінафін при дерматофітному ОМ та ітраконазол при ОМ іншої етіології, дозування згідно з інструкцією виробника) протягом 12 тижнів при ОМ стоп, а також засоби, що покращують структуру нігтя (мікозан і волвіт).

Пацієнтам при складному рецидивуючому перебігу та при наявності супутньої патогенетично значущої патології проводили комплексне лікування з метою корекції виявлених порушень.

Оцінка ефективності досліджуваного комплексу проводилася на підставі результатів клінічних і мікологічних досліджень. Серед клінічних ознак ОМ звертали увагу на такі симптоми, як зміна кольору, вільного краю, поверхні, а також руйнування нігтьових пластин та наявність порожнини в товщі нігтя.

Оцінку термінів мікологічної негативації у пацієнтів досліджуваних груп проводили за допомогою мікроскопічного дослідження та ПЛР, специфічної до *Trichophyton rubrum*, і ПЛР із панфунгальними праймерами.

Спостереження за хворими проводили протягом 16 тижнів та більше до настання клінічного та мікологічного видужання.

Починаючи з 4 тижня лікування і надалі один раз на два тижні проводили

мікологічне обстеження зрізаних нігтів. Досліджували клінічний стан нігтів стоп пацієнтів з ОМ за такими критеріями: вилікування, покращення, відсутність змін, погіршення.

2.2 Біохімічні методи

Для проведення біохімічних досліджень була обстежена група хворих на хронічні дерматози (50 осіб). До групи порівняння були включені 20 умовно здорових чоловіків і жінок відповідного досліджуваній групі віку. Усі обстежені групи були репрезентативні за віком і статтю.

Загальний білок визначали біуретовим методом, глюкозу сироватки крові – глюкозооксидазним методом, визначення вмісту білірубину та його фракцій у сироватці крові – за Йендрашиком, активність амінотрансфераз у сироватці крові – за Райтманом-Френкелем [136].

Дослідження проведено в лабораторії біохімії лабораторно-експериментального відділу ДУ «ІДВ НАМНУ» (свідоцтво № 01-0007/2023 від 06.02.2023).

2.3 Мікологічні методи

2.3.1 Мікроскопічне дослідження

Мікологічне обстеження хворих передбачало мікроскопічне дослідження патологічного матеріалу (шматочки фрагментів нігтів) і культуральне дослідження. Мікроскопічне дослідження здійснювалося в такий спосіб: матеріал обробляли 10–30 % розчином гідроксиду калію, витримували до 24 годин для розчинення кератину. Після експозиції матеріал вивчали під світловим мікроскопом. Щоб краще помітні були частини міцелію плісені, інколи до розчину гідроксиду калію додавали чорнила. При мікроскопії виявляли ниткоподібні гіфи грибів чи клітини, що пучкуються. Таким чином, мікроскопія дала висновок тільки про грибкову природу інфекції, але не про вид гриба-збудника.

2.3.2 Культуральне дослідження

Для виділення культури гриба проводився засів патологічного матеріалу на живильне середовище. Для селекції дерматофітів використовувалися три живильні середовища: „оригінальне” середовище Сабуро, середовище Сабуро на дріжджовій воді, середовище Сабуро без глюкози (середовище для зберігання дерматофітів). Засіви розташовували в термостаті при температурі 30 °С і спостерігали два врожаї на тиждень. Зростання дерматофітів спостерігалось з 4-го по 12-тий день інкубації. Визначали культуру віком 7–14 діб на підставі вивчення форми, характеру поверхні, кольору колоній та їхніх мікроскопічних особливостей. За відсутності зростання протягом 30 діб результати культивування оцінювали як негативні.

2.3.3 Вивчення антимікотичної активності топічних засобів методом «криниць»

Дослідження антифунгальної активності 1 % крему та розчину нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, що покращує структуру нігтьових пластин (мікозан), проводили методом “криниць” на культурах *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans* згідно з методичними рекомендаціями [137]. Визначення антифунгальних та антибактеріальних властивостей препаратів проводилося на двох прошарках щільного живильного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому прошарку використовували “голодне” середовище Сабуро (без глюкози). Цей нижній прошарок являє собою підкладку висотою 10 мм, на котру суворо горизонтально встановлювали від 3 до 6 тонкостінних циліндри з нержавіючої сталі діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній прошарок, що складався з живильного агаризованого середовища, розплавленого й охолодженого до 40 °С, до якого була внесена культура досліджуваного гриба. Після застигання верхнього прошарку циліндри стерильним пінцетом витягали, а до лунок, що утворилися, поміщали досліджуваний препарат.

Для оцінки антифунгальної та антибактеріальної активності

використовували такі критерії:

– відсутність зон затримки росту грибів навколо лунки, а також зону затримки до 10 мм розцінювали як нечутливість грибів до внесеного в лунку препарату;

– зони затримки росту діаметром від 11 до 15 мм розцінювали як малу чутливість культури до випробуваного препарату;

– зони затримки росту діаметром від 15 до 25 мм розцінювали як показник чутливості грибів до випробуваного лікарського засобу;

– зони затримки росту, діаметр яких перевищував 25 мм, свідчили про високу чутливість грибів до досліджуваних препаратів.

Мікологічні дослідження проводилися у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», яка має свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0006/2023 від 06 лютого 2023 р.

2.4 Молекулярно-генетичні методи

Дослідження проводилися в лабораторії імунології, патоморфології та молекулярної генетики лабораторно-експериментального відділу ДУ «ІДВ НАМНУ» (свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISQ 10012:2005 № 01-0007/2023 від 06 лютого 2023 р.).

Зразки нігтьових пластин були отримані від осіб, які зверталися в поліклініку ДУ «ІДВ НАМНУ» або лікувалися в стаціонарі. Загальна кількість обстежених хворих на ОМ або осіб з підозрою на оніхомікоз – 172 особи, з них 85 чоловіків і 110 жінок.

Контрольна група включала 23 особи.

Виділення ДНК і РНК проводили з використанням набору реагентів для екстракції тотальної РНК / ДНК з клінічного матеріалу RIBO-prep nucleic acid extraction kit варіант 100, ТОВ „ІнтерЛабСервіс-Україна”, який містить розчин для лізису, розчин для преципітації, розчини для відмивання та РНК-буфер.

Частину суміші продуктів екстракції тотальної РНК / ДНК відбирали для

проведення ПЛР з метою підтвердження наявності специфічної ділянки ДНК грибів у матеріалі, що досліджується.

З метою деградації ДНК до суміші продуктів екстракції тотальної РНК / ДНК додавали розчин ДНКази I, вільної від РНКази, з відповідним буфером, виробництва ThermoScientific, Литва, та інкубували при 37 °С протягом ночі. Після інкубації частину суміші відбирали для проведення ПЛР з метою підтвердження відсутності специфічної ділянки ДНК.

Реакцію зворотної транскрипції (ЗТ) проводили з використанням набору реагентів REVERTA-FL RT reagents kit варіант 100 виробництва AmpliSens. Після реакції ЗТ частину суміші відбирали для проведення ПЛР з метою підтвердження відсутності чи присутності дезоксирибонуклеїнової кислоти, яка отримана після реакції зворотної транскрипції (кДНК).

Для проведення ПЛР використовували пандерматофітні праймери ITS4 і ITS5, Taq ДНК-полімераза виробництва ThermoScientific, Литва. ПЛР проводили в мікропробірках на 0,6 мл; обсяг реакційної суміші у всіх випадках становив 25 мкл [138].

Для ампліфікації використовували наступний температурний та часовий режим:

1 цикл: попередня денатурація при 95 °С протягом 10 хв.

45 циклів: денатурація при 94 °С 30 с, віджиг при 60 °С 30 с, елонгація 72 °С 30 с.

Детекцію продуктів ампліфікації проводили методом електрофорезу в 2% агарозному гелі на трансільюмінаторі при довжині хвилі 310 нм. [138].

2.5 Інструментальні методи (термографія)

Для визначення порушень кровообігу та мікроциркуляції у хворих на оніхомікоз із тяжкою серцево-судинною патологією та пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин кінцівок, діабетичною мікромакроангіопатією проводили тепловізійне дослідження кінцівок.

Тепловізійне дослідження пацієнтів здійснювали з використанням

тепловізора FLIR (FLIR Portland, США) при температурі повітря в приміщенні, що встановлювалося в межах від 22 °С до 24 °С. Діапазон вимірювання температур становить від мінус 20 °С до плюс 400 °С, спектральний діапазон – від 8 мкм до 14 мкм [139].

Тепловізійне дослідження пацієнта проводили при стаціонарному (такому, що встановився) температурному режимі в приміщенні, який контролювали до і після проведення маніпуляції вимірюванням у фіксованому місці в центрі приміщення температури повітря. Режим вважається стаціонарним, якщо упродовж сеансу у пацієнта температура повітря не змінилася в межах чутливості термометра.

Проведення вимірів здійснювали в такий спосіб:

1. Вимірювали температуру повітря в центрі приміщення кліматичним термометром.

2. Тепловізор вмикали і налаштовували відповідно до інструкції з експлуатації.

3. Отримували і запам'ятовували на карті пам'яті (CD) декілька однакових термограм.

4. У тому ж ракурсі робили декілька знімків у видимому діапазоні.

5. Проводили виміри теплових полів пацієнта до та після лікування.

Якщо на термограмі спостерігалася ділянка гіпер(гіпо)термії, яка викликала порушення теплової симетрії, ця асиметрія оцінювалася за критерієм теплової асиметрії (різниці середніх температур досліджуваної ділянки інтересу T_{oi} і середніх температур симетричної контрлатеральної ділянки такої ж форми і розміру T_{ref}):

$$\Delta(T_{oi})_n = (T_{oi})_n - (T_{ref})_n,$$

де n – номер тепловізійної сесії.

Для цього на термограмі проводили вісь симетрії, виділяли ділянку інтересу (ділянку з аномальною температурою T_{oi}) та рівну за розміром і формою

симетричну контрлатеральну ділянку з температурою T_{ref} , розраховували програмно середню температуру кожної ділянки та обчислювали їх різницю $\Delta(T_{oi})_i$ (показник теплової асиметрії, або температура ділянки інтересу у відносній шкалі температур на i -той сесії).

$\Delta T_i > 0$ може свідчити про наявність запального процесу в ділянці інтересу, $\Delta T_i < 0$ – про порушення кровообігу, набряк, некроз тощо. Для контролю динаміки виявленого процесу протягом лікування $\Delta T = f(t)$ проводили вимірювання ΔT_{oi} на кожній подальшій сесії, при чому розмір і форма обраних ділянок залишалися незмінними.

Дослідження проводилися на базі Фізико-технічного інституту низьких температур ім. Б.І. Веркіна НАН України.

2.6 Статистичні методи

Обчислювальна і статистична обробка отриманих результатів, а також їхня графічна інтерпретація виконана за допомогою стандартного пакета прикладних програм «Microsoft Office 2010» фірми Microsoft Corporation.

Обчислювали значення середньої арифметичної (M), середнього квадратичного відхилення (σ), похибки визначення середньої арифметичної (m), за допомогою t -критерію Ст'юдента-Фішера визначали достовірність розходжень (p) порівнюваних групових середніх [140].

3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ОНІХОМІКОЗИ

3.1 Загальна характеристика хворих

Під наглядом перебувало 216 хворих на ОМ, віком від 18 до 72 років, чоловіків – 104, жінок – 112, у тому числі 146 пацієнтів залучені до вивчення терапевтичної ефективності диференційованого комплексного методу лікування хворих на ОМ із протипоказанням до системних антимікотиків.

Усі хворі після ознайомлення з особистим листком для пацієнта давали письмову згоду на участь у дослідженні. Лікування обстежених хворих проводилося в клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Від участі у дослідженні усувалися хворі на оніхомікоз, що одержували лікування антимікотичними препаратами за 6 міс. до проведення цього дослідження.

Підтвердження діагнозу ОМ отримували методом мікроскопії у 216 хворих, з них культуральне дослідження з визначенням культури грибка було проведено 134 (62,0 %) пацієнтам із клінічними ознаками ураження нігтів, отриманого шляхом зішкребу (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Результати культурального дослідження хворих

Результат культурального дослідження	Кількість пацієнтів із патологією нігтів	
	Абс.	%
Позитивний	66	49,2
Негативний	68	50,7
Усього	134	100

Як збудники оніхомікозу переважну кількість склали чисті культури дерматофітів (71,2 %), один із головних їх представників *Tr. rubrum* (38 – 57,6 %). У 9,1 % зросли дріжджові культури, у 15,1 % змішана дерматофітно-дріжджова та невеликий відсоток хворих із плісеньями (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Культуральна характеристика збудників ОМ

Культура	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
<i>Tr. rubrum</i>	38	57,6
<i>Tr. mentagrophytes</i> var <i>interdigitale</i>	9	13,6
<i>Candida</i> spp.	6	9,1
Змішана дерматофітно-дріжджова флора	10	15,1
<i>Aspergillus</i>	3	4,6
Усього	66	100

У хворих з негативною культурою грибів клінічно спостерігався дерматофітний оніхомікоз із відсутністю запалення нігтьового валика, вираженим гіперкератозом, ураженням одразу великої кількості нігтів і з помірними проявами мікозу стоп, переважно сквамозно-гіперкератотичного типу.

3.2 Патогенетично значуща супутня патологія у хворих на ОМ

У ході проведення дослідження встановлено, що супутню патологію мали 146 пацієнтів (78,5 %). Причому майже третина з них мала дві або навіть чотири супутніх захворювання. Із супутніх захворювань найчастіше відмічені ураження серцево-судинної системи – 119 (81,5 % від тих, що мали супутню патологію). Захворювання шлунково-кишкового тракту мали 123 (71,9 %), захворювання гепатобіліарної системи – 82 (48,0 %), патологію органів ендокринної системи – 74 пацієнти (43,3 %), захворювання кістково-м'язової системи, у тому числі псоріатичний артрит – 65 (38,0 %), хронічні дерматози відмічалися у 49 осіб (28,7 %).

При аналізі супутніх захворювань хворих на оніхомікоз з'ясувалося, що у 83,6 % випадків (122 із 146) виявлено хвороби, що відіграють патогенетичну роль у розвитку оніхомікозів. Це були захворювання серцево-судинної з ураженням периферичних судин нижніх кінцівок (103 – 70,5 %): гіпертонічну хворобу (96),

ішемічну хворобу серця (88), варикозне розширення вен (31), облітеруючий ендартеріт (12), діабетична ангіопатія (11); ендокринної системи (34 – 23,3 %): цукровий діабет (26), ожиріння (16); опорно-рухового апарату (56 – 38,4 %): деформуючий артроз (41), псоріатичний артрит (24); ураження нігтьових пластин при хронічних дерматозах (49 – 28,7 %).

Серед осіб, які страждали на хронічні дерматози, зустрічалися хворі на кератодермію (17), псоріаз (14), хронічну екзему (9), осередкову склеродермію (6), вульгарну пухирчатку (5), дискоїдний червоний вовчак (4), червоний плесканий лишай (4), лікарську токсикодермію (4), гостру кропив'янку (3), бактеріальний целюліт (1), парапсоріаз (1).

Крім того, у наших пацієнтів виявлялися хвороби, що унеможливають використання системних антимікотиків через взаємодію та несумісність певних лікарських засобів. Це були переважно хворі на ішемічну хворобу серця (88), гіпертонічну хворобу (96), ЦД (26), які одержували щодоби препарати з гіпотензивною дією, сечогінні, антиаритмічні, бета-блокатори, цукрознижувальні препарати, а також пацієнти, що страждали на захворювання шлунково-кишкового тракту (123) та гепатобіліарної системи (82), пацієнти, які страждали на хронічні дерматози (21) і в своєму лікуванні одержували імуносупресивні препарати.

При аналізі клініко-анамнестичних даних хворих на ОМ, що були під спостереженням, встановлено, що при проксимальній клінічній формі ураження всі пацієнти в минулому отримували попередню терапію ОМ. Із супутніх захворювань у цій групі хворих відмічено васкулярні, серцево-судинні та захворювання гепатобіліарної системи. У пацієнтів, що страждали на тотально-дистрофічну форму ОМ, із супутніх захворювань звертали на себе увагу захворювання ендокринної системи (ожиріння, ЦД II ступеня, діабетична ангіопатія), облітеруючий ендартеріт судин нижніх кінцівок, атеросклероз, деформуючий остеоартроз і псоріатичний артрит.

При дистально-латеральній та поверхневій білій клінічних формах ОМ із супутніх захворювань переважали захворювання шлунково-кишкового тракту,

гепатобіліарної системи, хронічні захворювання дихальних шляхів і хронічні тяжкі розповсюджені дерматози.

Встановлено, що при тотально-дистрофічній клінічній формі ОМ відмічалось 3–4 супутніх захворювання у кожного хворого, при проксимальній – 2–3, при дистально-латеральній та поверхневій білій – 1–2.

З приводу супутніх захворювань пацієнти приймали в більшості випадків препарати для лікування серцево-судинних порушень, цукрознижувальні препарати, антидепресанти, гепатопротектори, непрямі антикоагулянти та антиагреганти. Режим використання цих препаратів у більшості захворювань був довічним. Отже, призначення системних антимікотичних препаратів у ряді випадків посилювало б поліпрагмазію. У разі їх використання в комплексному лікуванні цих хворих треба звертати увагу на взаємодію протигрибкових препаратів як із групи азолів, так і з групи аліламінів з препаратами, що використовуються для лікування супутніх захворювань.

Отже, встановлено, що частота супутньої соматичної патології у хворих на ОМ (67,6 %) відображає проблему поліморбідності та поліпрагмазії даної категорії хворих.

Таким чином, супутня патогенетично значуща патологія у хворих на ОМ сприяє розвитку більш тяжких клінічних форм ОМ, зумовлює відмову від призначення системних антимікотиків у комплексному лікуванні та обґрунтовує необхідність розробки нових підходів до терапії хворих на ОМ, зокрема обґрунтованого клінічною формою, тяжкістю захворювання та збудником захворювання, зовнішніх методів лікування [135].

3.3 Формування клініко-терапевтичних груп з урахуванням протипоказань до системної терапії

При аналізі вище переліченого було визначено групи пацієнтів залежно від наявності чи відсутності абсолютних або відносних протипоказань до проведення системної антимікотичної терапії.

До I групи було залучено 70 пацієнтів, що не мали супутньої патології та протипоказань до проведення системної терапії антимікотичними препаратами

(29 чоловіків і 41 жінка).

До абсолютних протипоказань відносили підвищену чутливість до антимікотика або будь-якої з допоміжних речовин, а також одночасне застосування із субстратами СYP3A4, що може призвести до побічних реакцій і станів, які можуть погрожувати життю, розвитку вентрикулярних тахіаритмій, включно з випадками тріпотіння-мерехтіння шлуночків, аритмії з потенційним летальним наслідком. Протипоказано також застосування хворим із шлуночковою дисфункцією, такою як застійна серцева недостатність або навіть застійна серцева недостатність в анамнезі. Крім того, до абсолютних протипоказань відносять вагітність і жінок, що годують немовлят груддю, а також захворювання на інфекційні гепатити В і С, токсичні гепатити, тобто патологію гепатобіліарної системи, лікарську токсикодермію, гостру кропив'янку.

Таким чином, до абсолютних протипоказань до використання системних антимікотиків у хворих на ОМ належить виражена патологія печінки, несумісність системних антимікотиків з іншими препаратами, що використовують пацієнти в лікуванні хронічних соматичних захворювань, непереносимість компонентів препарату та ін.

Отже, при клініко-анамнестичному дослідженні хворих на ОМ було виявлено 75 осіб з абсолютними протипоказаннями до використання системних антимікотиків. Це були хворі із захворюванням гепатобіліарної системи (33), у т.ч. особи, що страждали на токсичні гепатити (9), вірусні гепатити В, С (6), хронічний холецистит, коліт (18); периферичних судин: облітеруючий ендартеріт (12), варикозним розширенням вен (31), діабетичною ангіопатією (11), а також хворі на ішемічну хворобу серця із серцево-судинною недостатністю II-III ст. (45), гіпертонічну хворобу II-III ст. (78), що приймали більше 5 препаратів на добу з приводу зазначених захворювань. Призначати системні антимікотики таким хворим значить посилити поліпрагмазію та погіршити стан хворих, знизити якість життя і в ряді випадків призвести до летального кінця. Ці хворі увійшли до II групи (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Супутня патологія хворих дослідних груп

Супутні захворювання	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього, n = 216
1	2	3	4	5
Серцево-судинна патологія:				257
– захворювання судин, облітеруючий ендартеріїт		12		12
– варикозна хвороба		31	14	45
– діабетична ангіопатія		11	5	16
– ІХС		45	43	88
– гіпертонічна хвороба		78	18	96
Захворювання ендокринної системи:				54
– порушення толерантності до глюкози	4	8		12
– ЦД	1	19	6	26
– ожиріння		15	1	16
Захворювання гепатобіліарної системи:				82
– вірусний гепатит В, С		6		6

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
– токсичні гепатити		9		9
– хронічний холецистит		18	49	67
Захворювання шлунково-кишкового тракту:				123
– хронічний гастрит	4	2	13	19
– хронічний гастродуоденіт		32	5	37

– хронічний панкреатит		32		32
– варикозна хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки		11	6	17
– хронічний коліт		15	3	18
Хронічні дерматози		21	28	49
Хронічні захворювання ЛОР-органів	4	3	2	9
Захворювання кістково-м'язової системи:				65
– деформуючий артроз		21	20	41
– псоріатичний поліартрит		22	2	24

До III групи залучали пацієнтів, що мали відносні протипоказання до призначення системних антимікотиків. До відносних протипоказань належать компенсована помірна патологія печінки, значне відшарування нігтьової пластинки, судинна патологія та ін. До цієї групи увійшли пацієнти із захворюваннями периферичних судин, у тому числі варикозною хворобою (14), діабетичною ангіопатією (5), а також хворі на ішемічну хворобу без наявності серцевої недостатності (43) та пацієнти з гіпертонічною хворобою I ст. (18), пацієнти з порушенням толерантності до глюкози (5), хворі на ЦД легкого перебігу (6), хворі на хронічні дерматози, що у своєму лікуванні не використовували імуносупресивні препарати (28), а також хворі на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії стійкої ремісії (6).

Встановлено, що група пацієнтів з ОМ віком до 40 років сягала 27 (12,5 %) від усіх хворих, від 41 до 50 років – 46 (21,3 %), від 51 до 60 років – 77 (35,6 %), старше 60 років – 66 (30,6 %) (табл. 3.4). Таким чином, переважну кількість становили пацієнти середнього та старше середнього віку – 143 (66,2 %).

Таблиця 3.4 – Розподіл хворих на ОМ за віком

Вік хворих, роки	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього
До 40	13	7	7	27 (12,5 %)
41–50	18	16	12	46 (21,3 %)
51–60	27	26	24	77 (35,6 %)
Понад 60	12	26	28	66 (30,6 %)
Усього	70	75	71	216

З анамнезу хвороби відомо, що 38,7 % пацієнтів (82 особи) страждали на ОМ від 1 місяця до 5 років, 31,5 % пацієнтів (68 осіб) – від 6 до 10 років. Тривалість захворювання понад 10 років встановлено у 30,6 % пацієнтів (66 осіб) (табл. 3.5). Таким чином, тривалість захворювання понад 5 років встановлено у 62,1 % (134 особи).

Таблиця 3.5 – Розподіл дослідних груп залежно від давнини захворювання на ОМ

Давнина захворювання, роки	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього
До 5	31	27	24	82 (38,0 %)
6–10	20	26	22	68 (31,5 %)
Понад 10	19	22	25	66 (30,6 %)
Усього	70	75	71	216

Мікотичні ураження нігтьових пластин локалізувалися на стопах у 167 (77,3 %), на кистях – у 25 хворих (11,6 %), на кистях і стопах одночасно у 24 (11,1 %) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Розподіл дослідних груп залежно від локалізації ураження

Локалізація ураження	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього
Стопи	47	64	56	167 (77,3 %)
Кисті	16	2	7	25 (11,6 %)
Кисті та стопи	7	9	8	24 (11,1 %)
Усього	70	75	71	216

Серед хворих на ОМ ураження від одного до трьох нігтьових пластинок відзначали у 42 (19,4 %), 4 або 5 – у 79 (36,6 %), більше 5 – у 95 (44,0 %) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Розподіл хворих дослідних груп за кількістю уражених нігтьових пластинок

Кількість уражених нігтів	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього
1–3	14	16	12	42 (19,4 %)
4–5	28	29	22	79 (36,6 %)
Понад 5	28	30	37	95 (44,0 %)
Усього	70	75	71	216

Залежно від площі ураження нігтьової пластинки хворі на ОМ були розподілені таким чином: ураження від 1 % до 50 % – у 27 (12,5 %), 50 % – у 67 (31,0 %), від 50 % до 80 % – у 74 (34,3 %), тотальне ураження – у 48 (22,2 %) пацієнтів (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Розподіл хворих дослідних груп за площею ураження нігтьових пластинок

Площа ураження	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього

нігтьових пластинок, %				
Від 1 % до 50 %	7	10	10	27 (12,5 %)
50 %	24	23	20	67 (31,0 %)
Від 50 % до 80 %	23	25	26	74 (34,3 %)
Тотальне ураження	16	17	15	48 (22,2 %)
Усього	70	75	71	216

Об'єктивний огляд виявив у 108 хворих (50,0 %) дистально-латеральну форму ураження нігтів, що була діагностована та починалася з появи жовтуватих, сіро-коричневих, або сірувато-жовтуватих плям і смуг у дистально-латеральній частині нігтя (табл. 3.9). З часом плями розповсюджувалися від вільного краю до кореня нігтя і на всю нігтьову пластинку. У хворих з великою давністю ОМ дистально-латеральна форма поступово перетворювалася на тотальну. Цей діагноз було встановлено 55 хворим (25,5 %). Нігтьові пластинки цих пацієнтів були брудно-сірого кольору, стовщені, з боку вільного краю частково або повністю зруйновані. Спостерігався значний піднігтьовий гіперкератоз.

У 27 хворих (12,5 %) була поверхнева біла форма ОМ. У пацієнтів із цією формою захворювання в переважній більшості випадків процес локалізувався на нігтьових пластинках стоп, де виникали білого кольору плями з чіткими межами, переважно у проксимальних відділах. Іноді спостерігалось тотальне ураження нігтьової пластинки. У цих випадках конфігурація нігтя зберігалася, але відзначалося поверхнєве руйнування пластинки над плямами. Поверхня нігтя була пухкою і легко зшкрябувалася у вигляді порошкоподібної маси.

Таблиця 3.9 – Розподіл хворих дослідних груп за клінічними формами

Клінічна форма ОМ	Кількість хворих			
	I група, n = 70	II група, n = 75	III група, n = 71	Усього
Поверхнева біла	17	5	5	27 (12,5 %)
Дистально-латеральна	27	50	31	108 (50,0 %)
Проксимальна	13	5	8	26 (12,0 %)
Тотально-дистрофічна	13	15	27	55 (25,5 %)
Усього	70	75	71	216

У решти (26 хворих – 12,0 %) була проксимальна форма ОМ. У цьому разі процес починався з проксимального відділу нігтьової складки. Проксимальну піднігтьову форму було діагностовано в усіх пацієнтів, які отримували попередню терапію ОМ. У цьому разі нігтьові пластинки були брудно-жовтого кольору, легко кришилися як із боків, так і з проксимального краю.

Резюме розділу 3:

Таким чином, переважну кількість становили пацієнти середнього та старше середнього віку (143 – 66,2 %), що страждали на дану патологію понад 5 років (134 – 62,1 %) із ураженням нігтьових пластинок лише стоп (77,3 %). Найбільша кількість хворих мала ураження понад 5 нігтів (95 осіб – 44,0 %) із площею ураження від 50 % до 80 % – 74 (34,3 %).

Супутні хвороби відіграють патогенетичну роль у розвитку ОМ або роблять неможливим застосування певних методів лікування.

Встановлено, що кількість патогенетично значущої супутньої патології корелювала з тяжкістю клінічних форм ОМ. Так, при проксимальній клінічній формі із супутніх захворювань відмічено васкулярні, серцево-судинні та захворювання гепатобіліарної системи. У пацієнтів, які страждали на тотально-дистрофічну форму ОМ із супутніх захворювань звертали на себе увагу

захворювання ендокринної системи (ожиріння, ЦД II типу, діабетична ангіопатія, облітеруючий ендартеріт судин нижніх кінцівок).

Дані розділу опубліковані [134], [135].

4 ВИВЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ КРОВООБИГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ОМ МЕТОДОМ ДИСТАНЦІЙНОЇ ІНФРАЧЕРВОНОЇ ТЕРМОГРАФІЇ

Дистанційний метод інфрачервоної термографії (ІЧТ) знаходить все більше застосування в різних галузях людської діяльності завдяки інформативності самого методу та сучасним тепловізорам, які компактні, мобільні, нескладні в управлінні і мають високу температурну чутливість (соті частки градуса), просторовий дозвіл (частки мілірадіану) та частоту зміни кадрів (десятки герц). Ці параметри дають змогу з високою точністю оцінювати динаміку температурного поля різних об'єктів, включаючи біологічні [139].

Метою нашого дослідження було використання ІЧТ для первинної кількісної оцінки тяжкості порушень кровопостачання та мікроциркуляції в групі хворих з оніхомікозами для виявлення та санації коморбідних порушень мікроциркуляції, що обтяжують патогенетичний фон та роблять необхідним доповнення терапевтичного комплексу.

Всього обстежено 54 хворих на ОМ, в яких на попередній стадії обстеження було виявлено судинну патологію та хронічні дерматози: із судинної патології було діагностовано облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок – 8 хворих (14,8 %), діабетичну ангіопатію судин нижніх кінцівок – 9 хворих (16,7 %), варикозну хворобу – 20 хворих (37,0 %); із хронічних дерматозів у 7 хворих (13,0 %) було встановлено псоріаз – 7 хворих, а у 10 (18,5 %) – мікробну екзему.

ІЧТ проводили для кожного хворого в реальному часі до та після лікування.

Для кількісної оцінки теплових параметрів з метою порівняння їх значень по групі хворих і здорових вимірювали (рис. 4.1):

- $\Delta(T_i)_n$ – показник теплової асиметрії, де ΔT – різниця температур в симетричних ділянках, що досліджуються, i – номер тепловізійної сесії, n – номер ділянки, що досліджується;

- $\delta(T_i)_1$ – температурний градієнт (різниця температур між приблизною серединою тильної поверхні стопи і передньою поверхнею дистальної фаланги великого пальця ніжньої кінцівки, де i – номер тепловізійної сесії;
- $\delta(T_i)_2$ – температурний градієнт (різниця температур між приблизною серединою коліна і серединою тильної поверхні стопи) для кожної ніжньої кінцівки;
- $\delta(T_i)_3$ – температурний градієнт (різниця температур між приблизною серединою підколінної ямки і серединою задньої поверхні п'ята) для кожної ніжньої кінцівки.

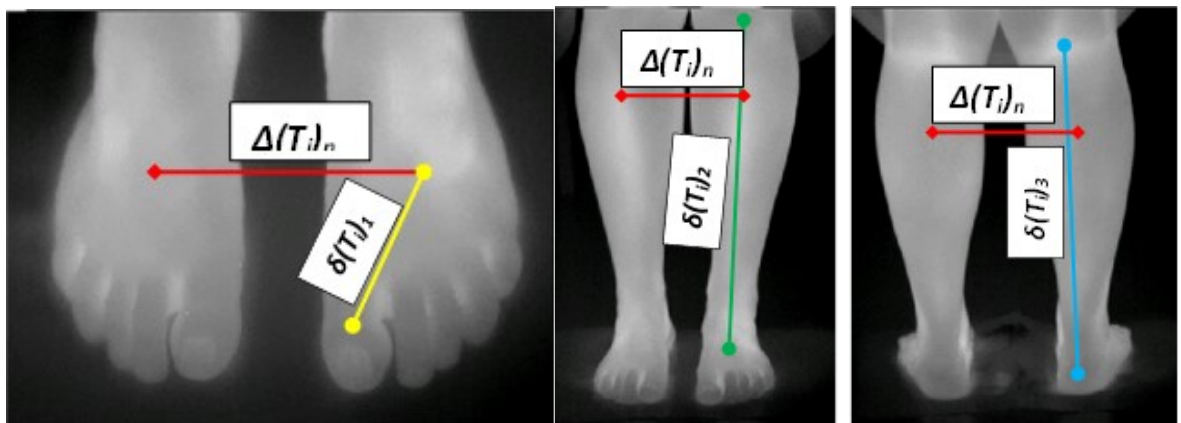


Рисунок 4.1 – Схема вимірювання показників теплової симетрії та градієнтів температур

Отримані дані ІЧТ у хворих з артеріальною судинною патологією у вигляді облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок свідчили про значні порушення температурних параметрів дистальних фрагментів нижніх кінцівок, значну термоасиметрію пальців правої і лівої ступні, а в деяких випадках і гомілок (рис. 4.2).

Права і ліва кінцівки (рис. 4.2) мають суттєву теплову асиметрію в ділянці нігтя «великого пальця» і в ділянці передньої поверхні гомілок.

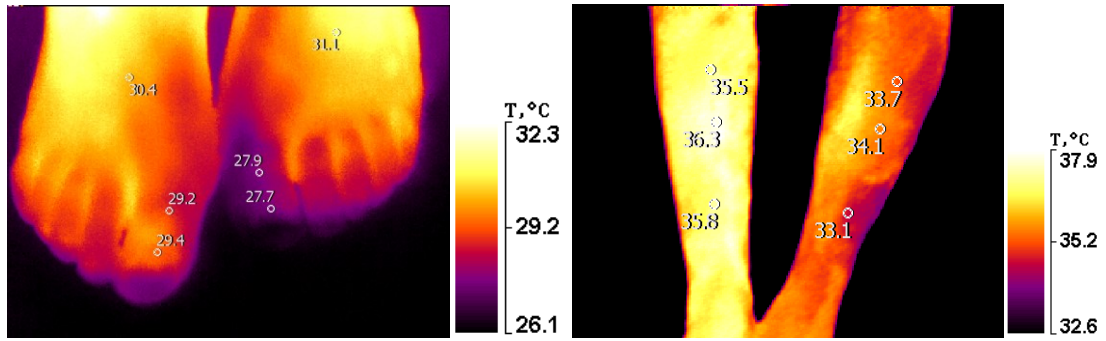


Рисунок 4.2 – Теплові зображення стоп і гомілок хворого П., 72 роки, діагноз: оніхомікоз стоп, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок (до лікування).

Теплова асиметрія в ділянці дистальної фаланги великого пальця складає:

$$\Delta(T_o)_1 = 29.2 \text{ }^\circ\text{C} - 27.9 \text{ }^\circ\text{C} = 1.3 \text{ }^\circ\text{C},$$

Теплова асиметрія в ділянці нігтів великих пальців складає:

$$\Delta(T_o)_2 = 29.4 \text{ }^\circ\text{C} - 27.7 \text{ }^\circ\text{C} = 1.7 \text{ }^\circ\text{C},$$

У ділянках тильної сторони стопи термоасиметрія зменшується і складає відповідно:

$$\Delta(T_o)_2 = 30.4 \text{ }^\circ\text{C} - 31.1 \text{ }^\circ\text{C} = -0.7 \text{ }^\circ\text{C}$$

Температурні градієнти між тильною поверхнею стоп і передньою поверхнею дистальної фаланги великих пальців до початку лікування склав:

$$\delta(T_o)_1 = 30.4 \text{ }^\circ\text{C} - 29.2 \text{ }^\circ\text{C} = 1.2 \text{ }^\circ\text{C} \text{ для правої стопи};$$

$$\delta(T_o) = 31.1 \text{ }^\circ\text{C} - 27.9 \text{ }^\circ\text{C} = 3.2 \text{ }^\circ\text{C} \text{ для лівої стопи};$$

У ділянках передньої сторони гомілок (рис. 4.2) спостерігається значна термоасиметрія по великій площі, яка в середньому складає

$$\Delta(T_o)_3 = 36.1 \text{ }^\circ\text{C} - 34.7 \text{ }^\circ\text{C} = 1.4 \text{ }^\circ\text{C}.$$

Хворим із даною патологією була рекомендована судинна терапія: тівортин по 100 мл внутрішньовенно № 7, пентоксифілін 5,0 мл на 200 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно № 7, нікотинова кислота по 2,0 мл внутрішньом'язово № 7 із подальшим переведенням на таблетовані препарати.

Контрольне ІЧТ дослідження проводили в реальному часі один раз на два тижні. На рис. 4.3 представлені термограми стоп і гомілок хворого через 14 діб

після початку лікування.

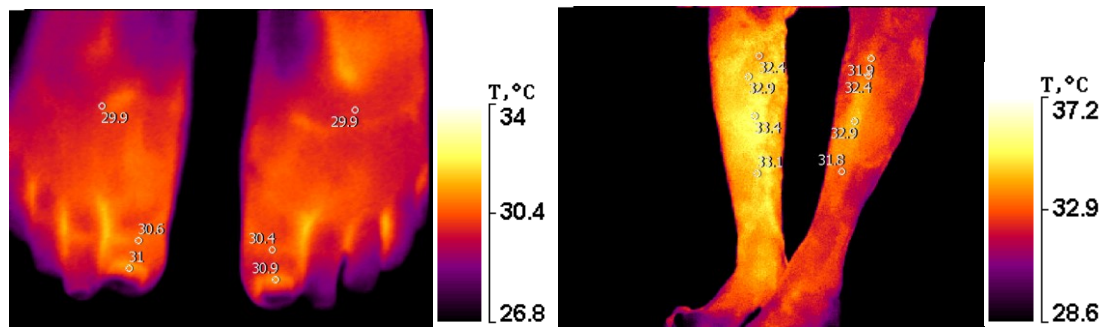


Рисунок 4.3 – Теплові зображення стоп і гомілок хворого П., 72 роки, діагноз: оніхомікоз стоп, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок (після лікування).

За розподілом температур по досліджуваних ділянках видно, що після лікування тепла асиметрія значно зменшилася і складає відповідно:

$\Delta(T_o)_1 = 30.6 \text{ }^\circ\text{C} - 30.4 \text{ }^\circ\text{C} = 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$, – в ділянці дистальної фаланги великого пальця;

$\Delta(T_o)_2 = 31.0 \text{ }^\circ\text{C} - 30.9 \text{ }^\circ\text{C} = 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$, – в ділянці нігтів великих пальців;

$\Delta(T_o)_3 = 29.9 \text{ }^\circ\text{C} - 29.9 \text{ }^\circ\text{C} = 0 \text{ }^\circ\text{C}$, – в ділянці тильної сторони стопи.

Температурні градієнти між тильною поверхнею стоп і передньою поверхнею дистальної фаланги великих пальців після лікування:

$\delta(T_o)_1 = 29.9 \text{ }^\circ\text{C} - 30.6 \text{ }^\circ\text{C} = -0.7 \text{ }^\circ\text{C}$, – для правої стопи;

$\delta(T_o) = 29.9 \text{ }^\circ\text{C} - 30.4 \text{ }^\circ\text{C} = -0.5 \text{ }^\circ\text{C}$, – для лівої стопи;

Теплова асиметрія передніх поверхонь гомілок також суттєво зменшилася і складає в середньому:

$\Delta(T_1)_3 = 33.0 \text{ }^\circ\text{C} - 32.2 \text{ }^\circ\text{C} = 0.8 \text{ }^\circ\text{C}$.

При цьому відмічалось настання клінічного покращення нігтьових пластин.

Також ІЧТ проводили хворим на ОМ, що страждали на варикозну хворобу (20 пацієнтів – 37,0 %). ІЧТ у таких хворих свідчила про значні порушення крововідтоку та мікроциркуляції, як у дистальних, так і у проксимальних відділах кінцівок. Дані порушення можливо пов'язані з наявністю набряків та

пастозністю гомілок та стоп. На рис. 4.4 наведено теплові зображення нижніх кінцівок такого хворого до початку лікування. Термограма ліворуч свідчить про значні порушення крововідтоку та мікроциркуляції у пальцях кінцівок. Середня термограма і графік праворуч (тепловий перетин зверху донизу) ілюструє порушення теплової симетрії внаслідок варикозної хвороби.

Температурні градієнти між тильною поверхнею стоп і передньою поверхнею дистальної фаланги великих пальців до початку лікування:

$$\delta(T_o)_1 = 30.7 \text{ }^\circ\text{C} - 24.8 \text{ }^\circ\text{C} = 5.9 \text{ }^\circ\text{C}, \text{ – для правої стопи,}$$

$$\delta(T_o) = 29.9 \text{ }^\circ\text{C} - 25.1 \text{ }^\circ\text{C} = 4.8 \text{ }^\circ\text{C}, \text{ – для лівої стопи.}$$

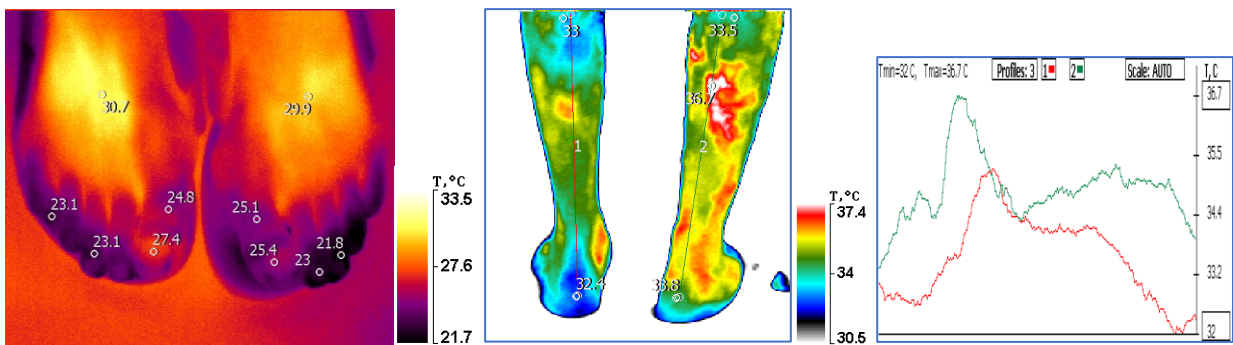


Рисунок 4.4 – Хворий Ч., 72 роки, діагноз: оніхомікоз стоп, варикозний симптомокомплекс. Термометрія до лікування.

Пацієнтам цієї групи призначали судинні препарати венотонізуючої дії, такі як: детралекс по 1 капсулі 2 рази на добу, ескузан по 15 крапель 2 рази на добу, а також сечогінні – триампур (брітомар) по 1 таблетці 1 раз на добу. Проведення судинної терапії сприяло покращенню температурних показників та швидшому настанню клінічного та мікологічного видужання.

У хворих із супутнім псоріазом та мікробною екземою під час проведення інфрачервоної термометрії спостерігалось підвищення температури стоп в середньому на 3 °C від температури гомілок, на відміну від температури кінцівок здорової людини, де гомілка гарячіше за стопу. Ці порушення, можливо, пов'язані з наявністю запального процесу в кінцівках.

На рис. 4.5 наведено теплові зображення нижніх кінцівок хворого на мікробну екзему. Градієнт температури вдовж гомілок (тепловий перетин зверху донизу з середини колінь) показаний на рисунку. Для порівняння на рисунку 4.6 приведено теплове зображення та аналогічний перетини (з середині колін до середини тильної сторони ступні) для обох гомілок здорової людини 35 років середньої статури. Спостерігається тепла симетрія й інший градієнт температур вдовж теплового перетину.

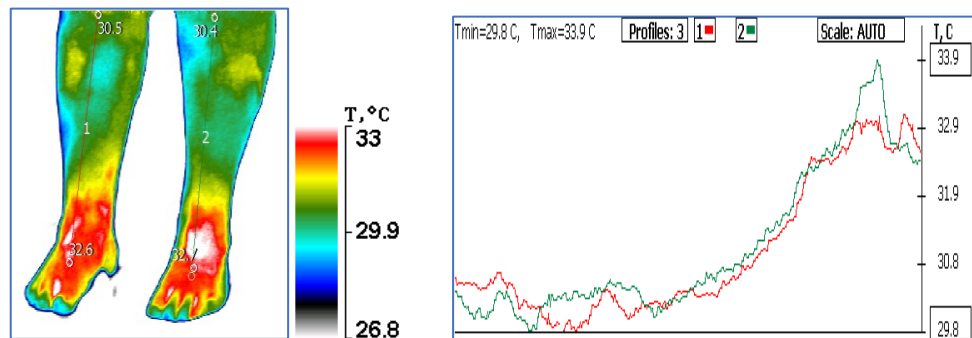


Рисунок 4.5 – Хвора І., 56 років, діагноз: оніхомікоз стоп, мікробна екзема

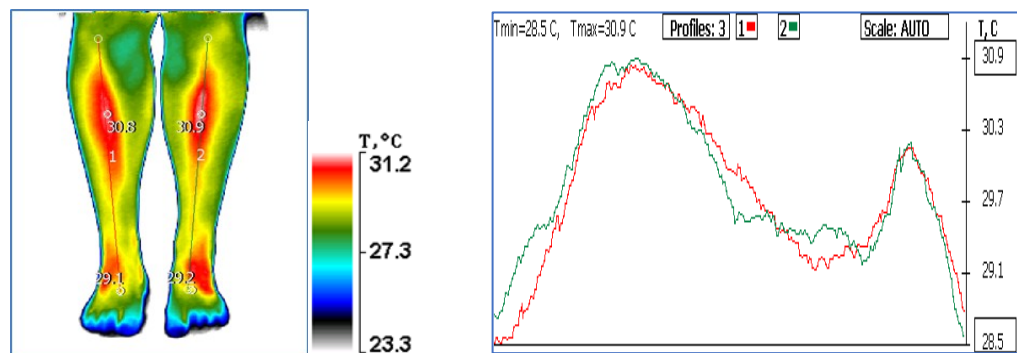


Рисунок 4.6 – Здорова людина, 35 років. Тепловий перетин в нормі

Проведення лікування супутніх хронічних дерматозів сприяло нормалізації кровообігу та мікроциркуляції в кінцівках хворих та швидшому настанню клінічної та мікологічної ремісії [141], [[142].

Резюме розділу 4:

Використання методу ІЧТ дозволило підтвердити наявність судинної

патології та виявити ступінь порушень кровообігу та мікроциркуляції у хворих на ОМ, що стало підставою для призначення хворим судинної та протизапальної терапії, яка сприяла покращенню стану хворих, нормалізації температурних показників та досягненню ремісії у коротші терміни. Тепловізійний метод є неінвазивним і дозволяє безконтактно моніторити проведення судинної терапії та коригувати лікування на всіх етапах саногенезу.

Дані розділу опубліковані [143], [144].

5 РОЗРОБКА ШКАЛИ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ОМ З УРАХУВАННЯМ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ

Враховуючи наявність великої кількості патогенетично значущої супутньої патології у пацієнтів із ОМ було розроблено шкалу оцінки ступеня тяжкості з урахуванням загального стану пацієнтів та їх супутньої патології.

Для оцінки ступеня тяжкості ОМ запропоновано шкалу оцінки ступеня тяжкості за бальною оцінкою включених ознак. Кількість балів у діапазоні від 1 до 4 окремим ознакам присуджували за ступенем їх значущості в розвитку інфекції нігтів та соматичного стану хворого. Оцінювалися такі клінічні ознаки:

– клінічна форма ураження нігтів:

- дистально-латеральна – 1 бал;
- поверхнева біла – 2 бали;
- проксимальна – 3 бали;
- тотально-дистрофічна – 4 бали;

– кількість уражених нігтів:

- один–три – 1 бал;
- чотири–п’ять – 2 бали;
- шість–десять – 3 бали;
- більше десяти – 4 бали;

– ураження нігтів:

- одна третина довжини – 1 бал;
- більше однієї третини – 2 бали;
- більше половини – 3 бали;
- ураження матриксу – 4 бали;

– наявність піднігтьових змін:

- гіперкератоз до 2 мм – 1 бал;
- гіперкератоз більше 2 мм – 4 бали;
- оніхолісис – 4 бали;

– вік хворого:

- до 39 років – 1 бал;
- 40–59 років – 2 бали;
- 60–69 років – 3 бали;
- більше 70 років – 4 бали;

– наявність рецидиву:

- вперше виявлене захворювання – 1 бал;
- рецидив захворювання – 2 бали;

– супутня патологія:

- ЦД

компенсований – 2 бал;

некомпенсований – 4 бали;

- гепатити В і С, токсичні гепатити з підвищенням ферментів цитолізу до 2 разів – 1 бал;

від 2 до 5 разів – 2 бали;

більше 5 разів – 3 бали;

- гіпертонічна хвороба

I ст. – 1 бал;

II ст. – 2 бали;

III ст. – 4 бали;

- хронічна серцева недостатність

I ст. – 1 бал;

II ст. – 2 бали;

III ст. – 4 бали;

- облітеруючий ендартеріт судин нижніх кінцівок

I ст. – 2 бали;

II ст. – 3 бали;

III ст. – 4 бали;

- варикозна хвороба

I ст. – 1 бал;

II ст. – 2 бали;

III ст. – 4 бали;

- псоріаз без ураження суглобів – 1 бал;
- псоріаз із ураженням суглобів – 4 бали.

Легкий ступінь ураження визначається при наявності до 10 балів включно, помірний – від 11 балів до 18 балів, тяжкий – від 19 балів до 26 балів.

Застосування запропонованої шкали ілюструють клінічні приклади.

Приклад 1. Хвора С., 63 роки, вперше звернулася зі скаргами на ураження нігтьової пластинки I пальця лівої стопи (рис. 5.1). З анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє на ЦД II типу, компенсований протягом 5 років. Об'єктивно: одна третина дистально-латеральної нігтьової пластини тускла, крихка, тьмяного кольору, з незначними гіперкератотичними нашаруваннями (менше 2 мм). При мікроскопічному дослідженні виявлено міцелій грибків, а при культуральному – висіяно *Trichophyton rubrum*. Отже, тяжкість вперше виявленого ОМ дистально-латеральної клінічної форми з ураженням однієї третини одного нігтя з гіперкератозом менше 2 мм у хворого 63 років, що хворіє на компенсований ЦД оцінюється у 10 балів, що відповідає легкому ступеню оніхомікозу.



Рисунок 5.1 – Хвора С., 63 роки, діагноз: ОМ стоп на фоні цукрового діабету

Приклад 2. Хворий Д., 72 років, звернувся зі скаргами на ураження нігтьових пластин обох стоп протягом 13 років. З анамнезу відомо, що хворий лікувався з приводу ОМ стоп системними антимікотиками. Відмічалось клінічне та мікологічне видужання. Страждає на облітеруючий ендартеріїт нижніх кінцівок III ст. протягом 4 років. Об'єктивно: нігтьові пластини всіх 10 пальців стовщені, жовтувато-сірого кольору, нерівні, частково або повністю зруйновані. Спостерігається піднігтьовий гіперкератоз. Відмічається ураження матриксу перших нігтьових пластин обох стоп та оніхолісис цих пластин. При мікроскопічному дослідженні виявлено міцелій грибів, а при культуральному – висіяно *Trichophyton rubrum*. Отже, тяжкість рецидивуючого ОМ тотально-дистрофічної форми із залученням у патологічний процес матриксу і проявами оніхолісису з ураженням більше 10 нігтів у хворого 72 років, що страждає на облітеруючий ендартеріїт нижніх кінцівок III ст. оцінюється у 26 балів, що відповідає тяжкому ступеню ОМ (рис. 5.2).



Рисунок 5.2 – Хворий Д., 72 років, діагноз: ОМ на фоні облітеруючого ендартеріїту нижніх кінцівок III ступеня

Таким чином, у діапазоні від 10 балів до 26 балів може бути оціненим ОМ будь-якого ступеня важкості.

При аналізі анамнестичних даних, клініко-мікологічних ознак уражених нігтів хворим було верифіковано діагноз ОМ і встановлено ступінь тяжкості з урахуванням супутньої патології. Так, легкий ступінь встановлено у 64 хворих, помірний – у 80, тяжкий – у 42. Розподіл хворих за клінічними формами та ступенем тяжкості ОМ наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Розподіл хворих за клінічними формами та ступенем тяжкості ОМ

Клінічна форма	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Поверхнева біла, n = 17	14	4	–
Дистально-латеральна, n = 98	38	55	8
Проксимальна, n = 16	4	8	6
Тотальна дистрофічна, n = 55	10	19	28
Разом	66	86	42

Резюме розділу 5:

Переважає більшість хворих на ОМ була середнього ступеня тяжкості (86 осіб – 44,3 %) з дистально-латеральною формою ураження (101 особа – 52,7 %) [145].

Розроблену шкалу оцінки ступеня тяжкості доцільно використовувати для створення алгоритмів лікування з використанням комбінованої зовнішньої терапії в лікуванні ОМ та для оцінки ефективності методів у процесі саногенезу.

Дані розділу опубліковані [145].

6 РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНИХ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОМ З УРАХУВАННЯМ ПРОТИПОКАЗАНЬ ДО СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

6.1 Обґрунтування застосування диференційованого підходу у хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків

Сучасним принципом лікування ОМ є використання препаратів, спрямованих на знищення або гальмування розмноження етіологічного агенту – патогенного грибка в уражених нігтях. Найбільш доцільний підхід у лікуванні цього захворювання – етіотропна патогенетично обґрунтована терапія з урахуванням ступеня тяжкості ОМ, що залежить від клінічної форми, вираженості піднігтьового гіперкератозу, ступеня залучення у процес нігтя, швидкості його зростання, віку, статі та супутньої вісцеральної патології хворих.

При аналізі клініко-анамнестичних даних хворих на ОМ виявлено 75 осіб, що мали абсолютні протипоказання до лікування захворювання системними антимікотиками. Для досягнення клінічного та мікологічного одужання цих хворих було обрано місцеву терапію, що має низку переваг: антимікотик наноситься безпосередньо на уражені нігтьові пластини, швидко всмоктується, накопичується у кількості, що значно перевищує мінімально інгібуючу концентрацію, тривало зберігається в осередках ураження, виказуючи при цьому мінімальні системні побічні ефекти.

Критерієм для призначення топічної терапії уражених нігтьових пластин у цьому разі є абсолютні та відносні протипоказання до системних антимікотиків. Для цього ми обрали найбільш ефективну речовину з антифунгальною дією – нафтифін, що належить до групи аліламінів та має широкий спектр протигрибкової дії відносно 350 штамів дерматофітів.

Нафтифін виказує фунгіцидну та фунгістатичну дію. Не всмоктується при повторному нанесенні, не виказує системного впливу. Він має високу селективну

дію по відношенню до грибкової клітини, оскільки фермент (сквалепеноксидаза) у грибів у 10000 разів більш чутливий до впливу нафтифіну, ніж аналогічний фермент у людини. Нафтифін має широкий спектр антифунгальної дії відносно дерматофітів, плісневих, дріжджових і дріжджоподібних та диморфних грибів. Нафтифін має антибактеріальну активність відносно низки грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, володіє місцевими протизапальними і протисвербіжними властивостями. Протизапальний ефект забезпечується за рахунок пригнічення синтезу простагландинів та впливу на адгезію нейтрофілів в осередках запалення [146]. При місцевому лікуванні ОМ важливим є вибір лікарської форми протигрибкового засобу.

Розчин для місцевого використання цього засобу забезпечує високу концентрацію діючої речовини у місцях нанесення. Він здатний швидко та вільно проникати в канали та щілини нігтьових пластин, досягаючи в зоні скупчення грибків високої концентрації, добре проникає в роговий шар та тривалий час створює там високу концентрацію за рахунок наявності ліпофільних компонентів, які поліпшують цей процес.

Перевагою препарату естезифін, діючою речовиною якого є нафтифіну гідрохлорид, є лінійка лікарських форм. Крем естезифін забезпечує простоту у використанні у разі застосування один раз на добу і, як наслідок, скорочення тривалості курсу лікування та підвищення комплаєнтності лікування, запобігає ризику розвитку резистентності та суперінфекції. При цьому препарати у формі розчину та крему коштують значно менше, ніж закордонні аналоги. Отже, обрані топічні засоби для лікування пацієнтів з ОМ та протипоказаннями до системних антимікотиків навіть при тривалому курсі терапії не виказують системного впливу, не потребують корекції можливих побічних ефектів, а також дозволяють запобігти витратам на топічні протизапальні та протисвербіжні засоби (за рахунок додаткових фармакологічних ефектів нафтифіну).

При розробці диференційованого підходу до лікування осіб, що страждають на ОМ та мають абсолютні протипоказання, враховували лікарську форму антифунгальних препаратів, спираючись на результати закордонних

досліджень щодо визначення каналів (тунелів) у нігтьових пластинах, особливо у хворих, що мають виражений піднігтьовий гіперкератоз. Отже, таким хворим проводилося механічне відшарування гіперкератотичних мас. Використовували вітчизняні препарати естезифін, діючою речовиною яких є нафтифіну гідрохлорид 1 %. У тунелі та канали у дистально-фронтальній площині наносили розчин естезифін, а у комплексному лікуванні для досягнення клінічного та мікологічного одужання на нігтьові валики та на інтактні зони наносили крем, що містить 1 % нафтифіну гідрохлорид.

У ДУ «ІДВ НАМНУ» проведено дослідження протигрибкової активності препаратів естезифін: 1 % водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1 % крем нафтифіну гідрохлориду методом «колодязів» на культурах *Candida albicans* штам № 1038 та *Trichophyton rubrum* штам № 925.

Вивчення протигрибкової активності 1 % водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду показало, що зони затримки *Candida albicans* штам № 1038 становить 61 мм (рис. 6.1), а *Trichophyton rubrum* штам № 925 – 100 мм (100 %) (рис. 6.2). Зона затримки *Candida albicans* штам № 1038 1 % кремом нафтифіну гідрохлориду становить 32 мм (рис. 6.3), а *Trichophyton rubrum* штам № 925 – 78 мм (рис. 6.4).



Рисунок 6.1 – Зона затримки росту *Candida albicans* штам № 1038

1 % водно-спиртовим розчином нафтифіну гідрохлориду
(Естецифін виробництва АТ «Фармак»)

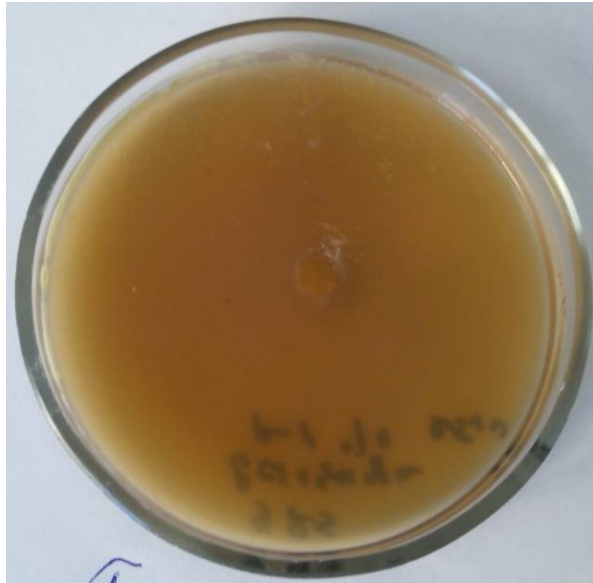


Рисунок 6.2 – Зона затримки росту *Trichophyton rubrum* штаму № 925

1 % водно-спиртовим розчином нафтифіну гідрохлориду
(Естецифін виробництва АТ «Фармак»)

Проведені дослідження свідчать про високу антимікотичну активність вітчизняних протигрибкових препаратів: 1 % водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1 % крему нафтифіну гідрохлориду (Естецифін виробництва АТ «Фармак»).



Рисунок 6.3 – Зона затримки росту *Candida albicans* штаму № 1038

1 % кремом нафтифіну гідрохлориду
(Естезифін виробництва АТ «Фармак»)

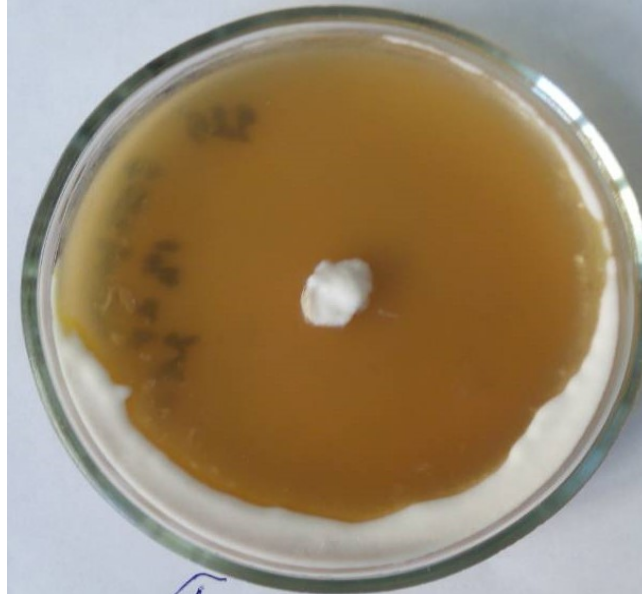


Рисунок 6.4 – Зона затримки росту *Trichophyton rubrum* штаму № 925

1 % кремом нафтифіну гідрохлориду
(Естезифін виробництва АТ «Фармак»)

Таким чином, препарати Естезифін розчин і Естезифін крем мають високу антифунгальну активність. Зони затримки *Candida albicans* 1 % розчином нафтифіну гідрохлориду становить 61 мм, а *Trichophyton rubrum* – 100 мм (100 %). Зона затримки *Candida albicans* 1 % кремом нафтифіну гідрохлориду становить 32 мм, а *Trichophyton rubrum* – 78 мм [146].

Серед хворих II та III груп відмічалися пацієнти, які мали значно виражений піднігтьовий гіперкератоз (35 осіб), а також хворі, що страждали на оніхолізіс (17 осіб). Підхід до лікування таких хворих дещо відрізнявся один від одного. Так, пацієнтам, які страждали на ОМ із значно вираженим піднігтьовим гіперкератозом, додатково до місцевої антифунгальної терапії та механічного відшарування призначали препарат мікозан.

У набір Мікозан входить туба, що містить запатентовану сироватку, яка

складається з води, фільтрату ферменту жита, пентиленгліколю, диметилісорбїду та гідроксиетилцелюлози. Для зручності нанесення сироватки туба оснащена пензликом-аплікатором. До набору включено 10 одноразових пилочок із великим і дрібним абразивом із різних сторін, призначених для чистки нігтьових пластинок. Нігтьову пластинку обробляли пилочкою, після чого пензликом-аплікатором наносили сироватку, яка створює водорозчинну плівку, що вкриває поверхню нігтя. Сироватка глибоко проникає в товщу нігтя, підвищує щільність його структур, знижує пористість та захищає від впливу патогенних грибків, створюючи умови, несприятливі для їх зростання. Фільтрат ферменту жита руйнує протеази грибка, позбавляючи його живильного субстрату, а також порушує цілісність клітинної мембрани, що спричиняє загибель грибкових клітин.

Мікозан попереджає подальше зростання і розповсюдження грибків по нігтьовій пластинці, сприяє її природньому відростанню. Препарат має унікальну систему доставки діючої речовини у товщу нігтя та подвійну блокаду клітин патогенних грибків, що створює бар'єр для подальшого розповсюдження інфекції.

Хворим на ОМ кистей і стоп із наявністю оніхолісису з абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків у комплексну терапію додавали антифунгальні лаки. Усі хворі в комплексному лікуванні одержували консультативну допомогу за профілем супутньої патології.

З наукових літературних джерел відомо, що клінічне та мікологічне одужання настає тим швидше, чим скоріше відбувається відростання нігтьової пластинки. Отже, для пришвидшення відростання у терапевтичний комплекс включали препарати, що поліпшують цей процес, а саме використовували препарат волвіт, який впливає на процес відростання нігтьових пластинок за рахунок участі біотину в створенні кератину, необхідного для побудови матриксу волоса і нігтьової пластинки та покращенні їх структури [147].

Пацієнтам I та III груп, у комплексному лікуванні яких використовували системні антимікотичні препарати, призначалися препарати гепатопротекторної

дії для попередження гепатотоксичної дії останніх.

При лікуванні хворих III групи, що мали відносні протипоказання до призначення системних антимікотиків, з метою досягнення більш швидкого мікологічного та клінічного вилікування призначали системні антимікотики з урахуванням наявних супутніх захворювань та прийому певних лікарських препаратів.

Для системної терапії ОМ застосовували тербінафін або ітраконазол: препарати, що є високоефективними та здатні накопичуватися і зберігатися в нігтьових пластинах навіть після відміни.

Враховували стан взаємодії системних антимікотиків із препаратами, які використовували пацієнти з приводу супутніх захворювань. Так, відомо, що на абсорбцію ітраконазолу впливають лікарські засоби, які знижують кислотність шлунку. У наших пацієнтів інтервал між такими препаратами мав складати дві години. У такому разі використовували тербінафін. Враховували також, як протигрибкові засоби впливають на інші лікарські препарати. Одночасне використання антимікотиків може підвищити концентрацію цих лікарських засобів у плазмі крові, що може призвести до підсилення або пролонгації терапевтичних і побічних реакцій і станів, що можуть потенційно загрожувати життю. Наприклад, призвести до вентрикулярної тахіаритмії, трепотіння/миготіння шлуночків, аритмій з потенційним летальним кінцем. Відомо, що ітраконазол має негативний інотропний ефект. Є відомості про випадки застійної серцевої недостатності, що пов'язані з його використанням. Доведено, що ризик виникнення серцевої недостатності може підвищуватися залежно від добової дози ітраконазолу. Цей препарат протипоказаний хворим, що мають застійну серцеву недостатність в анамнезі.

Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений лікарськими засобами, що індукують метаболізм, і може бути знижений лікарськими засобами, що інгібують цитохром P450. У разі лікування такими лікарськими засобами дозування тербінафіну необхідно коригувати відповідним чином.

Виявлення та лікування цих хворих має бути індивідуальним,

комплексним, з урахуванням єдності патологічних процесів у всій складності їх співвідношень, у складних випадках – із формуванням міждисциплінарного консиліуму.

Тобто, до призначення системного антимікотика хворим III групи підходили суто індивідуально з урахуванням соматичного стану та лікарських засобів, що приймає пацієнт.

6.2 Визначення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих, що мали протипоказання до системних антимікотиків

6.2.1 Визначення терапевтичної ефективності розроблених диференційованих методів у хворих на ОМ із абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків

Для визначення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих, що мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків, із II групи хворих було залучено 63 особи, що були розподілені на дві підгрупи. Пацієнти IIа підгрупи (30) у лікуванні одержували топічні місцеві антимікотики 1 % розчин естезифін та 1 % крем естезифін. Пацієнти IIб підгрупи (33 особи) одержували додатково мікозан набір для нігтів, волвіт, нікотинову кислоту.

Встановлено, що група пацієнтів, які страждали на ОМ віком до 40 років, сягала 9,5 % від усіх хворих, 41–50 років – 20,6 %, 51–60 років – 31,7 %, старше 60 років – 38,2 % (Рис. 6.1). Таким чином, переважну кількість становили пацієнти середнього та старше середнього віку (44 особи – 69,9 %).

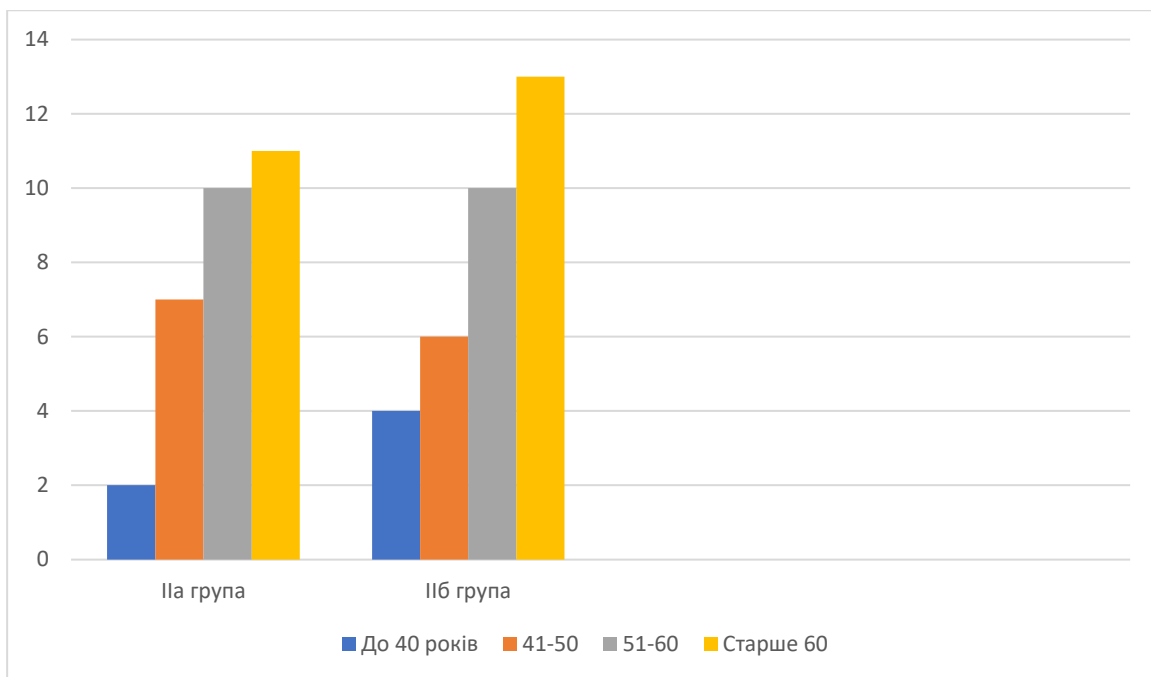


Рис.6.1 Розподіл хворих дослідних груп за віком

З анамнезу хвороби відомо, що 33,3 % пацієнтів (21 особа) страждали на ОМ стоп від 1 місяця до 5 років, 30,2 % пацієнтів (19 осіб) – від 6 до 10 років. Тривалість захворювання понад 10 років відмічено у 36,5 % пацієнтів (23 особи).

Розподіл хворих на групи за тривалістю захворювання наведено в таблиці 6.2. Отримані дані свідчать, що переважна більшість пацієнтів (42 особи – 66,7 %) страждала на ОМ понад 6 років (Рис.6.2).

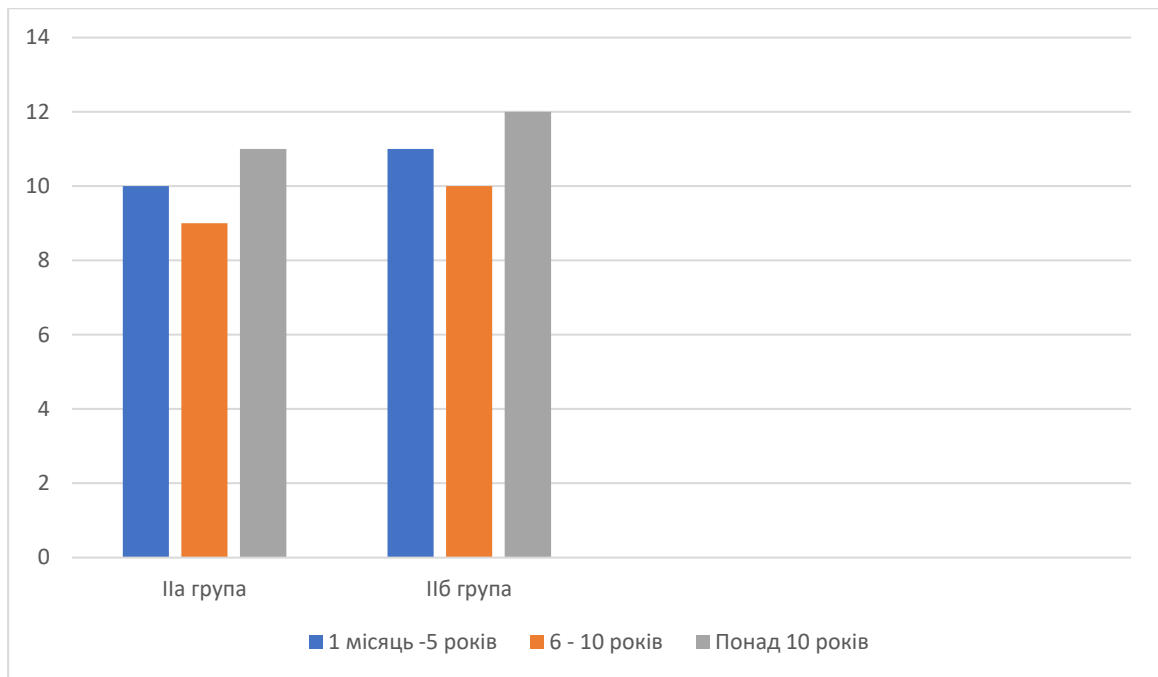


Рис. 6.2 – Розподіл хворих дослідних груп залежно від давності захворювання на ОМ

Супутня патологія, у т. ч. здатна так чи інакше впливати на перебіг ОМ, фармакодинаміку та фармакокінетику протигрибкових препаратів, спостерігалася в усіх хворих. Серед супутніх захворювань переважала варикозна хвороба – у 40 (63,4 %), ураження серцево-судинної системи з порушенням периферичного кровообігу – у 38 (60,3 %), патологія ендокринної системи – у 36 (57,1 %), у т. ч. ЦД I типу – у 18 (28,6 %), патологія шлунково-кишкового тракту, що була виявлена у 25 хворих (36,7 %), хронічні захворювання ЛОР-органів – у 17 (27,0 %), облітеруючий ендартеріт – у 11 (17,4 %).

Кількість уражених нігтів у більшості хворих коливалася від 3 до 10, причому в більшій частині (34 – 53,9 %) інфекція охоплювала 4–6 пальців. Ураження 10 нігтів відзначено у 10 хворих (15,9 %).

Дистально-латеральна клінічна форма ОМ була діагностована у більшості хворих (33 особи – 52,4 %), проксимальна – у 9 (14,3 %), тотально-дистрофічна – у 21 (33,3 %).

Дані щодо розподілу хворих на ОМ за клінічними формами наведено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3 – Розподіл хворих дослідних груп за клінічними формами

Клінічна форма	Па група, n = 30	Пб підгрупа, n = 33	Усього
Дистально-латеральна	17 (56,7 %)	16 (48,5 %)	33 (52,4 %)
Проксимальна	4 (13,3 %)	5 (15,1 %)	9 (14,3 %)
Тотально-дистрофічна	9 (30,0 %)	12 (36,4 %)	21 (33,3 %)

Усіх пацієнтів після проведеного обстеження за ступенем тяжкості патологічного процесу з урахуванням наявності патогенетично значущої супутньої патології з легким ступенем тяжкості було визначено 19 хворих (30,1 %), середнім – 27 (42,8 %), тяжким – 17 (27,1 %).

Розподіл хворих на ОМ стоп по групах за ступенем тяжкості наведено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4 – Розподіл хворих дослідних груп за ступенем тяжкості ОМ

Ступінь тяжкості	Па група, n = 30	Пб підгрупа, n = 33	Усього
Легкий	11 (36,7 %)	8 (24,2 %)	19 (30,1 %)
Середній	14 (46,7 %)	13 (39,4 %)	27 (42,8 %)
Тяжкий	5 (16,6 %)	12 (36,4 %)	17 (27,1 %)

Було встановлено, що до групи з легким перебігом ураження нігтьових пластинок (19 осіб) також відносилися пацієнти переважно дистально-латеральною клінічною формою (17 осіб), що характеризувалося наявністю білуватих, жовтуватих або сірувато-жовтуватих плям і смуг у дистально-латеральній частині нігтя.

Найбільша кількість пацієнтів мала середньоважкий ступінь ураження (27 осіб – 42,8 %), серед яких 14 пацієнтів мали дистально-латеральну клінічну

форму, 4 – проксимальну та 9 – тотально-дистрофічну. Нігтьові пластинки у цих пацієнтів були брудно-сірого кольору, потовщені, з боку вільного краю частково або повністю зруйновані. Спостерігався значний піднігтьовий гіперкератоз, що в деяких хворих перетворювався у пахіоніхію.

При тяжкому ступені ураження нігтьових пластинок (17 осіб – 27,1 %) переважна більшість хворих мали тотально-дистрофічну форму ураження нігтів (11 осіб) та проксимальну (4), 2 пацієнти – дистально-латеральну.

Проксимальну форму ураження було діагностовано в усіх хворих, які отримували попередню терапію ОМ. У цьому разі нігтьові пластинки були брудно-жовтого кольору, легко кришилися з боків та з вільного краю. У деяких хворих гіперкератоз призвів до виникнення оніхогрифозу. Піднігтьові зміни реєструвалися лише у хворих на дистально-латеральну та тотально-дистрофічну форми ОМ (таблиця 6.5).

Таблиця 6.5 – Розподіл хворих дослідних груп за клінічними формами та ступенем тяжкості

Ступінь тяжкості	Дистально-латеральна		Проксимальна		Тотально-дистрофічна		Усього
	Па група, n = 30	Пб під-група, n = 33	Па група, n = 30	Пб під-група, n = 33	Па група, n = 30	Пб під-група, n = 33	
Легкий	9	8	1	–	1	–	19 (30,1 %)
Середній	8	6	2	2	4	5	27 (42,8 %)
Тяжкий	–	2	1	3	4	7	17 (27,1 %)
Усього	17	16	4	5	9	12	63

Спостереження за хворими проводили протягом 48 тижнів.

Пацієнтам при складному рецидивному перебігу та при наявності супутньої патогенетично значущої патології проводили комплексне лікування останньої з метою корекції виявлених порушень.

Починаючи з 4-го тижня лікування і надалі 1 раз на 2 тижні, проводили

мікологічне обстеження зрізаних нігтів. Досліджували клінічний стан пацієнтів за такими критеріями: вилікування, покращення, відсутність змін, погіршення. Як видно з таблиці 6.6, погіршення патологічного процесу не відмічалось в жодного хворого. Через 48 тижнів після початку лікування у 2 пацієнтів (6,7 %) Па підгрупи і 2 пацієнтів Пб підгрупи (6,4 %) не спостерігалось жодних змін у перебігу патологічного процесу, що пов'язано з порушенням режиму лікування, використанням народних засобів і погіршенням перебігу супутнього захворювання.

Загальна ефективність терапії сягала 56,7 % у Па підгрупі і 72,7 % у Пб підгрупі.

Привертає увагу залежність терапевтичної ефективності і термінів настання мікологічного видужання від ступеня тяжкості ОМ.

Так, при легкому ступені ураження мікологічне видужання настало у 8 пацієнтів на дистально-латеральну форму Па підгрупи, що склало 72,2 %, та у всіх 100 % пацієнтів (8 осіб) Пб групи (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6 – Оцінка терапевтичної ефективності різних методів лікування хворих на ОМ стоп дослідних груп

Оцінка ефективності	Тижні															
	4		6		8		10		12		24		36		48	
	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб
Вилікування	0	2	0	4	2	7	4	10	7	16	14	21	15	22	17	24
Покращення	2	4	4	9	13	16	18	19	20	15	13	11	13	10	11	7
Без змін	28	24	16	20	15	10	8	4	3	2	3	1	2	1	2	2
Погіршення	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0

У групі хворих із середнім ступенем ураження мікологічне видужання настало у 4 хворих (50 %) із дистально-латеральною клінічною формою у Па підгрупі та в усіх 6 осіб (100 %) Пб групи. У хворих із проксимальною формою захворювання відмічено мікологічну негативацію у 1 хворого в кожній групі, що склало по 50 % випадків у кожному разі.

Мікологічне видужання було визначено при тотально-дистрофічній формі середнього ступеня ураження у 1 пацієнта (25 %) у Па підгрупі та у 2 (40 %) у Пб підгрупі досліджених.

Встановлено, що при тяжкому ступеню ураження у пацієнтів Па підгрупи у 25 % (1) випадків відзначалося мікологічне видужання, тоді як у Пб групі у 42,9 % (7 осіб) (див. табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Розподіл хворих дослідних груп за настанням мікологічного видужання

Клінічна форма оніхомікозу	Дослідні групи	Легкий		Середній		Тяжкий	
		Усього	Видужало	Усього	Видужало	Усього	Видужало
Дистально-латеральна	Па підгрупа, n = 17	9	8 (88,9 %)	8	4 (50 %)	0	0
	Пб група, n = 16	8	8 (100 %)	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
Проксимальна	Па підгрупа, n = 4	1	0	2	1 (50 %)	1	0
	Пб підгрупа, n = 5	0	0	2	1 (50 %)	3	2 (66,7 %)
Тотально-дистрофічна	Па підгрупа, n = 9	1	0	4	1 (25 %)	4	1 (25,0 %)
	Пб підгрупа, n = 12	0	0	5	2 (40,0 %)	7	3 (42,9 %)

При аналізі строків настання мікологічного видужання залежно від клінічної форми встановлено, що у пацієнтів з дистально-латеральною формою ОМ, які отримували місцеву терапію у вигляді розчину та крему нафтифіну гідрохлориду (Па підгрупа), мікологічне видужання було констатовано на 8-му тижні лікування у 2 (11,8 %) пацієнтів, через 12 тижнів – у 8 (47,1 %), через 48 тижнів – у 14 осіб (82,3 %) (таблиця 6.8). У хворих, які отримували комбіновану терапію (Пб підгрупа), терміни негативації мікологічного результату були значно коротшими. Мікологічне видужання у 100 % хворих на цю форму

захворювання спостерігалось вже через 24 тижня від початку лікування. Тобто призначення засобу, що сприяє природному відростанню нігтьової пластинки та поліпшує структуру нігтів (мікозану), скорочує строки настання клінічного та мікологічного видужання, тобто підвищує ефективність терапії [148].

У хворих із проксимальною формою ОМ Па підгрупи перші 8–10 тижнів відмічалось лише деяке покращення через 10 тижнів мікологічне видужання спостерігалось у 1 хворого (25 %), до кінця лікування (48 тижнів) – у 2 (50 %), тоді як у пацієнтів Пб підгрупи з цією клінічною формою покращення відбувалось вже на 6-му тижні, мікологічне видужання у 1 пацієнта (20 %) – на 8-му тижні, на 48-му тижні мікологічна негативація настала у 60 % випадків у 3 осіб.

Щодо пацієнтів Па підгрупи з тотально-дистрофічною клінічною формою ОМ, то мікологічне видужання відбулось у 1 пацієнта (11,1 %) на 12-му тижні від початку лікування, наприкінці лікування на 48-му тижні – у 6 (66,7 %), тоді як у пацієнтів Пб підгрупи з тотально-дистрофічною формою ураження нігтів покращення клінічних проявів оніхомікозу стоп відбувалось вже на 6-му тижні, мікологічне видужання – у 1 пацієнта (8,3 %) на 8-му тижні, у 9 (75 %) – наприкінці спостереження на (48-му тижні).

Отже, мікологічне видужання у пацієнтів Па підгрупи настало наприкінці спостереження на 48-му тижні в 73,3 % випадків (у 22 осіб), у Пб підгрупі – у 84,8 % (у 28 осіб), при цьому відмічалось у 5 пацієнтів Па підгрупи та 4 пацієнтів Пб підгрупи покращення клінічних ознак ОМ. Одержані дані щодо відставання клінічних ознак ОМ від мікологічної негативації співпадають із даними іноземних дослідників [147,148]. Це пояснюється наявністю оніходистрофічних процесів у нігтьовій пластинці, пов'язаних із патогенетично значущою патологією, віком хворих, що потребує використання в подальшому засобів, які покращують структуру нігтьової пластинки та кровообіг.

Таблиця 6.8 – Терміни досягнення мікологічного видужання у групах залежно від клінічної форми

Клінічна форма оніхомікозу	Дослідна група	Тижні							
		4	6	8	10	12	24	36	48
Дистально- латеральна	Па під- група, n = 17	–	–	2 (11,8%)	6 (35,3%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	12 (70,6%)	14 (82,4%)
	Пб під- група, n = 16	–	1 (6,3 %)	7 (43,8%)	7 (43,8%)	10 (6,3 %)	16 (100 %)	16 (100 %)	16 (100 %)
Проксимальна	Па під- група, n = 4	–	–	–	–	1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)	2 (50 %)
	Пб під- група, n = 5	–	–	1 (20,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	3 (60,0%)
Тотально- дистрофічна	Па під- група, n = 9	–	–	–	–	1 (11,1%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	6 (66,7%)
	Пб під- група, n = 12	–	–	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	9 (75,0%)	9 (75,0%)

Резюме розділу 6.1:

Проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність розробленого комплексного методу лікування хворих на ОМ із абсолютними протипоказанням до системних антимікотиків, що включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, що містить екстракт ферменту жита, волвіту та нікотинової кислоти, який дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих, при тому, що використання тільки топічних антимікотиків розчину та крему виказує терапевтичну ефективність лише у 56,7 % хворих.

Використання в комплексному лікуванні хворих на ОМ екстракту ферменту жита сприяє настанню більш ранньої мікологічної негативації, що зумовлено синергізмом дії лікарських засобів та умовами їх використання і

підвищує ефективність терапії хворих на ОМ із протипоказанням до використання системних антимікотиків [149 - 151].

Отже, в комплексному лікуванні хворих на ОМ особливо на дистально-латеральну та тотально-дистрофічну форми як легкого, так і тяжкого ступеня ураження доцільно використовувати поряд із топічним антимікотиками, препарат, що містить екстракт ферменту жита, який покращує структуру нігтьових пластин, а також нікотинову кислоту, що покращує мікроциркуляцію.

Таким чином, розроблений комплексний метод у пацієнтів, хворих на ОМ із коморбідними станами, є пріоритетним у лікуванні ОМ в осіб, що мають протипоказання до системних антимікотиків [151].

6.2.2 Терапевтична ефективність розроблених диференційованих методів лікування у хворих на ОМ із протипоказанням до системної антифунгальної терапії

Терапевтичну ефективність диференційованих методів лікування ОМ стоп вивчали на підставі результатів клінічних та мікологічних досліджень.

До дослідження залучені 194 хворих на ОМ. Пацієнти були розподілені на три терапевтичні групи. До I групи, групи порівняння, належали хворі на ОМ, які не мали протипоказань до прийому системних антимікотиків (66 осіб), до II групи (63 особи) – пацієнти, що хворіли на ОМ стоп та мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків, до III групи – хворі на ОМ стоп (65 осіб), що мали відносні протипоказання до зазначених препаратів.

Спостереження за хворими проводили протягом 16 тижнів і більше до настання клінічного та мікологічного видужання.

Починаючи з 4 тижня лікування і надалі один раз на два тижні проводили мікологічне обстеження зрізаних нігтів. Досліджували клінічний стан нігтів стоп пацієнтів з ОМ за такими критеріями:вилікування, покращення, відсутність змін, погіршення. Як видно з табл. 6.9, погіршення патологічного процесу не відмічалось в жодного хворого.

Таблиця 6.9 – Оцінка терапевтичної ефективності диференційованих методів лікування ОМ в дослідних групах

Оцінка ефективності	Кількість хворих																	
	4 тиждень			6 тиждень			8 тиждень			10 тиждень			12 тиждень			16 тиждень		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Вилікування	0	0	0	0	4	6	11	9	26	19	14	28	40	26	49	54	35	59
Покращення	0	0	8	7	10	12	28	29	31	31	37	30	23	32	15	9	24	5
Без змін	66	63	57	59	49	47	27	25	8	16	12	7	3	5	1	3	4	1
Погіршення	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Через 12 тижнів після початку лікування у 3 пацієнтів I групи (4,5 %), у 5 хворих II групи (7,9 %) та в однієї особи III групи (1,5 %) не спостерігалось жодних змін у перебігу патологічного процесу, що було пов'язано з порушенням режиму лікування, використанням народних засобів, погіршенням перебігу супутнього патологічно значущого захворювання.

Привертає на себе увагу, що уже на 4-му тижні у 8 хворих (12,4 %) III групи відбулося покращення нігтьових пластин, а на 6-му тижні у 4 хворих (6,3 %) II групи та 6 пацієнтів (9,2 %) III групи – вилікування. У хворих I групи вилікування одержали на 8-му тижні 11 пацієнтів (16,7 %), на 10-му тижні відмічалось покращення у 31 хворого I групи (47,0 %), 37 (58,7 %) – II, 30 (46,2 %) – III групи, тоді як вилікування відмічалось на 10-му тижні у 19 хворих (28,8 %) I групи, у 14 (22,2 %) – II і 28 (43,1 %) – III.

На 12 тижні лікування відмічалось збільшення кількості вилікованих хворих: I група – 35 (53,0 %), III група – 49 (75,4 %), тоді як у II групі кількість таких пацієнтів була меншою і дорівнювала 26 (41,3 %).

Ефективність терапії наприкінці 16 тижня спостереження за хворими становила у I групі 54 хворих (81,8 %), у II групі 35 (55,6 %) і у III групі 59

(90,8 %).

Початок терміну негативації серед хворих досліджуваних груп на ОМ стоп відрізнявся. Так, у хворих III групи на 6-му тижні негативація при мікроскопічному дослідженні та ПЛР аналізі наставала у 4 (6,1 %) (табл. 6.10).

Через 8 тижнів лікування у 2 (3,2 %) II групи та 4 (6,1 %) осіб III групи мікологічна негативація відбувалася у пацієнтів із дистальними формами ОМ, які в комплексному лікуванні отримували місцеву терапію та відшарування патологічно змінених нігтьових пластин.

Через 10 тижнів різниця стала помітною. Мікологічна негативація збудника настала у 17 (25,7 %) пацієнтів I групи із дистально-латеральними формами ОМ, у 6 (9,2 %) хворих III групи, яким у комплексному лікуванні використовували системні антифунгальні препарати, та у 12 (19,0 %) хворих II групи, що мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків та отримували місцеву терапію антифунгальними препаратами і препаратом мікозан.

Таблиця 6.10 – Терміни негативації результатів мікологічних досліджень

Тижні мікологічного дослідження	I група, n = 66				II група, n = 63				III група, n = 65			
	Мікро- скопія		ПЛР		Мікро- скопія		ПЛР		Мікро- скопія		ПЛР	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6	–	–	–	–	–	–	–	–	4	6,1	4	6,1
8	–	–	–	–	2	3,2	2	3,2	4	6,1	4	6,1
10	17	25,7	17	25,7	12	19,0	12	19,0	6	9,2	6	9,2
12	35	53,0	35	53,0	26	41,3	26	41,3	49	75,4	49	75,4
16	14	21,3	14	21,3	13	20,6	13	20,6	2	3,2	2	3,2
18	–	–	–	–	10	15,9	10	15,9	–	–	–	–

На 12 тижні лікування показники мікологічної негативації досліджуваних груп відрізнялися та склали: у пацієнтів I групи, що отримували терапію тільки

системними антимікотиками – 40 (60,6 %); у II групі – тільки місцевими – 26 (41,3 %); у III групі, пацієнти якої мали відносні протипоказання до системних антифунгальних препаратів, – 49 (75,4 %) осіб, які отримували комбіновану терапію.

До початку лікування усім хворим було встановлено дистально-латеральну та тотальну форми ОМ без залучення до патологічного процесу матриксу. Хворі з тотальною формою ураження мали найбільші строки мікологічної негативації.

На 16 тижні після закінчення лікування спостерігалися такі показники мікологічних негативацій у пацієнтів дослідних груп: у 14 осіб (21,3 %), які лікувалися системними антимікотиками (I група), у 13 (20,6 %), що лікувалися місцевими антифунгальними засобами (II група), та у 2 (3,2 %) осіб, що отримували комбіновану терапію (III група). В останніх 10 (15,9 %) хворих II групи мікологічна елімінація відбулася на 18 тижні.

Аналіз динаміки мікологічної негативації впродовж лікування показав, що мікологічна елімінація наставала раніше у хворих з комплексною терапією (III група), ніж у пацієнтів I групи, які отримували тільки системну антифунгальну терапію, та II групи – тільки місцеву.

Так, найбільша кількість хворих III групи (49 – 75,4 %) отримала мікологічну негативацію на 12 тижні, 26 (41,3 %) пацієнтів II групи та 35 (53,0 %) I групи. Тобто, на ранніх термінах (10–12 тижнів) 55 (84,6 %) III групи отримали мікологічну негативацію, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які одержували місцеву терапію, та на 5,8 % – системну.

Загальна ефективність терапії наприкінці 16 тижня у хворих I групи сягала 81,8 %, II групи – 55,6 %, III – 90,8 %.

Запропонований диференційований підхід до лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до призначення системних антимікотиків з урахуванням патогенетично значущої патології сприяє відновленню нігтьових пластин та досягненню клінічної та мікологічної негативації.

Використання комбінованої терапії із залученням системних і місцевих

антимікотиків, засобів, що покращують структуру нігтьових пластин та кровообіг дистальних нігтьових фаланг, забезпечує у хворих позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію на 10–12 тижні у 81,8 % хворих, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які отримували місцеву терапію, та на 5,9 % – системну, скорочує терміни лікування, відповідно знижує ризик виникнення побічних ефектів від тривалої системної антифунгальної терапії. Розроблений диференційований підхід до лікування хворих на ОМ із протипоказанням до системних антифунгальних засобів забезпечує відновлення нормальної структури нігтьових пластин: у 90,8 % хворих, що одержували комбіновану терапію, у 81,8 % – системні антимікотики та у 55,6 % – місцеву терапію антифунгальними засобами.

Переносимість препаратів оцінювалася на підставі суб'єктивних симптомів та відчуттів, що повідомлялися пацієнтом, а також об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення та характер побічних реакцій [151].

З метою виявлення можливого токсичного впливу терапії, що проводилася, на загальний стан хворих здійснювалося вивчення динамічних показників клінічних і біохімічних досліджень.

Моніторинг метаболічних критеріїв у хворих на оніхомікоз до та після місцевої терапії

Доведено, що монотерапія системними протигрибковими препаратами, які призначаються від 12 тижнів та більше при ОМ стоп, дуже часто супроводжується явищами гепатотоксичності [152, 153].

Оцінку стану функції печінки та жовчовивідних шляхів проводили хворим на ОМ, що мали протипоказання до застосування в лікуванні системних антимікотиків, а саме це були пацієнти з токсичними гепатитами, вірусними гепатитами В і С, дискінезією жовчовивідних шляхів, а також хворі з коморбідною патологією серцево-судинної системи, що у своєму лікуванні щоденно використовували відповідні лікарські препарати.

На діагностичному та лікувальному етапі було проведено спостереження за групою хворих на ОМ до та після зовнішнього лікування. Оцінювали динаміку біохімічних показників функціонального стану печінки (загальний білок, білірубін, маркери цитолізу – АСТ, АЛТ) та толерантності до глюкози, які були обрані в якості метаболічних критеріїв моніторингу ефективності терапії ОМ.

На фоні проведеного лікування не встановлено елевації маркерів цитолізу, навпаки – рівень загального білірубіну (ОМ до лікування – $(20,94 \pm 1,44)$ мкмоль/л; після лікування – $(17,49 \pm 1,76)$ мкмоль/л та активність АСТ зменшились ($(0,432 \pm 0,060)$ ммоль/год·л) порівняно із показниками до лікування ($(0,529 \pm 0,052)$ ммоль/год·л) і практично досягли значень контролю (табл. 6.11). Але активність АЛТ, хоча і знизилась, залишилась вірогідно вищою за контрольні значення (до лікування – $(0,716 \pm 0,075)$ ммоль/год·л; після лікування – $(0,620 \pm 0,080)$ ммоль/год·л). Показники функції нирок також залишились вірогідно вищими за норму, як і рівень глюкози (табл. 6.11).

Отримані результати дослідження довели, що використання диференційованого підходу до призначення методів системної, місцевої та комбінованої терапії хворим на ОМ із урахуванням наявності абсолютних і відносних протипоказань соматичного стану та прийому певних лікарських засобів не впливає на загальний стан хворих. У 63 хворих II групи не виникло жодних побічних ефектів, що одержували тільки місцеву терапію. У одного з 66 хворих I групи на першому тижні прийому системного препарату виникли шлунково-кишкові розлади, що зникли без коригуючої терапії після призначення відповідного дієтичного режиму. В одного хворого III групи з відносними протипоказаннями виявлено транзиторне підвищення рівня білірубіну, яке було розцінено як помірно виражений побічний ефект. Хворому було призначено відповідну дієту та гепатопротектори. Через 3 тижні всі показники нормалізувалися. Ще в одного хворого цієї групи після прийому системних антимікотиків виникли шлунково-кишкові розлади, які зникли після призначення дієтичного режиму без відміни препарату. Тобто в осіб III групи побічні ефекти відмічено у 2 (3,1 %) з 65 хворих [154].

У процесі терапії використання диференційованого підходу до

призначення лікування хворим на ОМ із протипоказаннями до призначення системних антифунгальних препаратів призвело до виникнення побічних ефектів з вираженістю не більше 1 бала.

Таблиця 6.11 – Динаміка біохімічних показників крові у хворих на оніхомікоз, які отримували зовнішню терапію (M± m)

Обстежені групи	Загальний білок, г/ л	Білірубін загальний, мкмоль/ л	АСТ, ммоль/год·л	АЛТ, ммоль/год·л	Глюкоза, ммоль/л.
Умовно здорові донори, n = 20	74,6 ± 1,4	14,86 ± 0,98	0,403 ± 0,018	0,389 ± 0,022	4,10 ± 0,10
Хворі на оніхомікоз, до лікування, n = 18	72,6 ± 1,7	20,94 ± 1,44 p < 0.001	0,529 ± 0,052 p < 0.01	0,716 ± 0,075 p < 0.001	5,78 ± 0,45 p < 0.01
Хворі на оніхомікоз. після лікування, n = 9	72,5 ± 1,8	17,49 ± 1,76	0,432 ± 0,06 p < 0.05	0,620 ± 0,080 p < 0.01	5,64 ± 0,20 p < 0.01

Примітка. p дано відносно групи умовно здорових донорів

Системна терапія ОМ призвела до виникнення тих чи інших побічних ефектів (у 1,5 % хворих I та у 3,1 % – III групи) у 4,6 % пацієнтів. Побічні ефекти не впливали на загальний стан хворих і легко купірувалися без медикаментозної корекції.

У процесі проведеного дослідження з урахуванням отриманих даних розроблено комплекс заходів щодо профілактики виникнення побічних ефектів:

1. Підвищення ефективності терапії шляхом призначення сучасних протигрибкових препаратів і застосування препаратів, що покращують структуру та мікроциркуляцію нігтьових пластин.

2. Скорочення строків лікування після призначення комбінованої терапії.

3. Урахування наявної патогенетично значущої патології та певних протипоказань у хворих на ОМ при призначенні терапії.

4. Регулярний контроль біохімічних та клінічних показників крові.

5. Обстеження всіх членів сім'ї пацієнта на наявність мікотичної інфекції в разі виявлення сімейного анамнезу ОМ [155 - 158].

Резюме розділу 6.2:

Розроблений диференційований підхід до призначення комплексного лікування хворих на ОМ з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології можна рекомендувати для застосування в дерматологічній практиці як сучасний комплексний метод ефективного лікування ОМ, що дозволяє в короткі терміни досягти клінічної ремісії з елімінацією збудника, поліпшити структуру нігтя, майже не впливати на загальний стан хворого.

Дані розділу опубліковані [156 -158].

6.3 Розробка методу оцінки життєздатності грибів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції

Використання молекулярно-генетичних методів виявлення збудників

мікозів за допомогою специфічних праймерів дозволить розширити можливості діагностики ОМ у складних випадках, вчасно призначити адекватну протигрибкову терапію, зменшити тяжкість ураження, розвиток ускладнень, скоротити термін лікування.

Метою роботи було дослідити можливість динамічного спостереження за ефективністю терапії ОМ та оцінити доцільність запропонованого методу ЗТ ПЛР для рутинної лабораторної діагностики щодо визначення життєздатності грибів при ОМ.

У дослідженні взяли участь усього 195 осіб. Серед обстежених і пролікованих пацієнтів було 85 чоловіків і 110 жінок віком від 23 до 78 років. Середній вік становив $(51,0 \pm 0,7)$ року. З них 172 пацієнти одержували лікування з приводу ОМ стоп і 23 пацієнти, що склали групу порівняння, і в яких були здорові нігтьові пластини без клінічних проявів ОМ з негативними результатами мікроскопічного дослідження.

При дослідженні 23 зразків нігтьових пластинок здорових осіб методом ПЛР 21 зразок цієї групи був негативним і два зразки показали позитивний результат на наявність генетичного матеріалу грибів.

Результати проведення ПЛР аналізу представлено в табл. 6.12.

Таблиця 6.12 – Результати ПЛР діагностики в обстежених контрольної групи

Результат ПЛР	Кількість пацієнтів без патології нігтів (контрольна група)	
	Абс.	%
Позитивний	2	8,6
Негативний	21	91,4
Усього	23	100

Представляє інтерес аналіз можливих причин двох позитивних результатів дослідження на *T. rubrum* у групі контролю, до яких можна віднести:

1) хибнопозитивний результат, пов'язаний з контамінацією ампліконами. Для виключення цього потрібне проведення повторного дослідження з включенням серії контролів, що дозволяють виключити контамінацію;

2) позитивний результат може бути наслідком випадкового потрапляння збудника в досліджуваний матеріал (ніготь) поза лабораторією. Це може бути пов'язано з поширеною контамінацією грибами оточуючого середовища, особливо у разі відвідування басейнів, лазень загального користування, а також у разі наявності мікологічного ураження стоп у осіб, з якими проживає людина. У такому разі необхідне посилення санітарно-гігієнічних заходів як колективних, так і індивідуальних;

3) можливо, отриманий позитивний результат відображає початкову стадію інфекції, коли збудник вже впровадився в тканину, але зміну структури його ще важко виявити. Потрібне повторне спостереження за клінікою.

Для уточнення діагнозу було проведено повторну мікроскопію, ПЛР, специфічну до *T. rubrum*, і проведено дерматоскопічне дослідження (як доповнення до візуальної оцінки). В одного досліджуваного повторні дослідження ПЛР, а також мікроскопічні виявилися негативними. У зв'язку з тим, що він проживає у складних епідемічних умовах (батьки хворіють на оніхомікоз) рекомендовано батьків пролікувати і посилити санітарно-гігієнічні заходи.

У другій особи при дерматоскопічному дослідженні були виявлені перші ознаки початкового ОМ. На підставі проведених обстежень пацієнтці поставлено діагноз: оніхомікоз і призначена відповідна терапія. Хвора після постановки діагнозу була виключена з групи контролю. Можливо, відсутність позитивного результату мікроскопічного дослідження у цієї пацієнтки можна пояснити невеликою ділянкою ураження нігтьової пластинки (яка виявилася непомітною візуально) і відповідно до незначної кількості матеріалу зі збудником, міцелію. Таким чином, використання ПЛР-діагностики дозволило виявити оніхомікоз на ранній стадії захворювання і вчасно попередити подальше поширення інфекції. Після проведеного лікування зразки, отримані від хворої, давали стабільно негативні результати, і відзначалося клінічне одужання виявлених мікотичних

осередків, підтверджене дерматоскопічним дослідженням.

Одержані дані підкреслюють необхідність використання ПЛР діагностики в процесі саногенезу захворювання. Отже, ПЛР забезпечує можливість визначити мінімальну кількість ДНК, дозволяючи тим самим виявити генетичний матеріал грибів у концентрації, набагато меншій за нижню межу детекції інших діагностичних тестів.

На попередніх етапах досліджень [159] було вивчено чутливість, специфічність та діагностичну точність методів дослідження, що на сьогоднішній день використовуються для лабораторної верифікації грибкового ураження нігтьових пластинок. Чутливість розраховувалася як відношення кількості істинно позитивних результатів досліджуваного лабораторного методу до суми кількості істинно позитивних і хибно негативних результатів тестів, що разом складають кількість істинних випадків захворювання. Діагностична точність – це частка правильних результатів (тобто істинно позитивних та істинно негативних серед усіх обстежених пацієнтів. Специфічність розраховувалася як відношення кількості істинно негативних результатів до суми істинно негативних і хибно позитивних результатів, що разом складають кількість випадків, коли захворювання не спостерігалось.

Після відповідних розрахунків було доведено перевищення чутливості ПЛР над мікроскопічним дослідженням на 16,0 % [160]. Цей показник виявився стабільним і в цьому дослідженні. У ході виконання роботи встановлено, що метод ПЛР був на 29,2 % чутливішим за стандартне мікроскопічне дослідження: з 113 хворих з позитивним ПЛР тестом на гриби мікроскопічно збудник було виявлено лише у 70,8 % хворих, тобто 29,2 % виявилися недообстеженими.

Висока чутливість методу ПЛР є надзвичайно важливим показником для виявлення хворих на ОМ та при встановленні факту елімінації збудника виникають складнощі, бо цим методом виявляються навіть поодинокі екземпляри ДНК, які у свою чергу можуть бути нежиттєздатними (у зв'язку з впливом протигрибкових засобів, які мають властивість накопичуватися у нігтьових пластинках), тобто не потребувати подальшого впливу лікувальних

засобів. Скорочення терміну застосування протигрибкових засобів, у першу чергу системних, має дуже велике значення з точки зору зниження курсової дози та можливих побічних ефектів їх застосування. Треба підкреслити, що лікування ОМ триває здебільшого місяцями.

У зв'язку з цим, нагальною проблемою є розробка методики визначення життєздатності таких грибів, що можуть виявлятися методом ПЛР після лікування хворих.

Виявлення РНК у досліджуваному матеріалі свідчило би про життєздатність збудника, але методично це дуже складна задача.

Тому для вирішення цієї задачі було запропоновано використовувати визначення комплементарної ДНК (кДНК). кДНК – це ДНК-копія молекули РНК, що виробляється за допомогою зворотної транскриптази, ДНК-полімерази, яка може використовувати РНК як матрицю [161].

У роботі поставили за мету виділити з генетичного матеріалу (біологічних зразків) нігтьових пластинок кДНК. Наявність кДНК у нігтьових пластинках свідчить про життєздатність грибів.

Визначення кДНК проводили методом ЗТ ПЛР. Для виконання цього етапу роботи методом рандомізації було обрано 47 хворих на оніхомікоз після лікування. При проведенні ПЛР встановлено, що у 15 хворих (31,9 %) було виявлено генетичний матеріал грибів, а у 32 (68,1 %) результати дослідження були негативними. За результатами ЗТ ПЛР визначено, що кДНК виявлено у 9 (19,1 %) хворих, що свідчить про відсутність елімінації грибів, у зв'язку з чим лікування було продовжено. кДНК не виявлено у 6 (12,8 %) пацієнтів, що свідчило про відсутність життєздатних грибів і ці хворі не потребували подальшого лікування [162].

Резюме розділу 6.3:

Таким чином, метод ЗТ ПЛР дозволяє удосконалити алгоритм обстеження після лікування з метою встановлення факту елімінації збудника (рис. 6.5).

Розроблений алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ з використанням

ЗТ ПЛР може бути застосований в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ. Якщо в нігтьових пластинах хворих методом ПЛР не виявляється ДНК грибів, у пацієнта констатують мікологічне видужання. Якщо методом ПЛР виявляється генетичний матеріал грибів у нігтьових пластинках, то проводиться ЗТ ПЛР. У разі негативного результату ЗТ ПЛР пацієнт вважається мікологічно видужаним, а у протилежному випадку – потребує подальшого етіологічного лікування.

Впровадження алгоритму оцінки елімінації збудників за допомогою ЗТ ПЛР дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, істотно скоротити терміни її проведення до доби, своєчасно завершити терапію і знизити ймовірність розвитку ускладнень.

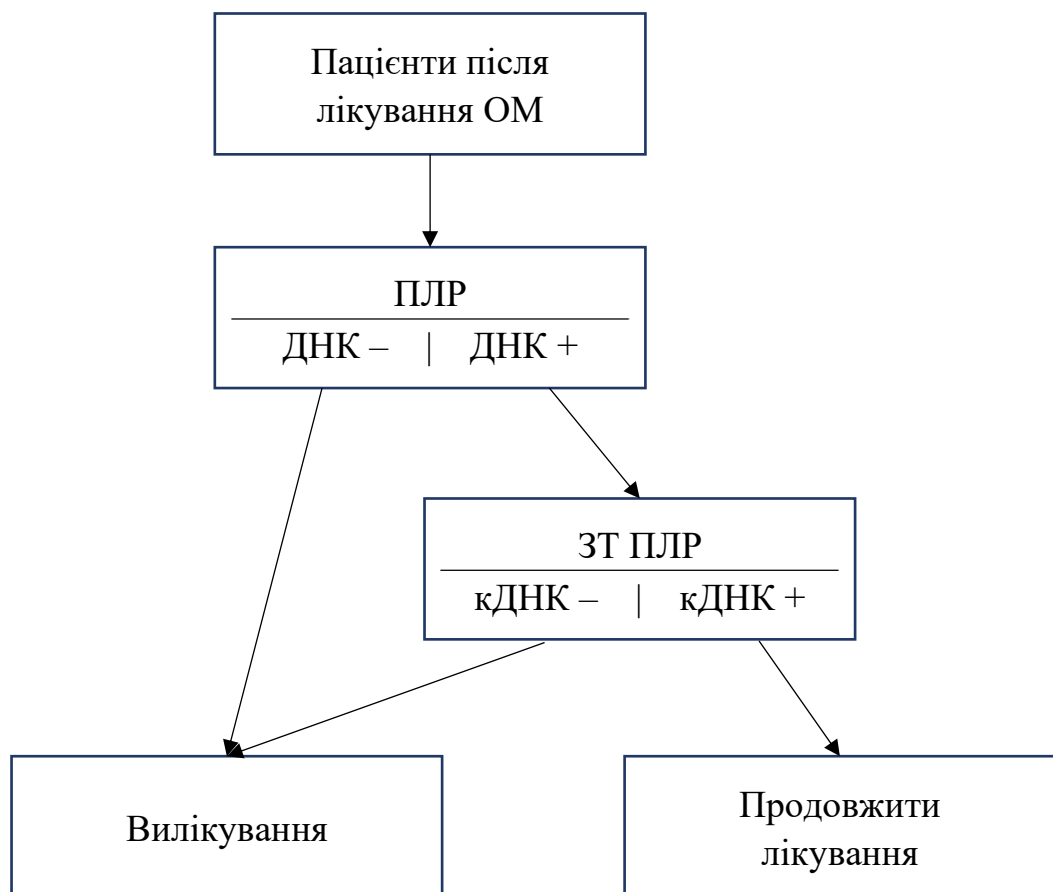


Рисунок 6.5 – Алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ

Таким чином, проведення молекулярного дослідження ЗТ ПЛР дозволяє визначити життєздатність збудників ОМ, що дає можливість встановити

мікологічну елімінацію та знизити відсоток хибнопозитивних результатів традиційної ПЛР. Розроблений алгоритм оцінки елімінації збудників із використанням ЗТ ПЛР може бути застосований в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ, коли необхідно визначити наявність або відсутність життєздатних збудників. Впровадження алгоритму дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, істотно скоротити терміни її проведення, своєчасно завершити терапію, знизити ймовірність розвитку ускладнень.

Данні розділу опубліковані [162].

7 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За останні два десятиріччя у структурі дерматозів відмічається прогресивне підвищення питомої ваги мікотичної інфекції шкіри та її придатків, обумовленої патогенними і особливо умовно-патогенними мікроміцетами. Розповсюдженість ОМ варіює залежно від країни, але залишається стабільно високою. Дослідження, яке проводилося в 10 країнах світу, показало, що частка ОМ серед усіх захворювань стоп інфекційної та неінфекційної природи сягає 30 %. Захворюваність у загальній популяції земної кулі коливається у межах 8–13 % [163-167].

Використання системних антимікотиків значно збільшило відсоток негати́вації мікотичної інфекції, особливо при тяжких форм ураження нігтьових пластинок. Однак ці препарати спричиняють численні побічні ефекти та в ряді випадків є несумісними з препаратами, що використовуються для лікування тяжкої соматичної супутньої патології [11,162-167]. Отже, постає завдання в розробці диференційованого підходу до лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків.

Наявність у хворих на ОМ численної супутньої патології та використання довготривалого вживання лікарських засобів для її лікування робить актуальним використання ад'ювантних неінвазивних бесконтактних методів діагностики, яким є тепловізійне дослідження [168, 169].

У даний час особливої актуальності в якості додаткового методу діагностики ОМ набувають молекулярно-генетичні методи – ПЛР. Існують одиничні роботи з використанням методу ПЛР у визначенні видоспецифічності основних збудників ОМ і відсутні роботи, присвячені контролю виліковності хворих на оніхомікоз, які застосовувалися б при його різних клінічних формах. Тому слід визнати необхідність створення сучасного методу дослідження для діагностично складних випадків ОМ та використання його для визначення контролю виліковності при різних формах ОМ [54,162].

У зв'язку з цим, метою роботи було підвищення ефективності лікування

хворих на ОМ шляхом оптимізації методів діагностики, комплексної диференційованої терапії, оцінки вилікованості та клінічної значущості супутньої патології.

Під наглядом перебувало 216 хворих на ОМ, віком від 18 років до 72 років, чоловіків – 104, жінок – 112, що проходили обстеження та лікування в клініці ДУ «ІДВ НАМНУ».

Переважну кількість становили пацієнти середнього та старше середнього віку (143 – 66,2 %), що страждали на дану патологію понад 5 років (134 – 62,1 %) із ураженням нігтьових пластинок лише стоп (77,3 %). Найбільша кількість хворих мала ураження понад 5 нігтів (95 осіб – 44,0 %) із площею ураження від 50 % до 80 % – 74 (34,3 %).

У ході проведення дослідження встановлено, що супутню патологію мали 146 пацієнтів (67,6 %). Причому майже третина з них мали дві або навіть чотири супутніх захворювання. Із супутніх захворювань найчастіше відмічені ураження серцево-судинної системи – 119 (81,5 % від тих, що мали супутню патологію). Захворювання шлунково-кишкового тракту мали 123 (71,9 %), захворювання гепатобіліарної системи – 82 (48,0 %), патологію органів ендокринної системи – 74 пацієнти (43,3 %), захворювання кістково-м'язової системи, у тому числі псоріатичний артрит – 65 (38,0 %), хронічні дерматози відмічалися у 49 осіб (28,7 %).

При аналізі супутніх захворювань хворих на ОМ з'ясувалося, що у 83,6 % випадків (122 із 146) виявлено хвороби, що відіграють патогенетичну роль у розвитку ОМ. Це були захворювання серцево-судинної з ураженням периферичних судин нижніх кінцівок (103 – 70,5 %): гіпертонічну хворобу (96), ішемічну хворобу серця (88), варикозне розширення вен (31), облітеруючий ендартеріїт (12), діабетична ангіопатія (11); ендокринної системи (34 – 23,3 %): цукровий діабет (26), ожиріння (16); опорно-рухового апарату (56 – 38,4 %): деформуючий артроз (41), псоріатичний артрит (24); ураження нігтьових пластин при хронічних дерматозах (49 – 28,7 %).

Отже, частота супутньої соматичної патології у хворих на ОМ (67,6 %)

відображає проблему поліморбідності та поліпрагмазії даної категорії хворих.

Встановлено, що кількість патогенетично значущої супутньої патології корелювала з тяжкістю клінічних форм ОМ. Так, при проксимальній клінічній формі із супутніх захворювань відмічено васкулярні, серцево-судинні та захворювання гепатобіліарної системи. У пацієнтів, які страждали на тотально-дистрофічну форму ОМ із супутніх захворювань звертали на себе увагу захворювання ендокринної системи.

Метою наступного етапу дослідження було використання ІЧТ для первинної кількісної оцінки тяжкості порушень кровопостачання та мікроциркуляції в групі хворих з ОМ для виявлення та санації коморбідних порушень мікроциркуляції, що обтяжують патогенетичний фон та роблять необхідним доповнення терапевтичного комплексу.

Усього обстежено 54 хворих на оніхомікоз, в яких на попередній стадії обстеження було виявлено судинну патологію та хронічні дерматози. Встановлено доцільність використання неінвазивної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ, що дозволяє безконтактно у реальному часі підтвердити наявність судинної патології, призначити адекватну терапію, яка сприяє швидшому настанню клінічної та мікологічної ремісії.

Для оцінки диференційованого підходу в лікуванні хворих на ОМ було залучено 194 пацієнти, які були розподілені на три терапевтичні групи. До I групи належали хворі на ОМ, які не мали протипоказань до прийому системних антимікотиків (66 осіб), до II групи (63 особи) – пацієнти, що хворіли на ОМ стоп та мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків, до III групи – хворі на ОМ стоп (65 осіб), що мали відносні протипоказання до зазначених препаратів.

Пацієнти I групи отримували терапію системними антимікотиками залежно від виду збудника протягом 12 тижнів.

Пацієнти II групи, що мали абсолютні протипоказання, одержували місцеву терапію з використанням відшарування уражених нігтьових пластинок кератолітичними засобами, антифунгальних засобів у вигляді 1 % розчину та 1 %

крему нафтифіну гідрохлориду протягом усього терміну лікування, застосування екстракту ферменту жита – набору для нігтів мікозан, біотин по 5 мг на добу протягом одного місяця, нікотинової кислоти 1% 1мл внутрішньом'язово.

Хворі на ОМ із відносними протипоказаннями до системних антимікотиків (ІІІ група) отримували комбіновану терапію із видаленням уражених структур нігтя, подальшим застосуванням протигрибкових засобів місцевої дії (аналогічну до призначену пацієнтам ІІ групи) та скорочені схеми системних антимікотиків. Системні антимікотики призначали протягом 12 тижнів при оніхомікозі стоп. Також використовувалися засоби, що покращують структуру нігтя (екстракт ферменту жита, біотин, нікотинову кислоту).

Крім того, у наших пацієнтів виявлялися хвороби, що унеможливають використання системних антимікотиків через взаємодію та несумісність певних лікарських засобів.

Оскільки в досліджуваних пацієнтів, хворих на ОМ, що були старечого та похилого віку, виявлялася супутня патологія, що унеможливлювала використання системних антимікотиків. Наприклад, при тотально-дистрофічній клінічній формі ОМ відмічалася 3–4 супутніх захворювання у кожного хворого, при проксимальній – 2–3. Тому в таких пацієнтів доцільним було використання неінвазивного методу дослідження кровопостачання та мікроциркуляції у кінцівках.

Метою цього етапу роботи було використання ІЧТ для первинної кількісної оцінки тяжкості порушень кровопостачання та мікроциркуляції в групі хворих з ОМ для виявлення та санації коморбідних порушень мікроциркуляції, що обтяжують патогенетичний фон та роблять необхідним доповнення терапевтичного комплексу.

Використання ІЧТ дозволило підтвердити наявність судинної патології та виявити ступінь порушень кровообігу та мікроциркуляції у хворих на ОМ, що стало підставою для призначення хворим судинної та протизапальної терапії, яка сприяла покращенню стану хворих, нормалізації температурних показників та досягненню ремісії у коротші терміни.

Для визначення ступеня тяжкості ОМ запропоновано шкалу оцінки ступеня тяжкості, що включає такі клінічні ознаки, як клінічна форма ураження нігтів, кількість уражених нігтів, площа ураження нігтів, наявність піднігтьових змін, вік хворого, наявність рецидиву, супутня патологія. Кожна ознака оцінюється у діапазоні від 1 до 4 балів. Легкий ступінь ураження діагностується при наявності до 10 балів включно, помірний – від 11 балів до 18 балів, тяжкий – від 19 балів до 26 балів.

Розроблену шкалу оцінки ступеня тяжкості доцільно використовувати для створення алгоритмів лікування з використанням комбінованої зовнішньої терапії в лікуванні ОМ та для оцінки ефективності методів у процесі саногенезу.

Також проведено дослідження протигрибкової активності препаратів естезифін: 1 % водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1 % крем нафтифіну гідрохлориду методом «колодязів» на культурах *Candida albicans* штам № 1038 та *Trichophyton rubrum* штам № 925. Проведені дослідження свідчили про високу антимікотичну активність вітчизняних протигрибкових препаратів: 1 % водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1 % крему нафтифіну гідрохлориду. Зони затримки *Candida albicans* 1 % розчином нафтифіну гідрохлориду становить 61 мм, а *Trichophyton rubrum* – 100 мм (100 %). Зона затримки *Candida albicans* 1 % кремом нафтифіну гідрохлориду становить 32 мм, а *Trichophyton rubrum* – 78 мм.

Для визначення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих, що мали абсолютні протипоказання до системних антимікотиків, із II групи хворих було залучено 63 особи, що були розподілені на дві підгрупи. Пацієнти Па підгрупи (30) у лікуванні одержували топічні місцеві антимікотики 1 % розчин естезифін та 1 % крем естезифін. Пацієнти Пб підгрупи (33 особи) одержували додатково мікозан набір для нігтів і волвіт.

Починаючи з 4-го тижня лікування і надалі 1 раз на 2 тижні, проводили мікологічне обстеження зрізаних нігтів. Погіршення патологічного процесу не відмічалось в жодного хворого. Через 48 тижнів після початку лікування у 2

пацієнтів (6,7 %) Па групи і 2 пацієнтів Пб підгрупи (6,4 %) не спостерігалось жодних змін у перебігу патологічного процесу, що пов'язано з порушенням режиму лікування, використанням народних засобів і погіршенням перебігу супутнього захворювання.

Проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність розробленого комплексного методу лікування хворих на ОМ із протипоказанням до системних антимікотиків, що включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, що містить екстракт ферменту жита, який дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих, при тому, що використання тільки топічних антимікотиків розчину та крему виказує терапевтичну ефективність лише у 56,7 % хворих.

Аналіз динаміки мікологічної негативації впродовж лікування показав, що мікологічна елімінація наставала раніше у хворих з комплексною терапією (ІІІ група), ніж у пацієнтів І групи, які отримували тільки системну антифунгальну терапію, та ІІ групи – тільки місцеву.

Найбільша кількість хворих ІІІ групи (49 – 75,4 %) отримала мікологічну негативацію на 12 тижні, 26 (41,3 %) пацієнтів ІІ групи та 35 (53,0 %) І групи. Тобто, на ранніх термінах (10–12 тижнів) 55 (84,6 %) ІІІ групи отримали мікологічну негативацію, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які одержували місцеву терапію, та на 5,8 % – системну.

Використання комбінованої терапії із залученням системних і місцевих антимікотиків, засобів, що покращують структуру нігтьових пластин та кровообіг дистальних нігтьових фаланг, забезпечує у хворих позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію на 10–12 тижні у 81,8 % хворих, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які отримували місцеву терапію, та на 5,9 % – системну, скорочує терміни лікування, відповідно знижує ризик виникнення побічних ефектів від тривалої системної антифунгальної терапії. Розроблений диференційований підхід до лікування хворих на ОМ із протипоказанням до системних антифунгальних засобів забезпечує відновлення нормальної структури нігтьових пластин: у 90,8 % хворих, що одержували комбіновану

терапію, у 81,8 % – системні антимікотики та у 55,6 % – місцеву терапію антифунгальними засобами.

Системна терапія ОМ призвела до виникнення тих чи інших побічних ефектів (у 1,5 % хворих I та у 3,1 % – III групи) у 4,6 % пацієнтів. Побічні ефекти не впливали на загальний стан хворих і легко купірувалися без медикаментозної корекції.

На теперішній час молекулярно-генетичні методи виявлення збудників ОМ за допомогою специфічних праймерів є найбільш перспективними та дозволяють розширити можливості діагностики ОМ у складних випадках, вчасно призначити адекватну протигрибкову терапію, зменшити тяжкість ураження, розвиток ускладнень, скоротити термін лікування.

Метою цього етапу роботи було дослідити можливість динамічного спостереження за ефективністю терапії ОМ та оцінити доцільність запропонованого методу ЗТ ПЛР для рутинної лабораторної діагностики щодо визначення життєздатності грибів при ОМ.

У дослідженні взяли участь усього 195 осіб. Серед обстежених і пролікованих пацієнтів було 85 чоловіків і 110 жінок віком від 23 до 78 років. Середній вік становив $(51,0 \pm 0,7)$ року. З них 172 пацієнти одержували лікування з приводу ОМ стоп і 23 пацієнти, що складала групу порівняння, і в яких були здорові нігтьові пластини без клінічних проявів ОМ з негативними результатами мікроскопічного дослідження.

При дослідженні 23 зразків нігтьових пластинок здорових осіб методом ПЛР 21 зразок цієї групи був негативним і два зразки показали позитивний результат на наявність генетичного матеріалу грибів. Отже, ПЛР забезпечує можливість визначити мінімальну кількість ДНК, дозволяючи тим самим виявити генетичний матеріал грибів у концентрації, набагато меншій за нижню межу детекції інших діагностичних тестів.

У ході виконання роботи встановлено, що метод ПЛР був на 29,2 % чутливішим за стандартне мікроскопічне дослідження: з 113 хворих з позитивним ПЛР тестом на гриби мікроскопічно збудник було виявлено лише у

70,8 % хворих, тобто 29,2 % виявилися недообстеженими.

Висока чутливість методу ПЛР є надзвичайно важливим показником для виявлення хворих на ОМ та при встановленні факту елімінації збудника виникають складності, бо цим методом виявляються навіть поодинокі екземпляри ДНК, які у свою чергу можуть бути нежиттєздатними (у зв'язку з впливом антигрибкових засобів, які мають властивість накопичуватися у нігтьових пластинках), тобто не потребувати подальшого впливу лікувальних засобів.

У зв'язку з цим, нагальною проблемою є розробка методики визначення життєздатності таких грибів, що можуть виявлятися методом ПЛР після лікування хворих. Виявлення РНК у досліджуваному матеріалі свідчило би про життєздатність збудника, але вона швидко розкладається. Тому для вирішення цього завдання було запропоновано використовувати визначення кДНК, що є ДНК-копією молекули РНК. Наявність кДНК у нігтьових пластинках свідчить про життєздатність грибів.

Визначення кДНК проводили методом ЗТ ПЛР. Для виконання цього етапу роботи методом рандомізації було обрано 47 хворих на ОМ після лікування. При проведенні ПЛР встановлено, що у 15 хворих (31,9 %) було виявлено генетичний матеріал грибів, а у 32 (68,1 %) результати дослідження були негативними. За результатами ЗТ ПЛР визначено, що кДНК виявлено у 9 (19,1 %) хворих, що свідчить про відсутність елімінації грибів, у зв'язку з чим лікування було продовжено. кДНК не виявлено у 6 (12,8 %) пацієнтів, що свідчило про відсутність життєздатних грибів і ці хворі не потребували подальшого лікування.

Отже, використання методу ЗТ ПЛР доцільно включити до алгоритму обстеження після лікування з метою встановлення факту елімінації збудника. Запропонований алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ з використанням ЗТ ПЛР може бути застосований в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ. Якщо в нігтьових пластинах хворих методом ПЛР не виявляється ДНК грибів, у пацієнта констатують мікологічне видужання. Якщо методом ПЛР виявляється генетичний матеріал грибів у нігтьових пластинках, то проводиться

ЗТ ПЛР. У разі негативного результату ЗТ ПЛР у пацієнта констатують мікологічне видужання, а у протилежному випадку – потребує подальшого етіологічного лікування.

Впровадження алгоритму оцінки елімінації збудників за допомогою ЗТ ПЛР дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, істотно скоротити терміни її проведення до доби і своєчасно завершити терапію, знизити ймовірність розвитку ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове практичне рішення актуального завдання сучасної дерматовенерології – оптимізації комплексних методів діагностики та лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії за рахунок розробки методики молекулярного дослідження ЗТПЛР для визначення життєздатності збудників ОМ та диференційованого підходу в лікуванні хворих на ОМ із урахуванням патогенетично значущої супутньої патології.

1. Зважаючи на значну поширеність ОМ серед осіб похилого та старечого віку, тривалий перебіг захворювання, наявність тяжкої супутньої патології у цих хворих, що передбачає тривале використання відповідних лікарських засобів, які є несумісними із системними антимікотичними препаратами, недостатню ефективність терапії, актуальним є розробка диференційованих методів лікування з урахуванням абсолютних та відносних протипоказань до системної протигрибкової терапії. Наявність значної частки хибнопозитивних результатів ПЛР спонукає до розробки методів вивчення життєздатності збудників ОМ після лікування.

2. При клініко-анамнестичному аналізі 216 хворих на ОМ супутня патологія виявлена у 78,5 % випадків, з них у 83,6 % випадків виявлено хвороби, що відіграють патогенетичну роль у розвитку ОМ. У 70,5 % пацієнтів спостерігалися захворювання серцево-судинної системи з ураженням периферичних судин нижніх кінцівок, у 23,3 % – органів ендокринної системи, у 38,4 % – кістково-м'язової системи, у 28,7 % – хронічні дерматози. Крім того, у 32,5 % пацієнтів виявлялися хвороби, що унеможливають використання системних антимікотиків через взаємодію та несумісність певних лікарських засобів. Супутня патогенетично значуща патологія у хворих на ОМ сприяє розвитку більш тяжких клінічних форм ОМ, зумовлює відмову від призначення

системних антимікотиків у комплексному лікуванні та обґрунтовує необхідність розробки нових підходів до терапії хворих на ОМ.

3. Встановлено доцільність використання неінвазивної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ, що дозволяє безконтактно у реальному часі підтвердити наявність судинної патології, призначити адекватну терапію, яка сприяє швидшому настанню клінічної та мікологічної ремісії.

4. Розроблена шкала оцінки ступеня тяжкості ОМ з урахуванням супутньої патогенетично значущої патології, що дозволяє призначити адекватну терапію та оцінити її ефективність у процесі саногенезу.

5. Запропоновано диференційний підхід у лікуванні хворих на ОМ з урахуванням стану клінічно значущої супутньої патології, наявності абсолютних чи/та відносних протипоказань до призначення системних антимікотиків, який полягав у тому, що хворим з абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків призначали антимікотики зовнішньої дії з найменшою резистентністю до грибів (нафтифіну гідрохлориду у вигляді розчину та крему) у поєднанні із засобами, які поліпшують структуру нігтьової пластинки (екстракт ферменту жита, біотин). У разі наявності відносних протипоказань призначали скорочені курси системних антимікотиків з урахуванням поліпрагмазії, топічних антимікотиків та засобів, що поліпшують структуру нігтьових пластин. Зазначений підхід дозволяє в короткі терміни досягти клінічної ремісії з елімінацією збудника, поліпшити структуру нігтя, мінімізувати вплив терапії на загальний стан хворого.

6. Розроблений метод лікування хворих на ОМ з абсолютними протипоказаннями дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих, при тому, що використання тільки топічних антимікотиків (розчину та крему) виказує терапевтичну ефективність лише у 56,7 % хворих. При відносних протипоказаннях використання комбінованої терапії із залученням скорочених курсів системних антимікотиків забезпечує позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію вже на 10–12 тижні у 81,8 %

хворих, що на 5,9 % вище, ніж у хворих, які одержували лише системні антимікотики на фоні корекції супутньої патогенетично значущої терапії.

7. Розроблений алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ з визначенням кДНК за допомогою ЗТ ПЛР дозволяє достеменно встановити елімінацію збудника та знизити відсоток хибнопозитивних результатів традиційної ПЛР та може бути застосований в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ, що дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, своєчасно завершити терапію, знизити ймовірність розвитку ускладнень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для досягнення високої терапевтичної ефективності у лікуванні хворих на ОМ необхідно використовувати диференційний підхід у лікуванні з визначенням стану клінічно значущої супутньої патології, наявності абсолютних чи/та відносних протипоказань до призначення системних антимікотиків.

Хворим на ОМ, що мають абсолютні протипоказання до призначення системних антимікотиків: рекомендується:

- призначати механічне відшарування гіперкератотичних мас;
- розчин нафтифіну гідрохлорид закапувати у дистально-фронтальній площині 1 раз на добу;
- на нігтьові валики та на інтактні зони наносити 1 % крем нафтифіну гідрохлориду 1 раз на добу;
- використовувати 2 рази на добу набір для нігтів, що містить фільтрат ферменту жита, на всю поверхню ураженого нігтя;
- прийом біотину по 5 мг на добу;
- нікотинова кислота 1% 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу.

Хворим на ОМ із відносними протипоказаннями рекомендується призначати:

- терапію з використанням скорочених курсів тербінафіну 500 мг на добу або ітраконазолу 200 мг на добу протягом 16 тижнів з урахуванням стану взаємодії системних антимікотиків із препаратами, які використовують пацієнти з приводу супутніх захворювань;
- розчин нафтифіну гідрохлорид закапувати у дистально-фронтальній площині 1 раз на добу;
- на нігтьові валики та на інтактні зони наносити 1 % крем нафтифіну гідрохлориду 1 раз на добу;
- 2 рази на добу набір для нігтів, що містить фільтрат ферменту жита, на всю поверхню ураженого нігтя;
- біотин по 5 мг на добу,

– нікотинова кислота 1% 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу.

Після проведення курсу лікування доцільно встановити наявність чи відсутність життєдіяльності грибів в нігтьових пластинах з використанням розробленого алгоритму. Якщо в нігтьових пластинах хворих методом ПЛР не виявляється ДНК грибів, у пацієнта констатують мікологічне видужання. Якщо методом ПЛР виявляється генетичний матеріал грибів у нігтьових пластинках, то проводиться ЗТ ПЛР. У разі негативного результату ЗТ ПЛР пацієнт вважається мікологічно видужаним, а у протилежному випадку – потребує подальшого етіологічного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Калюжная Л.Д. Современные особенности клиники и лечения онихомикозов. *Укр. мед. часопис*. 2013. № 1 (93). С. 45–48.
2. Bernhardt M. Onychomycosis // *Skinmed*. 2015. Vol. 13, № 3. P. 240.
3. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification / M. Papini, B. M. Piraccini, E. Difonzo, A. Brunoro // *Mycoses*. 2015. Vol. 58, № 11. P. 659-664.
4. Дифференциальная диагностика псориаптической ониходистрофии с онихомикозом и подногтевого кровоизлияния с меланомой / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, А.С. Чеховская, А. А. Гаврилюк. *Дерматологія та венерологія*. 2014. № 2 (64). С. 71–76.
5. Кізіна І. Є. Вплив клініко-демографічних факторів та коморбідності на якість життя хворих на оніхомікоз. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 4 (74). С. 64–71.
6. The Impact of Onychopathies on Quality of Life: A Hospital-based, Cross-sectional Study / H. Tabassum, M. Adil, S.S. Amin et al. *Indian Dermatol Online J*. 2020. Vol. 11, iss. 2. P. 187–194.
7. Литинська Т.О. Оніхомікоз: сучасні можливості топічної терапії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2. С. 88–92.
8. Onychomycosis in underrepresented groups: an all of us database analysis / I. Moseley, S.D. Ragi, S. Ouellette, B. Rao. *Arch Dermatol Res*. 2023. Vol. 315, iss. 3. P. 647–651.
9. Gupta A.K., Venkataraman M., Talukder M. Onychomycosis in Older Adults: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging*. 2022. Vol. 39, iss. 3. P. 191-198.
10. Салей О. А. Стан мікроциркуляторного русла у хворих на оніхомікоз. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2015. № 3–4. С. 202–208.
11. Літус О. І., Кізіна І. Є. Показники лазерної доплерівської флоуметрії в оцінці мікроциркуляції при лікуванні оніхомікозів. *Вісник Вінницького національного університету*. 2016. Т. 20, № 1 (1). С. 81–85.

12. Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review / D. Navarro-Pérez, A. Tardáguila-García, García-S. Oreja et al. *Mycoses*. 2023. Vol. 66, Iss. 6. P. 459-466.
13. Skin changes in the obese patient / P.A. Hirt, D.E. Castillo, G. Yosipovitch, J.E. Keri. *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, iss. 5. P. 1037–1057.
14. Evaluation of Thermography as a Diagnostic Technique in Asymptomatic or Incipient Onychomycosis / J.V. Rodríguez, A.M. Pérez Pico, F.M.G. Blázquez et al. *J Fungi (Basel)*. 2023. Vol. 9, iss. 4. Article ID 444.
15. Falotico J.M., Lipner S.R. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022. Vol. 15. P. 1933–1957.
16. Diagnosing Onychomycosis: What's New? / A.K. Gupta, D.C. Hall, E.A. Cooper, M.A. Ghannoum. *J Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, iss. 5. Article ID 464.
17. Применение ПЦР для выявления ДНК грибов в образцах ногтей у больных онихомикозом / Я.Ф. Кутасевич, А.П. Белозоров, А.С. Чеховская и др. *Дерматологія та венерологія*. 2014. № 3. С. 43–50.
18. Identification of Dermatophyte and Non-Dermatophyte Agents in Onychomycosis by PCR and DNA Sequencing-A Retrospective Comparison of Diagnostic Tools / I. Pospischil, C. Reinhardt, O. Bontems et al. *J Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, iss. 10. Article ID 1019.
19. Святенко ТВ, Пышняк ФС. Онихомикозы: распространенность, особенности течения и возможности терапии на современном этапе в Украине. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018 № 3. С. 127–132.
20. Onychomycosis: An Updated Review / A.K.C. Leung, J.M. Lam, K.F. Leong et al. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020. Vol. 14, Iss. 1. P. 32–45.
21. Onychomycosis: a review / A.K. Gupta, N. Stec, R.C. Summerbell et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, Iss. 9. P. 1972–1990.
22. S1 Guideline onychomycosis / P. Nenoff, D. Reinell, P. Maysers et al. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 May 22. doi: 10.1111/ddg.14988.
23. Systematic review of the prevalence of onychomycosis in children / S. Vestergaard-Jensen, A. Mansouri, L.H. Jensen et al. *Pediatr Dermatol*. 2022. Vol. 39, Iss. 6. P. 855–

865.

24. Onychomycosis in Two Populations w oї терапії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2. С. 88–92.
26. Onychomycosis in underrepresented groups: an all of us database analysis / I. Moseley, S.D. Ragi, S. Ouellette, B. Rao. *Arch Dermatol Res*. 2023. Vol. 315, iss. 3. P. 647–651.
27. Ricardo J.W., Lipner S.R. Safety of current therapies for onychomycosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020. Vol. 19, iss. 11. P. 1395-1408.
28. Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrhoeic dermatitis: population-based study in 161 269 employees / N. Zander, R. Sommer, I. Schäfer et al. *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, iss. 4. P. 743-748.
29. Evaluation of relationships between onychomycosis and vascular diseases using sequential pattern mining / C.H. Bang, J.W. Yoon, H.J. Lee et al. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, iss. 1. Article ID 17840.
30. Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review / D. Navarro-Pérez, A. Tardáguila-García, García-S. Oreja et al. *Mycoses*. 2023. Vol. 66, Iss. 6. P. 459-466.
31. Skin changes in the obese patient / P.A. Hirt, D.E. Castillo, G. Yosipovitch, J.E. Keri. *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, iss. 5. P. 1037–1057.
32. Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017. Vol. 21, iss. 6. P. 525–539.
33. Elewski B.E., Tosti A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis: Implications for Treatment with Topical Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015. Vol. 8, iss. 11. P. 38–42.
34. Transmission of Onychomycosis and Dermatophytosis between Household Members: A Scoping Review / A. Jazdarehee, L. Malekafzali, J. Lee et al. *J Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, iss. 1. Article ID 60.
35. Analysis of the role of nail polish in the transmission of onychomycosis / G.B. Klafke, R.A.D. Silva, K.T. Pellegrin, M.O. Xavier. *An Bras Dermatol*. 2018.

Vol. 93, iss. 6. P. 930–931.

36. Кізіна І. Є. Оніхомікоз у Вінницькій області: погляд на проблему через призму популяційного дослідження. *Biomedical and biosocial antropology*. 2014. № 23. С. 235–238.
37. Dermatological lesions among people living with HIV in Turkey / K. Mustafayev, B. Mete, Z. Kutlubay et al. *Int J STD AIDS*. 2022. Vol. 33, iss. 1. P. 55–62.
38. Onychomycosis in older adults: The age and associated factors affecting the complete cure rate / S. Bunyaratavej, V. Srinonprasert, R. Kiratiwongwan et al. *Australas J Dermatol*. 2022. Vol. 63, iss. 1. P. 74–80.
39. Prevalence and Associated Factors of Toenail Onychomycosis among Patients with Diabetes in Jordan / H. Alrauosh, A. Ababneh, F. G Bakri et al. *Curr Diabetes Rev*. 2023 Apr 3.
40. Prevalence of onychomycosis in patients with diabetes mellitus: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in North India / S. Agrawal, A. Singal, C. Grover et al. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023. Vol. 1. P. 1–8.
41. Work-Related Dermatoses of the Feet in Professional Dancers: A Pilot Study / R. Zahn, M. Schmidt, A. Wallner et al. *Med Probl Perform Art*. 2023. Vol. 38, iss. 1. P. 16–22.
42. Al-Mahmood A., Al-Sharifi E. Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Tinea Pedis Disease Among Adults Attending Tikrit Teaching Hospital/ Iraq. *Infect Disord Drug Targets*. 2021. Vol. 21, iss. 3. P. 384–388.
43. Miller R.C., Lipner S.R. Distinct patient characteristics and pathogenesis of fingernail only vs. fingernail and toenail onychomycosis in a retrospective single-centre academic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023. Vol. 37, iss. 1. P. e116–e118.
44. Diagnosing Onychomycosis: What's New? / A.K. Gupta, D.C. Hall, E.A. Cooper, M.A. Ghannoum. *J Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, iss. 5. Article ID 464.
45. Dermatoscopic Features of Onychomycosis and its Correlation with Nail Plate Potassium Hydroxide Mount (KOH), Culture, and Periodic Acid Schiff Stain (PAS) in North East India / A. Marak, S. Verma, W.V. Lyngdoh, B. Dey. *Indian J Dermatol*.

2021. Vol. 66, iss. 6. P. 625–631.

46. The Role of Histological Examination of Nail Clipping in the Diagnosis of Onychomycosis / A. Barzilai, H. Greenbaum, M. Huszar et al. *Isr Med Assoc J.* 2023, Vol. 25, iss. 2. P. 117-121.

47. Lim S.S., Kim B.R., Mun J.H. Reflectance Confocal Microscopy in the Diagnosis of Onychomycosis: A Systematic Review. *J Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, iss. 12. Article ID 1272.

48. Update on nail unit histopathology / R. Godse, O. Rodriguez, K.O. Ayoade, A.I. Rubin. *Hum Pathol.* 2023 Mar 13; S0046-8177(23)00055-2.

49. Erwin B. L., Styke L.T., Kyle J.K. Fungus of the Feet and Nails. *US Pharmacist.* 2013. Vol. 38, Iss. 6. P. 51–54.

50. Use of MALDI-TOF MS for fungal species distribution of interdigital intertrigo in seafarers, Dakar, Senegal / K. Diongue, D. Samb, M.C. Seck et al. *J Mycol Med.* 2020. Vol. 30, iss. 3. Article ID 100974.

51. Lee D.K., Lipner S.R. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med.* 2022. Vol. 54, iss. 1. P. 694–712.

52. Chen K.L., Hinshaw M.A. Histopathologic characterization of onychomycosis in nail biopsies: A retrospective case series of 19 patients. *J Cutan Pathol.* 2023. Vol. 50, iss. 2. P. 103–105.

53. Evaluation of different DNA extraction methods based on steel-bullet beating for molecular diagnosis of onychomycosis / M. Motamedi, A. Amini, S. Yazdanpanah et al. *J Clin Lab Anal.* 2022. Vol. 36, iss. 10. P. e24657.

54. Identification of Dermatophyte and Non-Dermatophyte Agents in Onychomycosis by PCR and DNA Sequencing-A Retrospective Comparison of Diagnostic Tools / I. Pospischil, C. Reinhardt, O. Bontems et al. *J Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, iss. 10. Article ID 1019.

55. Diagnosis of Superficial Mycoses by a Rapid and Effective PCR Method from Samples of Scales, Nails and Hair / I. Álvarez-Mosquera, S. Hernáez, J. Sánchez et al. *Mycopathologia.* 2018. Vol. 183, iss. 5. P. 777–783.

56. Wang W., Chen Y., Wei D.-Z. Primers and copper responsive promoter design and

- data of real-time RT-PCR assay in filamentous fungus *Trichoderma reesei*. *Data Brief*. 2017. Vol. 16. P. 109–113.
57. Comparison of fungal fluorescent staining and ITS rDNA PCR-based sequencing with conventional methods for the diagnosis of onychomycosis / F. Bao, Y. Fan, L. Sun et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32, iss. 6. P. 1017–1021.
58. Molecular analysis of dermatophytes suggests spread of infection among household members / M.A. Ghannoum, P.K. Mukherjee, E.M. Warshaw et al. *Cutis*. 2013. Vol. 91, iss. 5. P. 237–245.
59. DNA chip-based diagnosis of onychomycosis and tinea pedis / K. Bieber, M. Harder, S. Ständer et al. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022. Vol. 20, iss. 8. P. 1112–1121.
60. Diagnosis of onychomycosis clinically by nail dermoscopy versus microbiological diagnosis / E. E.-D.A. Nada, M.A. El Taieb, M.A. El-Feky et al. *Arch Dermatol Res*. 2020. Vol. 312, iss. 3. P. 207–212.
61. Litaïem N., Mnif E., Zeglaoui F. Dermoscopy of Onychomycosis: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept*. 2023. Vol. 13, iss. 1. Article ID e2023072.
62. Lim S.S., Ohn J., Mun J.H. Diagnosis of Onychomycosis: From Conventional Techniques and Dermoscopy to Artificial Intelligence. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. Article ID 637216.
63. Ex vivo Confocal Laser Scanning Microscopy: A Potential New Diagnostic Imaging Tool in Onychomycosis Comparable With Gold Standard Techniques / S. Krammer, C. Krammer, G. Vladimirova et al. *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. Article ID 586648.
64. Rodrigues M.L. Funding and innovation in diseases of neglected populations: the paradox of cryptococcal meningitis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016. Vol. 10, iss. 3. Article ID e0004429.
65. Rodrigues M.L. Neglected disease, neglected populations: the fight against *Cryptococcus* and cryptococcosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018. Vol. 113, iss. 7. Article ID e180111.
66. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis / R. Rajasingham, R.M. Smith, B.J. Park et al. *Lancet Infect Dis*. 2017. Vol.

17, iss. 8. P. 873–881.

67. Utility of polymerase chain reaction for assessment of onychomycosis during topical therapy / A.K. Gupta, E.A. Cooper, R.C. Summerbell, K.A. Nakrieko. *Int J Dermatol*. 2022. Vol. 61, iss. 11. P. 1385–1389.

68. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing / M.J. Espy, J.R. Uhl, L.M. Sloan. *Clin Microbiol Rev*. 2006. Vol. 19, iss. 1. P. 165–256.

69. Nucleic Acid Tools for Invasive Fungal Disease Diagnosis / P.L. White, A. Alanio, M. Cruciani et al. *Current Fungal Infection Reports*. 2020. Vol. 14, iss. 6. P. 1–13.

70. Evaluation of different DNA extraction methods based on steel-bullet beating for molecular diagnosis of onychomycosis / M. Motamedi, A. Amini, S. Yazdanpanah et al. *J Clin Lab Anal*. 2022. Vol. 36, iss. 10. P. e24657.

71. Commercial real time PCR implementation for rapid diagnosis of onychomycosis: A new workflow in a clinical laboratory / E. Cuchí-Burgos, R. Rubio-Casino, M. Ballester-Téllez et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021. Vol. 39, iss. 7. P. 326–329.

72. Kralik P., Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017. Vol. 8. Article ID 108.

73. Development and validation of a real-time multiplex PCR assay for the detection of dermatophytes and *Fusarium* spp. / S.H. Koo, Y.L. Teoh, W.L. Koh et al. *J Med Microbiol*. 2019. Vol. 68, iss. 11. P. 1641–1648.

74. Srivastava P., Prasad D. Isothermal nucleic acid amplification and its uses in modern diagnostic technologies. *3 Biotech*. 2023. Vol. 13, iss. 6. Article ID 200. 75. Closed tube loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of hepatitis B virus in human blood / N.B. Quoc, N.D.N. Phuong, N.N.B. Chau, D.T.P. Linh. *Heliyon*. 2018. Vol. 4, iss. 3. Article ID e00561.

76. Reply to "detection of multiple fungal species in blood samples by real-time PCR: an interpretative challenge" / Y. Zhao, D.P. Kontoyiannis, E. Roilides et al. *J Clin Microbiol*. 2014. Vol. 52, iss. 9. Article ID 3517.

77. Srivastava P., Prasad D. Isothermal nucleic acid amplification and its uses in modern diagnostic technologies. *3 Biotech*. 2023. Vol. 13, iss. 6. Article ID 200.
78. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) as a Promising Point-of-Care Diagnostic Strategy in Avian Virus Research / F. Padzil, A.R. Mariatulqabtiah, W.S. Tan et al. *Animals (Basel)*. 2021. Vol. 12, iss. 1. Article ID 76.
79. Zatti M.S., Arantes T.D., Theodoro R.C. Isothermal nucleic acid amplification techniques for detection and identification of pathogenic fungi: A review. *Mycoses*. 2020. Vol. 63, iss. 10. P. 1006–1020.
80. Isothermal amplified detection of DNA and RNA / L. Yan, J. Zhou, Y. Zheng et al. *Mol Biosyst*. 2014. Vol. 10, iss. 5. P. 970–1003.
81. Asadi R., Mollasalehi H. The mechanism and improvements to the isothermal amplification of nucleic acids, at a glance. *Anal Biochem*. 2021. Vol. 631. Article ID 114260.
82. Polymerase Spiral Reaction (PSR): A novel isothermal nucleic acid amplification method / W. Liu, D. Dong, Z. Yang et al. *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. Article ID 12723.
83. Isothermal amplified detection of DNA and RNA / L. Yan, J. Zhou, Y. Zheng et al. *Mol. Biosyst*. 2014. Vol. 10, iss. 5. P. 970–1003.
84. Loop-mediated isothermal amplification of DNA (LAMP): a new diagnostic tool lights the world of diagnosis of animal and human pathogens: a review / K. Dhama, K. Karthik, S. Chakraborty et al. *Pak J Biol Sci*. 2014. Vol. 17, iss. 2. P. 151–166.
85. Application and evaluation of nucleic acid sequence-based amplification, PCR and cryptococcal antigen test for diagnosis of cryptococcosis / Y. Wang, M. Yang, Y. Xia et al. *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21, iss. 1. Article ID 1020.
86. Retrospective comparison of nucleic acid sequence-based amplification, real-time PCR, and galactomannan test for diagnosis of invasive aspergillosis / L. Wang, Y. He, Y. Xia et al. *J Mol Diagn*. 2014. Vol. 16, iss. 5. P. 584–590.
87. Evaluation of non-instrumented nucleic acid amplification by loop-mediated isothermal amplification (NINA-LAMP) for the diagnosis of malaria in Northwest Ethiopia / M. Sema, A. Alemu, A.G. Bayih et al. *Malar J*. 2015. Vol. 14. Article ID 14.

88. NINA-LAMP compared to microscopy, RDT, and nested PCR for the detection of imported malaria / A.N. Mohon, L.-Y. Lee, A. Bayih et al. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016. Vol. 85, iss. 2. P. 149–153.
89. Ghosh A., Mehta A., Khan A.M. Metagenomic Analysis and its Applications. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. 2019. Vol. 3. P. 184–193.
90. Halliday C.L., Sorrell T.C., Chen S.C. Detection of multiple fungal species in blood samples by real-time PCR: an interpretative challenge. *J Clin Microbiol*. 2014. Vol. 52, iss. 9. P. 3515–3516.
91. McCarthy M.W., Walsh T.J. PCR methodology and applications for the detection of human fungal pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016. Vol. 16, iss. 9. P. 1025–1036.
92. Development and evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay of nucleic acid sequence-based amplification for diagnosis of invasive aspergillosis / L. Du, Y. Xia, Y. He et al. *AMB Express*. 2016. Vol. 6, iss. 1. Article ID 91.
93. Blood Aspergillus RNA is a promising alternative biomarker for invasive aspergillosis / Y. Zhao, P. Paderu, R. Railkar et al. *Med Mycol*. 2016. Vol. 54, iss. 8. P. 801–807.
94. Retrospective comparison of nucleic acid sequence-based amplification, real-time PCR, and galactomannan test for diagnosis of invasive aspergillosis / L. Wang, Y. He, Y. Xia et al. *J Mol Diagn*. 2014. Vol. 16, iss. 5. P. 584–590.
95. Zatti M.S., Arantes T.D., Theodoro R.C. Isothermal nucleic acid amplification techniques for detection and identification of pathogenic fungi: A review. *Mycoses*. 2020. Vol. 63, iss. 10. P. 1006–1020.
96. Rolling circle amplification: a versatile tool for chemical biology, materials science and medicine / M.M. Ali, F. Li, Z. Zhang et al. *Chem Soc Rev*. 2014. Vol. 43, iss. 10. Article ID 3324.
97. Evaluation of Thermography as a Diagnostic Technique in Asymptomatic or Incipient Onychomycosis / J.V. Rodríguez, A.M. Pérez Pico, F.M.G. Blázquez et al. *J Fungi (Basel)*. 2023. Vol. 9, iss. 4. Article ID 444.
98. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence.

J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, iss. 4. P. 853–867.

99. Treatment and management strategies of onychomycosis / R. Aggarwal, M. Targhotra, B. Kumar et al. *J Mycol Med.* 2020. Vol. 30, iss. 2. Article ID 100949.].
100. Дюдюн А.Д., Салей Е.А., Полион Н.Н. Комплексное лечение больных онихомикозом. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2015. № 1 (56). С. 115–118.
101. The accuracy of clinical diagnosis of onychomycosis in Dutch general practice / R.M. Watjer, T.N. Bonten, M.A.H.M. Arkesteijn et al. *BJGP Open.* 2023 Apr 26;BJGPO.2022.0186.
102. Сучасне лікування оніхомікозів: метод. рекомендації / Я.Ф. Кутасевич, І.О. П'ятикоп, Т.В. Зіміна, І.А. Безрученко. Харків, 2000. 16 с.
103. Falotico J.M., Lipner S.R. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022. Vol. 15. P. 1933–1957.
104. Novel and Investigational Treatments for Onychomycosis / S. Gregoriou, M. Kyriazopoulou, A. Tsiogka, D. Rigopoulos. *J Fungi (Basel).* 2022. Vol. 8, iss. 10. Article ID 1079.
105. Onychomycosis: Old and New / N. Maskan Bermudez, G. Rodríguez-Tamez, S. Perez, A. Tosti. *J Fungi (Basel).* 2023. Vol. 9, iss. 5. Article ID 559.
106. Gupta A.K., Venkataraman M., Bamimore M.A. Relative impact of traditional vs. newer oral antifungals for dermatophyte toenail onychomycosis: a network meta-analysis study. *Br J Dermatol.* 2023 May 30:ljad070.].
107. Gupta A.K., Venkataraman M., Talukder M. Onychomycosis in Older Adults: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging.* 2022. Vol. 39, iss. 3. P. 191-198.
108. Identification and antifungal susceptibility of fungi isolated from dermatomycoses / L.B. Silva, D.B.C. de Oliveira, B.V. da Silva et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014. Vol. 28, iss. 5. P. 633–640.
109. Nail Society of India (NSI) Recommendations for Pharmacologic Therapy of Onychomycosis / K. Mahajan, C. Grover, V. Relhan et al. *Indian Dermatol Online J.*

2023. Vol. 14, iss. 3. P. 330–341.

110. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., El-Gohary M. Evidence based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: A summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, Iss. 3. P. 616–641.

111. Onychomycosis: a review / A.K. Gupta, N. Stec, R.C. Summerbell et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, Iss. 9. P. 1972–1990.

112. Šveikauskaitė I., Briedis V. Potential of Naftifine Application for Transungual Delivery. *Molecules*. 2020. Vol. 25, iss. 13. Article ID 3043.

113. Efficacy and safety of a new medicated nail hydrolacquer in the treatment of adults with toenail onychomycosis: A randomised clinical trial / A.J. Zalacain-Vicuña, C. Nieto, J. Picas et al. *Mycoses*. 2023. Vol. 66, iss. 7. P. 566-575.

114. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Onychomycosis / B.M. Piraccini, M. Iorizzo, A. Lencastre et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020. Vol. 10, iss. 5. P. 917-929.

115. Ghannoum M., Isham N. Fungal Nail Infections (Onychomycosis): a Never-Ending Story? *PLoS Pathog*. 2014. Vol. 10, Iss. 6. Article ID e1004105.

116. Del Rosso J.Q. The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014. Vol. 7, iss. 7. P. 10–18.

117. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. *J Drugs Dermatol*. 2013. Vol. 12, iss. 11, Suppl. P. s165–s171.

118. Del Rosso J.Q., Kircik L.H. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. *Drugs Dermatol*. 2013. Vol. 12, Iss. 11. P. 165–171.

119. Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* Associated with Allylamine Resistance / S.M. Rudramurthy, S.A. Shankarnarayan, S. Dogra et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018. Vol. 62, iss. 5. Article ID e02522-17.

120. Report of terbinafine resistant *Trichophyton* spp. in Italy: Clinical presentations, molecular identification, antifungal susceptibility testing and mutations in the squalene

- epoxidase gene / P. Bortoluzzi, A. Prigitano, A. Sechi et al. *Mycoses*. 2023 May 4. doi: 10.1111/myc.13597.
121. Potential of Ergosterol Synthesis Inhibitors To Cause Resistance or Cross-Resistance in *Trichophyton rubrum* / E. Ghelardi, F. Celandroni, S.A. Gueye et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. Vol. 58, Iss. 5. P. 2825–2859.
122. M. Ghannoum, N. Isham, A. Verma et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. Vol. 57, Iss. 9. P. 4369–4372.
123. Nail Society of India (NSI) Recommendations for Pharmacologic Therapy of Onychomycosis / K. Mahajan, C. Grover, V. Relhan et al. *Indian Dermatol Online J*. 2023. Vol. 14, iss. 3. P. 330–341.
124. High Diversity of *Fusarium* Species in Onychomycosis: Clinical Presentations, Molecular Identification, and Antifungal Susceptibility / L.Y. Lu, J.H. Ou, R.C. Hui et al. *J Fungi (Basel)*. 2023. Vol. 9, iss. 5. Article ID 534.
125. Калюжна Л.Д. Перевага зовнішньої терапії оніхомікозів. Дерматологія та венерологія. 2017. № 4 (78). С. 78–80.
126. Gupta A.K., Hall D.C., Simkovich A.J. How Effective Are Devices in the Management of Onychomycosis?: A Systematic Review. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2023. Vol. 113, iss. 1. P. 21–240.
127. Nasif G.A., Amin A.A., Ragaie M.H. Q-switched Nd:YAG laser versus itraconazole pulse therapy in treatment of onychomycosis: A clinical dermoscopic and mycologic study. *J Cosmet Dermatol*. 2023. Vol. 22, iss. 6. P. 1757–1763.
128. Zhang R., Zhao J., Li L. Growth inhibition of *Trichophyton rubrum* by laser irradiation: exploring further experimental aspects in an in vitro evaluation study. *BMC Microbiol*. 2022. Vol. 22, iss. 1. Article ID 307.
129. Different Numbers of Long-Pulse 1064-nm Nd-YAG Laser Treatments for Onychomycosis: A Pilot Study / R.N. Zhang, F.L. Zhuo, D.K. Wang et al. *Biomed Res Int*. 2020. Vol. 2020. Article ID 1216907.
130. Optimization of Ultrasound-Mediated Drug Delivery for Treatment of Onychomycosis / A. Kline-Schoder, Z. Le, L. Sweeney, V. Zderic. *J Am Podiatr Med*

Assoc. 2019 Oct 24. doi: 10.7547/18-084.

131. Dong Q., Kang Y., Zhang R. Treatment of Superficial Mycoses Using Photodynamic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2023. Vol. 41, iss. 2. P. 37–47.

132. Chemical Peeling as an Innovative Treatment Alternative to Oral Antifungals for Onychomycosis in Special Circumstances / S. Sonthalia, D. Jakhar, P. Yadav, I. Kaur. *Skin Appendage Disord.* 2019. Vol. 5, iss. 3. P. 181-185.

133. Сучасний погляд на діагностику та лікування оніхомікозів (огляд літератури) / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник, К. Є. Іщейкін, О. П. Білозоров, І. О. Маштакова, Т. В. Зіміна, К. Г. Супрун, Г. С. Чеховська. *Журнал НАМН України.* 2019. Т. 25, № 3. С. 263–270.

134. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Вітчизняні топічні антимікотики у терапії оніхомікозів. *Дерматологія та венерологія.* 2019. № 3 (85). С. 19–22

135. Супрун К.Г. Супутня патологія у хворих на оніхомікоз та її вплив на перебіг захворювання. *Дерматологія та венерологія.* 2019. № 4. С. 39–42.

136. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд., перераб. и доп. М. : Медпресс-информ, 2009. 896 с.

137. Решедько Г.К., Стецюк О.У. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузным методом. *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия.* 2001. Т. 3, № 4. С. 348–355.

138. DNA extraction and identification of *Trichophyton rubrum* by real-time polymerase chain reaction from direct nail scraping specimens of patients with onychomycosis / E. Berk, S. Kuştimur, Ayşe Kalkancı, O. M. Oztaş. *Mikrobiyol Bul.* 2011. Vol. 45, iss. 1. P. 150–158.

139. Термографы ФТИНТ НАН Украины: медицинский аспект / Г.В. Шустакова, Ю.А. Винник, Г.С. Ефимова и др. *Лучевая диагностика. Лучевая терапия.* 2013. №1. С. 27–33.

140. Бідюк П.І., Терентьев О.М., Просьянкіна-Жарова Т.І. Прикладна статистика. Вінниця : ПП «ТД «Едельвейс і К», 2013. 304 с.

141. Супрун К.Г. Супутня патологія у хворих на оніхомікоз та її вплив на перебіг захворювання. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 4. С. 39–42.
142. Infrared Thermography as an Effective Tool for Research and Industrial Application / Ye.F. Venger, V.I. Dunaievsky, V.Yo. Kotovskyi et al. *Sci. innov.* 2021. Vol. 17, Iss. 5. P. 20–33.
143. Thermal imaging study of human soft tissues lesions and biological tissues exposure to low-temperature in vivo / M.I. Glushchuk, G.V. Shustakova, E.Yu. Gordiyenko, Yu.V. Fomenko, G.A. Oliynyk, V.V. Dvortcevyi, V.O. Kremen, G.O. Kovalov, M.O. Chyzh, K.G. Suprun. *Sci. Innov.* 2022. Vol. 18, No. 6. P. 83–96.
144. Вивчення порушень кровообігу та зокрема мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози методом дистанційної інфрачервоної термографії / І.О. Олійник, Г.В. Шустакова, К.Г. Супрун, Г.А. Олійник. *Дерматологія та венерологія*. 2022. № 4 (98). С. 13–16.
145. Супрун К.Г. Шкала оцінки ступеня тяжкості оніхомікозів з урахуванням супутньої патології та віку хворого. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 1 (87). С. 18–20.
146. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Вітчизняні топічні антими́котики у терапії оніхомікозів. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 3 (85). С. 19–22.
147. Abobakr FE, Fayez SM, Elwazzan VS, Sakran W. Effect of Different Nail Penetration Enhancers in Solid Lipid Nanoparticles Containing Terbinafine Hydrochloride for Treatment of Onychomycosis. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jan 6;22(1):33. doi: 10.1208/s12249-020-01893-9.
148. Оптимизация лечения онихомикозов путем использования препаратов, улучшающих структуру ногтевой пластины и ее рост / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, А.С. Чеховская, И.А. Пятикоп. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 4 (51). С. 104–108.
149. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Кандидозний оніхомікоз як можливе ускладнення при використанні гель-лаку. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 2 (84). С. 50–52.
150. The accuracy of clinical diagnosis of onychomycosis in Dutch general practice /

R.M. Watjer, T.N. Bonten, M.A.H.M. Arkesteijn et al. *BJGP Open*. 2023 Apr 26;BJGPO.2022.0186.

151. Falotico J.M., Lipner S.R. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022. Vol. 15. P. 1933–1957.

152. Супрун К.Г., Олійник І.О. Топічна терапія оніхомікозу у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 2 (81). С. 57–61.

153. Супрун К.Г., Олійник І.О. Лікування грибкової інфекції на сучасному етапі. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 2 (88). С. 24–28.

154. Wang Y., Lipner S.R. Retrospective analysis of adverse events with systemic onychomycosis medications reported to the United States Food and Drug Administration. *J Dermatolog Treat*. 2021. Vol. 32, iss. 7. P. 783–787.

155. Terbinafine-induced hepatotoxicity / M.L.A. Mejías Manzano, A. Giráldez Gallego, G. Ontanilla Clavijo, J.M. Sousa Martín. *Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 42, iss. 6. P. 394–395.

156. Peculiarities of treatment of patients with onychomycosis with contraindications to systemic antimycotics / К. Suprun, Y. Kutasevych, I. Oliynyk, O. Bilozorov, I. Mashtakova, O. Stuliy. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, Iss. 9 (P. 1). P. 2070–2075.

157. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. «Мікозан»: клінічний досвід і тенденції в топічній терапії оніхомікозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2020. № 1 (76). С. 30–35.

158. Профілактика грибкової інфекції стоп / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. *Дерматологія та венерологія*. 2021. № 3. С. 12–15.

159. Застосування ПЛР для виявлення ДНК грибів у зразках нігтів хворих на оніхомікоз / Я.Ф. Кутасевич, О.П. Білозоров, Г.С. Чеховська та ін. *Дерматологія та венерологія*. 2014. № 3 (65). С. 43–50.

160. Застосування ПЛР для виявлення ДНК грибів у зразках нігтів хворих на оніхомікоз / Я.Ф. Кутасевич, О.П. Білозоров, Г.С. Чеховська та ін. *Дерматологія*

та венерологія. 2014. № 3 (65). С. 43–50.

161. Pelley J.W. 18 - Recombinant DNA and Biotechnology / Ed. by J.W. Pelley. Elsevier's Integrated Review Biochemistry (Second Edition). 2012. P. 161–169.

162. Розробка методу оцінки життєздатності грибів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, О.А. Сокол. *Дерматологія та венерологія*. 2023. № 2 (100). С. 11-14.

163. Litwack G. Nucleic Acids and Molecular Genetics. Ch. 10 / Ed. by G. Litwack. Human Biochemistry. Academic Press, 2018. P. 257-317.

164. Святенко Т.В., Пышняк Ф.С. Онихомикозы: распространенность, особенности течения и возможности терапии на современном этапе в Украине. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 3. С. 127–132.

165. Onychomycosis: a review / A.K. Gupta, N. Stec, R.C. Summerbell et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, iss. 9. P. 1972–1990.

166. Onychomycosis: An Updated Review / A.K.C. Leung, J.M. Lam, K.F. Leong et al. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020. Vol. 14, iss. 1. P. 32–45.

167. Салей О. А. Стан мікроциркуляторного русла у хворих на оніхомікоз. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2015. № 3–4. С. 202–208.

168. Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review / D. Navarro-Pérez, A. Tardáguila-García, García-S. Oreja et al. *Mycoses*. 2023. Vol. 66, Iss. 6. P. 459-466.

169. Evaluation of Thermography as a Diagnostic Technique in Asymptomatic or Incipient Onychomycosis / J.V. Rodríguez, A.M. Pérez Pico, F.M.G. Blázquez et al. *J Fungi (Basel)*. 2023. Vol. 9, iss. 4. Article ID 444.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Peculiarities of treatment of patients with onychomycosis with contraindications to systemic antimycotics / К. Suprun, Y. Kutasevych, I. Oliinyk, O. Bilozorov, I. Mashtakova, O. Stuliy. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, Iss. 9 (P. 1). P. 2070–2075. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.36740/WLek202109108

2. Thermal imaging study of human soft tissues lesions and biological tissues exposure to low-temperature in vivo / M.I. Glushchuk, G.V. Shustakova, E.Yu. Gordiyenko, Yu.V. Fomenko, G.A. Oliynyk, V.V. Dvortcevyi, V.O. Kremen, G.O. Kovalov, M.O. Chyzh, K.G. Suprun. *Sci. Innov.* 2022. Vol. 18, No. 6. P. 83–96.

(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.15407/scine18.06.083

3. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Кандидозний оніхомікоз як можливе ускладнення при використанні гель-лаку. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 2 (84). С. 50–52. (Здобувачем проведено дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-2-50-52

4. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. Вітчизняні топічні антимікотики у терапії оніхомікозів. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 3 (85). С. 19–22. (Здобувачем проведено дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-3-19-22

5. Супрун К.Г. Супутня патологія у хворих на оніхомікоз та її вплив на перебіг захворювання. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 4. С. 39–42.

DOI: 10.33743/2308-1066-2019-4-39-42

6. Супрун К.Г. Шкала оцінки ступеня тяжкості оніхомікозів з урахуванням

супутньої патології та віку хворого. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 1 (87). С. 18–20.

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-1-18-20

7. Супрун К.Г., Олійник І.О. Лікування грибкової інфекції на сучасному етапі. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 2 (88). С. 24–28. (Здобувачем проведені дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-2-24-28

8. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун К.Г. «Мікозан»: клінічний досвід і тенденції в топічній терапії оніхомікозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2020. № 1 (76). С. 30–35. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.30978/UJDVK2020-1-30

9. Супрун К.Г. Особливості перебігу та лікування оніхомікозів на сучасному етапі. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021. Т. 21, вип. 3 (75). С. 274–279.

DOI: 10.31718/2077-1096.21.3.274

10. Супрун К.Г., Олійник І.О. Топічна терапія оніхомікозу у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 2 (81). С. 57–61. (Здобувачем проведені дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.30978/UJDVK2021-2-57

11. Вивчення порушень кровообігу та зокрема мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози методом дистанційної інфрачервоної термографії / І.О. Олійник, Г.В. Шустакова, К.Г. Супрун, Г.А. Олійник. *Дерматологія та венерологія*. 2022. № 4 (98). С. 13–16. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-4-13-16

12. Профілактика грибкової інфекції стоп / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Супрун

К.Г. *Дерматологія та венерологія*. 2021. № 3. С. 12–15. . (Здобувачем проведені дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-3-12-15

13. Розробка методу оцінки життєздатності грибів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, О.А. Сокол. *Дерматологія та венерологія*. 2023. № 2 (100). С. 11-14. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження, аналіз і статистична обробка отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

DOI: 10.33743/2308-1066-2023-2-11-14

14. Розповсюджена трихофітія гладенької шкіри у дитини 7 років / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник, К. Г. Супрун. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 1. С. 79-82. (Здобувачем проведені аналіз отриманих даних та підготовлено статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

15. Reverse transcription polymerase chain reaction in the assessment of fungal viability in onychomycosis / Yanina Kutasevych, Iryna Oliinyk, Kseniia Suprun, Oksana Sokol. *19th EADV Symposium*. St. Julian's, Malta, 16 May - 18 May 2024. Abstract N°: 423.

16. Фунгіцидна активність сучасних топічних засобів. *Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»* / Олійник І.О., Супрун К.Г., Безрученко І.А.К., 2019. С. 156–157.

17. Лікування оніхомікозів у хворих на псоріатичну оніходистрофію / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова, К.Г. Супрун. *Шляхи удосконалення профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів на первинному, вторинному, третинному рівнях надання дерматовенерологічної допомоги в контексті світових здобутків* : Тези до науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю, м. Харків, 19–20 листопада 2020 р. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 3. С. 52.

18. Модифікація полімеразної ланцюгової реакції в діагностиці оніхомікозів / Я.Ф. Кутасевич, О.А. Сокол, К.Г. Супрун, С.П. Голубко. *X Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» : Матеріали конгресу. м. Київ, 25–27 травня 2021 р. К., 2021. С. 112.*

19. Інфрачервона термографія у діагностиці порушень кровообігу та мікроциркуляції кінцівок у хворих на оніхомікози / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, Г.В. Шустакова. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «*Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом в період особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаною з COVID-19*» (17–18 листопада 2022 р.). *Дерматологія та венерологія. 2022. № 3 (97). С. 23.*

20. Супрун К.Г. Профілактика грибкової інфекції стоп на сучасному етапі. *V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів): Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, м. Київ, 24–25 травня 2023 р.). К.: ТОВ «Видавництво «Юстон», 2023. С. 122.*

21. Олійник І.О., Супрун К.Г. Особливості терапії оніхомікозів у хворих на акантолітичний пемфігус. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "*Здобутки сучасної дерматовенерології для науки та практики у воєнний час (до 100-річчя ДУ «ІДВ НАМН України*)", 7-8 листопада 2024 р.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

22. Сучасний погляд на діагностику та лікування оніхомікозів (огляд літератури) / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник, К. Є. Іщейкін, О. П. Білосоров, І. О. Маштакова, Т. В. Зіміна, К. Г. Супрун, Г. С. Чеховська. *Журнал НАМН України. 2019. Т. 25, № 3. С. 263–270. (Здобувач проводив аналіз літературних даних та їх узагальнення).*

23. Клінічний випадок грибоподібного мікозу / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова, К.Г. Супрун. *Дерматологія та венерологія. 2024. № 2 (104). С. 27-*

28. *(Здобувачем проведени збір та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

24. Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.

25. Пат. на корисну модель № 153434 UA, МПК G01N33/48, G01N1/28. Тест-система для оцінки життєздатності грибів у нігтьових пластинах / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, С.П. Голубко, О.Й. Мілютіна, О.А. Сокол; Дод заявл. 15.12.2022; опубл. 05.07.23, Бюл. №27

Додаток В

Патенти

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 139902

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 27.01.2020.

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Романович





ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ


№ 153434

ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ОЦІНКИ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ ГРИБІВ У
НІГТЬОВИХ ПЛАСТИНАХ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей
05.07.2023.

В.о. директора
Державної організації «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій»



І.В. Паренчук



Додаток С

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
 Комунальне підприємство
 «Полтавський обласний
 клінічний шкірно-венерологічний
 диспансер Полтавської обласної
 ради»

Поповас В.
 Ідентифікаційний номер
 02008968

“ 23 червня 2021 р.”

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб лікування оніхомікозів.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.
4. Де та коли впроваджено Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради».

21.12.20

(дата початку впровадження)

- Загальна кількість спостережень 33
5. Результати використання методу за період з 21.12.2020 до 22.06.2021
 - Позитивні (кількість спостережень) 27
 - Негативні (кількість спостережень) 2
 - Невизначені (кількість спостережень) 4

6. Ефективність впровадження 81,8 %

7. Зауваження, пропозиції Впровадити у медичні заклади дермато-венерологічного профілю.

“22” червня 2021 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Комунального закладу
«Рівненський обласний
шкірно-венерологічний
диспансер» Рівненської
обласної ради

Маняк Н.В.

“10 червня” 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб лікування оніхомікозів.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.
4. Де та коли впроваджено Комунальний заклад «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради.

20.12.20

(дата початку впровадження)

- Загальна кількість спостережень 38
5. Результати використання методу за період з 20.12.20 до 10.06.21
 - позитивні (кількість спостережень) 33
 - невизначені (кількість спостережень) 3
 - негативні (кількість спостережень) 2
 6. Ефективність впровадження 86,8 %

7. Зауваження, пропозиції впровадити в практичну охорону здоров'я

«10» червня 2021 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Доктор з науково-педагогічної
ЗДМУ В.А.Візір
нови, в якій проведено впровадження)
06 2021р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування оніхомікозів.

2. Ким пропонується: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.

4. Де впроваджено: кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти ЗДМУ.

5. Строки впровадження: вересень 2020 р. – травень 2021 р.

6. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань/умінь студентів щодо способів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до проведення системної антифунгальної терапії.

8. Зауваження, пропозиції: відсутні

« 16 » 06 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка кафедри дерматовенерології
з курсом дерматовенерології і
естетичної медицини ФПО ЗДМУ
доктор медичних наук, професор

Власноручний підпис Г. МАКУРИНА
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«___» _____ 20___ р. Підпис

Т.М. Дудукалова

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
КНП «Міський
шкірно-венерологічний
диспансер № 1» Харківської
міської ради
Кадигроб І.В.



“18” червня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб лікування оніхомікозів.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.
4. Де та коли впроваджено Комунальне некомерційне підприємство «Міський шкірно-венерологічний диспансер № 1» Харківської міської ради.

07.12.20

(дата початку впровадження)

Загальна кількість спостережень 56

5. Результати використання методу за період з 07.12.2020 до 17.06.2021

Позитивні (кількість спостережень) 54

Негативні (кількість спостережень) 1

Невизначені (кількість спостережень) 1

6. Ефективність впровадження 96,4 %

7. Зауваження, пропозиції немає, впровадити у практичну охорону здоров'я

“17” червня 2021 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

КНП ХОР «Обласний клінічний
шкірно-венерологічний



Ротенко Л.В.

2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб лікування оніхомікозів.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.
4. Де та коли впроваджено Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1».

19.10.20

(дата початку впровадження)

Загальна кількість спостережень 68

5. Результати використання методу за період з 19.10.2020 до 16.04.2021

Позитивні (кількість спостережень) 63

Негативні (кількість спостережень) 2

Невизначені (кількість спостережень) 3

6. Ефективність впровадження 92,6 %

7. Зауваження, пропозиції немає

“16” квітня 2021 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»



Сметанин Ю.В.

2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Спосіб лікування оніхомікозів.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 139902 UA, МПК А61К31/00, А61К36/00, А61К9/08, А61К9/10, А61Р17/00. Спосіб лікування оніхомікозів / К.Г. Супрун, Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова. № u201907755; заявл. 09.07.19; опубл. 27.01.20, Бюл. № 2.
4. Де та коли впроваджено відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

10.02.20

(дата початку впровадження)

Загальна кількість спостережень 92

5. Результати використання методу за період з 10.02.2020 до 25.10.2021

Позитивні (кількість спостережень) 88

Негативні (кількість спостережень) 4

Невизначені (кількість спостережень) 0

6. Ефективність впровадження 95,7 %

7. Зауваження, пропозиції Впровадити в практичну охорону здоров'я.

“25” жовтня 2021 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

О.М. Стулій

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «ІДВ НАМНУ»
ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

Ю. В. Сметанін

« 4 » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Діагностичний алгоритм обстеження хворих на оніхомікози в процесі саногенезу.

2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057).

3. **Джерела інформації:**

1. Пат. на корисну модель № 153434 UA, МПК G01N33/48, G01N1/28.

Тест-система для оцінки життєздатності грибів у нігтьових пластинах / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, С.П. Голубко, О.Й. Мілотіна, О.А. Сокол; заявл. 15.12.2022; опубл. 05.07.23, Бюл. №27.

2. Розробка методу оцінки життєздатності грибів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, О.А. Сокол. Дерматологія та венерологія. 2023. № 2 (100). С. 11-14.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057).

5. **Термін впровадження:** січень 2024 р. – квітень 2024р.

6. **Форма впровадження:** медико-біологічне нововведення.

7. **Ефективність впровадження:** Алгоритм дозволяє достеменно встановити елімінацію збудника та знизити відсоток хибнопозитивних результатів традиційної ПЛР та може бути застосований в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ, що дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, своєчасно завершити терапію, знизити ймовірність розвитку ускладнень.

8. **Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в практичну медицину.

Завідувачка відділення дерматології інфекційних та паразитарних захворювань шкіри
ДУ «Інститут дерматології та
венерології НАМН України»
к.мед.н, ст.н.с.

І.О. Маштакова

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»
Сметанін Ю.В.

“ 17 ” 8 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Тест-система для оцінки життєздатності грибів у нігтьових пластинах.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель № 153434 UA, МПК G01N 33/48, G01N 1/28. Тест-система для оцінки життєздатності грибів у нігтьових пластинах / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, К.Г. Супрун, С.П. Голубко, О.Й. Мілютіна, О.А. Сокол. № u202204785; заявл. 15.12.22; опубл. 05.07.23, Бюл. № 27.
4. Де та коли впроваджено відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

07.08.23

(дата початку впровадження)

- Загальна кількість спостережень 33
5. Результати використання методу за період з 07.08.2023 до 17.11.2023
 - Позитивні (кількість спостережень) 31
 - Негативні (кількість спостережень) 0
 - Невизначені (кількість спостережень) 2
 6. Ефективність впровадження 93,9%
 7. Зауваження, пропозиції Впровадити в практичну охорону здоров'я.

“17” листопада 2023 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

І.О. Маштакова

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)