

УДК 616.596-002.828

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-58-65

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И.Ю. Ермолаева, В.А. Разин, А.С. Нестеров

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Современная медицина сталкивается с растущей проблемой полиморбидности – сочетания у пациентов различных заболеваний внутренних органов, которые оказывают влияние на развитие и проявления основного заболевания. Особенно часто патологии возрастных пациентов сочетаются с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Лечение ИБС обычно включает в себя несколько препаратов или их комбинаций: антиангинальных, антиагрегантов, гипотензивных, гиполипидемических и средств, улучшающих метаболизм сердечной мышцы. Однако эти препараты метаболизируются в печени и могут оказывать на нее непосредственное влияние. Сочетанное же лечение двух патологий оказывает выраженное негативное воздействие на печень.

Целью работы явилось исследование функциональных изменений печени при лечении пациентов с онихомикозом и ИБС.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 68 чел., обратившихся к дерматологу из-за изменений ногтевых пластин на нижних конечностях. Все пациенты были разделены на 2 группы: со стабильной ИБС (20 чел. среднего возраста и 14 пожилых) и без ИБС (24 чел. среднего возраста и 10 пожилых). Обе группы получали системную противогрибковую терапию – 250 мг тербинафина в сутки. Пациенты со стабильной ИБС получали следующую терапию: антиагрегант (ацетилсалициловая кислота), ингибитор ГМГ-КоА (аторвастатин в дозе 40 мг), бета-адренорецептор (82 % пациентов, бисопролол) и ингибитор АПФ (эналаприл или лизиноприл).

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основе динамики клинических проявлений заболевания и результатов микологического исследования ногтевых пластин на стопах и кистях. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтевых пластин проводились после достижения клинического выздоровления с трехкратными повторениями и интервалом в 3 мес.

Выводы. При лечении антимикотическими препаратами у пациентов наблюдалось повышение уровня печеночных проб. Это связано с тем, что гепатобилиарная система, которая уже подвергается высокой нагрузке при лечении ИБС, также вынуждена обрабатывать антимикотические препараты. Поэтому необходимо учитывать состояние печени при назначении антимикотических препаратов.

Важно разработать алгоритм диагностики и лечения онихомикоза у пациентов с ИБС, чтобы предотвратить полипрагмазию и существенное нарушение работы печени.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, коморбидность, онихомикоз, микоз.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, причем более половины пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – это пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. При этом пациент с ИБС – это, как правило, коморбидный пациент.

В настоящее время коморбидность определяется как одновременное существование

двух или более заболеваний (без учета активности каждого из них), которые патогенетически связаны между собой или совпадают по времени у одного пациента. Известно, что коморбидность связана с неблагоприятными исходами заболеваний, увеличением рисков нежелательных эффектов от лекарственной терапии и значительным ростом экономических затрат на лечение [3–5]. Коморбидность ИБС с другими заболеваниями значительно отяг-

чает клиническое течение заболевания, снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз выживаемости.

Основной причиной увеличения коморбидности является рост продолжительности жизни населения в развитых странах. Более 50 % людей старше 60 лет имеют не менее трех заболеваний, а доля больных старшего возраста с пятью и более коморбидными патологиями постоянно растет. Как правило, в этой возрастной категории одной из патологий является ИБС [6, 7].

Кроме того, онихомикоз является самым распространенным сопутствующим заболеванием у лиц пожилого возраста, обращающихся в многопрофильные клиники. Несмотря на то что эффективность лечения онихомикозов антимикотическими средствами для системного применения повысилась до 80–95 %, распространенность этого заболевания, особенно у лиц пожилого возраста, остается неприемлемо высокой [8]. У лиц старше 61 года она может достигать 40 %, что делает таких пациентов основной категорией в стационарах и поликлиниках [9]. Именно поэтому некоторые ученые называют онихомикозы (грибковые инфекции ногтей пластинок) болезнью цивилизации [10].

Эффективное лечение пациентов с онихомикозом является сложной задачей [11]. Трудности лечения связаны с устойчивостью грибов к препаратам и развитием резистентности.

Согласно клиническим рекомендациям системные антимикотики применяются для лечения пациентов с обширным или множественным поражением ногтей пластинок [12]. Однако многие антимикотические препараты метаболизируются через печень с использованием системы цитохрома P450 и CYP3A4, что может вызвать гепатотоксичность [13–16]. Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, но малоизучена у пациентов, которые принимают антиангинальные, антитромботические и гиполипидемические препараты при наличии хронического коронарного синдрома [16–18].

Цель исследования. Изучить функциональные изменения основных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с хроническим коронарным синдромом на фоне антимикотической терапии.

чеким коронарным синдромом на фоне антимикотической терапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 68 пациентов, обратившихся к дерматологу из-за изменений ногтей пластинок на нижних конечностях. Средний возраст всех пациентов составил 62 года. Большинство пациентов – мужчины (66,1 %), средний возраст которых составлял 59 лет. Средний возраст женщин – 67 лет.

Протокол исследования согласован с правилами ICH GCP, Хельсинкской декларацией Международной медицинской ассоциации и действующими нормативными требованиями. У всех включенных в исследование было взято добровольное информированное согласие на участие.

Для решения поставленных задач было проведено клиническое обследование 68 пациентов до начала лечения системными противогрибковыми препаратами (тербинафин).

Всем пациентам в начале исследования проведено общеклиническое обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой билирубина, холестерина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (гамма-ГТ), а также микологическое исследование ногтей пластинок на стопах и кистях.

Пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из пациентов со стабильной ИБС (стабильная стенокардия 3–4 ФК, постинфарктный кардиосклероз): 20 чел. среднего возраста ($47,78 \pm 2,88$ года) и 14 пожилых ($68,34 \pm 4,42$ года). Во вторую группу входили пациенты без ИБС: 24 чел. среднего возраста ($44,78 \pm 2,31$ года) и 10 пожилых ($66,28 \pm 5,49$ года). Обе группы получали системную противогрибковую терапию – 250 мг тербинафина в сутки. Пациенты со стабильной ИБС получали следующую терапию: антиагрегант (ацетилсалициловая кислота), ингибитор ГМГ-КоА (аторвастатин в дозе 40 мг), бета-адреноблокатор (82 % пациентов, бисопролол) и ингибитор АПФ (эналаприл или лизиноприл).

Повторное обследование проводилось через месяц, два и три после начала лечения.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основе динамики кли-

нических проявлений заболевания и результатов микологического исследования ногтей пластин на стопах и кистях. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтей пластин проводились после достижения клинического выздоровления с трехкратными повторениями и интервалом в 3 мес.

Особое внимание уделялось безопасности терапии. После каждого этапа лечения проводился биохимический мониторинг функции печени: АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ. Согласно клиническим рекомендациям по лекарственным поражениям печени у взрослых от 11.11.2022 повышение уровня аминотрансфераз в 1,5–3 раза считается биохимическим цитолитическим синдромом, уровень гамма-ГТ больше трех норм и уровень ЩФ больше пяти норм – биохимическим холестатическим синдромом.

Для статистической обработки данных использовалась программа XLSTAT. Результаты представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (SD). Проверка достоверности различий проводилась с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента, а также критерия χ^2 . Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Результаты показали, что у пациентов с ониомикозом уровень трансаминаз был повышен во всех группах: при изолированном ониомикозе в 1,5 раза, при совместном течении с ИБС в 3 раза. Таким образом, при ониомикозе в сочетании с хронической стабильной ИБС этот показатель составил $58,7 \pm 9,8$ Ед/л (в группе сравнения – $34,0 \pm 5,3$ Ед/л, $p < 0,01$). У пациентов с ониомикозом в сочетании с ИБС уровень общего билирубина повышался до $32,4 \pm 5,7$ Ед/л ($p < 0,01$), а при изолированном ониомикозе – до $23,4 \pm 3,7$ Ед/л ($p < 0,01$).

После первого месяца терапии было отмечено статистически значимое повышение уровня ЩФ в крови с $79,79 \pm 5,2$ до $103,24 \pm 5,3$ Ед/л ($p < 0,05$). В течение дальнейшего применения тербинафина этот показатель продолжал расти. По окончании 3-го мес. средний уровень ЩФ превышал установленную норму и составлял $115,83 \pm 7,1$ Ед/л. За период наблюдения в первой группе произошло увеличение этого показателя в 1,48 раза. В группе сравнения уровень ЩФ в крови вырос с $76,64 \pm 5,2$ до $87,34 \pm 4,3$ Ед/л ($p < 0,02$).

Полученные данные об изменении биохимических показателей крови у пациентов с ИБС и в контрольной группе представлены на рис. 1, 2.

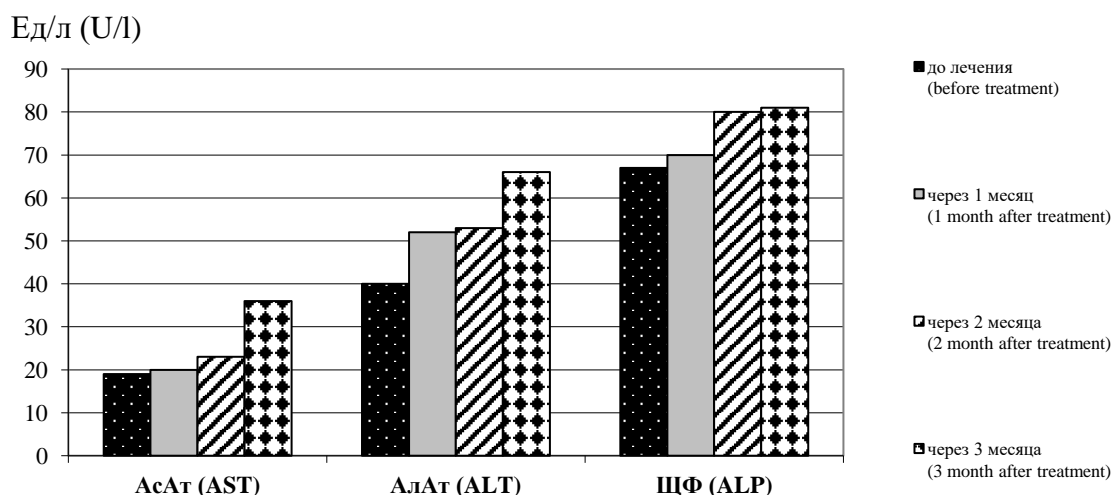


Рис. 1. Средние значения показателей у пациентов с ИБС

Fig. 1. Average ALT, AST, and ALP levels in patients with coronary artery disease

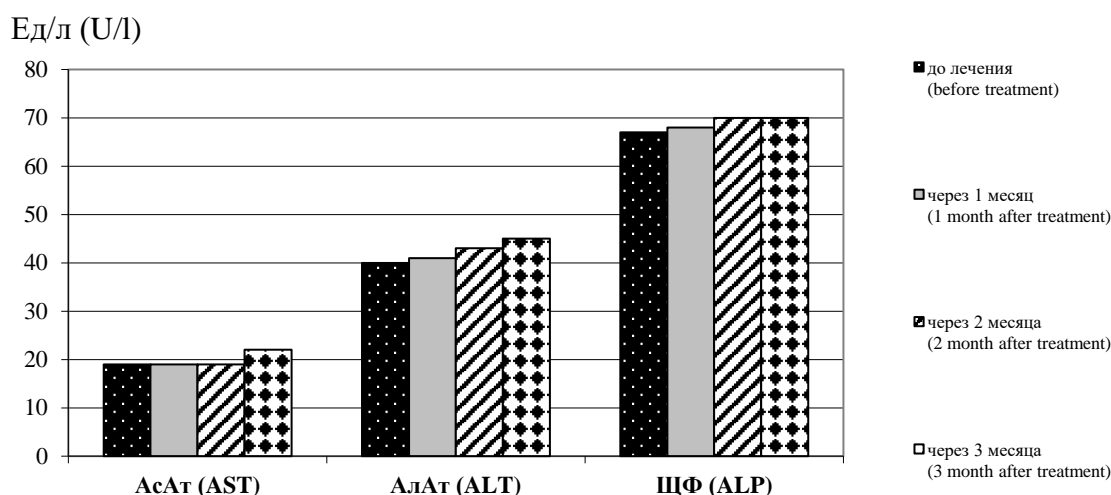


Рис. 2. Средние значения показателей у пациентов без ИБС

Fig. 2. Average ALT, AST, and ALP levels in n patients without coronary artery disease

Было установлено, что на фоне противогрибковой терапии препаратом тербинафин в дозе 250 мг в сутки у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение уровня печеночных показателей, но при терапии первой группы с применением кардиальных препаратов повышение печеночных показателей было более выраженным.

Динамика ряда биохимических показателей изучена за 3 мес. Особый интерес представляла оценка динамики показателей печеночных проб (билирубина, печеночных энзимов). В группе, получавшей тербинафин и кардиальные препараты, у 3 пациентов (4,16 %) в процессе лечения было отмечено повышение уровня билирубина в 1,1–1,5 раза, что соответствует первой степени гепатотоксичности (согласно Международным критериям токсичности антимикотиков). У всех пациентов 1-й группы был диагностирован хронический холецистит, в т.ч. у 1 чел. – в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей. Повышение активности АЛТ выявлено у 9 чел., в т.ч. у 6 – незначительное, у 3 чел. соответствовало первой степени гепатотоксичности (по Международным критериям токсичности – повышение уровня аминотрансфераз в 1,25–2,5 раза). Повышение уровня аспартатаминотрансферазы во время комплексного лечения отмечено у 2 пациентов: в 1 случае не-

значительное, в другом соответствовало первой степени гепатотоксичности.

Заключение. Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, которая подвергается выраженной нагрузке, следует учитывать при назначении антимикотических препаратов. Необходимо разработать алгоритм диагностики и терапии онихомикозов у пациентов с ИБС, так как прием системных препаратов при разных нозологиях приводит к полипрагмазии и существенным нарушениям в работе печени.

Проблема онихомикозов как разновидности поверхностных микозов продолжает оставаться актуальной не только для современной дерматологии, но и для врачей других специальностей. Это касается врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов, аллергологов, ревматологов, гнойных и сосудистых хирургов и др. К сожалению, во многих случаях врачи указанных специальностей не связывают особенности течения заболевания у курируемых ими пациентов с сопутствующим грибковым поражением ногтей.

Несмотря на то что грибковые поражения ногтей ухудшают течение некоторых заболеваний, врачи недерматологического профиля в большинстве случаев не имеют возможности лечить онихомикоз у своих пациентов. Это связано с необходимостью длительного

(около 6–12 мес.) специализированного лечения с приглашением дерматолога, что в условиях стационара невозможно. Таким образом,

врач вынужден мириться с высоким риском осложнений у пациентов с онихомикозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Статистическая обработка данных: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Анализ и интерпретация данных: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Написание и редактирование текста: Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С.

Литература

1. *Аронов Д.М.* Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х; 2009. 248.
2. *Васенова В.Ю.* Современные возможности терапии онихомикозов. Российский медицинский журнал. 2016; 10: 623–627.
3. *Сергеев А.Ю.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.; 2003: 6–15.
4. *Sone H., Mizuno S., Fujii H., Yoshimura Y., Yamasaki Y., Ishibashi S.* Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1463.
5. *Цыкин А.А.* Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение. Российский медицинский журнал. 2007; 19: 1371.
6. *Singal A., Khanna D.* Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2011; 77: 659.
7. *Баткаев Е.А., Мальгинова Л.В., Баткаева Н.В.* Онихомикоз: оптимизация комплексной терапии включением кератолитического препарата «Уродерм». URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/oni-homikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (дата обращения: 24.05.2023). DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.034.
8. *Dunstan D.W.* The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. *The Australian diabetes, obesity and lifestyle.* 2002: 829.
9. *Мамедов М.Н.* Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. URL: <http://roscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (дата обращения: 31.05.2023).
10. *Мкртумян А.М.* Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действий, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора. Российский медицинский журнал. 2006; 27: 1991–1992.
11. *Потешкина Н.Г.* Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа. Российский медицинский журнал. 2010; 9: 608–609.
12. *Царёв В.Н., Гасанов М.Т., Чувилкин В.Н.* Сравнительное изучение противогрибковой активности орунгала и ламизила in vitro. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 1: 48–50.
13. *Шеклаков Н.Д.* Болезни ногтей. М.; 1975. 34.
14. *Spravchikov N., Sizyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T.* Glucose effects on skin keratinocytes implications for diabetes skin complications. *Diabetes.* 2001; 7: 1627–1635.
15. *Яковлев А.Б.* Эпидемиология микозов в различных профессиональных группах и новые методы их лечения и профилактики: дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
16. *Сергеев А.Ю.* Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. Российский медицинский журнал. 2001; 11: 461–462.
17. *Sigurgeirsson B.* Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2010; 6: 679–684.
18. *Shear N.H.* Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. *ACP Journal Club.* 2008; 14: 14.

Поступила в редакцию 05.06.2023; принята 21.02.2024.

Авторский коллектив

Ермолаева Ирина Юрьевна – старший преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

Образец цитирования

Ермолаева И.Ю., Разин В.А., Нестеров А.С. Функциональные изменения гепатобилиарной системы у пациентов с хроническим коронарным синдромом на фоне антимикотической терапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 58–65. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-58-65.

FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME DURING ANTIFUNGAL THERAPY

I.Yu. Ermolaeva, V.A. Razin, A.S. Nesterov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Modern medicine is faced with the global challenge of multimorbidity. It is a combination of various visceral diseases, which affect the development and manifestation of the underlying disease. In elderly patients, pathologies are often combined with cardiovascular diseases, such as coronary artery disease.

Coronary artery disease is usually treated with several drugs or their combinations, such as antianginal, antithrombotic, lipid-lowering, and cardiac metabolic drugs. However, these drugs are metabolized in the liver and may have a direct effect on it. Besides, combined treatment of two pathologies has a pronounced negative effect on the liver.

The purpose of the study was to examine functional changes in the liver while treating patients with onychomycosis and coronary artery disease.

Materials and Methods. The study involved 68 people who consulted a dermatologist due to toenail changes. All patients were divided into 2 groups: patients with stable coronary artery disease (20 middle-aged and 14 elderly ones) and patients without coronary artery disease (24 middle-aged and 10 elderly ones). In both groups underwent systemic antifungal therapy (terbinafine, 250 mg once a day). Patients with stable coronary artery disease underwent the following therapy: antiplatelet agent (acetylsalicylic acid), HMG-CoA inhibitor (atorvastatin, 40 mg), beta-blocker (82 % of patients, bisoprolol) and ACE inhibitor (enalapril or lisinopril).

The effectiveness of therapy was assessed according to the dynamics of clinical manifestations and the results of mycological nail tests. Control microscopic tests of the material from the nails were carried out three times after clinical recovery with a 3-month interval.

Conclusion. When treated with antifungal drugs, patients demonstrated elevated liver enzymes. This is because the hepatobiliary system, which is already under high stress during the coronary artery disease treatment, also processes antifungal drugs. Therefore, it is necessary to take into account liver state when prescribing antifungal drugs.

It is important to develop an algorithm for onychomycosis diagnosis and treatment in patients with coronary artery disease in order to prevent polypharmacy and impaired liver function.

Key words: coronary artery disease, angina pectoris, comorbidity, onychomycosis, mycosis.

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

Author contributions

Research concept and design: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Literature search, participation in the study, data processing:

Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Statistical data processing: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Data analysis and interpretation: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

Text writing and editing: Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S.

References

1. Aronov D.M. *Ateroskleroz i koronarnaya bolezni' serdtsa* [Atherosclerosis and coronary artery disease]. Moscow: Triada-Kh; 2009. 248 (in Russian).
2. Vasenova V.Yu. *Sovremennyye vozmozhnosti terapii onikhomikozov* [Current treatment modalities for onychomycosis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 10: 623–627 (in Russian).
3. Sergeev A.Yu. *Gribkovye infektsii. Rukovodstvo dlya vrachey* [Fungal infections. Clinical practice guidelines]. Moscow; 2003: 6–15 (in Russian).
4. Sone H., Mizuno S., Fujii H., Yoshimura Y., Yamasaki Y., Ishibashi S. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1463.
5. Tsykin A.A. *Onikhomikoz: etiologiya, diagnostika, klinika i lechenie* [Onychomycosis: Etiology, diagnosis, clinical picture and treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 19: 1371 (in Russian).
6. Singal A., Khanna D. *Onychomycosis: Diagnosis and management*. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011; 77: 659.
7. Batkaev E.A., Mal'ginova L.V., Batkaeva N.V. *Onikhomikoz: optimizatsiya kompleksnoy terapii vklucheniem keratoliticheskogo preparata «Uroderm»* [Onychomycosis: Optimization of complex therapy with keratolytic drug “Uroderm”]. Available at: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (accessed May 24, 2023). DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.034 (in Russian).
8. Dunstan D.W. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. *The Australian diabetes, obesity and lifestyle*. 2002: 829.
9. Mamedov M.N. *Narusheniye tolerantsnosti k glyukoze: kto i kak dolzhen lechit'?* [Impaired glucose tolerance: Who should treat it and how?] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Available at: <http://ros-cardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (accessed May 31, 2023) (in Russian).
10. Mkrtumyan A.M. *Metformin – edinstvennyy biguanid s shirokim spektrom deystviy, rekomendovannyi IDF kak preparat pervogo ryada vybora* [Metformin as the only broad-spectrum biguanide recommended by the IDF as a first-line drug]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 27: 1991–1992 (in Russian).
11. Poteshkina N.G. *Korreksiya narusheniy obmena veshchestv pri sakharnom diabete 2 tipa* [Treatment of metabolic disorders in type 2 diabetes mellitus]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 9: 608–609 (in Russian).
12. Tsarev V.N., Gasanov M.T., Chuvilkin V.N. *Sravnitel'noye izuchenie protivogribkovoy aktivnosti orungala i lamizila in vitro* [Comparative study of Orungal and Lamisil antifungal activity in vitro]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2000; 1: 48–50 (in Russian).
13. Sheklakov N.D. *Bolezni nogtey* [Nail diseases]. Moscow; 1975. 34 (in Russian).
14. Spravchikov N., Szyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T. Glucose effects on skin keratinocytes implications for diabetes skin complications. *Diabetes*. 2001; 7: 1627–1635.
15. Yakovlev A.B. *Epidemiologiya mikozy v razlichnykh professional'nykh gruppakh i novyye metody ikh lecheniya i profilaktiki* [Epidemiology of mycoses in various professional groups and new methods for their treatment and prevention]: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1994 (in Russian).
16. Sergeev A.Yu. *Opyt izucheniya onikhomikozov, podkhody k ikh terapii i profilaktike* [Studying onychomycosis: approaches to therapy and prevention]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 11: 461–462 (in Russian).
17. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 6: 679–684.
18. Shear N.H. Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. *ACP Journal Club*. 2008; 14: 14.

Information about the authors

Ermolaeva Irina Yur'evna, Senior Lecturer, Chair of Healthcare Organization and Public Health, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>

Razin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Nesterov Aleksey Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Infectious Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

For citation

Ermolaeva I.Yu., Razin V.A., Nesterov A.S. Funktsional'nye izmeneniya gepatobiliarnoy sistemy u patsientov s khronicheskim koronarnym sindromom na fone antimikoticheskoy terapii [Functional changes in the hepatobiliary system in patients with chronic coronary syndrome during antifungal therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 58–65. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-58-65 (in Russian).