Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 3, с. 258-263
https://doi.org/10.17116/klinderma202423031258

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 3, pp. 258-263
https://doi.org/10.17116/klinderma202423031258

Лазеры и фотодинамическая терапия в лечении онихомикозов

© В.Ю. ВАСЕНОВА, Е.И. ЦЫГАНКОВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Примерно 30% всех кожных грибковых инфекций вызывает онихомикоз (поражение грибами ногтевых пластин). Актуальность данной проблемы обусловлена не только снижением качества жизни пациентов, но и определенными сложностями в лечении. Системная антимикотическая терапия имеет ряд ограничений к применению и серьезных побочных реакций. Лечение наружными противогрибковыми средствами демонстрирует низкую эффективность и часто приводит к рецидивам инфекции. В последние годы активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику аппаратные методы коррекции этой патологии. Результаты исследований показывают, что в лечении онихомикоза с успехом могут быть использованы лазерная и фотодинамическая терапия. Воздействие лазерным излучением на ногтевые пластины способствует разрушению патогенных грибов и предотвращению их дальнейшего распространения. Фотодинамическая терапия включает в себя использование фотосенсибилизирующего препарата, который, активируясь при воздействии света, вызывает гибель грибковых клеток. Представляем обзор данных литературы, позволяющих сделать выводы о преимуществах и недостатках этих методов, а также о комбинированном их использовании с другими терапевтическими средствами. Однако для разработки оптимальных схем применения лазерной и фотодинамической терапии в лечении онихомикозов необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: *онихомикоз, лазерная терапия, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, грибковые заболевания.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Васенова В.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-6090-9676
Цыганкова Е.И. — https://orcid.org/0000-0002-2768-8322
Автор, ответственный за переписку: Цыганкова Е.И. — e-mail: katrin0195@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Васенова В.Ю., Цыганкова Е.И. Лазеры и фотодинамическая терапия в лечении онихомикозов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(3):258–263. https://doi.org/10.17116/klinderma202423031258

Lasers and photodynamic therapy in treatment of onychomycoses

© V.YU. VASENOVA, E.I. TSYGANKOVA

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Approximately 30% of all skin fungal infections cause onychomycosis (nail plates damaged by fungi). The urgency of this problem is substantiated by not only the decrease in the quality of life of patients, but also the certain difficulties in treatment. Systemic antimycotic therapy has a number of limitations to application and serious adverse drug reactions. Treatment with external antifungal agents shows low effectiveness and often leads to recurrences of infection. In recent years, hardware methods for correction of this pathology have been actively developing and implementing into clinical practice. The results of studies show that laser and photodynamic therapy can be used successfully in the treatment of onychomycosis. The laser impact on the nail plates contributes to the destruction of pathogenic fungi and prevention of their further spread. Photodynamic therapy involves the use of a photosensitizing drug which, when activated by light, causes the death of fungal cells. We present a review of literature data, allowing to conclude about the advantages and disadvantages of these methods, as well as their combined use with other therapeutic means. Nevertheless, further research is needed to develop optimal laser and photodynamic therapy regimens in the treatment of onychomycosis.

Keywords: *onychomycosis, laser therapy, photodynamic therapy, photosensitizer, fungal diseases.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Vasenova V.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-6090-9676
Tsygankova E.I. — https://orcid.org/0000-0002-2768-8322
Corresponding author: Tsygankova E.I. — e-mail: katrin0195@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Vasenova VYu, Tsygankova EI. Lasers and photodynamic therapy in treatment of onychomycoses. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2024;23(3):258–263. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202423031258

Введение

Грибковые инфекции кожи являются одними из наиболее распространенных заболеваний в мире, занимая четвертое место после кариеса зубов, головной боли напряжения и мигрени [1]. Примерно 30% всех кожных грибковых инфекций относятся к онихомикозам, характеризуемым поражением грибами ногтевых пластин [2].

В рамках крупномасштабного эпидемиологического исследования «Ахиллес», проведенного более 20 лет назад в 16 европейских странах и включившего более 19 тыс. больных, было обнаружено, что распространенность онихомикоза среди пациентов, обратившихся к врачу, составила 22%, а среди пациентов, обратившихся к дерматологу, — 30% [3]. В основе предрасположенности к онихомикозу лежат различные факторы, среди которых наиболее значимыми являются периферические ангиопатии (21%), ожирение (17%), различные деформации стопы (15%) и сахарный диабет (8%) — при диабете риск заболевания увеличивается в 3 раза [3]. Существенную роль могут также играть такие факторы, как пожилой возраст, иммуносупрессия, гипергидроз, курение, наличие псориаза, бытовые контакты с грибковыми инфекциями. Семейный характер инфекции отмечают 55% больных онихомикозом: грибковая инфекция выявлялась у родителей, супругов, других членов семьи [4]. Кроме того, развитию заболевания способствуют влажная среда, тесная обувь, посещение общественных бань и бассейнов, определенные виды профессиональной деятельности, занятия спортом, военная служба [5]. Некоторые авторы указывают на аутосомно-доминантный тип наследования заболеваний, связанных с инфекцией *Trichophyton rubrum*, а также на повышенный риск развития онихомикоза, если хотя бы один из родителей имел подобную патологию [6].

Отдельного внимания заслуживает отрицательное влияние онихомикоза на качество жизни пациентов. A.K. Gupta, R.R. Mays установили, что это заболевание приводит к физическим расстройствам, нарушению функциональности, появлению болей или дискомфорта, что в конечном счете ведет к психологическим и психосоциальным последствиям, от которых страдают 92% больных [7].

Таким образом, онихомикоз является не только эстетической проблемой, он нарушает нормальное функционирование организма, а своевременное и адекватное лечение может существенно улучшить качество жизни пациентов.

Этиология

Среди возбудителей онихомикоза наиболее часто встречаются дерматофиты, преимущественно *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes* (60—70% случаев) [8]. Доля недерматофитных возбудителей, в том числе *Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus* spp., *Acremonium, Fusarium* spp., *Alternaria alternata* и *Neoscytalidium*, а также дрожжей, включая *Candida* spp. составляет около10—20% [8].

По данным эпидемиологических исследований, на виды *Aspergillus* приходится 0,5—3% всех случаев онихомикоза [9]. Как правило, у плесневых и дрожжеподобных грибов более высокий уровень распространенности среди жителей влажного тропического и субтропического климата. Так, частота встречаемости *Candida* spp. как возбудителя онихомикоза стоп варьирует от 2 (Иран) до 29,7% (Колумбия) [10].

Клинические проявления онихомикоза

При онихомикозе чаще поражаются ногтевые пластины стоп, особенно на первых пальцах. Нередко наблюдается подногтевой гиперкератоз, характеризуемый скоплением кератиноцитов под ногтевой пластиной, что приводит к ее деформации и онихолизису. Со временем ногтевая пластина утолщается и крошится, а в редких случаях могут возникнуть кровоизлияния. Дополнительным клиническим признаком онихомикоза является изменение цвета ногтевой пластины, появление белых, желтых, серо-желтых, зеленоватых и даже черных пятен и полос [11].

Согласно классификации, предложенной N. Zaias в 1972 г., выделяют различные типы онихомикоза: поверхностный белый, проксимальный, дистальный и тотальный.

Лечение

Лечение онихомикоза длительное и может быть назначено только после верификации диагноза, который ставится на основании клинических проявлений и лабораторного подтверждения с помощью микроскопии, при необходимости — посева на селективные среды и молекулярных тестов [12].

Согласно отечественным и европейским рекомендациям, методом выбора при лечении онихомикоза является применение системных и/или наружных антимикотических средств. Основными антимикотическими средствами являются тербинафин и итраконазол — пероральные противогрибковые препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Вместе с тем длительная системная терапия несет в себе риск развития побочных эффектов, таких как головные боли, желудочно-кишечные расстройства, повышение уровня трансаминаз, гипертриглицеридемия, нейтропения [11]. Эффективность терапии разными системными противогрибковыми препаратами может различаться, но частота рецидивов остается

довольно высокой [13]. В долгосрочной оценке результатов системного лечения играют роль такие факторы, как возраст, состояние здоровья пациента, соблюдение режима лечения и полипрагмазия.

Одной из причин недостаточной эффективности проводимой терапии является увеличение резистентности к традиционным противогрибковым препаратам. Так, например, сообщается о рецидивировании онихомикоза в Западной, Северной и Восточной Индии вследствие роста устойчивости грибов к тербинафину (до 75—77%) [14].

Медленная скорость роста ногтей, обусловливающая длительные периоды как системной, так и наружной терапии, также способствует недостаточной эффективности лечения [15, 16]. Системная терапия имеет ряд противопоказаний к применению, таких как хроническая сердечная недостаточность, беременность, период лактации, почечная и печеночная недостаточность, алкоголизм, угнетение костномозгового кроветворения, онкологические заболевания и др. [17].

Таким образом, немало больных, которые нуждаются в альтернативных методах лечения онихомикоза. К такими методам можно отнести фотодинамическую терапию (ФДТ), применение лазеров, ионотерапию, ионофорез, ультразвуковую терапию, ультратонотерапию, использование низкотемпературной плазмы [18].

Лазерная терапия

Лазеры широко используются в дерматологии для лечения различных заболеваний кожи. В США одобрено применение лазеров при онихомикозе для временного увеличения прозрачности ногтей с косметической целью. Данные об эффективности использования лазеров в качестве самостоятельного вида лечения крайне противоречивы [19].

Механизмы действия лазеров различных диапазонов лазерного излучения при лечении онихомикоза окончательно не выяснены. Известно, что лазеры, обычно используемые при лечении онихомикоза и генерирующие излучение в диапазоне длин волн 780—3000 нм, оказывают действие путем прямого нагрева тканей-мишеней (хромофором выступают входящие в состав грибов меланин, ксантомегнин и хитин) [20].

Считается, что фунгицидный эффект лазерной терапии обусловлен нагреванием мицелия до температуры от 43 до 51 °C в течение 2—3 мин; более низкая температура может привести к стимуляции роста грибов. Высокая температура способствует усилению местного кровообращения и в конечном счете к увеличению естественной иммунной реакции организма. Вызванный нагреванием синтез активных форм кислорода в митохондриях грибковых клеток приводит к апоптозу [21].

Более того, при использовании импульсного излучения вместо непрерывного излучения в результате быстрого повышения локальной температуры происходит «селективный фототермолиз» — разрушение структур-мишеней (клеточной стенки и спор грибов) без повреждения окружающих тканей [20].

В настоящее время одним из наиболее часто используемых лазеров для лечения онихомикоза является длинноимпульсный неодим-легированный лазер на алюмоиттриевом гранате (Nd:YAG-лазер). Считается, что при использовании Nd:YAG-лазера (длина волны 1064 нм) целевым хромофором внутри грибковой клетки является меланин, при использовании Q-Switched Nd:YAG-лазера с модуляцией добротности 532 нм хромофором является ксантомегнин. Так, И.П. Иванова и соавт. отметили высокую эффективность лечения онихомикозов Nd:YAG-лазером (длина волны 1064 нм) при проведении 4—5 процедур с интервалом 1 нед у 95 пациентов. Клиническое и микологическое выздоровление зарегистрировано у 72% больных через 6 мес от начала терапии [22]. Тем не менее в различных исследованиях параметры лечения (длина волны, плотность энергии, длительность импульса, общее количество сеансов, продолжительность интервалов) сильно варьируют [15].

Для усиления антимикотического действия А.Р. Акмаева и соавт. предложили последовательное использование Nd:YAG-лазера с длиной волны 1064 нм и Q-Switched Nd:YAG-лазера с модуляцией добротности 1064/532 нм [23].

При лечении онихомикоза с успехом также используется углекислотный лазер. Излучение CO_2-лазера вызывает повреждение и гибель грибковых клеток в результате фототермического эффекта. Кроме того, с помощью такого типа лазерного излучения в ногтевой пластине можно создавать поры, обеспечивая лучшее проникновение наружных препаратов [21]. Лазерная точечная микропорация является относительно новой и эффективной методикой. При облучении ногтя лазерный луч создает отверстия диаметром 100 мкм с минимальным повреждением окружающих тканей, обеспечивая таким образом благоприятную доставку наружных антимикотических препаратов [24].

Ряд исследований посвящен оценке эффективности лазерной терапии, применению наружных антимикотических средств и комбинированному использованию этих методов. Так, например, в работе A.K. Bhatta и соавт. показана высокая эффективность терапии фракционным CO_2-лазером в сочетании с наружным применением тербинафина [25].

Для лечения онихомикоза стоп использовали также нетермические лазерные аппараты низкой мощности (двухдиодный лазер с модуляцией добротности и генерацией длины волны 635 и 405 нм). Хотя механизм действия данного метода изучен

недостаточно, считается, что в основе его действия лежит фотобиомодуляция, приводящая к усилению клеточного дыхания и выработке NO_2. При облучении таким лазерным светом *in vitro* нейтрофилы производят большое количество активных форм кислорода, таких как гидроксильные радикалы и гипохлорит-анионы, а также демонстрируют повышенную фунгицидную способность против *Candida albicans* [26].

S. Arora, E. Ranjan предложили интересный альтернативный метод лечения онихомикоза, заключающийся в воздействии абляционным лазерным излучением после предварительного окклюзионного применения средства, содержащего 12% мочевины, с последующим наружным использованием тербинафина. Являясь гигроскопичным агентом, мочевина способствует размягчению ногтевых пластин и обеспечению их хромофором (в качестве которого в данном случае выступает вода), избирательно поглощаемым CO_2- или Er:YAG-лазерным излучением [27].

Побочными явлениями лазерной терапии являются болезненность во время проведения процедуры, ощущение жжения и покалываний [28].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований с целью разработки оптимальной схемы лазерной терапии онихомикоза, а также определения частоты побочных эффектов и мер по их предупреждению.

Фотодинамическая терапия

В основе фотодинамической терапии (ФДТ) лежит активация светом фотосенсибилизирующего препарата, который избирательно накапливается в пролиферирующих тканях (например, в опухоли). При этом облучение проводят светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения фотосенсибилизатора. В результате активации фотосенсибилизатора в ткани образуются активные формы кислорода, в частности синглетный кислород, который обусловливает цитотоксическое действие ФДТ на клетки-мишени [29]. ФДТ эффективна при лечении актинического кератоза, базально-клеточного рака кожи, болезни Боуэна, грибковых инфекций кожи, в том числе онихомикоза [30].

C. Propst, L. Lubin в 1978 г. в экспериментах *in vitro* продемонстрировали наличие светочувствительности у грибов-дерматофитов к гетероциклическим красителям, *Trichophyton mentagrophytes* и *Microsporum gypseum* погибали при воздействии на них профлавина и синего света (455 нм) [31]. T.G. Smijs, H.J. Schuitmaker в двух исследованиях *in vitro* подтвердили фунгицидный эффект ФДТ на *Trichophyton rubrum* как в мицелиарной форме, так и в виде спор при использовании монометилового эфира дейтеропорфирина IX и 5,10,15-трис(4-метилпиридиум)-20-фенил-[21H,23H]-порфинтрихлорида, активируемых широкополосным красным или белым светом [32]. Дальнейшие клинические исследования *in vivo* подтвердили эффективность ФДТ, а также показали необходимость выбора адекватной дозы фотосенсибилизатора, плотности световой энергии и режима облучения. В частности, установлено, что фунгицидную активность ФДТ можно усилить за счет увеличения плотности энергии, что позволит сократить количество сеансов и продолжительность лечения [33].

В настоящее время в клинической практике широко используются следующие фотосенсибилизаторы: 5-аминолевулиновая кислота (ALA), метиламинолевулинат (MAL) и 5,10,15-трис(4-метилпиридиум)-20-фенил-[21H,23H]-порфинтрихлорид (Sylsens B), производные хлорина Е6, однако единого мнения о частоте проведения процедур и количестве сеансов на курс нет. Разные авторы предлагают проводить от 1 до 10 сеансов ФДТ с частотой 1—6 раз в месяц [18, 30].

В амбулаторной клинике Сан-Паулу (Бразилия) в качестве альтернативы системной антимикотической терапии онихомикоза разработан метод ФДТ с использованием метиленового и толуидинового синего с последующим облучением пораженных ногтей красным светом с длиной волны 630 нм и плотностью энергии 36 Дж/см^2. Положительные результаты получены у 53 из 62 пациентов, при этом побочных явлений в виде боли, жжения не наблюдали [34]. Исследователями из Дании также подтверждена эффективность применения метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ онихомикоза с показателями клинического и микологического излечения от 70 до 80%, в то время как для ALA микологическое излечение составило от 17 до 57%, а для MAL — 32% [35].

В исследованиях *in vitro* при инфекции, вызванной *Candida albicans*, показана эффективность применения в качестве фотосенсибилизатора тетракатионных порфиринов, содержащих периферические комплексы Pt(II) (3PtTPyP) [36].

Большинство зарубежных авторов сообщают о клиническом и микологическом излечении в 90—100% случаях при проведении курса ФДТ в условиях воздействия фотосенсибилизатором на предварительно очищенное от гиперкератотических масс ногтевое ложе [37].

В зарубежной литературе имеются сведения об эффективности комбинированного применения лазерных методик и ФДТ при лечении онихомикоза. В частности, G.B. de Oliveira и соавт. провели оценку применения этого подхода в группе из 7 пациентов с распространенным рецидивирующим онихомикозом, не реагировавших на традиционную терапию. Несмотря на то что в исследование были отобраны только сложные случаи, при комбинированном применении у пациентов фракционного CO_2-лазера

с длиной волны 10600 нм и ФДТ отмечено стойкое клиническое и микологическое излечение [38].

Аналогичные результаты комбинированного применения лазерной и ФТД онихомикозов продемонстрировали А.Д. Тавалинская и соавт. и впервые описали возможность доставки 0,25% водного раствора метиленового синего под ногтевую пластину через массив микроотверстий, созданных излучением Er:YLF-лазера [39].

Заключение

Потенциал использования аппаратных методов, а именно лазерной и ФТД, в качестве альтернативы традиционного системного лечения для пациентов с онихомикозом высок. Лазеры и ФДТ, особенно в комбинации с наружными антимикотическими препаратами, способны значительно повысить частоту клинического и микологического излечения, улучшить внешний вид ногтей, повысить удовлетворенность больного лечением. Однако для определения эффективности аппаратных методов, разработки и верификации наиболее оптимальных протоколов лечения необходимо проведение дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995):743-800. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4
2. Piraccini BM, Sisti A, Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):411-414. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.062
3. Сергеев А.Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. *РМЖ*. 2001;1:461. Sergeyev AYu. Experience in studying onychomycosis, approaches to their therapy and prevention. *RMJ*. 2001;1:461. (In Russ.).
4. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Современные возможности терапии онихомикозов. *РМЖ*. 2016;10:623-627. Vasenova VYu, Butov YuS. Modern opportunities for the therapy of onychomycosis. *RMJ*. 2016;10:623-627. (In Russ.).
5. Albucker SJ, Falotico JM, Choo ZN, Matushansky JT, Lipner SR. Risk Factors and Treatment Trends for Onychomycosis: A Case-Control Study of Onychomycosis Patients in the All of Us Research Program. *J Fungi* (Basel). 2023;9(7):712. https://doi.org/10.3390/jof9070712
6. Gupta AK, Simpson FC, Brintnell WC. Do genetic mutations and genotypes contribute to onychomycosis? *Dermatology*. 2014;228(3):207-210. https://doi.org/10.1159/000358586
7. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(4):208-216. https://doi.org/10.1159/000485632
8. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):835-851. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062
9. Nouripour-Sisakht S, Mirhendi H, Shidfar MR, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, Geramishoar M, Zarei F, Jalalizand N. Aspergillus species as emerging causative agents of onychomycosis. *J Mycol Med*. 2015;25(2):101-107. https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.12.001
10. Yadgar RJ, Bhatia N, Friedman A. Cutaneous fungal infections are commonly misdiagnosed: A survey-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3): 562-563. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.041
11. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med*. 2022;54(1):694-712. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2044511
12. Halvaee S, Daie-Ghazvini R, Hashemi SJ, Khodavaisy S, Rahimi-Foroushani A, Bakhshi H, Rafat Z, Ardi P, Abastabar M, Zareei M, Borjian-Boroujeni Z, KamaliSarvestani H. A Mycological and Molecular Epidemiologic Study on Onychomycosis and Determination In Vitro Susceptibilities of Isolated Fungal Strains to Conventional and New Antifungals. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:693522. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.693522
13. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):525-539. https://doi.org/10.1177/1203475417716362
14. Gupta AK, Renaud HJ, Quinlan EM, Shear NH, Piguet V. The Growing Problem of Antifungal Resistance in Onychomycosis and Other Superficial Mycoses. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):149-157. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00580-6
15. Kawa N, Lee KC, Anderson RR, Garibyan L. ONYCHOMYCOSIS: A Review of New and Emerging Topical and Device-based Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(10):29-34.
16. Gregoriou S, Kyriazopoulou M, Tsiogka A, Rigopoulos D. Novel and Investigational Treatments for Onychomycosis. *J Fungi* (Basel). 2022;8(10): 1079. https://doi.org/10.3390/jof8101079
17. Акмаева А.Р., Олисова О.Ю., Пинсон И.Я. Оценка эффективности лазерной терапии онихомикозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):47-50. Akmaeva AR, Olisova OYu, Pinson IYa. Evaluation of the effectiveness of laser therapy for onychomycosis. *Russian Journal of Dermatology and Venereology*. 2015;18(2):47-50. (In Russ.).
18. Арабаджян М.И., Майоров Р.Ю. Аппаратные методы лечения онихомикозов (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2022;1(27):7-10. Arabadzhyan MI, Mayarov RYu. Hardware methods of onychomycosis treatment (literature review). *Medical Alphabet*. 2022;1(27):7-10. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-7-10
19. Gupta AK, Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-968. https://doi.org/10.12688/f1000research.18646.1
20. Bristow IR. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2014;7:34. https://doi.org/10.1186/1757-1146-7-34
21. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci*. 2017;32(2):469-474. https://doi.org/10.1007/s10103-016-2110-9
22. Иванова И.П., Романенко К.В., Воробьева В.Г. Новые лазерные технологии в лечении грибковых поражений ногтей. *Университетская клиника*. 2017;3-2(24):84-87. Ivanova IP, Romanenko KV, Vorobyova VG. New laser technologies in the treatment of fungal nail infections. *University clinic*. 2017;3-2(24):84-87. (In Russ.).
23. Акмаева А.Р., Олисова О.Ю., Пинсон И.Я. Опыт применения лазерных технологий в лечении онихомикозов. *Успехи медицинской микологии*. 2015;14:77-78. Akmaeva AR, Olisova OYu, Pinson IYa. Experience of laser technologies application in the treatment of onychomycosis. *Advances in Medical Mycology*. 2015;14:77-78. (In Russ.).

24. Vanstone S, Cordery SF, Stone JM, Gordeev SN, Guy RH. Precise laser poration to control drug delivery into and through human nail. *J Control Release*. 2017;268:72-77. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.10.014
25. Bhatta AK, Huang X, Keyal U, Zhao JJ. Laser treatment for onychomycosis: a review. *Mycoses*. 2014;57(12):734-740. https://doi.org/10.1111/myc.12225
26. Zang K, Sullivan R, Shanks S. A Retrospective Study of Non-thermal Laser Therapy for the Treatment of Toenail Onychomycosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(5): 24-30.
27. Arora S, Ranjan E. Urea occlusion prior to single session fractional CO2laser as a treatment in onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86:331-333.
28. Morais OO, Costa IM, Gomes CM, Shinzato DH, Ayres GM, Cardoso RM. The use of the Er:YAG 2940nm laser associated with amorolfine lacquer in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermato*l. 2013; 88(5):847-849. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131932
29. Issa MC, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):501-511. https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000400011
30. Корнишева В.Г. Фотодинамическая терапия при онихомикозе (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2015;17(1):3-7. Kornysheva VG. Photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis (a review). *Problems of medical mycology*. 2015;17(1):3-7. (In Russ.).
31. Propst C, Lubin L. In vitro and in vivo photosensitized inactivation of dermatophyte fungi by heterotricyclic dyes. *Infect Immun*. 1978;20(1):136-141. https://doi.org/10.1128/iai.20.1.136-141.1978
32. Smijs TG, Schuitmaker HJ. Photodynamic inactivation of the dermatophyte Trichophyton rubrum. *Photochem Photobiol*. 2003;77(5):556-560.
33. Souza LW, Souza SV, Botelho AC. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by Trichophytonrubrum: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):184-186. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142197
34. Tardivo JP, Wainwright M, Baptista M. Small scale trial of photodynamic treatment of onychomycosis in São Paulo. *J Photochem Photobiol B*. 2015; 150:66-68. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.03.015
35. Shen JJ, Jemec GBE, Arendrup MC, Saunte DML. Photodynamic therapy treatment of superficial fungal infections: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101774. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101774
36. da Rosa Pinheiro T, Dantas GA, da Silva JLG, Leal DBR, da Silva RB, de Lima Burgo TA, Santos RCV, Iglesias BA. The First Report of In Vitro Antifungal and Antibiofilm Photodynamic Activity of Tetra-Cationic Porphyrins Containing Pt(II) Complexes against Candida albicans for Onychomycosis Treatment. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1511. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051511
37. Sotiriou E, Koussidou-Eremonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by Trichophyton rubrum: Preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):216-217. https://doi.org/10.2340/00015555-0811
38. de Oliveira GB, Antonio JR, Antonio CR, Tomé FA. The association of fractional CO2 laser 10.600nm and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):468-471. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153588
39. Тавалинская А.Д., Сергеев С.Н., Смирнов С.Н., Беликов А.В. *Исследование активной лазерной доставки фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии*. Сборник трудов X Международной конференции «Фундаментальные проблемы оптики — 2018»: Сборник трудов X Международной конференции, Санкт-Петербург, 15—19 октября 2018 г. Санкт-Петербург: Университет ИТМО; 2018:430-431. Tavalinskaya AD, Sergeev SN, Smirnov SN, Belikov AV. *Issledovanie aktivnoy lazernoy dostavki fotosensibilizatora dlya fotodinamicheskoy terapii*. Sbornik trudov X Mezhdunarodnoy konferentsii «Fundamentalnye problemy optiki — 2018»: Sbornik trudov X Mezhdunarodnoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 15—19 oktyabrya 2018 goda. Sankt-Peterburg: Universitet ITMO; 2018:430-431. (In Russ.).

Поступила в редакцию 07.12.2023
Received 07.12.2023
Принята к печати 06.05.2024
Accepted 06.05.2024