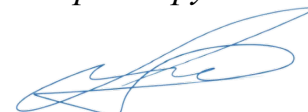


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Максимов Иван Сергеевич

**Клинико-микробиологические особенности онихопатий у больных
псориазом**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кочергин Николай Георгиевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Распространенность и этиопатогенез псориаза	15
1.2. Онихопатии при псориазе	18
1.2.1. Псориаз ногтей	18
1.2.2. Инфекционные онихопатии у больных псориазом	21
1.2.3. Диагностика	24
1.2.4. Методы терапии и ведения больных псориазом с онихопатиями	25
1.2.4.1. Местная терапия	27
1.2.4.2. Системная терапия	30
1.3. Роль микробиома кожи при псориазе	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика пациентов	38
2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	39
2.3. Дизайн исследования	42
2.4. Микроскопическое и культуральное исследование	43
2.5. Идентификация бактерий с помощью MALDI-TOF MS.....	44
2.6. Индекс тяжести поражения ногтей при псориазе (NAPSI)	46
2.7. Индекс тяжести онихомикоза (OSI).....	46
2.8. Дерматологический индекс качества жизни	47
2.9. Методы терапии больных псориазом ногтей кистей основной и контрольной групп	49
2.10. Метод терапии больных вульгарным псориазом с первичным онихомикозом стоп и псориатической ониходистрофией стоп, осложненной онихомикозом	49
2.11. Метод обработки ногтевых пластин с помощью скалера.....	50
2.12. Оценка терапевтической эффективности проводимой терапии	51
2.13. Статистическая обработка данных.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	54

3.2. Результаты микологического исследования	58
3.3. Результаты бактериологического исследования пациентов с псориазом, имеющих изменения ногтевых пластин.	60
3.4. Результаты бактериологического исследования контрольной группы.....	61
3.5. Результаты сравнительной характеристики бактериологического исследования основной и контрольной групп	63
3.6. Оценка результатов бактериологического исследования пораженных ногтевых пластин больных псориазом в зависимости от заболевания ногтей.....	65
3.7. Оценка результатов бактериологического исследования пораженных ногтевых пластин больных псориазом в зависимости от локализации поражений	71
3.8. Факторы, ассоциированные с выявлением <i>Staphylococcus caprae</i>	78
3.9. Оценка клинической картины поражений ногтей у больных вульгарным псориазом на основании микробиологических исследований.....	81
3.10. Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных псориазической ониходистрофией.....	84
3.11. Динамика индекса тяжести псориазической ониходистрофии в процессе терапии	86
3.12. Динамика индекса качества жизни.....	89
3.13. Клиническая эффективность лечения больных вульгарным псориазом с первичным и вторичным онихомикозом	90
3.14. Клинические наблюдения	92
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз – хроническое рецидивирующее мультифакториальное воспалительное заболевание, характеризующееся эпидермальной гиперпролиферацией, результатом которой является появление розово-красных папул и бляшек с шелушением на поверхности. Заболеваемость среди населения в целом составляет 3% [66, 110]. У больных псориазом повышен риск развития коморбидных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, псориатический артрит, болезнь Крона и др., связанных с системным псориатическим иммунным воспалением [16, 106]

Поражению ногтевых пластин уделяют меньше внимания в связи с тем, что кожные проявления псориаза являются более значимыми. Псориатическая ониходистрофия часто ассоциируется с длительным течением псориаза и тяжелым поражением кожи, что вызывает проблемы в социальной адаптации и значительно ухудшает качество жизни пациентов из-за причиняемых физических страданий, ограничения функциональной активности конечностей и косметического дефекта [162]. Почти половина пациентов с поражением ногтевых пластин при псориазе испытывает выраженный дискомфорт, влияющий на их повседневную деятельность [106, 132].

Частота и тяжесть поражения ногтевых структур при псориазе варьирует в зависимости от клинической формы заболевания. При вульгарном псориазе ониходистрофии встречаются до 50% случаев, при псориатическом артрите частота поражений может достигать 80% [99, 127, 151]. На сегодняшний день были проведены исследования, которые показали, что у 80-90% пациентов с псориазом наблюдаются изменения ногтей в течение жизни [124, 142]. Не стоит забывать о том, что в редких случаях псориаз ногтей может быть единственным проявлением заболевания [125].

Поражения ногтевых пластин грибковой инфекцией при псориазе выявляют с частотой от 15 до 50% по данным ряда авторов [21, 118, 141, 166, 179]. Основными возбудителями в большинстве случаев являются дерматомицеты [81, 113, 164]. В единичных исследованиях частота встречаемости дрожжеподобных грибов среди больных псориазом выше по сравнению с группой контроля [46, 152]. Также имеются работы о высокой этиологической значимости плесневых грибов рода *Aspergillus* в развитии онихомикоза у больных псориазом [22]. Отмечается преобладание дистально-латеральной формы онихомикоза при псориазе [21, 22]. Выводы относительно распространенности и этиологии онихомикоза у больных псориазом по данным литературы неоднозначны.

Кроме грибковой инфекции, некоторые бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* являются причиной изменения ногтей [68, 69, 97]. Роль микробной флоры кожи активно изучается как у здоровых людей, так и у больных иммуноопосредованными дерматозами. Бактерии комменсалы участвуют в балансе воспалительных процессов, регулируют реакции Т-клеток, обеспечивают защиту от патогенов [143, 144]. В доступной литературе данные о частоте встречаемости бактерий и их обсемененности ногтевых пластин, роль в этиопатогенезе псориазической ониходистрофии отсутствуют, что определяет актуальность дальнейших исследований.

Псориазические ониходистрофии неоднородны и имеют широкий диапазон клинических проявлений, которые четко взаимосвязаны с локализацией патологического процесса. По данным ряда авторов основной симптом поражения ногтевых пластин при псориазе - подногтевой гиперкератоз, который может встречаться в зависимости от формы псориаза до 80% [4, 141]. По исследованию Tham et al. (1988), подногтевой гиперкератоз имеется только в 25% случаев, а основным симптомом являются точечные углубления [45]. Недавнее исследование в Бразилии показало, что основным симптомом при псориазе ногтей - онихолизис, встречается в 80% случаев [99].

Несмотря на актуальность данной проблемы, на сегодняшний день не существует конкретных схем и стандартов в терапии псориаза ногтей. При лечении псориазической ониходистрофии учитывают тяжесть поражения ногтей, клинические проявления псориаза на коже, поражение суставов, сопутствующую патологию, индивидуальные предпочтения пациента, резистентность к проводимой ранее терапии [35]. Основные виды лечения включают местные препараты: глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус), ретиноиды (тазаротен), аналог витамина D3 (кальцитриол), фитопрепараты (экстракт индиго), 5-фторурацил. Системная терапия включает применение циклоспорина, метотрексата, ретиноидов, а также биологических препаратов [115, 124].

Проведённых исследований с оценкой эффективности лекарственных средств недостаточно, чтобы создать чёткие рекомендации по ведению пациентов с псориазом ногтей.

Таким образом, несмотря на результаты предшествующих исследований, на сегодняшний день не описана бактериальная обсемененность ногтевых пластин при псориазе, не изучены клиничко-микробиологические особенности онихопатий у больных псориазом, не разработаны методы терапии больных псориазом ногтей с учетом клиничко-микробиологической оценки.

Степень ее разработанности

В последние годы наблюдается большой научный интерес к изучению микрофлоры при различных кожных заболеваниях, включая псориаз [89, 143, 144, 161, 180]. В российской и международной научной литературе представлены исследования, касающиеся изучению данной проблемы, но большинство исследовательских работ с участием больных псориазом посвящены микрофлоре желудочно-кишечного тракта и кожного покрова [73, 89, 93, 122, 149, 161, 180]. Труды, описывающие микрофлору ногтевых пластин в данной группе больных единичны [43, 54]. В последние десятилетия описанию грибковой инфекции

ногтей у больных псориазом уделяется большое внимание [113, 118, 141, 152, 164, 166, 175, 179]. Разработка новых методик лечения псориазической ониходистрофии, а также ее осложнений в виде присоединения грибковой инфекции, широко обсуждается в международной литературе [34, 102, 124, 130, 156]. Проспективные исследования посвященные оценке эффективности и безопасности применения наружных противопсориазных средств многочисленны и разнообразны [25, 40, 100, 128, 145, 155]. Однако сравнительные исследования, в которых показывается преимущество аппаратной обработки пораженных ногтевых пластин больных псориазом достаточно сложно найти в доступной литературе. Не разработаны подходы комбинированной противопсориазной и противогрибковой терапии в группе больных осложненных форм псориазической ониходистрофии.

Цель и задачи

Цель исследования: на основании результатов клинико-микробиологической оценки микотических поражений и бактериальной обсемененности измененных ногтевых пластин у больных вульгарным псориазом разработать патогенетические методы терапии псориазической ониходистрофии.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и клинические особенности онихопатий у больных вульгарным псориазом европейской территории России.
2. Описать особенности грибковых поражений ногтей у наблюдаемых больных вульгарным псориазом.
3. Изучить бактериальную обсемененность ногтевых пластин у наблюдаемых больных вульгарным псориазом.
4. Разработать методы патогенетической терапии псориазической ониходистрофии с использованием аппаратных технологий и комбинированных лекарственных средств.

Научная новизна

1. Впервые проведена комплексная оценка клинико-микробиологических особенностей онихопатий у больных вульгарным псориазом.
2. Впервые исследована бактериальная обсемененность пораженных ногтей у больных вульгарным псориазом с помощью матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации масс-спектрометрии (MALDI TOF MS) с выявлением основных видов бактерий и их качественной и количественной характеристик.
3. Впервые выявлены дифференциально-диагностические особенности клинических симптомов микотического поражения и бактериальной обсемененности пораженных ногтевых пластин при вульгарном псориазе.
4. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированного метода лечения псориаза ногтей с использованием аппаратной обработки пораженных ногтевых пластин и последующим применением фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05%+кальципотриола моногидрат 0,005% с монотерапией фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05%+кальципотриола моногидрат 0,005% без аппаратной обработки.
5. Впервые показана эффективность комбинированного лечения псориазической ониходистрофии, осложненной грибковой инфекцией с помощью системного итраконазола, наружных препаратов (сертаконазол, кальципотриол), аппаратной обработки ногтевых пластин.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. В результате проведенных клинико-микробиологических исследований пораженных ногтей у больных вульгарным псориазом немаловажное значение имеет определение грибкового поражения и бактериальной обсемененности

ногтей, что влияет на эффективность применения противопсориазных средств.

2. Бактериологическое исследование пораженных ногтевых пластин с идентификацией *Staphylococcus caprae* методом MALDI-TOF масс-спектрометрии может быть использовано для подтверждения грибкового процесса у больных вульгарным псориазом.
3. Разработан и внедрен в практику комбинированный метод терапии псориаза ногтей с применением аппаратной обработки ногтевых пластин с помощью скалера и фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05%+кальцитриола моногидрат 0,005%, который привел к значительному и умеренному улучшению у 83,3% пациентов.
4. Разработан и внедрен в практику метод комбинированного лечения псориазной ониходистрофии, осложненной грибковой инфекцией с помощью системного итраконазола, наружных препаратов – сертаконазола и кальцитриола, аппаратной обработки ногтевых пластин.
5. Разработанные методы комбинированной терапии псориаза ногтей позволяют существенно повысить терапевтические результаты, улучшая качество жизни данной категории больных.

Методология и методы исследования

Сбор данных и анализ результатов исследования осуществлялись в соответствии с разработанным дизайном исследования, включавшим применение современных бактериологических, микологических и статистических методов, соответствующих поставленным целям и задачам.

Всем участникам исследования проведен сбор и оценка жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни, произведена оценка дерматологического статуса с клинической оценкой состояния ногтевых пластин. Применялись лабораторные исследования, включающие прямую микроскопию пораженных ногтей, культуральные методы исследования ногтей (бактериальный и

микологический посев), идентификация бактерий осуществлялась с помощью MALDI-TOF MS. Для оценки эффективности проводимой терапии в группах использовались индексы NAPSI, ДИКЖ, OSI. Достоверность диссертационного исследования подтверждается использованием аналитических методов обработки полученных результатов, точными расчетами, статистическим анализом и интерпретацией полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными заболеваниями ногтей у больных вульгарным псориазом являются: осложненная и неосложненная форма псориатической ониходистрофии выявлена у 74,5% пациентов, первичный онихомикоз – у 18,6% пациентов, травматический онихолизис – у 3,9% пациентов, онихокриптоз – у 2,9% пациентов.
2. У больных вульгарным псориазом, страдающих онихомикозом выявлена доминирующая распространенность *Staphylococcus caprae*, что говорит о высокой значимости данной бактерии при грибковом заболевании. *Staphylococcus lugdunensis* обнаруживался только у больных вульгарным псориазом, что говорит о возможном участии данного вида стафилококка в воспалительных заболеваниях ногтей.
3. Основным возбудителем онихомикоза у больных вульгарным псориазом являются грибы рода *Candida spp.*
4. Разработанный комбинированный метод терапии больных псориазом ногтей с использованием аппаратной обработки ногтевых пластин и применением фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05%+кальципотриола моногидрат 0,005% является более эффективным в сравнении с монотерапией фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05%+кальципотриола моногидрат 0,005%, о чем свидетельствуют значимые различия в снижении средних показателей NAPSI и ДИКЖ.

5. Разработанный комбинированный метод (итраконазол, сертаконазол, кальципотриол, аппаратная обработка ногтевых пластин) псориаза ногтей, осложненного онихомикозом показывает эффективность на основании регресса средних показателей NAPSI, высокого микологического ответа и может быть рекомендован для лечения данной группы больных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология:

п.4 - «Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП.»

п.5 - «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи, ИППП с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов группы исследования, наличием групп сравнения, современными методами исследования. Автор провел статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента,

непараметрического критерия U-Манна-Уитни, χ^2 -квадрат Пирсона, точного критерия Фишера, критерия Уилкоксона, дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA), непараметрического критерия Фридмана, коэффициента корреляции Спирмена, шкалы Чеддока. линейного регрессионного анализа, модели бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), ROC-анализа с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 («Microsoft», США), SPSS Statistica v26 ("IBM", США) и JMP Pro 17 ("SAS", США).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (г. Москва, 17 сентября 2019 г.), научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (г. Москва, 19 апреля 2022 г.), XXIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 22 сентября 2023 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) 29-го августа 2024 года.

Личный вклад

Автором диссертационной работы проведён тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме псориаза. Автором осуществлен набор пациентов с диагнозом вульгарный псориаз и здоровых людей, проведено клиничко-anamnestическое обследование. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций. Автор лично проводил забор биоматериала для проведения лабораторной

диагностики, процедуры аппаратной обработки пораженных ногтей. Автором была создана база данных, содержащая информацию о пациентах, произведена статистическая обработка данных, интерпретация и изложение полученных результатов. Опубликованные научные статьи и доклады основных результатов исследования на научно-практических конференциях подтверждает личный вклад автора в научно-исследовательскую работу.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные результаты и рекомендации исследования внедрены в научную, практическую и учебную деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, 2 иные публикации по теме диссертационного исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка литературы из 183 источников (22 - на русском и 161 - на иностранных языках). Работа иллюстрирована 34 рисунками, 11 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и этиопатогенез псориаза

Псориаз – хроническое рецидивирующее генетически детерминированное заболевание кожи мультифакториальной природы, для которого характерны комплексные изменения роста и дифференцировки эпидермиса [12, 38]. Клиническая картина заболевания представлена плоскими папулами и бляшками красного или розового цвета с четкими границами, на поверхности которых имеются мелкие серебристо-белые чешуйки, с излюбленной локализацией на разгибательных поверхностях и волосистой части головы [131, 178].

Псориаз встречается повсеместно и регистрируется во многих странах, составляя примерно 0,1%-8% всех кожных заболеваний. Более 60 млн человек по всему миру страдают псориазом, в равной степени как мужчины так и женщины [38, 121]. Глобального ресурса по эпидемиологии псориаза не существует, большая часть данных поступает из Англии, США и ряда европейских стран. Частота встречаемости заболевания колеблется от 0,09% до 11,43%; среди взрослого населения варьирует от 0,91% в США и 8,5% в Норвегии. Распространенность среди детей колеблется от 0% (Тайвань) до 2,9% (Италия) [66]. Высшие показатели распространенности были зафиксированы в странах в более высоких широтах и, напротив, более низкие показатели были зарегистрированы ближе к экватору [88]. Заболеваемость низка среди афроамериканцев, азиатов, индейцев [3]. По официальным данным государственной статистики в России распространенность псориаза в 2021 году составляет 243,7 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость - 59,3 на 100 тысяч населения [6].

Уровень заболеваемости псориазом у различных народов мира, вероятно, связан с генетическими и иммунными особенностями рас, их реакцией на климатические условия и другие триггерные факторы, способствующие проявлению данной патологии [84, 137].

Псориаз может дебютировать в любом возрасте. Точное определение возраста начала заболевания проблематично, так как исследования оценивают обычно первый визит к врачу и постановку диагноза. Однако, в ряде крупных стран отмечается бимодальное распределение возраста начала заболевания. Средний возраст первого пика заболеваемости наблюдается в 15-20 лет, второй пик – в 55-60 лет [66, 79, 88].

Несмотря на высокую распространенность и множество проведенных исследований, этиология и патогенез псориаза окончательно не изучены. В настоящее время псориаз рассматривается с позиции мультифакториального заболевания. Генетическая предрасположенность, нарушение регуляции врожденного и приобретенного иммунного ответа, факторы окружающей среды рассматриваются как возможные триггеры и приводят к изменению функции кератиноцитов [37, 38, 115]. Факторы окружающей среды, которые были идентифицированы как пусковые или обостряющие течение псориаза у лиц с генетической предрасположенностью являются инфекции, лекарственные препараты, стресс, курение, травма, алкоголь [115, 121, 126].

Роль генетических факторов была предметом многих исследований, особенно в последние десятилетия [3, 70, 115]. Исследования ведущих ученых продемонстрировали, что заболеваемость псориазом выше среди родственников первой и второй степени родства пациентов с псориазом, чем среди населения в целом [115]. Выявлено девять хромосомных локусов (PSORS1 - PSORS9), которые связаны с псориазом. Основным локусом является PSORS1, названный «локусом предрасположенности к псориазу», который располагается в главном комплексе гистосовместимости. Множество аллелей HLA (HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46 и др.) ассоциированы с псориазом, многие из которых находятся в неравномерном сцеплении с HLA-Cw6. Однако, пациенты с псориазом ногтей и/или псориазическим артритом чаще HLA-Cw6 отрицательны, что указывает на существование другого генотипа, отличающегося от вульгарного псориаза. За последние годы в нескольких исследованиях выявлены мутации генов, влияющие

на барьерную функцию кожи, а также как на врожденную, так и адаптивную иммунную системы [3, 115, 160, 177].

Исторически псориаз считался заболеванием, при котором первично происходило нарушение функции кератиноцитов, их патологическая пролиферация и дифференцировка. Однако с момента открытия того факта, что у больных псориазом, которым была проведена терапия с применением циклоспорина, наблюдалась положительная динамика течения дерматоза, стало первым указанием на то, что псориаз – заболевание, связанное с дисрегуляцией иммунной системы [96].

На протяжении многих лет различным клеткам и воспалительным медиаторам приписывалась ведущая роль в иммунопатогенезе псориаза, включая кератиноциты, дендритные клетки, Т-лимфоциты, белки комплемента, различные цитокины и хемокины [38, 80, 115, 119, 121, 182]. В настоящее время основная теория этиопатогенеза псориазической болезни предполагает, что начальный триггерный фактор при генетической предрасположенности индуцирует образование иммунными клетками различных цитокинов, которые, вызывая каскад реакций, приводят к активации дендритных клеток. Активированные дендритные клетки начинают секретировать медиаторы воспаления (например, интерлейкины IL-12, IL-23) и представляют антигены Т-клеткам, что, в свою очередь, способствует дифференцировке Т-хелперов типа 1 и типа 17 (Th1, Th17). Активированные Т-клетки, впоследствии секретируют медиаторы воспаления (IL-17A, IL-17F и IL-22), которые воздействуя на кератиноциты, способствуют их гиперпролиферации [115] и провоцируют секрецию различных хемокинов [37, 121]. Гиперпролиферация кератиноцитов клинически проявляется характерным для псориаза шелушением, а высвобожденные хемокины привлекают все большее количество воспалительных клеток к пораженному участку кожи, способствуя формированию псориазических бляшек. Подобная модель патогенеза псориаза делает возможным использование в терапии моноклональных антител, которые предотвращают развитие патофизиологического каскада иммунных реакций, способствуя ремиссии заболевания [30, 75, 107, 140].

Таким образом, псориаз является мультифакториальным заболеванием, однозначный механизм которого все еще неясен. Генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, аномальная функция кератиноцитов и дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунного ответа рассматриваются как основные этиопатогенетические звенья заболевания.

1.2. Онихопатии при псориазе

Кроме кожных проявлений болезни, псориаз может поражать и ногтевые пластины, что оказывает особое влияние на качество жизни пациента. В течение всей жизни изменения ногтей при псориазе встречается у 80-90% пациентов [99, 103, 105]. Патологические процессы в ногтевом аппарате у больных псориазом могут быть связаны как с основным заболеванием, так иметь и инфекционную природу [80, 129]. Не стоит забывать о том, что одновременно у одного пациента может протекать псориаз ногтей, осложненный грибковой инфекцией, что представляет определенную трудность в диагностике и ведении данных пациентов [112].

1.2.1. Псориаз ногтей

В то время как кожные проявления псориаза являются более значимыми и первостепенной жалобой пациента, поражению ногтевых пластин уделяют меньше внимания. Частота и тяжесть поражения ногтевых структур при псориазе варьирует в зависимости от клинической формы заболевания. При длительном и распространенном псориазическом процессе отмечаются минимальные поражения ногтей, тогда как при минимальном поражении кожи отмечались тяжелейшие изменения ногтевых пластин [20]. Однако, другими авторами было показано, что поражения ногтевых пластинок положительно коррелирует с выраженностью патологического процесса в коже, и это обусловлено тяжестью течения системного воспаления [19, 51].

Среди больных вульгарным псориазом распространенность псориатической ониходистрофии (син. псориаз ногтей, псориатическая онихия) варьирует от 15% до 70% [59, 156]. Псориаз ногтей часто ассоциирован с тяжелым поражением кожи, однако может протекать и с изолированным изменением ногтевых пластин (5-10% больных) [8, 102]. Ряд исследователей считают псориатическую ониходистрофию возможным проявлением псориатического артрита, так как частота встречаемости поражений ногтей при данной форме заболевания достигает 80-90% [98, 158, 168].

Псориатическая ониходистрофия приводит к возникновению проблем в социальной адаптации больных и значительно снижает качество их жизни в связи с психологическими и физическими страданиями, ограничениями функциональной активности конечностей и косметическим дефектом [36, 162]. Отсутствие международных руководств по лечению псориатической ониходистрофии делает эту тему особенно актуальной.

Псориатические онихии неоднородны и имеют широкий диапазон клинических проявлений, которые четко взаимосвязаны с локализацией патологического процесса. Клинические симптомы псориаза ногтей не являются специфичными, и их можно обнаружить при других заболеваниях ногтевого аппарата. При псориазе с поражением матрицы ногтя основными симптомами являются точечные углубления (симптом «наперстка»), лейконихия, линии Бо, онихомадезис, красные пятна в области луны, онихорексис, продольные линии, крошение ногтевой пластины [17]. О вовлечении ногтевого ложа в патологический процесс свидетельствуют следующие симптомы: онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии, симптом «масляного пятна». Данные симптомы могут наблюдаться и при других дерматозах (атопический дерматит, экзема, очаговая алопеция, красный плоский лишай). [109, 115, 133, 156, 181].

По данным Корнишевой В.Г. и соавт. (2008), частота встречаемости подногтевого гиперкератоза достигает 80% [4]. Тогда, как по исследованию Tham et al. (1988), подногтевой гиперкератоз имеется только в 25% случаев, а основным

симптомом являются точечные углубления [45]. Недавнее исследование в Бразилии показало, что основным симптом - онихолизис, встречается в 80% случаев [99].

Существует множество различных показателей, разработанных для оценки степени тяжести течения и эффективности проводимой терапии псориаза ногтей [49, 94, 146]. В мировой практике единственным признанным методом диагностики является индекс NAPSI (Индекс тяжести поражения ногтей при псориазе). При расчете данного индекса каждый ноготь условно делится на 4 квадранта [18]. Каждый квадрант оценивают на наличие симптомов: отдельно поражение ногтевого матрикса (точечные вдавления — симптом «наперстка», лейконихии, красные пятна в лунке, крошение) и ногтевого ложа (симптом «масляного пятна», онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии). При отсутствии перечисленных признаков псориазической ониходистрофии выставляется 0 баллов. Наличие любого симптома вовлечения ногтевого ложа и матрикса в квадранте оценивается в 1 балл для каждого симптома. Для отдельного ногтя общая сумма может достигать 8 баллов: от 0 до 4 баллов — при поражении ногтевого ложа и от 0 до 4 баллов — при изменении ногтевого матрикса. Максимальные значения индекса NAPSI составляют 80 баллов для кистей и 160 баллов для кистей и стоп [18, 135].

Учитывая высокую распространенность микотического поражения ногтей стоп, маскирующих изменения ногтевых пластинок при псориазе, оценку степени тяжести псориазической онихии обычно проводят только на кистях [18]. Особую важность стандартизированный индекс NAPSI приобретает в клинических исследованиях при оценке эффективности проводимой терапии, при этом часто используют критерии NAPSI-50, NAPSI-75, и NAPSI-90, чтобы указать процент пациентов, достигших улучшения по индексу NAPSI на 50%, 75%, или 90% соответственно [108, 157].

1.2.2. Инфекционные онихопатии у больных псориазом

Клинические проявления псориаза ногтей гетерогенны и могут наблюдаться при других заболеваниях, в частности при онихомикозе. Сопутствующий онихомикоз имеет высокую распространенность среди больных псориазом ногтей, особенно при поражении стоп. Однако частота встречаемости онихомикоза у больных псориазом по данным литературы варьирует в широких пределах. Поражения ногтевых пластин грибковой инфекцией при псориазе выявляют с частотой от 5% до 56% [21, 118, 141, 166, 175]. В основном онихомикоз вызывается дерматофитами, грибами рода *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. На долю *Trichophyton rubrum* приходится приблизительно 80-90% случаев онихомикоза в ряде стран [2, 14, 29, 52, 53, 90, 111]. Было проведено несколько исследований касательно этиологии онихомикоза у больных псориазом. Основными возбудителями в большинстве случаев являются дерматомицеты [81, 113, 164]. Так же имеются работы о высокой этиологической значимости плесневых грибов рода *Aspergillus* в развитии онихомикоза у больных псориазом [22]. Значительно чаще недерматофитная плесень выявлялась у больных псориазом по сравнению с группой контроля, что согласуется с предыдущим исследованием, проведенным Leibovici et al. (2008) [81].

Околоногтевые складки, онихокорнеальная полоска, кутикула и целостность ногтевой пластины участвуют в гомеостазе ногтя и защищают подногтевые структуры от вредных воздействий окружающей среды. При псориазе ногтей целостность ногтевого аппарата нарушена, например, при онихолизисе создаются новые ниши, которые могут создавать благоприятные условия для развития патогенной микрофлоры [112, 139]. С другой стороны, быстрый рост ногтей может препятствовать развитию онихомикоза из-за быстрого обновления клеток [42, 164]. В исследовании Carrillo-Meléndrez et al. была продемонстрирована генетическая предрасположенность к онихомикозу у пациентов с псориазом ногтей. HLA-DR 08 и HLA-DR 01, вероятно, увеличивают

риск развития онихомикоза, но для подтверждения этого наблюдения необходимы более масштабные исследования [138].

В последние годы возросла роль грибов рода *Candida* в структуре онихомикозов, что, вероятно, связано с широким применением гормональных препаратов, антибиотиков и цитостатиков, а также сопутствующей патологией [57, 63, 165]. При псориазической ониходистрофии *Candida albicans* уделяется особое внимание как фактору, участвующему в обострении и провокации торпидности ее течения [23, 46, 114]. Согласно данным немногочисленных исследований микромицеты (не только *Candida albicans*, но и дерматофиты, например *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*) стимулируют выработку суперантигенов, определяя неспецифическую активацию Т-клеток и секрецию цитокинов, которые способствуют развитию псориазического процесса, особенно в ногтевом аппарате [42, 154]. *Candida albicans* могут действовать как пусковой механизм обострения псориаза кожи и ногтей через путь LL-37 (кателицидин), активируя при псориазической ониходистрофии антимикробный пептид LL-37, продуцируемый клетками ногтевого ложа. В этом случае происходит стимуляция IL-23 дендритными клетками и макрофагами, которые последовательно активируют Th17, выступая в роли пускового механизма обострения псориазической ониходистрофии [110].

Таким образом, на основании данных исследований можно рассматривать грибы рода *Candida* как триггерный фактор возникновения и обострения псориазической ониходистрофии.

Ghosal et al. (2004) обнаружили, что псориаз ногтей чаще встречается у больных псориазом с феноменом Кебнера, чем у пациентов без него [153]. Кроме того, было показано, что индекс NAPSI у пациентов с псориазом ногтей и онихомикозом, независимо от возбудителя, выше по сравнению с пациентами без онихомикоза [110, 112, 164]. С одной стороны, степень тяжести течения псориазической ониходистрофии может увеличивать риск инфицирования, и инфекция может ухудшать течение псориаза ногтей. Также в публикации Zisova et al. (2012), пациенты, страдающие псориазом ногтей и онихомикозом,

вызванным *Candida spp.*, имели более высокий балл NAPSI [113]. Эти факты подтверждают гипотезу об обострении псориаза ногтей в результате феномена Кебнера, вызванного грибковой инфекцией. С другой стороны, более высокий индекс NAPSI показывает тяжелое поражение ногтевого аппарата, и как следствие, более легкое проникновение патогенных микроорганизмов [64, 112].

Широкое применение у больных псориазом препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием (системные глюкокортикостероидные гормоны, цитостатики), усугубляющих тяжесть течения онихомикоза, является поводом лечения онихомикоза до начала интенсивного лечения псориатической онихии. В проведенных исследованиях было показано, что метотрексат значительно замедляет рост ногтей, а также оказывает иммуносупрессивное действие, создавая благоприятные условия для развития онихомикоза [112, 114].

За последние десятилетия увеличился рост применения биологических препаратов для лечения больных псориазом. В рандомизированном проспективном открытом исследовании сравнивали риск развития онихомикоза у больных с псориатической ониходистрофией, получавших препараты анти-TNF- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб). Онихомикоз наблюдался у 20,3% пациентов, получавших лечение препаратами анти-TNF- α , по сравнению с 13,9% в контрольной группе. Риск развития онихомикоза при применении инфликсимаба был статистически значимо выше. Авторы пришли к выводу, что существует ассоциация между развитием онихомикоза и пациентами с псориазом ногтей, применявших терапию анти-TNF, особенно инфликсимабом [27].

Таким образом, грибковая инфекция может выступать как в роли триггерного фактора псориаза, инициируя образование микробных пептидов, в частности кателицидина, и провоцируя дальнейшее прогрессирование процесса, так и в роли вторичной инфекции, утяжеляющей течение заболевания. Исследования, посвященные инфекционной патологии при псориатической ониходистрофии, помогают врачам добиться лучших результатов в терапии данных больных.

1.2.3. Диагностика

Диагностика псориатической ониходистрофии обычно основывается на клинических проявлениях. Все симптомы псориаза ногтей не являются специфическими, их можно выявить и при других заболеваниях ногтей. В первую очередь псориатическую ониходистрофию необходимо дифференцировать с онихомикозом, онихиями при красном плоском лишае и экземе [48, 82, 176].

У больных псориазом нередко встречаются грибковые поражения ногтей, которые могут возникать первично или осложнять псориатическую ониходистрофию [113, 114, 118, 164]. Такие клинические признаки, как онихолизис, изменения цвета ногтевых пластин, подногтевой гиперкератоз, которые наблюдаются при псориатической ониходистрофии, также могут присутствовать и при онихомикозе. Когда эти симптомы проявляются в сочетании с точечными углублениями, «масляными» пятнами и продольными геморрагиями, диагноз псориаза становится более вероятным. При псориазе ногтей наблюдается онихолизис с симптомом масляного пятна, представленный красновато-оранжевым воспалительным пятном (эритемой), окружающей онихолитическую область; в то время как при онихомикозе онихолитический край имеет зубчатую структуру и продольные линии (симптом «пилы»). Несмотря на различия клинической картины методы лабораторной диагностики ногтевых пластин (микроскопия и посев) и дерматоскопии (онихоскопия) будут играть ключевую роль при дифференциальной диагностике [34, 74, 110].

Дерматоскопическим признаком псориаза ногтей является наличие сосудистых изменений в гипонихии: капилляры извилистые, вытянутые, отмечается их неравномерное распределение (соответствует гистологическим явлениям ангиоматоза в псориатических бляшках). Данные изменения отсутствуют при онихомикозе [51].

При гистологической диагностике псориаза ногтей выделяют основные и второстепенные критерии: основной критерий – экзоцитоз нейтрофилов в эпидермисе ногтевого ложа с образованием микроабсцессов Мунро,

второстепенные критерии – в эпидермисе: гиперкератоз, паракератоз, очаговый гипогранулез, “булавовидный” акантоз (акантотические выросты в виде булавы одинаковой длины - “псориазная гиперплазия”), незначительный спонгиоз; в дерме: папилломатоз и инфильтрат с преобладанием нейтрофилов [33, 74, 124].

Также проводится дифференциальная диагностика с красным плоским лишаем, который проявляется в виде онихолизиса, множества продольных трещин, онихорексиса, в редких случаях отмечается формирование птериgiuma (крыловидная гипертрофия эпонихия – наслоение эпонихия на ноготь в виде «крыла») и онихоатрофии; точечные углубления отсутствуют [19, 74, 103, 168].

Точечные углубления (симптом «наперстка») могут выявляться и при других дерматозах, таких как экзема, атопический дерматит, саркоидоз, алопеция и др. Однако изолированное поражение ногтей при данных заболеваниях наблюдается редко в клинической практике [95].

1.2.4. Методы терапии и ведения больных псориазом с онихопатиями

За последние десятилетия разработаны высокоэффективные методы терапии псориаза. Однако варианты лечения псориаза ногтей более ограничены по объему публикаций и доказанной эффективности. В настоящее время не существует четких рекомендаций и стандартов по ведению больных псориазной ониходистрофией как в России, так и за рубежом, что связано с отсутствием окончательных статистических данных.

Назначение адекватной терапии требует оценки многих факторов, таких как тяжесть состояния пораженных ногтей, клинические проявления на коже, поражение суставов, сопутствующие заболевания, индивидуальные предпочтения пациента, ответ на ранее проводимую терапию, возможные осложнения при проведении длительного лечения [107, 110]. Лечение псориаза ногтей включает общие рекомендации, системную терапию, местное лечение, а также физиотерапию [103, 107, 115, 173, 182].

Общие рекомендации заключаются в следующем: объяснение больному необходимости правильного ухода за ногтями при псориазе, обсуждение длительности лечения при данной форме псориаза, а также обсуждение вопросов профилактики и лечения выявленной сопутствующей инфекционной патологии ногтей [34, 134, 136, 168]. Понятие «правильного ухода за ногтями» при псориазе включает соблюдение правильных методов стрижки ногтей, механическое или аппаратное удаление явлений подногтевого гиперкератоза, онихолизиса для повышения биодоступности местной терапии (ногтевая пластина и подногтевой гиперкератоз ухудшают проникновение лекарственного средства). Пациентам необходимо избегать травматизации ногтей, в частности откусывание ногтевых пластин, самостоятельное вычищение чешуек и грязи из-под ногтей, а также использование косметических средств в виде декоративных лаков следует избегать, в связи с возможным развитием феномена Кебнера [102, 110]. Для проведения процедур по чистке ногтевого аппарата и медицинского маникюра лучше всего обращаться к специалистам во избежание травматизации гипонихия и ногтевой пластины.

С целью сохранения приверженности пациента к терапии важно объяснить, что рост ногтей очень медленный процесс и, следовательно, требует длительного лечения. Первые месяцы от начала терапии положительная динамика может быть незначительной, поэтому желательно делать фотографии ногтей во время каждого визита для объективной оценки динамики заболевания. Для клинической оценки результатов начатой терапии может потребоваться несколько месяцев, а многие виды лечения демонстрируют максимальный результат только после одного года терапии [34, 82, 102, 129, 156, 182].

Сопутствующий онихомикоз имеет высокую распространенность среди больных псориазом, особенно при поражении стоп [113, 118, 164]. Кроме того, само лечение обладает иммуносупрессивным действием, что провоцирует присоединение или активизацию грибковой и бактериальной флоры, и требует выполнения лабораторной диагностики (до и в процессе терапии). Наличие грибковой инфекции ногтей при псориазе является поводом

лечения онихомикоза до начала интенсивного лечения псориатической онихии [46, 110, 112, 166].

Ведение пациентов, страдающих псориазом ногтей, осложненным онихомикозом, включает назначение системного противогрибкового препарата в течение 3 и более месяцев для эрадикации возбудителя [102, 112, 115]. Во время проведения антимикотической терапии целесообразно применение местных лекарственных средств, содержащих кератолитики, ретиноиды и аналоги витамина D [107, 110]. Необходимо воздержаться от использования топических ГКС, которые могут уменьшить эффективность противогрибковой терапии. После проведенной противогрибковой терапии и отрицательных микологических обследований следует оценить тяжесть течения псориаза ногтей и возможно усиление терапии с помощью ГКС и цитостатиков [112, 115, 129]. Периодическое наблюдение за этими пациентами, повторные микологические обследования обязательны в связи с возможным рецидивом онихомикоза [27, 47, 103, 107, 112, 113, 164].

При псориазе ногтей с поражением одного или двух ногтей без признаков поражения суставов или тяжелой кожной формы возможно назначение только местного лечения, в то время как системное лечение показано больным с сопутствующей патологией и тяжелой формой псориаза ногтей. Системная терапия проводится также при псориатическом артрите [30, 34, 104, 151].

1.2.4.1. Местная терапия

Местная терапия является первой линией выбора при псориатической ониходистрофии с поражением ≤ 3 ногтей. При этом используют следующие препараты: топические глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) (сильные и очень сильные), кальципотриол, ингибиторы кальциневрина, ретиноиды [121, 124, 156].

В связи с анатомическим строением и физико-химическими свойствами ногтевых пластин, топические лекарственные средства достаточно сложно

проникают как через ногтевую пластину в ногтевое ложе, так и через проксимальную складку в матрицу ногтя [34, 86, 124]. В связи с этим следует различать симптомы псориаза матрицы ногтя от псориаза ногтевого ложа. При выявлении признаков псориазической онихии матрицы местное лекарственное средство следует наносить на проксимальную складку ногтя, то есть чуть выше матрицы ногтя. Если присутствуют клинические проявления псориаза ногтевого ложа, онихолитическую часть ногтевой пластины необходимо максимально обрезать до лечения для повышения биодоступности препарата, а также постригать ногти в процессе лечения не реже одного раза в неделю [74, 102, 104].

Местные кортикостероиды (ГКС) часто используют при псориазе ногтей; они применяются один или два раза в день. Местные ГКС доступны в виде мазей, кремов, лосьонов, эмульсий, гелей [100, 130, 168]. В большинстве клинических исследований клобетазол и бетаметазон дипропионат показали сравнимые результаты эффективности [15, 100, 115, 168]. В случае длительного лечения высокосильные местные ГКС имеют ряд побочных эффектов (атрофия, телеангиэктазии, пигментации) при нанесении на ногтевой аппарат, о чем следует предупреждать пациента [25, 74].

Tosti et al. (1998) провели рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивали эффективность и безопасность кальципотриола с бетаметазон дипропионат/салициловая кислота при лечении псориаза ногтей с преимущественным поражением ногтевого ложа в течение 9 месяцев. После проведенной терапии при измерении толщины ногтя было обнаружено, что подногтевой гиперкератоз уменьшился на 49,2% в группе кальципотриола по сравнению с 51,7% в группе бетаметазона дипропионат+салициловая кислота. Подобное улучшение также наблюдалось при подногтевом гиперкератозе пальцев стоп. В результате авторы пришли к выводу, что кальципотриол также эффективен в уменьшении проявления симптома подногтевого гиперкератоза пальцев кистей и стоп, как и бетаметазон дипропионат [40].

В исследовании Rigopoulos D. et al. (2009) использовалась двухкомпонентная мазь кальципотриол+бетаметазон дипропионата один раз в

день. В конце 12 недель лечения NAPSI показал улучшение на 72%. Следует учесть, что средний балл NAPSI на исходном уровне был 5,8, то есть перед началом терапии у пациентов наблюдался псориаз ногтей легкого течения [100].

В слепом рандомизированном контролируемом исследовании Boontaveeyuwat E. et al. (2018) проводилась оценка эффективности и безопасности внутриочагового введения триамцинолона раствора (10 мг/мл) по сравнению с мазью клобетазол пропионата 0,05% в течение 24 недель. Со второго месяца наблюдалось значительное снижение показателя tNAPSI в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$) [25].

Такролимус в виде мази зарегистрирован в России для проведения терапии при atopическом дерматите. Иммуносупрессивный эффект препарата и относительно небольшое количество побочных эффектов объясняет его использование при других воспалительных дерматозах. В рандомизированном контролируемом исследовании C. De Simone et al. (2012) применяли такролимус мазь 0,1% при псориазе ногтей 1 раз сутки в течение 12 недель. После проведенной терапии статистически значимое улучшение наблюдалось в основной группе по сравнению с группой контроля: уменьшение NAPSI на 77% [155].

Апремиласт является селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4, которая, в свою очередь, ингибирует продукцию TNF- α . Препарат используется в основном при системной терапии псориаза и псориатического артрита. Kushwaha et al. (2017) разработали лак для ногтей на основе апремиласта и изучили его эффективность *in vitro* и *in vivo*. Они обнаружили, что кумулятивное количество апремиласта в ногтевой пластине было примерно в два раза больше по сравнению с контрольной группой [86].

Тазаротен – ретиноид 3-го поколения, незарегистрированный на территории Российской Федерации, применяется в Европе и США для лечения псориаза и вульгарных акне. В исследовании Scher RK et al. (2001) оценивали эффективность и переносимость геля тазаротена 0,1% у пациентов с псориатической ониходистрофией по сравнению с плацебо. Лечение тазаротеном приводило к

значительно большему уменьшению онихолиза под окклюзии на 4-й и 12-й неделях и значительно большему уменьшению онихолизиса без окклюзии на 24-й неделе. Тазаротен также приводил к значительно большему уменьшению точечных углублений на 24-й неделе [145].

В исследовании Fischer-Levancini C. et al. (2012) проводилась оценка безопасности и эффективности тазаротена 0,1% в виде гидрофильной мази при лечении псориаза ногтей. Авторы провели открытое обсервационное исследование 6 пациентов. Пациенты наносили гидрофильную мазь с тазаротеном 0,1% под окклюзию 1 раз в сутки на ночь в течение 6 месяцев. Статистически значимое улучшение наблюдалось у всех пациентов: среднее значение NAPSI уменьшилось с 14,3 до 2,3 баллов. Побочные эффекты не наблюдались [128].

1.2.4.2. Системная терапия

Системная терапия применяется у пациентов с псориазом ногтей тяжелого течения, поражением ≥ 3 ногтевых пластин, высоким показателем влияния на качество жизни и болезненностью в местах поражения [107, 130].

Метотрексат является одним из наиболее часто используемых системных препаратов для лечения как вульгарного псориаза, псориатического артрита, так и псориаза ногтей. Его можно применять перорально, подкожно и внутримышечно. Широкий спектр возможных побочных эффектов (гепатотоксичность, язвенный стоматит, лимфопения, лейкопения и тошнота) ограничивают его использование. Исследования, посвященные терапии псориатической ониходистрофии метотрексатом, продемонстрировали его эффективность, но значительно меньшую, чем у большинства биологических препаратов [101, 102, 168].

В исследовании Reich et al. (2011) сравнивали эффективность и безопасность метотрексата и бриакинумаба (ингибитор IL-12/23p40) для лечения псориатической онихии. Показатель NAPSI улучшился на 38% в группе метотрексата и на 56% в группе бриакинумаба. Пациенты получали медленно

растущую дозу метотрексата в течение 24 недель, что, возможно, повлияло на результат [24].

В исследовании Gumusel et al. (2011), сравнивающим метотрексат и циклоспорин в лечении ногтевого псориаза, было показано улучшение индекса NAPSI в среднем на 43% у пациентов, получавших метотрексат, и на 37% у пациентов, принимавших циклоспорин в течение 24 недель соответственно. Группа больных, применявшая метотрексат, продемонстрировала значительное улучшение только при псориазе с поражением матрицы ногтя, в то время как группа циклоспорина - при псориазе ногтевого ложа [61].

Циклоспорин является иммунодепрессивным препаратом, который используется при лечении иммуноопосредованных дерматозов, таких как атопический дерматит, вульгарный псориаз и очаговая алопеция. Местное применение циклоспорина было продемонстрировано в нескольких исследованиях, но в основном он используется как системный препарат [172, 174].

Эффективность циклоспорина по сравнению с другими препаратами демонстрировалась в ряде исследований. Так, Mahrle et al. (1995) проводили оценку эффективности циклоспорина по сравнению с этретинатом. На 22 неделе отмечалось снижение индекса NAPSI на 46% и 34% соответственно [91].

В 12-месячном сравнительном исследовании циклоспорина с биологическим препаратом адалимумабом у больных псориатическим артритом, имеющих клинические проявления псориаза ногтей, была отмечена положительная динамика в виде достижения NAPSI-50 у 44% пациентов, получавших циклоспорин, у 56% пациентов, получавших адалимумаб, и у 100% пациентов, получавших сочетание этих двух препаратов [26, 115].

Использование циклоспорина может привести к ряду побочных явлений: почечная недостаточность, артериальная гипертензия, усталость, головная боль, пародонтоз, расстройства желудочно-кишечного тракта [74, 115].

Ацитретин - синтетический ретиноид второго поколения, оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие, не обладает

иммуносупрессивным эффектом. Он может быть использован в течение многих лет у пациентов, нечувствительных к его побочным эффектам, таких как хейлит, сухость во рту, шелушение кожи [60, 101, 103]. Ацитретин является препаратом умеренной эффективности с лечебным эффектом в отношении псориаза ногтевого ложа. В исследовании Tosti A. et al. (2009) было показано, что улучшение индекса NAPSI на 40% - 50% можно ожидать в течение 6-12 месяцев [60]. Sanchez-Regana et al. (2011) провели ретроспективное исследование 84 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Пациенты в группе ацитретина показали уменьшение среднего значения NAPSI на 18,5% после 12 недель терапии, 40,5% - 24 недель и 51,7% - 48 недель [101].

Апремиласт, низкомолекулярный ингибитор фосфодиэстеразы-4, изменяет экспрессию различных иммунных медиаторов и предназначен для лечения вульгарного псориаза, а также псориатического артрита. Два исследования (ESTEEM 1 и 2) продемонстрировали его эффективность при псориатической ониходистрофии. На 16-й неделе улучшение NAPSI было не очень существенным, но после 32-й недели применения апремиласта NAPSI улучшился на 43,6% и 60,0% в ESTEEM 1 и ESTEEM 2 соответственно. Отмечалось значительное улучшение показателей поражения матрицы ногтя и ногтевого ложа. Процент пациентов, достигших NAPSI-50 на 32 недели, в ESTEEM 1 и ESTEEM 2 были 45,2% и 55,4%, соответственно. Поскольку апремиласт хорошо переносится пациентами и нет необходимости контроля биохимических показателей, он может быть предпочтителен для пациентов, которым показано системное лечение, однако высокая стоимость может ограничить его применение [32, 55].

Тофацитиниб является ингибитором янус-киназы. Его эффективность и переносимость у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом продемонстрирована в 4-й фазе 3-х исследований [169, 170, 171].

В исследовании Merola, Joseph F et al. (2017) было показано, что на 16 неделе применение тофацитиниба 5 мг и тофацитиниба 10 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо позволяет достичь NAPSI-50 (32,8%, 44,2% против 12,0%),

NAPSI-75 (16,9%, 28,1% против 6,8%) и NAPSI-100 (10,3%, 18,2% против 5,1%) соответственно. Улучшения сохранялись до 52-й недели [56].

В недавно опубликованном систематическом обзоре и мета-анализе авторы поставили цель: оценить эффективность современных системных методов лечения псориаза ногтей. В результате проведенного анализа было показано, что биологическая и низкомолекулярная терапия наиболее эффективны при лечении псориаза ногтей. В частности, тофацитиниб и иксекизумаб показали наиболее значимую эффективность при лечении псориатической ониходистрофии [150].

Внедрение биологических препаратов в практику дерматологов привело к значительному шагу вперед в лечении тяжелых форм псориаза, псориатического артрита, а также псориаза ногтей. Ингибиторы TNF- α , IL-12/23, IL-17 показали выраженную эффективность и безопасность при лечении псориаза ногтей [159].

Этанерцепт – лекарственный препарат, имеющий гибридный белок рецептора TNF и Fc-участка человеческого иммуноглобулина G1. Данный препарат применяется для лечения псориаза, псориатического артрита, а также в ревматологии при лечении пациентов с ревматоидным и ювенильным идиопатическим полиартритами [115]. Barrera et al. (2008) продемонстрировали среднее снижение NAPSI на 51% у 562 пациентов после 54 недель терапии этанерцептом [58].

Устекинумаб является единственным препаратом, ингибирующим цитокины IL-12/23. В настоящее время он разрешен для лечения тяжелых форм псориаза и псориатического артрита. Patsatsi et al. (2013) показали значительное улучшение индекса NAPSI у пациентов с псориазом ногтей, что составило 42,5% на 16-й неделе, 86,3% на 28-й неделе и 100,0% на 40-й неделе [116].

Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину IL-17A из подкласса иммуноглобулинов G4. В исследовании Craig Leonardi et al. (2012) наблюдалось значительное снижение показателей NAPSI при использовании иксекизумаба уже через 2 недели [30]. А во второй фазе клинического исследования иксекизумаба Langley R. et al. (2015) отметили достижения NAPSI-100 у 43% пациентов на 44-й неделе [78].

В систематическом обзоре и мета-анализе оценивалась эффективность современных системных методов лечения псориаза ногтей. В обзор вошло 35 рандомизированных контролируемых исследований, а в мета-анализ 14 исследований. Было показано, что биологическая и низкомолекулярная терапия эффективны при лечении псориаза ногтей. В частности, тофацитиниб и иксекизумаб показали наиболее значимый положительный эффект. Ингибиторы ИЛ-17, по-видимому, превосходили по эффективности анти-ФНО- α при лечении псориаза ногтей [183].

Таким образом, методы лечения ногтей при псориазе совершенствуются, появляются новые препараты, как местные, так и системные.

1.3. Роль микробиома кожи при псориазе

Кожа человека представляет собой экологическую нишу для огромного множества различных микроорганизмов, таких как бактерии, грибы, вирусы и членистоногие, которые заселяют определенные биотопы. Эта совокупность микроорганизмов называется микробиомом кожи [143, 148]. Генетические особенности человека и влияние окружающей среды являются главными факторами, отвечающие за уникальную изменчивость микробиома [92]. Множество взаимодействий между микроорганизмами кожи, человеком и окружающей средой вносят потенциальный вклад в изменения состояния здоровья [65].

Известно, что микроорганизмы заселяют кожный покров с первых дней жизни. После рождения формируется микрофлора определенных биотопов организма, характеризующаяся относительным постоянством и индивидуальными различиями [148].

Состав микробиома кожи человека зависит от его генетических особенностей, возраста, пола, физиологического состояния, физико-химических и иммунологических характеристик области обследования (влажность, температура, рН кожи, антимикробные соединения, липиды, скорость

слущивания эпителия и т. д.) [41, 92]. Среда обитания и условия жизни (питание, профессия, лекарственные препараты, меры гигиены и т. д.) также влияют на структуру и количество колонизирующих кожу микроорганизмов. По данным литературы известно, что 19 таксономических групп микроорганизмов входят в состав бактериального сообщества кожи. Основными из них являются *Actinobacteria* (51.8%), *Firmicutes* (24.4%), *Proteobacteria* (16.5%) и *Bacteroidetes* (6.3%) [92, 148]. Наиболее выявляемыми бактериями являются *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* и *Staphylococcus spp.* Видовой состав и количественное разнообразие каждой группы зависит от характерной особенности соответствующей ниши. Например, в себорейных зонах преобладают *Cutibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, а в интертригинозных зонах, где отмечается повышенная влажность, преобладает *Corynebacterium spp.* Напротив, в сухих зонах, на коже ладоней и подошв, в состав микробиоты кожи входят β -*Proteobacteria* и *Flavobacteriales*. Результаты классических культуральных исследований во многом совпадают с результатами современных технологий секвенирования [93].

Резидентная микрофлора участвует в балансе воспалительных процессов, регулирует реакции Т-клеток, обеспечивает защиту от патогенов. Среди представителей кожной микробиоты, эпидермальный стафилококк встречается гораздо чаще, чем другие коагулазоотрицательные стафилококки [163]. В исследованиях было показано, что *Staphylococcus epidermidis* может подавлять образование биопленок *S. aureus* за счет продукции сериновой протеазы глутамилэндопептидазы (Esp). Он также побуждает кератиноциты продуцировать антимикробные пептиды посредством передачи сигналов иммунных клеток [28, 167].

Однако, некоторые штаммы *Staphylococcus epidermidis* являются причиной внутрибольничных инфекций (сепсис, эндокардиты, гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей). Обычно подобные осложнения происходят у недоношенных детей, у взрослых лиц, страдающих наркозависимостью, у пациентов, получающих высокие дозы антибактериальных препаратов или

цитостатиков, а также у лиц, имеющих врожденные или приобретенные иммунодефициты [39]. Госпитальные штаммы *S. epidermidis*, изолируемые из очагов нозокомиальных инфекций, образуют многослойные биопленки как в тканях, так и на поверхности различного медицинского инструментария, продуцируя различные молекулы, такие как полисахаридный адгезин PIA, PSM-пептиды, белок-аутолизина AtlE, фибриноген-связывающий белок, белки Aas1, Aas2, SrrF, AAp, которые отсутствуют у сапрофитных стафилококков, колонизирующих здоровую кожу [62, 147].

Лантибиотики, продуцируемые *Staphylococcus hominis*, взаимодействуют с человеческим антимикробным пептидом LL - 37, уменьшая колонизацию *S. aureus* [31]. Напротив, *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* продуцирует небольшую молекулу копропорфирин III, которая способствует агрегации *S. aureus* и образованию биопленок [120].

Недавние исследования микробиома кишечника показывают связь дисбактериоза и псориаза. В исследовании Chen YH et al. (2017), было показано, что введение штамма *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 (пробиотик) мышинной модели псориаза, индуцированного имиквимодом, приводит к значительному уменьшению эритемы, шелушения и инфильтрации эпидермиса по сравнению с контрольными мышами [87]. В другом исследовании тот же пробиотик подавлял экспрессию TNF- α , IL-6 и провоспалительных цитокинов IL-23/IL-17. Хотя механизм снижения активности Т-клеток был неясен, авторы предположили, что этот эффект был опосредован подавлением CD103+ дендритных клеток, кишечных антигенпрезентирующих клеток, которые модулируют регуляторные Т-клетки в желудочно-кишечном тракте [83].

В недавних исследованиях по микробиоте кожи было показано существенное различие в составе микрофлоры больных псориазом по сравнению с группой контроля (здоровых лиц). Исследования показывают относительное увеличение количества *Streptococcus* и *Staphylococcus*, снижение количества *Malassezia* и *Cutibacterium* у больных псориазом [149, 163]. Псориаз имеет доказанные иммуногенетические механизмы и может приводить к изменениям

иммунной толерантности к микроорганизмам, однако, неизвестно, может ли данное заболевание быть опосредовано изменениями в структуре микробного сообщества кожи [72, 123, 180].

Результаты исследований микробного пейзажа больных псориазом были получены в образцах с кожного покрова туловища, конечностей. В литературе достаточно трудно найти данные о микрофлоре пораженных ногтевых пластин у больных псориазом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы №2, кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАО ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2017 по 2021 гг.

На первом этапе проводилась клиническая и лабораторная диагностика пораженных ногтевых пластин у больных псориазом. Всего было обследовано 102 пациента (53 мужчины и 49 женщин) с диагнозом вульгарный псориаз, имеющих поражение одного или нескольких ногтей. Группа контроля состояла из 67 добровольцев (34 мужчин и 33 женщин), имеющие клинически неизмененные ногти, которым был исключен онихомикоз с помощью микроскопии и посева.

На первом этапе пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование. Клиническое обследование включало в себя осмотр пациента с оценкой дерматологического статуса ногтевых пластин, сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Всем пациентам и группе контроля проводилось лабораторное обследование ногтевых пластин, которое включало прямую микроскопию пораженных ногтей, культуральные методы исследования ногтей (бактериальный и микологический посев). Идентификация бактерий проводилась с помощью MALDI-TOF MS (матричноактивированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия).

Второй этап включал проведение сравнительного исследования по эффективности и безопасности наружной терапии при псориазе ногтей. Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на две равные группы. Основной группе больных с псориазом ногтей проводился комбинированный метод лечения, с применением аппаратной обработки пораженных ногтевых пластин и нанесением фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005%. Сравнимая группа получала

монотерапию бетаметазона дипропионат 0,05% + кальцитриола моногидрат 0,005% без аппаратной обработки ногтевых пластин.

На третьем этапе проводилась терапии больных ониомикозом. В первую группу вошли пациенты с первичным ониомикозом, которые получали комбинированное лечение: итраконазол внутрь, наружная терапия: сертаконазол крем. Также пациентам проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин 1 раз в 4 недели. Во вторую группы вошли пациенты с псориатической ониходистрофией, осложненной грибковой инфекцией, которые получали комбинированную терапию: итраконазол внутрь, наружно: сертаконазол крем, кальцитриол мазь. Во второй группе всем пациентам проводилась аппаратная обработка пораженных ногтей 1 раз в 4 недели.

2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения для первого этапа исследования:

- Пациенту установлен диагноз «вульгарный псориаз с поражением ногтевых пластин».
- Пациент мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет
- Пациент может понять суть исследования и подписать информированное согласие.
- Отсутствие системной иммуносупрессии.

Критерии невключения для первого этапа исследования:

- Несоответствие критериям включения.
- Нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам
- Применение наружных противогрибковых, антибактериальных и антисептических, противопсориатических средств на ногти в течение 1 месяца.
- Применение системных противогрибковых, антибактериальных, противопсориатических препаратов в течение 3 месяцев.

Критерии включения для второго этапа исследования:

- Пациенту установлен диагноз вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия.
- Пациент имеет отрицательные микробиологические исследования ногтевых пластин (микроскопия, посевы).
- Пациент мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет.
- Пациент может понять суть исследования и подписать информированное согласие.

Критерии невключения для второго этапа исследования:

- Несоответствие критериям включения.
- Нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.
- Наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов в стадии обострения, психические расстройства, беременность, кормление грудью, заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; выраженная почечная и печеночная недостаточность.
- Вирусные (герпес, опоясывающий лишай), грибковые, бактериальные и паразитарные инфекции ногтевых пластин.
- Псориатическая эритродермия, каплевидный, эксфолиативный, пустулезный псориаз.
- Прием системных противопсориатических средств (ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, системные глюкокортикостероиды, биологические препараты) в течение последних 3 месяцев.
- Применение местных противопсориатических средств на пораженную область в течение 1 месяца.

Критерии исключения для второго этапа исследования:

- Желание пациента прекратить участие в исследовании
- Применение системного лекарственного средства, которое может влиять на псориатическую ониходистрофию (ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, системные глюкокортикостероиды, биологические препараты)
- Несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения

- Возникновение или планирование беременности во время исследования

Критерии включения для третьего этапа исследования:

- Пациенту установлен диагноз «вульгарный псориаз, псориагическая ониходистрофия, осложненная грибковой инфекцией» или «вульгарный псориаз, онихомикоз»
- Пациент имеет положительные микробиологические исследования ногтевых пластин на грибы (микроскопия и/или посеы).
- Пациент мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет.
- Пациент может понять суть исследования и подписать информированное согласие.

Критерии невключения для третьего этапа исследования:

- Несоответствие критериям включения.
- Нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.
- Наличие хронической сердечной недостаточности, непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; психические расстройства, беременность, кормление грудью, заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция, выраженная почечная и печеночная недостаточность.
- Псориагическая эритродермия, каплевидный, эксфолиативный, пустулезный псориаз.
- Прием системных противопсориагических средств (ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, системные глюкокортикостероиды, биологические препараты) и противогрибковых препаратов в течение последних 3 месяцев.
- Применение местных противопсориагических средств, противогрибковых препаратов на пораженную область в течение 1 месяца.

Критерии исключения для третьего этапа исследования:

- Желание пациента прекратить участие в исследовании.

- Применение системного лекарственного средства, которое может влиять на псориазическую ониходистрофию (ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, системные глюкокортикостероиды, биологические препараты).
- Несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения
- Возникновение или планирование беременности во время исследования.

2.3. Дизайн исследования

1. Отбор пациентов для первого этапа исследования
2. Сбор и оценка жалоб; сбор анамнеза заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, аллергического и семейного анамнеза; дерматологический статус с клинической оценкой состояния ногтевых пластин.
3. Лабораторное обследование – прямая микроскопия пораженных ногтей, культуральные методы исследования ногтей, идентификация бактерий с помощью MALDI-TOF MS.
4. Отбор пациентов для второго этапа исследования, получение информированного согласия.
5. Клиническое обследование: сбор и оценка жалоб, сбор анамнеза, общего и дерматологического статуса с оценкой тяжести поражения ногтевых пластин с помощью индекса NAPSI, определение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)
6. Разделение больных, принимающих участие в исследовании, на две группы, основную и контрольную, которые получали разное лечение:
 - а) Основная группа: комбинированный метод лечения, включающий аппаратную обработку ногтевых пластин и наружное применение фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата 0,05%+кальципотриола моногидрата 0,005% гель 1 раз в сутки в течение 24 недель.
 - б) Контрольная группа: монотерапия фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата 0,05%+кальципотриола моногидрата 0,005% гель без аппаратной обработки пораженных ногтей 1 раз в сутки в течение 24 недель.

7. Динамическое наблюдение за больными через каждые 8 недель от начала лечения (0 неделя, 8 неделя, 16 неделя, 24 неделя) с клинической оценкой индекса NAPSI. До и после лечения проводилась оценка индекса ДИКЖ.
8. Отбор пациентов для третьего этапа исследования, получение информированного согласия.
9. Разделение больных на две группы:
 - а) Группа 1 – пациенты с первичным онихомикозом стоп, применяющие комбинированный метод лечения: итраконазол 200 мг в сутки – 12 недель, наружно: сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недель.
 - б) Группа 2 – пациенты с псориазом ногтей, осложненным грибковой инфекцией. В данной группе проводился комбинированный метод лечения – итраконазол 200 мг в сутки – 12 недель, наружно: кальципотриол мазь 2 раза в сутки, сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недели.
10. До и после лечения проводилась оценка индекса OSI (группа 1) и индекса NAPSI (группа 2).

2.4. Микроскопическое и культуральное исследование

Для исследования микробиологической картины онихопатий при псориазе проводили микроскопическое и культуральное исследование. Перед взятием биоматериала поверхность ногтевой пластины обрабатывалась 70% спиртом. Измененная часть ногтевой пластины забиралась кусочками. Собранный материал помещался в стерильную пробирку и направлялся в лабораторию для проведения микроскопического и культурального исследования.

В микологической лаборатории проводилась прямая микроскопия с 20% КОН и посев ногтей на питательную среду Сабуро с добавлением хлорамфеникола и циклогексимида. Инкубация грибов проводилась в термостате при температуре 27°C. Результат считался отрицательным, если рост культур не

наблюдался в течение 30 дней. Виды грибов определялись по росту и виду колоний и по морфологическим признакам при микроскопическом исследовании. Положительным результатом микологического исследования считалось выявление мицелия или псевдомицелий при микроскопическом исследовании или рост дерматофитов при культуральном исследовании. Если при культуральном исследовании выявлялись недерматофитная плесень или дрожжеподобные грибы, при отрицательной микроскопии, то результат считался отрицательным.

В бактериологической лаборатории проводился посев ногтей на мясо-пептонный агар, желточно-солевой агар, азидную среду, шоколадный агар, кровяной агар, среду Эндо. Чашки с посевами помещали в термостат при температуре 37°C на 18-24 часа. Идентификацию бактерий проводили с помощью бактериологического анализатора MALDI-TOF.

2.5. Идентификация бактерий с помощью MALDI-TOF MS

Для идентификации бактерий брали свежую суточную культуру, и использовали масс-спектрометр MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization Time of Flight), фирмы Bruker. Это новейший масс-спектрометр, который в настоящее время является одним из лучших приборов для идентификации микроорганизмов. Использование этого прибора позволило существенно расширить спектр выделяемых микроорганизмов, исключить из повседневной работы ряд трудоемких манипуляций.

Масс-спектрометрия – это метод исследования веществ, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации компонентов пробы.

Перед началом работы аппарат откалибровывают с помощью раствора бактериального тестового стандарта, содержащего штамм кишечной палочки. Стандартная культура поставляется в лиофилизированном виде. Сухой калибратор растворяют в стоковом растворе, который готовят по схеме: на 475мкм суперчистой воды берут 25мкл 100% трифторуксусной кислоты и 500 мл

ацетонитрила. Стоковый раствор, используемый как органический растворитель, добавляют в пробирку со стандартом в количестве 50 мкл. Растворение контрольной культуры проводят с помощью пипетирования не менее 40 раз [7].

Для исследования берут свежую суточную культуру. Материал забирают петлей из изолированной колонии и равномерно распределяют по ячейкам специальной металлической мишени.

После полного высыхания исследуемых проб на них наслаивается специальная матрица. Затем мишень аккуратно загружается в приемник и далее – в камеру, заполненную вакуумом. Глубокий вакуум обеспечивает беспрепятственное движение ионов внутри масс-спектрометра.

Ионы с помощью электрического поля сортируются в анализаторе по отношению массы к заряду и регистрируется детектором. Управление прибором осуществляется с помощью компьютера. Курсором на мишени выбирается ячейка с калибрантом. Сначала снимается контрольный спектр, а затем тестируются рабочие ячейки.

Пробу центрифугируют 2 минуты при 13000 об/мин, после чего удаляют надосадочную жидкость. Затем к осадку добавляют 50мкл муравьиной кислоты и столько же ацетонитрила. Пробу вновь центрифугируют и при помощи супернатанта наносят на мишень в количестве 1мкл.

В завершение пробу высушивают на воздухе и наносят сверху матричный раствор. После высыхания пробу можно исследовать в приборе.

Масс-спектр вещества является его характеристикой. Степень характеристики такова, что она позволяет различать любые химические соединения в составе клеточной стенки бактерии.

Кривая, отображающая спектр масс, выводится на монитор управляющего компьютера, в который заложена библиотека масс-спектрограмм, позволяющая идентифицировать полученный спектр [7].

2.6. Индекс тяжести поражения ногтей при псориазе (NAPSI)

Оценка тяжести течения псориаза ногтей и эффективности применения лекарственных средств проводилась с помощью расчета индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Индекс NAPSI рассчитывался путем условного деления пораженной ногтевой пластины на 4 квадранта. Каждый квадрант оценивался на наличие симптомов: отдельно поражение ногтевого матрикса (точечные вдавления, лейконихия, красные пятна в лунке, крошение) и ногтевого ложа (симптом «масляного пятна», онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии). При отсутствии перечисленных признаков псориазической ониходистрофии выставлялось 0 баллов. Наличие любого симптома вовлечения ногтевого ложа и матрикса в квадранте оценивалось в 1 балл. Для каждого ногтя общая сумма могла достигать 8 баллов: 0-4 балла — при поражении ногтевого ложа и 0-4 балла — при изменении ногтевого матрикса.

2.7. Индекс тяжести онихомикоза (OSI)

Оценка тяжести течения онихомикоза и эффективности применения лекарственных средств проводилась с помощью расчета индекса OSI (Onychomycosis Severity Index). Индекс OSI рассчитывался путем балльной оценки следующих признаков: площадь поражения ногтевой пластины, близость поражения к матрице ногтя, наличие подногтевого гиперкератоза >2 мм и дерматофитомы [18]. Площадь поражения тела ногтя оценивалась в процентах вовлеченности следующим образом: 1 балл за $<10\%$, 2 балла за 11-25%, 3 балла за 26-50%, 4 балла за 41-75% и 5 баллов за вовлеченность более 75% [18]. Близость поражения (глубина) к матрице ногтя оценивалась разделением пораженного ногтя в поперечном направлении на 5 равных сегментов и наиболее проксимальному сегменту ногтя, на котором имелись видимые изменения, присваивался соответствующий балл (1 балл – самый дистальный сегмент, 5 баллов – наиболее проксимальный сегмент). Затем баллы, полученные в

результате оценки площади поражения и глубины поражения, умножались. К получившейся сумме необходимо добавить 10 баллов если имеется наличие подногтевого гиперкератоза >2 мм и/или дерматофитомы. Итоговый балл определяет тяжесть заболевания: 0 баллов - клиническое выздоровление или отсутствие поражения, <5 баллов - легкая степень заболевания, 6-15 баллов – умеренная степень заболевания, >15 баллов тяжелая степень заболевания.

2.8. Дерматологический индекс качества жизни

Для изучения влияния псориаза ногтей на качество жизни больного был использован дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Оценка качества жизни больных проводилась при помощи специальной анкеты, разработанной F.Y. Finlay (Уэльский университет, Великобритания). В 2001 году анкета была русифицирована и валидизирована проф. Н.Г.Кочергиным. Применяется дерматологами для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни пациента, характеризующие в целом его качество жизни (чем выше индекс - тем ниже качество жизни больного). В нашем исследовании анкетирование проводилась по модификации, адаптированной для пациентов с поражением ногтей. ДИКЖ может быть использован как один из критериев оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с псориазом ногтей.

Анкетирование проводилось у всех пациентов до и после лечения.

Данная анкета состоит из 10 вопросов, которые показывают связь с различными аспектами жизни больного: профессиональные, бытовые, сексуальные, социальные, личностные.

Вопросы пациентам для определения ДИКЖ:

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение, болезненность или неприятные ощущения в ногтях на прошлой неделе?
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Ваших ногтей [13]?

3. Как сильно Ваши проблемы с ногтями мешали Вам надевать одежду или обувь, заниматься домашними делами?
4. Насколько сильно состояние Ваших ногтей влияло на необходимость надеть перчатки, нанести лак, спрятать измененные ногти?
5. Как сильно влияло состояние Ваших ногтей на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?
6. На прошлой неделе состояние Ваших ногтей мешало Вам заниматься спортом?
7. Пропускали ли Вы учёбу, отсутствовали на работе из-за состояния Ваших ногтей? Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Ваших ногтей, когда вы находились на работе или учёбе?
8. Влияло ли состояние Ваших ногтей на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?
9. Насколько сильно Ваши проблемы с ногтями влияли на Вашу сексуальную жизнь?
10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания ногтей причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

На каждый вопрос предлагается 4 варианта ответа, каждый из которых оценивается соответственно от 0 до 3 баллов. Максимальная сумма баллов может равняться 30, при этом качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов. Интерпретация значений ДИКЖ:

0-1 балл – нет влияния на жизнь пациента.

2-5 балла – заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента.

6-10 баллов – заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента [13].

11-20 баллов – заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента.

21-30 баллов – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента [10].

Модифицированный дерматологический индекс качества жизни может быть использован как критерий оценки тяжести состояния больного и как критерий эффективности проводимого лечения в группах сравнения. Снижение индекса в процессе терапии будет означать улучшение качества жизни больного [10].

2.9. Методы терапии больных псориазом ногтей кистей основной и контрольной групп

В основную группу (группа 1) вошло 18 пациентов, которые получали комбинированный метод лечения с применением аппаратной обработки пораженных ногтевых пластин и нанесением бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% 1 раз в сутки.

В контрольную группу (группа 2) вошло 18 пациентов. Всем больным сравнимой группы проводилась монотерапия бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% 1 раз в сутки без аппаратной обработки ногтевых пластин.

Лекарственное средство следовало наносить тонким слоем на поверхность пораженных ногтевых пластин кистей, ногтевое ложе, гипонихий, проксимальный валик 1 раз в сутки вечером в течение 24 недель. Ногти держали короткими, максимально отстригая отслоившуюся часть ногтевой пластины, не реже 1го раза в неделю, без травматизации. Также было запрещено мыть руки до утра.

В 1-й группе всем пациентам проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера на 0-й, 8-й и 16-й неделе лечения.

2.10. Метод терапии больных вульгарным псориазом с первичным онихомикозом стоп и псориатической ониходистрофией стоп, осложненной онихомикозом

В 1-ю группу вошло 18 пациентов, страдающих вульгарным псориазом и первичным онихомикозом стоп. В данной группе проводился комбинированный

метод лечения с применением итраконазола 200 мг в сутки в течение 12 недель под контролем биохимического анализа крови 1 раз в 4 недели, наружно: сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недели.

Во 2-ю группу вошло 10 пациентов, страдающих вульгарным псориазом и псориатической ониходистрофией стоп, осложненной онихомикозом. Пациенты получали комбинированный метод лечения – итраконазол 200 мг в сутки – 12 недель под контролем биохимического анализа крови 1 раз в 4 недели, наружно: кальципотриол мазь 2 раза в сутки, сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недели.

2.11. Метод обработки ногтевых пластин с помощью скалера

Аппаратная обработка ногтей – это метод, который позволяет удалить измененные структуры ногтевого аппарата. Данная процедура предназначена для безопасной и эффективной обработки кожи и ногтей вращающимися инструментами (борами и фрезами). Процедура аппаратной обработки безболезненна, атравматична и позволяет уже на первых этапах придать пораженному ногтю косметически приемлемый вид. С помощью данного аппарата можно эффективно удалить пораженные ногтевые пластины в виде онихолизиса и уменьшить проявления подногтевого гиперкератоза, что способствует лучшей биодоступности лекарственных средств к патологическому процессу в ногтевом ложе.

Пациентам с псориазом ногтей кистей основной и контрольной групп проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью аппарата Podolog Nova 2 Hellmut Ruck на 0-й, 8-й и 16-й неделе лечения.

Пациентам с первичным онихомикозом стоп и псориатической ониходистрофией стоп, осложненной онихомикозом проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью аппарата Podolog Nova 2 Hellmut Ruck каждые 4 недели в течение 24 недель.

Обработка пораженных ногтей проводилась с помощью алмазных фрез с грубой и средней абразивностью и металлических фрез из нержавеющей стали с тонкой и средней насечкой. Для алмазных и металлических фрез использовалась частота вращения от 5000 до 15000 оборотов в минуту в зависимости от тяжести ониходистрофии.

2.12. Оценка терапевтической эффективности проводимой терапии

Эффективность проводимого лечения оценивалась с помощью ИТЭ в процентах (индекс терапевтической эффективности) на основании снижения индекса NAPSI/OSI (до и после лечения). Интерпретация полученных данных проводилась следующим образом: клиническая ремиссия - 91-100%, значительное улучшение - 75-90%, умеренное улучшение - 50-74%, незначительное улучшение - 25-49%, отсутствие эффекта <25%

2.13. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 («Microsoft», США), SPSS Statistica v26 ("IBM", США) и JMP Pro 17 ("SAS", США).

Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лилiefорса. Количественные показатели, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде средней и стандартного отклонения « $M \pm SD$ », а имевшие распределение, отличное от нормального, в виде медианы и межквартильного размаха « $Me [Q25\%; Q75\%]$ ». Качественные признаки представлены в виде долей и частот выявления признака (%).

Достоверность различия между независимыми группами для количественных переменных при нормальном распределении оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, а при распределении, отличным от нормального,

при помощи непараметрического критерия U-Манна-Уитни. Для качественных показателей применялся критерий χ^2 -квадрат Пирсона или точный критерий Фишера для малых выборок [1].

Для оценки статистической значимости изменений показателей в динамике в связанных группах для двух последовательных измерений нормально распределенных данных применялся парный t-критерий Стьюдента, а в случае распределения, отличного от нормального непараметрический критерий Уилкоксона. Сравнение показателей трех и более связанных выборок при нормально распределенных данных, выполнялось с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA), в случае иного распределение – с помощью непараметрического критерия Фридмана.

Корреляционная связь между количественными показателями устанавливалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Теснота корреляционной связи оценивалась в соответствии со шкалой Чеддока.

Оценка взаимосвязи между количественными переменными выполнялась при помощи линейного регрессионного анализа. Для выявления связи между определенными факторами и наличием признаков применялась модель бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В многофакторный регрессионный анализ включались показатели, продемонстрировавшие значимость различий на уровне 0,1.

Для оценки эффективности диагностических тестов и определения порогового значения для классификации признаков применялся ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой. Значение точки отсечения устанавливалось на основании наивысшего значения индекса Юдена и соответствовало наиболее оптимальному соотношению чувствительности (Se) и специфичности (Sp) [1].

Уровень значимости при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне $p < 0,05$. При проведении множественных попарных

сравнений, для коррекции уровня статистической значимости применялась поправка Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование вошло 102 пациента с измененными ногтевыми пластинами, страдающие вульгарным псориазом, среди них было 53 мужчины (52,0%) и 49 женщин (48,0%) в возрасте от 18 до 72 лет (Рисунок 1). Медиана возраста больных составила 42,5 [31,0; 51,5] лет (Рисунок 2).

Группа контроля состояла из 67 добровольцев, среди них было 34 (50,8%) мужчины и 33 (49,3%) женщины (Рисунок 1). Медиана возраста составила 42 [32,0; 57,0] лет (Рисунок 2).

При проведении статистического анализа между группами различий в возрасте и в поле не наблюдалось ($p=0,4318$; $p=0,8772$).

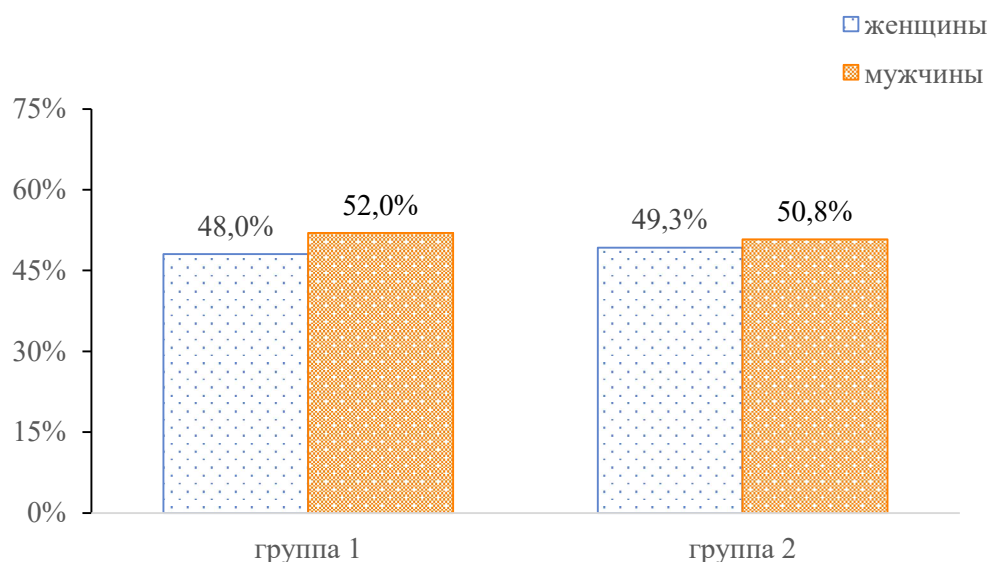


Рисунок 1- Распределение больных по полу

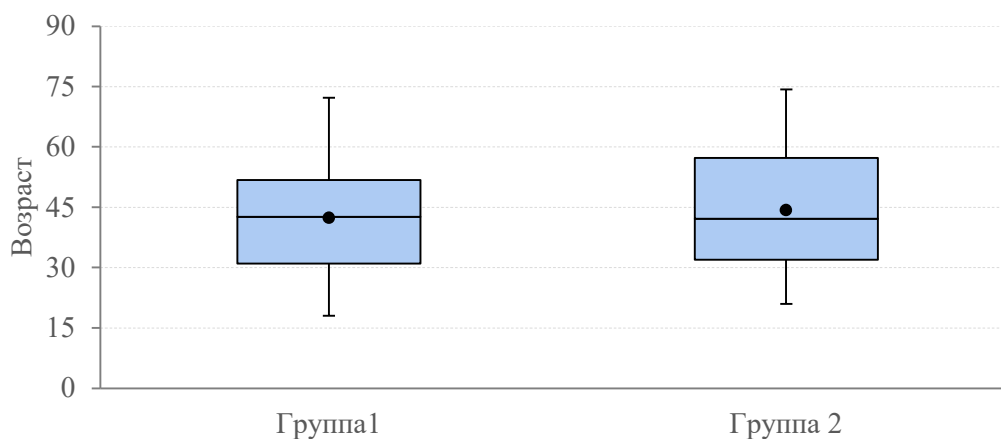


Рисунок 2 - Распределение больных по возрасту

Длительность заболевания больных псориазом в исследовании варьировала от 1 года до 34 лет, медиана составила 5 [3; 10] лет (Рисунок 3). Большая часть пациентов имели длительность заболевания от 5 до 10 лет.

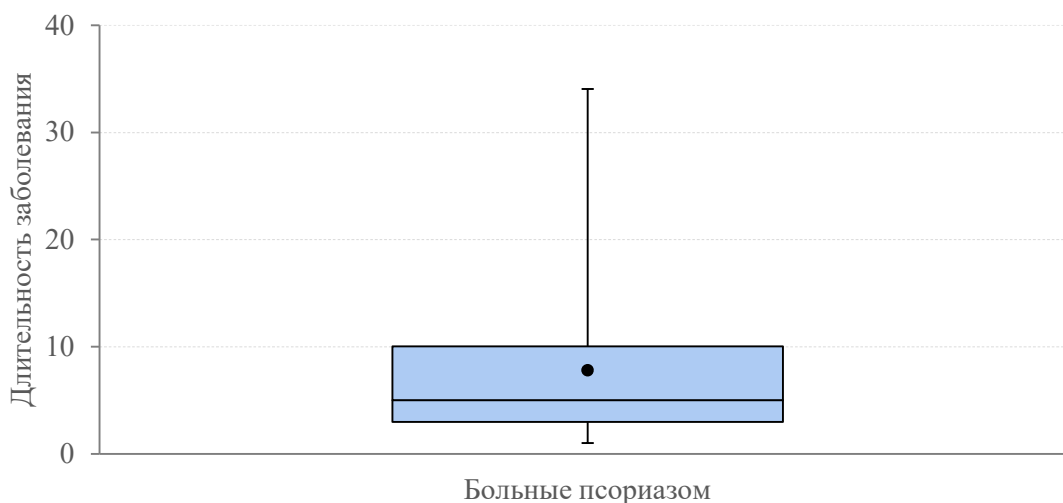


Рисунок 3 - Распределение больных по длительности заболевания

Пациенты, которые вошли в исследование, имели легкую и среднюю тяжесть течения дерматоза. Количество рецидивов в год было не более 3.

Кожный процесс соответствовал клинической форме вульгарного псориаза, или разновидности вульгарного псориаза: ладонно-подошвенный, инверсный, себорейный псориаз. Высыпания были представлены ярко-розовыми папулами,

сливающиеся в бляшки различных размеров, с четкими границами, серебристо-белыми чешуйками на поверхности элементов. Субъективное ощущение в виде умеренного зуда в очагах поражения кожи имели 68% пациентов.

К триггерным факторам относились: психоэмоциональное перенапряжение - у 66,7% больных, употребление алкоголя - у 26,5% больных, сезонность - у 24,5% больных, обострение очагов хронической инфекции - у 11,8% больных, травмы – у 2,9% больных, обострение без видимой причины отмечали 14,7% (Рисунок 4).

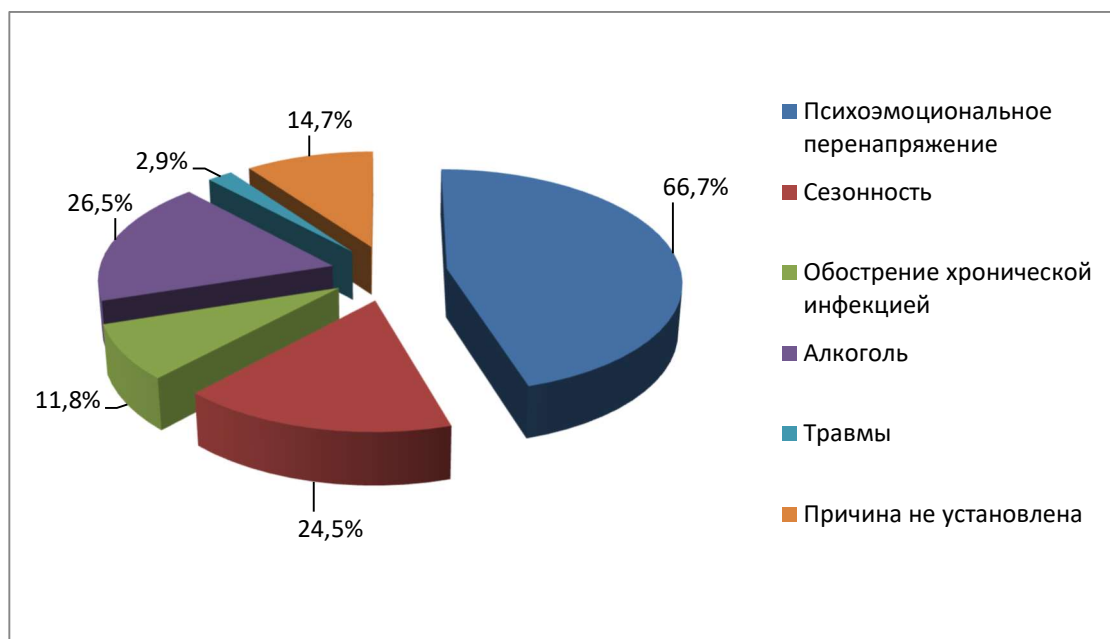


Рисунок 4 - Распределение больных по провоцирующим факторам

В семейном анамнезе у 17 (16,6%) пациентов был отмечен псориаз.

При распределении больных по сопутствующей патологии и коморбидностям было выявлено, что большая часть пациентов имели заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и эндокринопатии. Сопутствующие заболевания отрицало 18 пациентов (17,6%) (Рисунок 5).

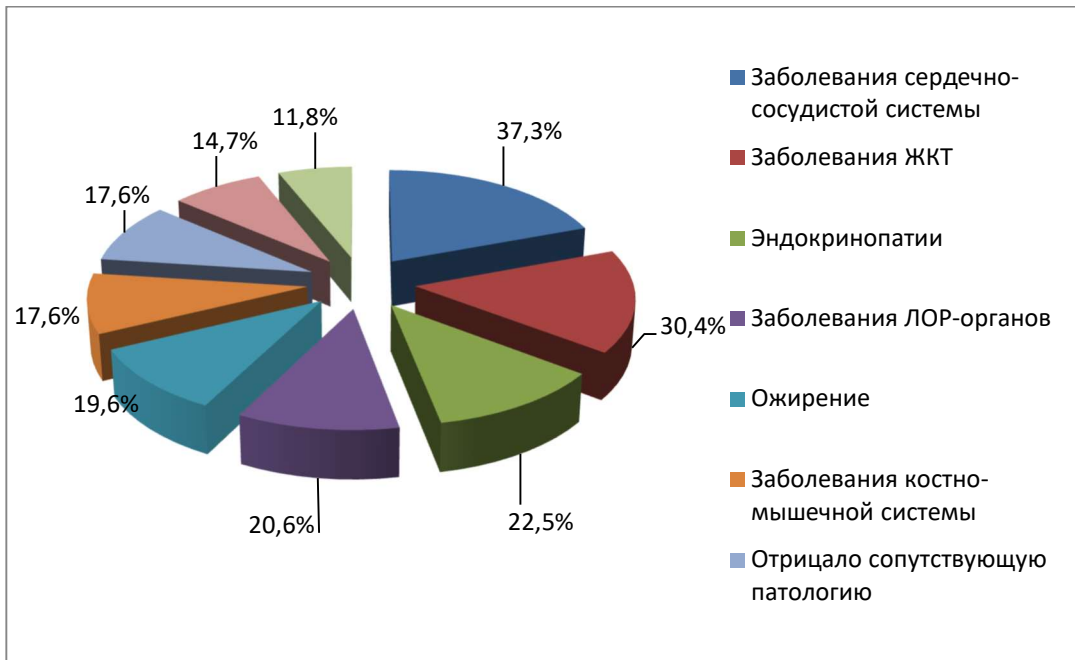


Рисунок 5 - Распределение больных по сопутствующей патологии

Из 102 больных основной группы поражение ногтевых пластин стоп было отмечено у 64 пациентов, ногтевых пластин кистей - у 38 пациентов. У 11 пациентов наблюдалось сочетанное поражение ногтевых пластин кистей и стоп.

Длительность заболевания ногтевых пластин больных псориазом в исследовании варьировала от 0,5 до 32 лет, медиана 2 [2,0; 4,0] года (Рисунок 6).

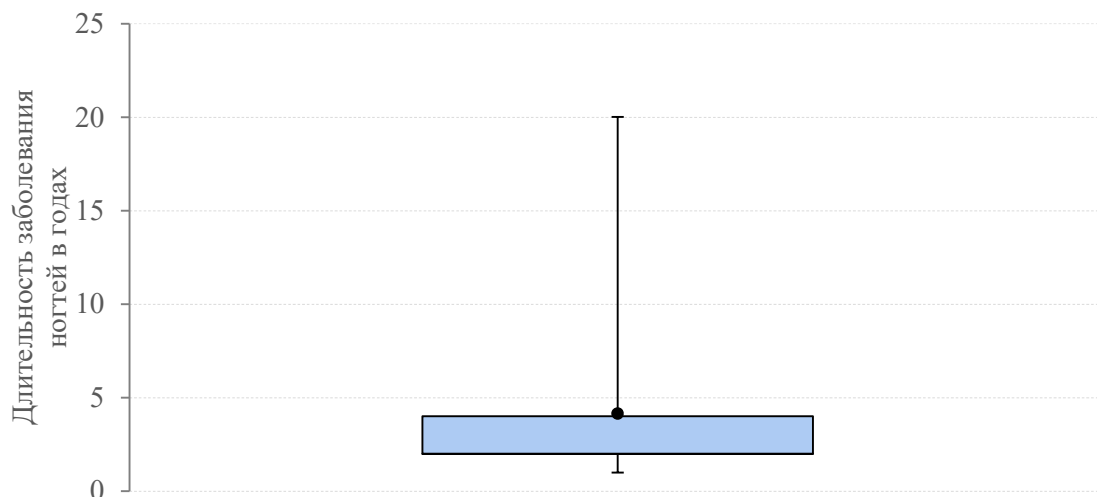


Рисунок 6 - Распределение больных по длительности заболевания ногтей

3.2. Результаты микологического исследования

Микологическое исследование, включавшее микроскопию и культуральный метод, было проведено 102 больным вульгарным псориазом, которые составили основную группу. По результатам микологического исследования в группу контроля вошло 67 добровольцев, которым был исключен онихомикоз лабораторно с помощью микроскопии и культурального посева.

После проведения микроскопического метода исследования в основной группе больных положительный результат наблюдался у 34 (33,3%) пациентов. Мицелий патогенных грибов был обнаружен у 11 (10,8%) пациентов, псевдомицелий – у 15 (14,7%) пациентов, почкующиеся дрожжевые клетки - у 8 (7,8%) пациентов (Рисунок 7).

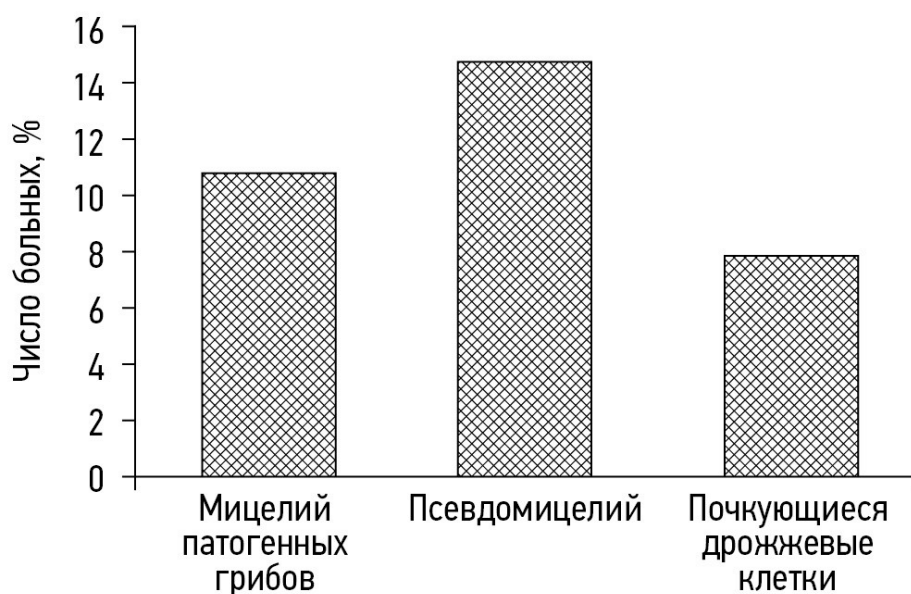


Рисунок 7 – Результаты микроскопического исследования

По результатам культурального метода исследования в основной группе больных положительный результат наблюдался у 36 (35,3%) пациентов. Патогенные грибы были идентифицированы у 8 (7,8%) пациентов: *Trichophyton rubrum* обнаружился у 6 пациентов, *Trichophyton interdigitale* – у 2 пациентов.

Условно-патогенные грибы были идентифицированы у 28 (27,5%) пациентов и представлены грибами рода *Candida spp.* (Рисунок 8).

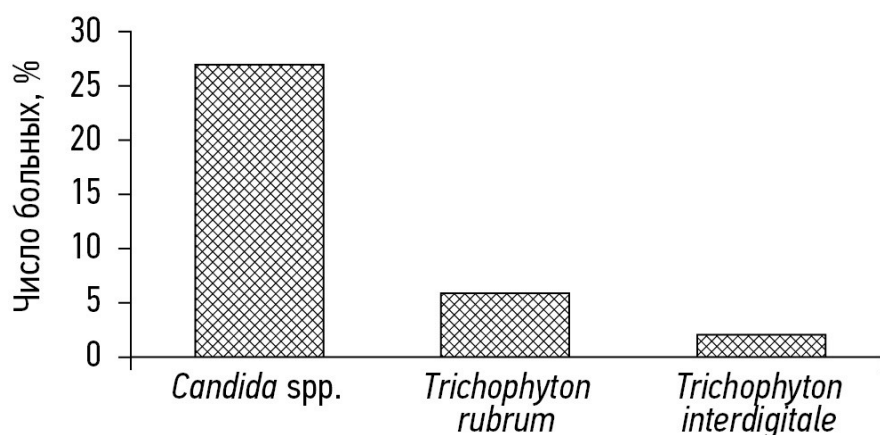


Рисунок 8 – Результаты микологического культурального исследования

Таким образом, по результатам клинико-микологического обследования больных псориазом с поражением ногтевых пластин, онихомикоз был выставлен 30 (29,4%) пациентам [5]. Стоит отметить, что 19 (18,6%) пациентов имели первичную инфекцию, а у 11 (10,8%) пациентов псориазная ониходистрофия была осложнена вторичной грибковой инфекцией. Диагноз онихомикоза выставлялся при обнаружении мицелия патогенных грибов/псевдомицелия при проведении микроскопического исследования или наблюдался рост дерматофитов при культуральном исследовании. Также диагноз онихомикоз выставлялся пациентам, у которых были выявлены почкующиеся дрожжевые клетки при микроскопическом исследовании с одновременным положительным результатом культурального исследования. Если при культуральном исследовании выявлялись недерматофитная плесень или дрожжеподобные грибы, при отрицательной микроскопии, то диагноз онихомикоз не выставлялся.

Онихомикоз стоп был выявлен у 28 пациентов, онихомикоз кистей – у 2 пациентов. Из 28 пациентов с онихомикозом стоп, у 11 пациентов – онихомикоз был вызван дерматофитами, у 17 пациентов – грибами *Candida spp.* Онихомикоз кистей был представлен поражением кандидозного характера.

3.3. Результаты бактериологического исследования пациентов с псориазом, имеющих изменения ногтевых пластин

В ходе проведенного исследования было обследовано 102 пациента с вульгарным псориазом, имеющие изменения ногтевых пластин. В Таблице 1 приведены данные по количественному и качественному составу микробиоты пораженных ногтевых пластин у обследованных больных.

Таблица 1 - Состав бактериальной микрофлоры пораженных ногтевых пластин у больных псориазом

№	Вид микроорганизма	Медиана lg КОЕ/мл	Абс./% (n=164 штамма)	Абс./% (n=102 чел.)
1	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5,0 [4,50; 6,00]	31/18,9	31/30,4
2	<i>Staphylococcus caprae</i>	5,0 [5,00; 6,50]	27/16,5	27/26,5
3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [4,75; 5,25]	16/9,8	16/15,7
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,0 [4,00; 6,00]	5/3,0	5/4,9
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [5,00; 5,00]	30/18,3	30/29,4
6	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	5,0 [3,00; 5,00]	15/9,1	15/14,7
7	<i>Staphylococcus simulans</i>	5,0 [4,00; 5,50]	11/6,7	11/10,8
8	<i>Staphylococcus hominis</i>	3,0 [3,00; 4,00]	3/1,8	3/2,9
9	<i>Staphylococcus warneri</i>	4,5 [3,00; 5,00]	8/4,9	8/7,8
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,0 [3,00; 4,00]	3/1,8	3/2,9
11	<i>Staphylococcus cohnii</i>	3,0 [3,00; 3,00]	2/1,2	2/2,0
12	<i>Corinebacterium spp.</i>	5,0 [4,00; 5,50]	3/1,8	3/2,9
13	<i>Staphylococcus capitis</i>	5,0 [4,50; 5,00]	3/1,8	3/2,9
14	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	5,0 [5,00; 5,00]	4/2,4	4/3,9
15	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	7,0 [7,00; 7,00]	1/0,6	1/1,0
16	<i>Kocuria spp.</i>	3,0	1/0,6	1/1,0
17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,0	1/0,6	1/1,0

Как видно из Таблицы 1, большинство выделенных бактерий относились к роду *Staphylococcus spp.* Было идентифицировано 156 штаммов стафилококков, что составило 95,1% случаев от общего числа штаммов (164 штамма).

На долю *Staphylococcus lugdunensis* и *Staphylococcus epidermidis* пришлось 18,9% и 18,3% от общего числа выделенных штаммов. *Staphylococcus lugdunensis* был выделен у 30,4% пациентов с медианой колонизации 5,0 [4,50; 6,00] lg КОЕ/мл. Частота встречаемости *Staphylococcus epidermidis* оказалась также высока и составила 29,4% случаев с высокой степенью обсемененности 5,0 [5,00; 5,00] lg КОЕ/мл.

Далее самую многочисленную группу составили *Staphylococcus caprae*, которые высевались у 26,5% пациентов с пораженных ногтей. Также обращает на себя внимание степень обсемененности данных бактерий, которая составила 5,0 [5,00; 6,50] lg КОЕ/мл.

Для штаммов *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus pettenkoferi* частота встречаемости в пораженных ногтях составила 15,7% и 14,7% случаев.

Распространенность таких видов стафилококков, как *S. hominis*, *S. cohnii*, *S. capitis*, *S. piscifermentans*, *S. pasteurii*, оказалась незначительной и составила от 1% до 3,9% случаев.

Коагулазоположительные *Staphylococcus aureus* выделены у 4,9% пациентов со средней степенью колонизации 5,0 [4,00; 6,00] lg КОЕ/мл.

На долю остальных видов, таких как *Corinebacterium spp.*, *Kocuria spp.* и грамотрицательную микрофлору (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) в пораженных ногтевых пластинах приходилось от 1% до 2,9% случаев.

3.4. Результаты бактериологического исследования контрольной группы

В ходе проведенного исследования было обследовано 67 добровольцев, у которых был клинически и лабораторно (микроскопия и микологический посев) исключен онихомикоз. Результаты исследования видового состава бактериальной микрофлоры с ногтевых пластин контрольной группы представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Состав микрофлоры ногтевых пластин контрольной группы

№	Вид микроорганизма	Медиана lg КОЕ/мл	Абс. /% (n=87 штамма)	Абс. /% (n=67 чел.)
1	<i>Staphylococcus caprae</i>	5,0 [5,00; 5,00]	2/2,3	2/3,0
2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,00; 5,00]	8/9,2	8/11,9
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,5 [4,25; 4,75]	2/2,3	2/3,0
4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [3,00; 5,00]	31/36,6	31/46,3
5	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	3,0 [3,00; 3,00]	1/1,15	1/1,5
6	<i>Staphylococcus simulans</i>	5,0 [4,50; 5,00]	8/9,2	8/11,9
7	<i>Staphylococcus hominis</i>	4,0 [3,50; 4,50]	2/2,3	2/3,0
8	<i>Staphylococcus warneri</i>	5,0 [4,50; 5,00]	20/23,0	20/29,9
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,0 [3,00; 3,00]	1/1,15	1/1,5
10	<i>Corinebacterium spp.</i>	5,0 [5,00; 5,00]	2/2,3	2/3,0
11	<i>Staphylococcus capitis</i>	4,0 [3,50; 4,50]	3/3,45	3/4,5
12	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	4,0 [3,50; 4,50]	2/2,3	2/3,0
13	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	5,0 [5,00; 5,00]	1/1,15	1/1,5
14	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5,0	1/1,15	1/1,5
15	<i>Bacillus cereus</i>	3,0 [3,00; 3,00]	2/2,3	2/3,0
16	<i>Staphylococcus auricularis</i>	3,0	1/1,15	1/1,5

Было выделено 87 штаммов бактериальной микрофлоры у 67 человек. Штаммы *Staphylococcus spp.* представляли самую многочисленную и разнообразную в видовом отношении популяцию.

Наиболее частый представитель нормофлоры *Staphylococcus epidermidis* был идентифицирован у 46,3% здоровых людей с медианой обсемененности 5,0 [3,00; 5,00] lg КОЕ/мл.

Следующим по значимости микроорганизмом в составе микрофлоры группы контроля можно отметить *Staphylococcus warneri*. На его долю пришлось 23,5% от числа выделенных штаммов бактерий, которые были обнаружены у 29,9% здоровых людей с медианой колонизации 5,0 [4,50; 5,00] lg КОЕ/мл.

Для штаммов *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus simulans* частота встречаемости в пораженных ногтях составила 11,9% случаев для каждого микроорганизма, с медианой обсемененности 5,0 [5,00; 5,00] lg КОЕ/мл и 5,0 [4,50; 5,00] lg КОЕ/мл соответственно.

В ногтевых пластинах обследованных здоровых людей обнаруживались также другие виды стафилококков: *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus piscifermentans*, *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus auricularis*. Частота их выявления и средняя обсемененность была незначительной.

На долю остальных видов, таких как *Corinebacterium spp.*, *Bacillus cereus* и грамотрицательную микрофлору (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в здоровых ногтевых пластинах приходилось от 1,5% до 4,5% случаев.

3.5. Результаты сравнительной характеристики бактериологического исследования основной и контрольной групп

По результатам проведенных бактериологических исследований было выявлено, что у больных псориазом с поражением ногтевых пластин (группа 1) имеются значимые изменения в качественном составе микрофлоры ногтей по сравнению с группой контроля (группа 2) (Рисунок 9).

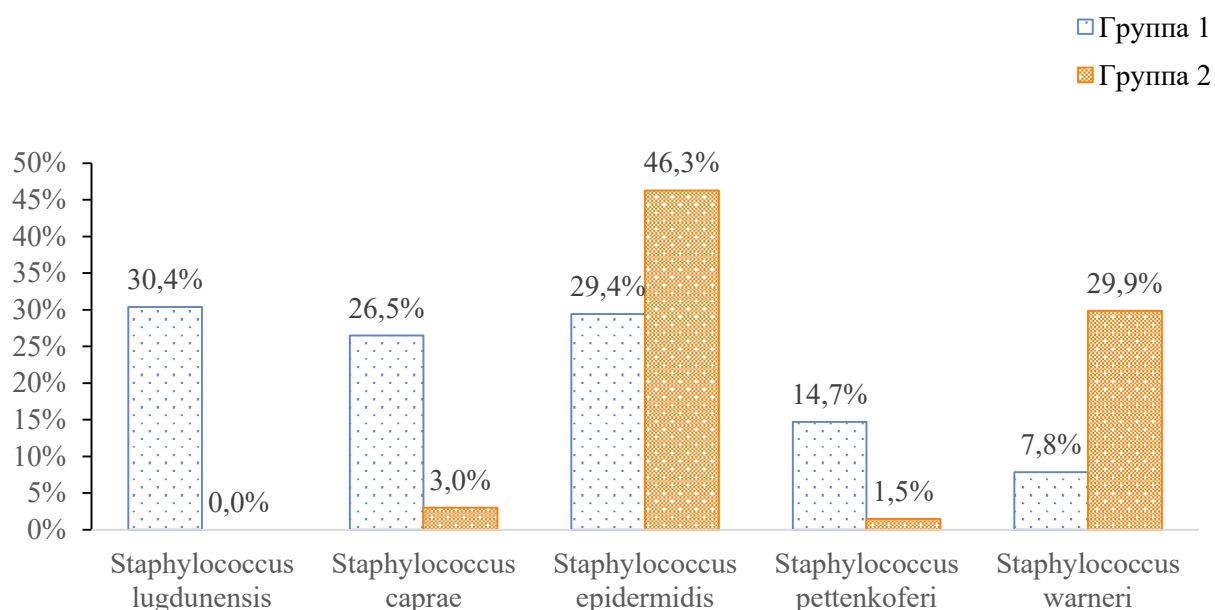


Рисунок 9 - Частота встречаемости бактериальной микрофлоры пораженных ногтевых пластин у больных вульгарным псориазом (Группа 1) и здоровых ногтевых пластин группы контроля (Группа 2)

Так, *Staphylococcus caprae* достоверно чаще определялся в пораженных ногтевых пластинах у больных псориазом ($p < 0,0001$) [11].

Следует отметить высокую частоту встречаемости бактерий *Staphylococcus lugdunensis* [11], которые были обнаружены у больных псориазом с пораженных ногтей в количестве 5,0 [4,50; 6,00] lg КОЕ/мл. Данная бактерия не обнаруживалась в группе контроля.

Также обращает на себя внимание высокая частота встречаемости и степень обсемененности *Staphylococcus pettenkoferi* у больных псориазом. Данный микроорганизм обнаруживался у 14,7% больных по сравнению с 1,5% здоровыми людьми ($p < 0,01$).

При проведении статистического анализа выявлено, что имеются значимые различия между группами в частоте встречаемости *Staphylococcus epidermidis* ($p < 0,05$).

Staphylococcus warneri достоверно реже определялся в основной группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Незначительными в сравниваемых группах по частоте выявления и обсемененности отмечены *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus hominis*.

При проведении статистического анализа между группами не было выявлено значимых различий в количественном составе микрофлоры.

3.6. Оценка результатов бактериологического исследования пораженных ногтевых пластин больных псориазом в зависимости от заболевания ногтей

Одним из этапов исследования являлось проведение описательного и сравнительного анализа микрофлоры у больных псориазом с поражением ногтевых пластин в зависимости от заболевания ногтей.

На основании проведенных клинико-микробиологических исследований были сформированы следующие группы пациентов: псориазная ониходистрофия, неосложненная грибковой инфекцией – 65 пациентов (группа 1); онихомикоз первичный и вторичный (осложняющий псориазную ониходистрофию) - 30 пациентов (группа 2). Данные группы сравнивались между собой и с контрольной группой, состоящей из 67 добровольцев (группа 3), у которых был исключен онихомикоз и клинически были здоровые ногтевые пластины.

Таблица 3 - Состав микрофлоры ногтевых пластин у больных псориазной ониходистрофией

№	Вид микроорганизма	Медиана lg КОЕ/мл	Абс. /% (n=97 штамма)	Абс. /% (n=65 чел.)
1	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5,0 [4,75; 5,00]	24/24,7	24/36,9
2	<i>Staphylococcus caprae</i>	4,0 [3,00; 5,00]	5/5,2	5/7,7
3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,00; 5,75]	10/10,3	10/15,4

Продолжение Таблицы 3

4	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,0 [4,50; 6,00]	3/3,1	3/4,6
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [5,00; 5,00]	23/23,7	23/35,4
6	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	3,0 [3,00; 5,00]	10/10,3	10/15,4
7	<i>Staphylococcus simulans</i>	5,0 [4,00; 5,00]	3/3,1	3/4,6
8	<i>Staphylococcus hominis</i>	3,0 [3,00; 4,00]	3/3,1	3/4,6
9	<i>Staphylococcus warneri</i>	3,5 [3,00; 4,75]	6/6,2	6/9,2
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,0 [3,50; 4,50]	2/2,1	2/3,1
11	<i>Staphylococcus cohnii</i>	3,0 [3,00; 3,00]	2/2,1	2/3,1
12	<i>Staphylococcus capitis</i>	5,0 [4,50; 5,00]	3/3,1	3/4,6
13	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	5,0	1/1,1	1/1,5
14	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	7,0	1/1,1	1/1,5
15	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,0	1/1,1	1/1,5

Как видно из Таблицы 3 при псориазе ногтей частота встречаемости стафилококков составила 96,9% от общего числа выделенных штаммов. Наибольшее значение, как по частоте встречаемости, так и по плотности колонизации при псориазе ногтей (группа 1) имеют *Staphylococcus lugdunensis* [9] и *Staphylococcus epidermidis*.

Следующими по значимости в 1-й группе стоит отметить *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus pettenkoferi*, которые были выделены у 15,4% пациентов с медианой обсемененности 5,0 [5,00; 5,75] и 3,0 [3,00; 5,00] lg КОЕ/мл.

Бактерии вида *Staphylococcus warneri* и *Staphylococcus caprae* наблюдались у 5 (7,7%) и 6 (9,2%) пациентов.

Грамотрицательная микрофлора, представленная *Pseudomonas aeruginosa*, была выделена у 2 (3,1%) пациентов.

Остальные виды микроорганизмов, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus piscifermentans*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus hominis*

наблюдались в единичных случаях, и их доля составила от 1,1% до 3,1% от числа выделенных штаммов.

Во 2-й группе (онихомикоз) был выделен 51 штамм бактерий (Таблица 4). Частота встречаемости стафилококков составила 96,1% от общего числа выделенных штаммов. Следует отметить высокую частоту встречаемости *Staphylococcus caprae*, который был выделен у 22 (73,3%) пациентов с высокой медианой колонизации 5,0 [5,00; 7,00] lg КОЕ/мл. Вторым по значимости микроорганизмом является *Staphylococcus lugdunensis*, который определялся у 7 (23,3%) пациентов с медианой обсемененности 6,0 [4,00; 6,50] lg КОЕ/мл. Коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* был выделен у 3 (4,6%) пациентов.

Таблица 4 - Состав микрофлоры ногтевых пластин у больных онихомикозом

№	Вид микроорганизма	Медина lg КОЕ/мл	Абс. /% (n=51 штамма)	Абс./% (n=30 чел.)
1	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	6,0 [4,00; 6,50]	7/13,7	7/23,3
2	<i>Staphylococcus caprae</i>	5,0 [5,00; 7,00]	22/43,1	22/73,3
3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,00; 5,50]	3/5,9	3/10,0
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	6,0	1/2,0	1/3,3
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6,0 [4,50; 7,00]	4/7,8	4/13,3
6	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	5,5 [5,00; 6,00]	4/7,8	4/13,3
7	<i>Staphylococcus simulans</i>	6,0 [5,75; 6,25]	4/7,8	4/13,3
9	<i>Staphylococcus warneri</i>	5,5 [5,25; 5,75]	2/3,9	2/6,7
10	<i>Corinebacterium spp.</i>	5,5 [5,25; 5,75]	2/3,9	2/6,7
11	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	6,0	1/2,0	1/3,3
12	<i>Kocuria spp.</i>	3,0	1/2,0	1/3,3

При анализе полученных данных было установлено, что имеются статистически значимые различия по частоте встречаемости *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus warneri* между группами (Рисунок 10).

Стоит отметить, что *Staphylococcus lugdunensis* не был обнаружен у пациентов контрольной группы. При поправке на множественные сравнения не было зафиксировано достоверных различий распространенности *Staphylococcus lugdunensis* между 1-й и 2-й группами ($p=0,1891$).

При проведении анализа выявлено, что *Staphylococcus caprae* достоверно реже наблюдается в группе больных псориазом ногтей по сравнению с группой онихомикоза ($p<0,0001$). При множественном попарном сравнении не было достоверных различий в частоте обнаружения *Staphylococcus caprae* между группой псориаза ногтей и контрольной группой ($p=0,2276$), но были выявлены значимые различия между группой онихомикоза и контрольной группой ($p<0,0001$) (Рисунок 10).

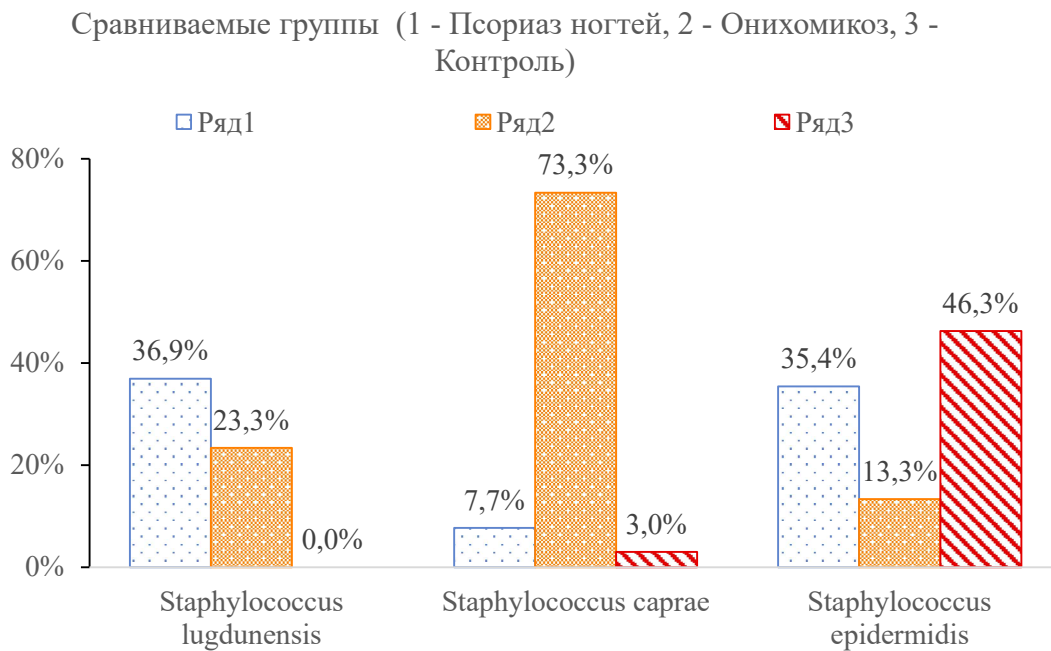


Рисунок 10 - Частота встречаемости бактерий в сравниваемых группах

Медиана обсемененности ногтевых пластин *Staphylococcus caprae* различалась в сравниваемых группах, но при множественном попарном сравнении различия между группами не наблюдались (Рисунок 11).

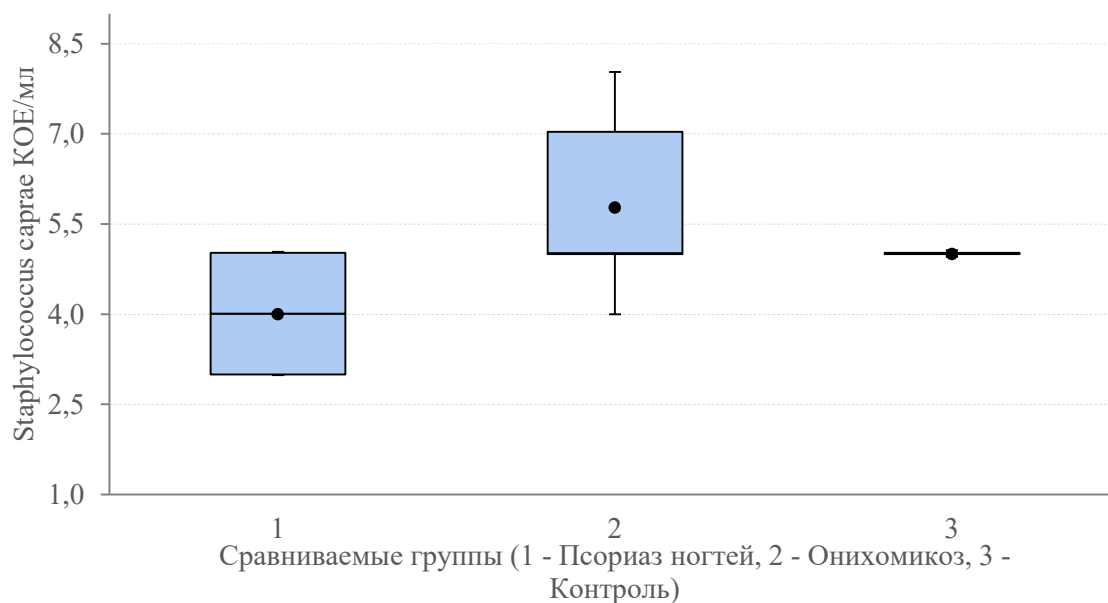


Рисунок 11 - Медиана обсемененности *Staphylococcus caprae* в сравниваемых группах

Следует отметить, что при анализе данных имелись значимые различия между группами по частоте встречаемости *Staphylococcus epidermidis* ($p < 0,01$). Данный стафилококк достоверно реже встречался во 2-й группе по сравнению с 1-й группой и группой контроля ($p < 0,05$; $p < 0,01$). При множественном попарном сравнении не были зафиксированы различия в распространенности *Staphylococcus epidermidis* между 1-й и 3-й группой ($p = 0,2035$).

Staphylococcus pettenkoferi достоверно чаще определялся в группах псориаза ногтей и онихомикоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Не было зафиксировано достоверных различий в распространенности между 1-й и 2-й группами (Рисунок 12). Также обращает на себя внимание, что имелись различия в группах в медиане обсемененности *Staphylococcus pettenkoferi* ногтевых пластин ($p < 0,05$). Но при множественном попарном сравнении с поправкой Бонферрони достоверных различий между группами не наблюдалось (Рисунок 13).

Группы сравнения (1 - Псориаз ногтей, 2 - Онихомикоз, 3 - Контроль)

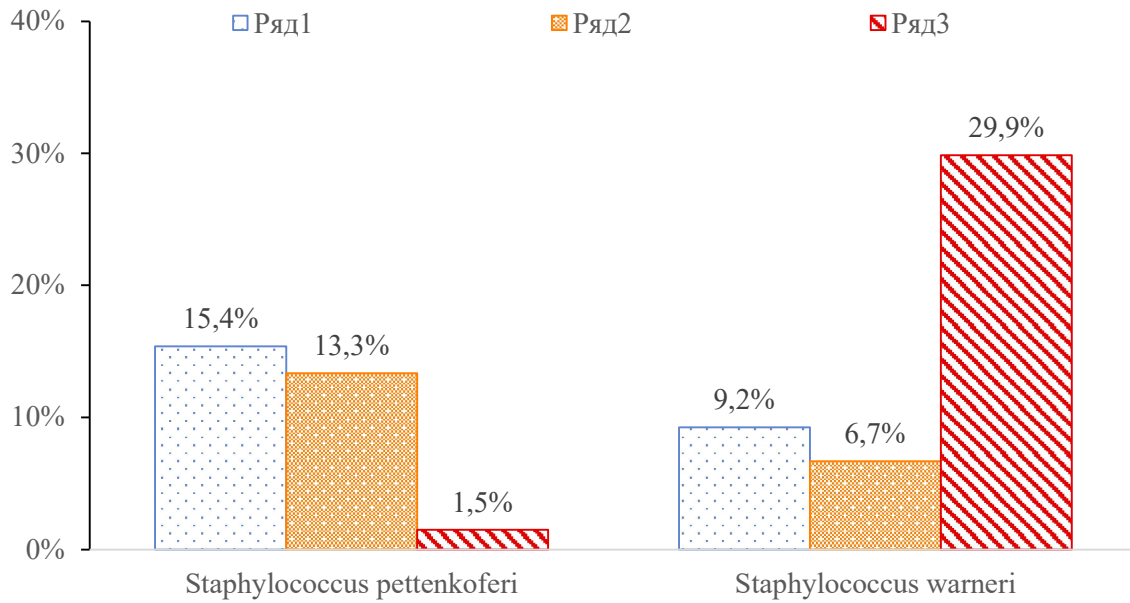


Рисунок 12 - Частота встречаемости микроорганизмов между группами

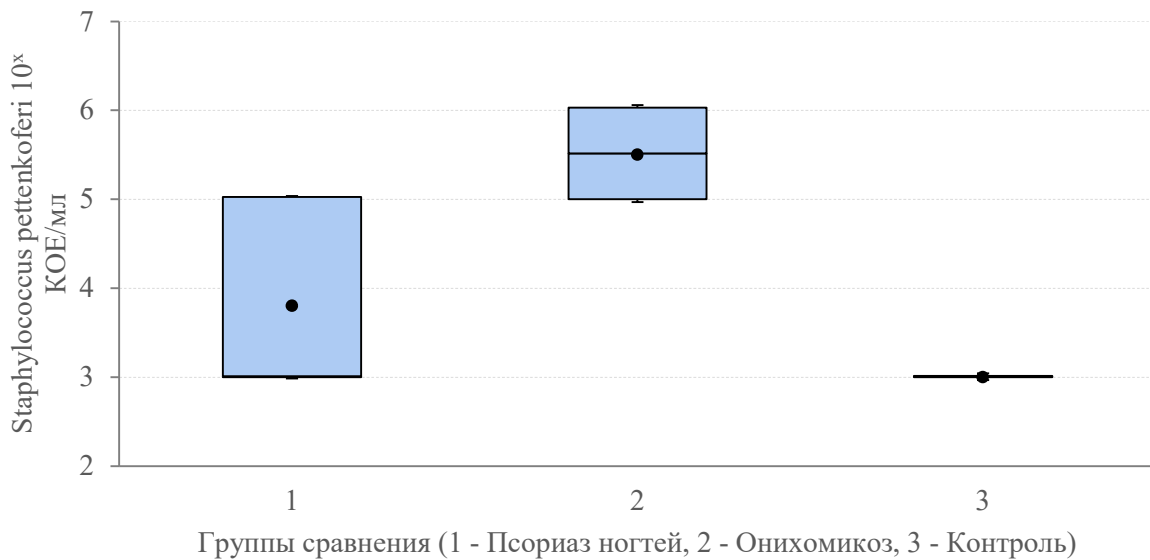


Рисунок 13 - Медиана обсемененности *Staphylococcus pettenkoferi* в группах

Бактерии вида *Staphylococcus warneri* имели достоверно низкую частоту встречаемости в группе псориаза ногтей и онихомикоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$; $p < 0,05$). При проведении анализа множественных

попарных сравнений не было зафиксировано значимых различий между 1-й и 2-й группой.

3.7. Оценка результатов бактериологического исследования пораженных ногтевых пластин больных псориазом в зависимости от локализации поражений

На основании результатов микробиологических исследований также были сформированы группы для проведения описательного и сравнительного анализа, имеющие поражения разных биотопов (кисти/стопы): группа 1 – псориаз ногтей с поражением стоп, группа 2 – онихомикоз стоп. Данные группы сравнивались между собой, а также с контрольной группой (группа 3).

Лидирующие места в группе псориаза ногтей с поражением стоп по частоте встречаемости занимают *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus pettenkoferi*.

Staphylococcus lugdunensis был выделен у 11 (38,0%) пациентов, что составило 24,7% от числа выделенных штаммов с медианой обсемененности 5,0 [5,0; 6,0] lg КОЕ/мл,

Staphylococcus epidermidis обнаруживался у 12 (41,4%) пациентов псориазом ногтевых пластин стоп с медианой колонизации 5,0 [5,0; 5,2] lg КОЕ/мл.

Staphylococcus pettenkoferi был идентифицирован у 9 (31,0%) пациентов с медианой обсемененности 3,0 [3,0; 5,0] lg КОЕ/мл.

На долю остальных видов стафилококков, таких как *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus caprae* у больных псориазом ногтей с поражением стоп приходилось от 2,2% до 6,7% от выделенных штаммов.

Таблица 5 - Микробный состав ногтевых пластин у больных псориазом ногтей стоп

№	Вид микроорганизма	Медиана lg КОЕ/мл	Абс. /% (n=45 штамма)	Абс. /% (n=29 чел.)
1	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5,0 [5,0; 6,0]	11/24,4	11 /38
2	<i>Staphylococcus caprae</i>	5,0 [4,0; 5,0]	3/6,7	3 /10,3
3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0	1/2,2	1 /3,5
4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [5,0; 5,2]	12/26,7	12/41,4
5	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	3,0 [3,0; 5,0]	9/20	9 /31
6	<i>Staphylococcus simulans</i>	4,0 [3,5; 4,5]	2/4,4	2/7
7	<i>Staphylococcus hominis</i>	5,0	1/2,2	1 /3,5
8	<i>Staphylococcus warneri</i>	4,0 [3,5; 4,5]	2/4,4	2 /7
9	<i>Staphylococcus cohnii</i>	3,0 [3,0; 3,0]	2/4,4	2 /7

В группе больных ониомикозом стоп было выделено 49 штаммов микроорганизмов. *Staphylococcus caprae* был выявлен у 21 (75%) пациента с высокой медианой обсемененности 5,0 [5,00; 7,00] lg КОЕ/мл.

На втором месте по частоте встречаемости расположился *Staphylococcus lugdunensis*, который определялся у 7 (25%) пациентов, что составило 14,3% от общего числа выделенных штаммов.

Следующими по значимости видами бактерий являлись *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus simulans* (Таблица 6).

Распространенность бактерий *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus warneri*, *Corinebacterium spp.*, *Staphylococcus piscifermentans*, *Kocuria spp.* в группе ониомикоза стоп была незначительной.

Таблица 6 - Микробный состав ногтевых пластин у больных онихомикозом стоп

№	Вид микроорганизма	Медиана Ig КОЕ/мл	Абс. /% (n=49 штамма)	Абс./% (n=28 чел.)
1	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	6,0 [4,00; 6,50]	7/14,3	7/25
2	<i>Staphylococcus saprae</i>	5,0 [5,00; 7,00]	21/42,9	21/75
3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,00; 5,50]	2/4,1	2/7,1
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	6,0 [6,00; 6,00]	1/2	1/3,6
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6,0 [4,50; 7,00]	4/8,2	4/14,3
6	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	5,5 [5,00; 6,00]	4/8,2	4/14,3
7	<i>Staphylococcus simulans</i>	6,0 [5,75; 6,25]	4/8,2	4/14,3
8	<i>Staphylococcus warneri</i>	5,5 [5,25; 5,75]	2/4,1	2/7,1
9	<i>Corinebacterium spp.</i>	5,5 [5,25; 5,75]	2/4,1	2/7,1
10	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	6,0	1/2	1/3,6
11	<i>Kocuria spp.</i>	3,0	1/2	1/3,6

В контрольной группе (анализ со стоп) было выделено 41 штамм микроорганизмов.

На долю *Staphylococcus epidermidis* пришлось наиболее большее количество выделенных штаммов. За ними следовали *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus simulans* (Таблица 7).

Таблица 7 - Состав бактериальной микрофлоры ногтевых пластин стоп контрольной группы

№	Вид микроорганизма	Медиана Ig КОЕ/мл	Абс. /% (n=41 штамм)	Абс./% (n=30 чел.)
1	<i>Staphylococcus saprae</i>	5,0 [5,0; 5,0]	2/4,9	2/6,7
2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,0; 5,0]	5/12,2	5/16,7
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,5 [4,2; 4,8]	2/4,9	2/6,7
4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [4,5; 5,0]	15/36,6	15/50
5	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	3,0	1/2,4	1/3,3

Продолжение Таблицы 7

6	<i>Staphylococcus simulans</i>	5,0 [5,0; 5,0]	5/12,2	5/16,7
7	<i>Staphylococcus hominis</i>	5,0	1/2,4	1/3,3
8	<i>Staphylococcus warneri</i>	5,0 [3,5; 5,0]	6/14,6	6/20
9	<i>Corinebacterium spp.</i>	5,0 [5,0; 5,0]	2/4,9	2/6,7
10	<i>Staphylococcus capitis</i>	5,0	1/2,4	1/3,3
11	<i>Staphylococcus auricularis</i>	3,0	1/2,4	1/3,3

Коагулазоположительный *Staphylococcus aureus* наблюдался у 2 (6,7%) обследованных.

Единичными по распространенности были отмечены: *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus auricularis*.

При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между группами по частоте встречаемости *Staphylococcus lugdunensis* ($p < 0,05$), *Staphylococcus caprae* ($p < 0,0001$), *Staphylococcus epidermidis* ($p < 0,05$) и *Staphylococcus pettenkoferi* ($p < 0,05$) (Рисунок 14).

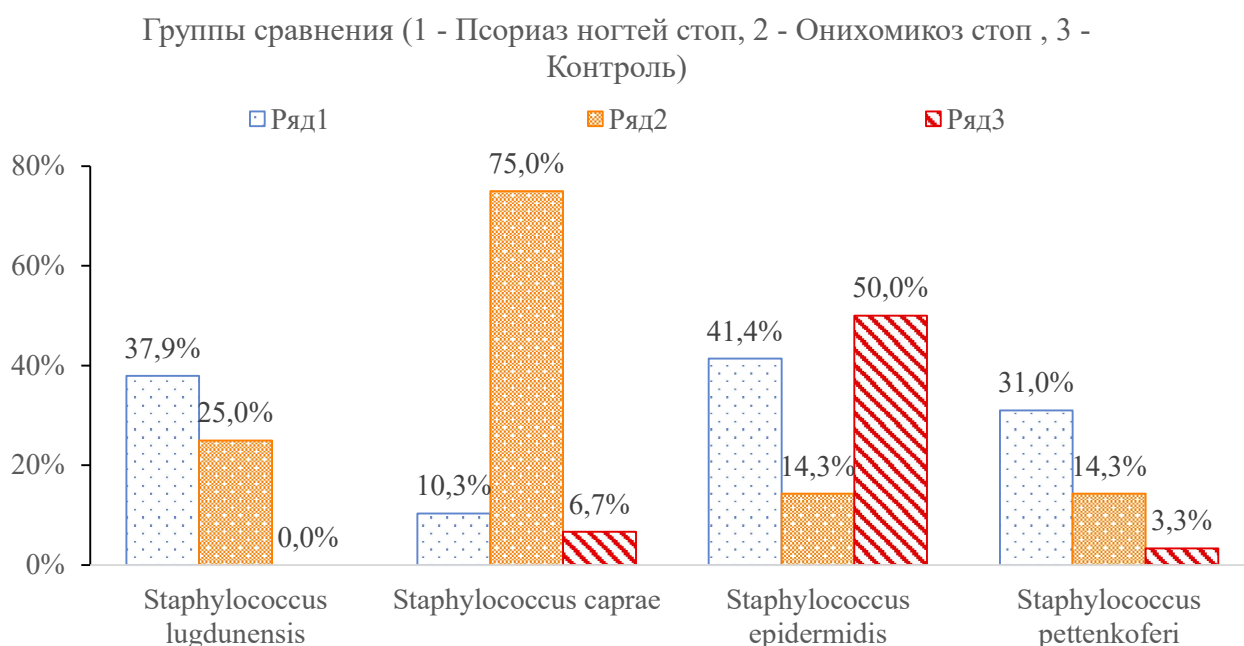


Рисунок 14 - Частота встречаемости микроорганизмов между группами

Staphylococcus lugdunensis не был обнаружен в группе контроля, тогда как в 1-й и 2-й группе выделялся у 38% и 25% пациентов, соответственно.

При проведении статистического анализа было показано, что *Staphylococcus saprae* достоверно чаще определялся в группе ониомикоза стоп по сравнению с группой псориаза ногтей стоп ($p < 0,0001$) и контрольной группой ($p < 0,0001$).

Частота обнаружения *Staphylococcus epidermidis* во 2-й группе была статистически ниже по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$) и контрольной группой ($p < 0,05$).

Staphylococcus pettenkoferi достоверно чаще определялся в 1-й группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что также имелись достоверные различия в группах в медиане обсемененности *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus pettenkoferi* ($p < 0,05$). Однако, при поправке на множественные попарные сравнения различия между группами не наблюдались (Рисунок 15, Рисунок 16).

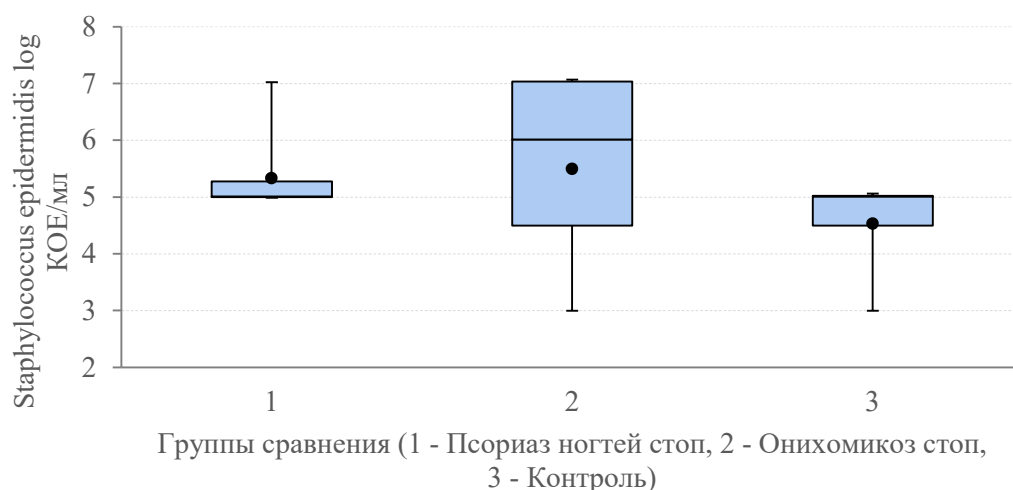


Рисунок 15 - Медиана обсемененности *Staphylococcus epidermidis* в группах

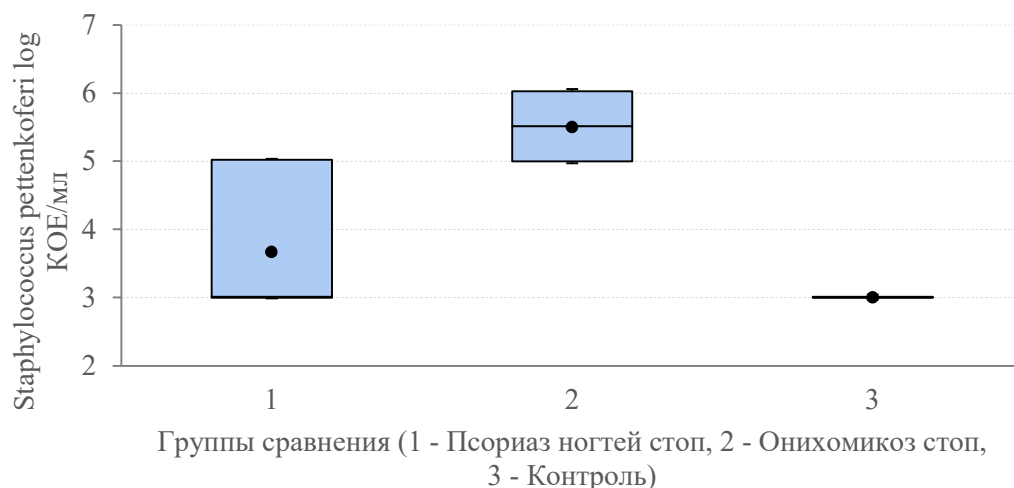


Рисунок 16 - Медиана обсемененности *Staphylococcus pettenkoferi* в группах

На основании результатов микробиологических исследований также были сформированы дополнительные исследуемые группы (анализ с ногтевых пластинок кистей) для проведения описательного и сравнительного анализа: группа 1 – псориаз ногтей кистей, группа 2 – контрольная группа.

Таблица 8 - Состав бактериальной микрофлоры ногтевых пластинок кистей больных вульгарным псориазом с псориатической ониходистрофией

№	Вид микроорганизма	Медиана 10^x КОЕ/мл	Абс./% (n=54 штамма)	Абс./% (n=36 чел.)
1	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5,0 [4,0; 5,0]	13/24,1	13/36,1
2	<i>Staphylococcus caprae</i>	3,5 [3,2; 3,8]	2/3,7	2/5,6
3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,0; 6,0]	9/16,7	9/25
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,0 [4,5; 6,0]	3/5,6	3/8,3
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [4,0; 5,0]	11/20,4	11/30,6
6	<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	5,0	1/1,9	1/2,8
7	<i>Staphylococcus simulans</i>	5,0	1/1,9	1/2,8
8	<i>Staphylococcus hominis</i>	3,0 [3,0; 3,0]	2/3,7	2/5,6
9	<i>Staphylococcus warneri</i>	3,5 [3,0; 4,2]	4/7,4	4/11,1

Продолжение Таблицы 8

10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,0 [3,5; 4,5]	2/3,7	2/5,6
11	<i>Staphylococcus capitis</i>	5,0 [4,5; 5,0]	3/5,6	3/8,3
12	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	5,0	1/1,9	1/2,8
13	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	7,0	1/1,9	1/2,8
14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,0	1/1,9	1/2,8

Как видно из Таблицы 8 в 1-й группе было выделено 54 штамма бактерий у 36 пациентов. Наиболее значимыми по частоте встречаемости были *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus*.

В группе контроля с высокой частотой встречаемости были обнаружены *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus warneri*. Стоит отметить, что в данной группе не было выделено ни одного штамма *Staphylococcus lugdunensis* (Таблица 9).

При проведении сравнительного анализа между двумя группами были выявлены достоверны различия в частоте встречаемости *Staphylococcus lugdunensis* ($p < 0,0001$). А *Staphylococcus warneri* достоверно реже встречался в 1-й группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (Рисунок 17).

Таблица 9 - Состав бактериальной микрофлоры ногтевых пластин кистей контрольной группы

№	Вид микроорганизма	Медиана 10^x (lg) КОЕ/мл	Абс. /% (n=46 штамма)	Абс. /% (n=37 чел.)
1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5,0 [5,0; 5,0]	3/6,5	3/8,1
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,0 [3,0; 5,0]	16/34,8	16/43,2
3	<i>Staphylococcus simulans</i>	3,0 [3,0; 4,0]	3/6,5	3/8,1
4	<i>Staphylococcus hominis</i>	3,0 [3,0; 3,0]	1/2,2	1/2,7
5	<i>Staphylococcus warneri</i>	5,0 [5,0; 5,0]	14/30,4	14/37,8
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,0 [3,0; 3,0]	1/2,2	1/2,7

Продолжение Таблицы 9

7	<i>Staphylococcus capitis</i>	3,5 [3,2; 3,8]	2/4,3	2/5,4
8	<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	4,0 [3,5; 4,5]	2/4,3	2/5,4
9	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	5,0 [5,0; 5,0]	1/2,2	1/2,7
10	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5,0	1/2,2	1/2,7
11	<i>Bacillus cereus</i>	3,0 [3,0; 3,0]	2/4,3	2/5,4

Сравнимые группы (1 - Псориаз ногтей кистей, 2 - Контроль)

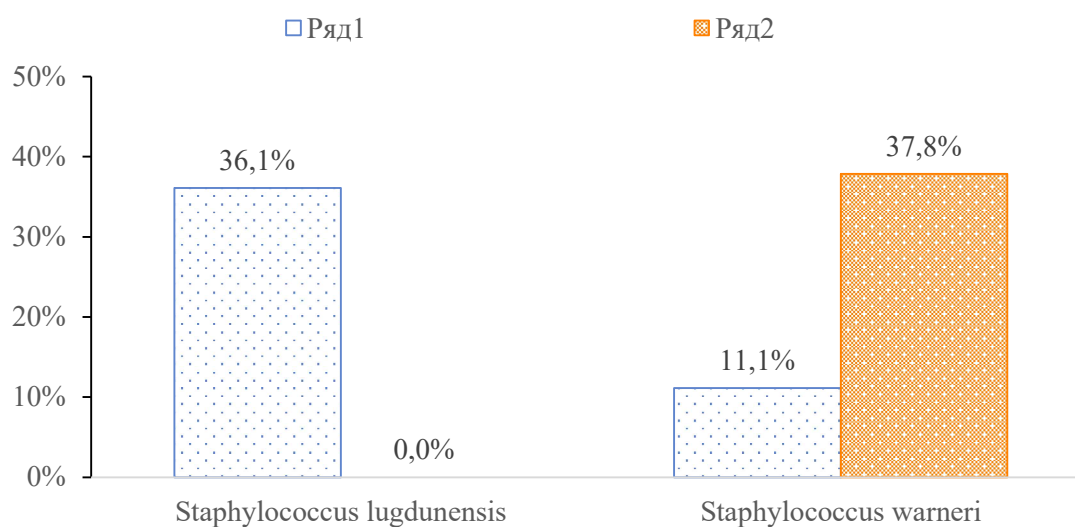


Рисунок 17 – Частота встречаемости бактерий в сравниваемых группах

3.8. Факторы, ассоциированные с выявлением *Staphylococcus caprae*

Результаты однофакторного анализа показателей, ассоциированных с выявлением *Staphylococcus caprae* представлены в Таблице 10, затем, факторы, продемонстрировавшие свою значимость, были пошагово включены в многофакторный регрессионный анализ с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Таблица 10 – Предикторы, ассоциированные с выявлением *Staphylococcus caprae*

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%-й ДИ)	р	ОШ (95%-й ДИ)	р
Длительность заболевания ногтей	1,11 (1,03 – 1,20)	0,0054	-	
Поражение кистей	0,11 (0,03 – 0,38)	0,0005	-	
Поражение стоп	9,18 (2,66 – 31,72)	0,0005	-	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,10 (0,02 – 0,44)	0,0024	-	
Микологический посев	39,80 (12,46 – 127,10)	<0,0001	10,53 (2,30 – 48,25)	0,0024
Исследуемая группа «онихомикоз»	51,86 (17,08 – 157,40)	<0,0001	9,31 (2,22 – 39,02)	0,0023
Возраст	1,02 (0,99 – 1,05)	0,1420	0,99 (0,95 – 1,03)	0,6511

Полученные значения включены в регрессионную модель (Таблица 11). Независимыми предикторами с поправкой на возраст, достоверно ассоциированными с выявлением *Staphylococcus caprae*, оказались: исследуемая группа «онихомикоз», микологический посев.

Регрессионная модель была статистически значимой ($df=3$; $\chi^2=70,26$; $p < 0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации (R^2 Найджелкерка), модель объясняет 56,7% наблюдаемой дисперсии пациентов с выявленным *Staphylococcus caprae*.

Таблица 11 – Характеристики предикторов в регрессионной модели

Переменная	Коэффициент	SE	Wald	р
Микологический посев	2,354	0,776	9,20	<0,0001
Исследуемая группа – «онихомикоз»	2,231	0,731	9,30	<0,0001
Возраст	-0,009	0,021	0,21	<0,0001
Константа	-3,027	0,974	9,67	<0,0001

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где

P – вероятность выявления *Staphylococcus caprae*,

$$z = -3,027 + 2,354 \cdot A + 2,231 \cdot B - 0,009 \cdot C,$$

где

A – микологический посев (0 – нет; 1 – да),

B – исследуемая группа «онихомикоз» (0 – нет; 1 – да),

C – возраст (количество полных лет).

При оценке зависимости вероятности выявления *Staphylococcus caprae* от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая характеристическая кривая (Рисунок 18).

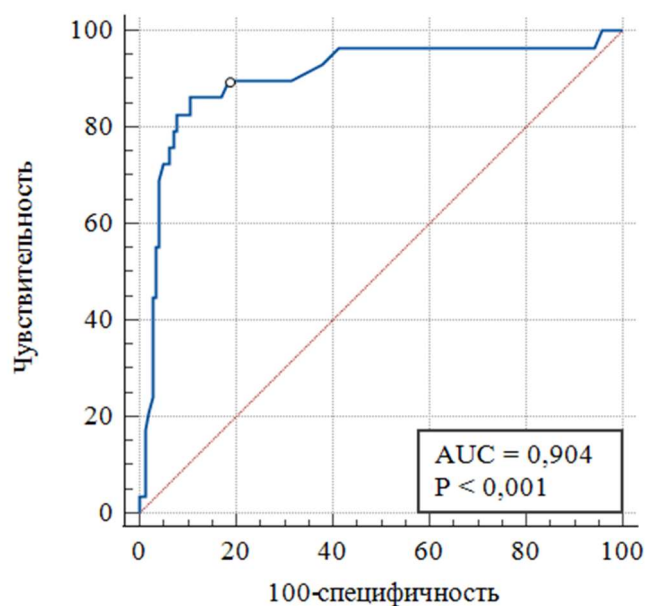


Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления *Staphylococcus caprae* от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,904 \pm 0,037$ с 95%-м ДИ $0,849 - 0,944$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $0,229$.

Выявление *Staphylococcus caprae* у больных вульгарным псориазом в пораженных ногтевых пластинах прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 86,2% и 89,3% соответственно.

При попарном сравнении исследовали наиболее значимый фактор, все включили в бинарную логистическую регрессию в виде всех факторов, пошагово включали, остались значимые два фактора с поправкой на возраст, факторы остались значимы, чтобы исключить влияние возраста.

3.9. Оценка клинической картины поражений ногтей у больных вульгарным псориазом на основании микробиологических исследований

После проведенных микробиологических исследований и физикального обследования пораженных ногтей 102 пациентов были выделены следующие группы заболеваний ногтей у больных псориазом: псориатическая ониходистрофия – 76 (74,5%) пациентов, из которых у 11 (14,5%) пациентов было осложнение в виде присоединения грибковой инфекции, у 2 (2,6%) – бактериальной инфекции; первичный онихомикоз – 19 (18,6%) пациентов и вторичный онихомикоз, как осложнение псориатической ониходистрофии – 11 (10,8%) пациентов; травматический онихолизис – 4 (3,9%) пациента; онихокриптоз – 3 (2,9%) пациента [5].

Псориатическая ониходистрофия проявлялась сочетанием нескольких клинических симптомов поражения ногтей, включающие поражения матрицы ногтя и ногтевого ложа (Рисунок 19).

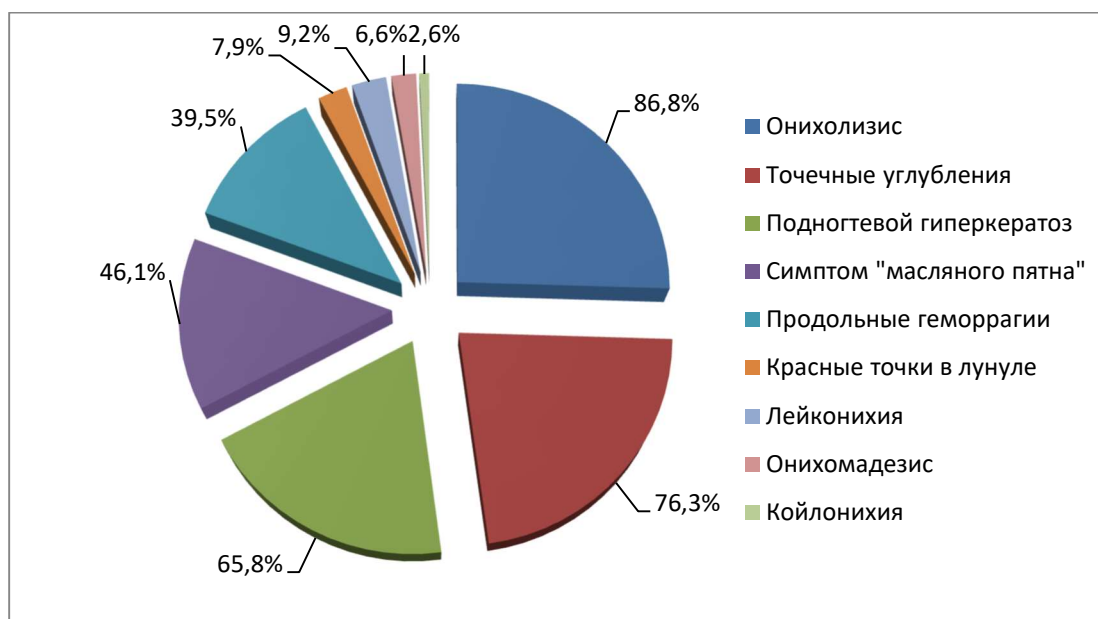


Рисунок 19 - Симптомы поражения ногтей при псориатической ониходистрофии у обследованных больных

Из 76 пациентов с псориазом ногтей у 66 (86,8%) пациентов был диагностирован онихолизис, у 58 (76,3%) – точечные углубления, у 50 (65,8%) - подногтевой гиперкератоз, у 35 (46,1%) – симптом масляного пятна, у 30 (39,5 %) – продольные геморрагии, у 7 (9,2%) – лейконихия, у 6 (7,9%) – красные точки в лунуле, у 5 (6,6%) - онихомадезис, у 2 (2,6 %) – койлонихия. Таким образом, самым частым симптомом псориатической ониходистрофии был онихолизис, несколько реже встречались точечные углубления и подногтевой гиперкератоз.

Онихомикоз был диагностирован у 30 (29,4%) пациентов, из которых у 19 пациентов онихомикоз являлся первичным процессом, у 11 (10,8%) – онихомикоз сочетался с псориатической ониходистрофией. Клиническая картина была представлена четырьмя формами заболевания (по классификации N. Zaias): дистально-латеральная подногтевая, белая поверхностная, проксимальная подногтевая, тотально-дистрофическая (Рисунок 20).

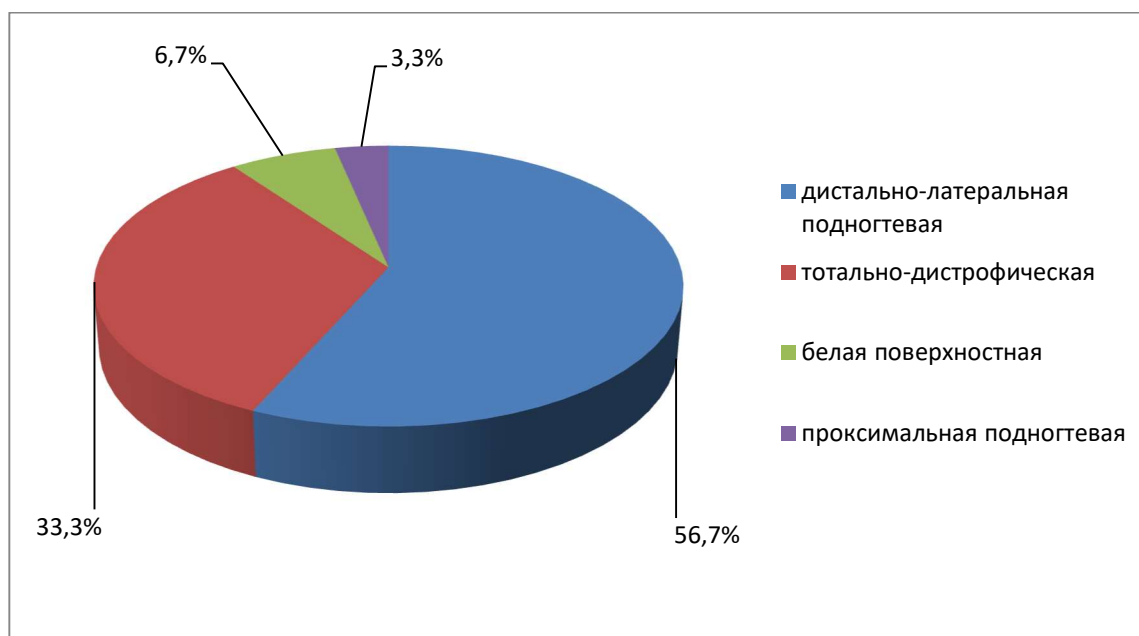


Рисунок 20 - Клинические формы онихомикоза у обследованных больных

У 17 пациентов (56,7%) была диагностирована дистально-латеральная подногтевая форма онихомикоза. Тотально-дистрофическая форма выявлена у 10 больных (33,3%). Белая поверхностная форма диагностирована у 2 больных (6,6%). Проксимальная подногтевая форма была определена у 1 больного (3,3%).

Из 102 пациентов, имеющих поражения ногтей, 4 пациента (3,9%) имели проявления травматического онихолизиса. Проявления данного заболевания были в виде симметричного дистально-латерального отслоения ногтевых пластин больших пальцев стоп. Причинами данной патологии были деформации костно-суставной системы стоп, а также ношение неудобной обуви.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что 3 пациента (2,9%) имели поражения ногтей в виде онихокриптоза. Данное состояние характеризовалось врастанием ногтевой пластины большого пальца стопы в боковой край ногтевого валика.

Из 76 пациентов с псориатической ониходистрофией у 2 (2,6%) пациентов наблюдалось псевдомонадное поражение ногтевых пластин. Данные изменения были представлены онихолизисом, появлением зеленоватого цвета в поврежденной ногтевой пластине.

3.10. Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных псориатической ониходистрофией

Под нашим наблюдением находилось 36 пациентов с псориазом ногтей кистей, из них 22 мужчин и 14 женщин, которые были разделены на две группы. Всем пациентам, вошедшим в исследование по эффективности наружной терапии, был исключен онихомикоз с помощью прямой микроскопии и культурального метода.

В первой группе (основная группа, n=18) проводился комбинированный метод лечения с применением бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% и аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера; во второй группе (группа сравнения, n=18) пациенты получали монотерапию фиксированной комбинацией бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005%.

В 1-й группе всем пациентам проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера на 0-й, 8-й и 16-й неделе лечения.

Лекарственное средство следовало наносить тонким слоем на поверхность пораженных ногтевых пластин, ногтевое ложе, гипонихий, окружающие ногтевые складки и проксимальный валик 1 раз в сутки вечером в течение 24 недель. Также было запрещено мыть руки до утра.

Стоит отметить, что в процессе терапии один пациент из 2-й группы выбыл из исследования в связи с необходимостью проведения системной терапии.

Результаты лечения основной группы и группы сравнения представлены на Рисунке 21.

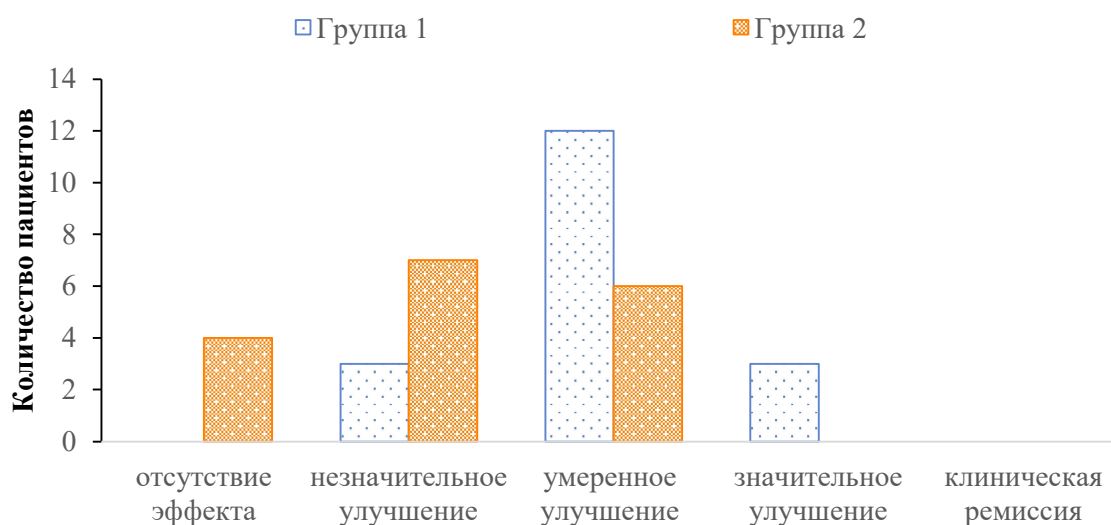


Рисунок 21 - Клиническая эффективность проводимого лечения

Как видно из рисунка 21, у всех больных псориазом ногтей в группе 1, вошедших в исследование, наблюдался положительный клинический эффект от проводимой терапии. Во 2-й группе отсутствие эффекта наблюдалось у 4 пациентов. В обеих группах не было пациентов, которые достигли клинической ремиссии.

В группе 1, пациенты, получавшие комбинированный метод лечения с применением бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% и аппаратную обработку пораженных ногтевых пластин с помощью скалера, было достигнуто значительное клиническое улучшение у 3 (16,7%) пациентов; умеренное улучшение было достигнуто у 12 (66,7%) пациентов, незначительное улучшение – у 3 (16,7%) пациентов.

В группе 2, пациенты, получавшие монотерапию бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005%, было достигнуто умеренное улучшение у 6 (35,3%) пациентов, незначительное клиническое улучшение - у 7 (41,2%) пациентов, отсутствие эффекта наблюдалось у 4 (23,5%) пациентов.

3.11. Динамика индекса тяжести псориазической ониходистрофии в процессе терапии

Оценка динамики тяжести течения псориазической ониходистрофии у больных обеих групп до и после лечения проводилась на основании подсчета индекса NAPSI. Результаты динамики индекса NAPSI в процессе терапии представлены на Рисунке 22.

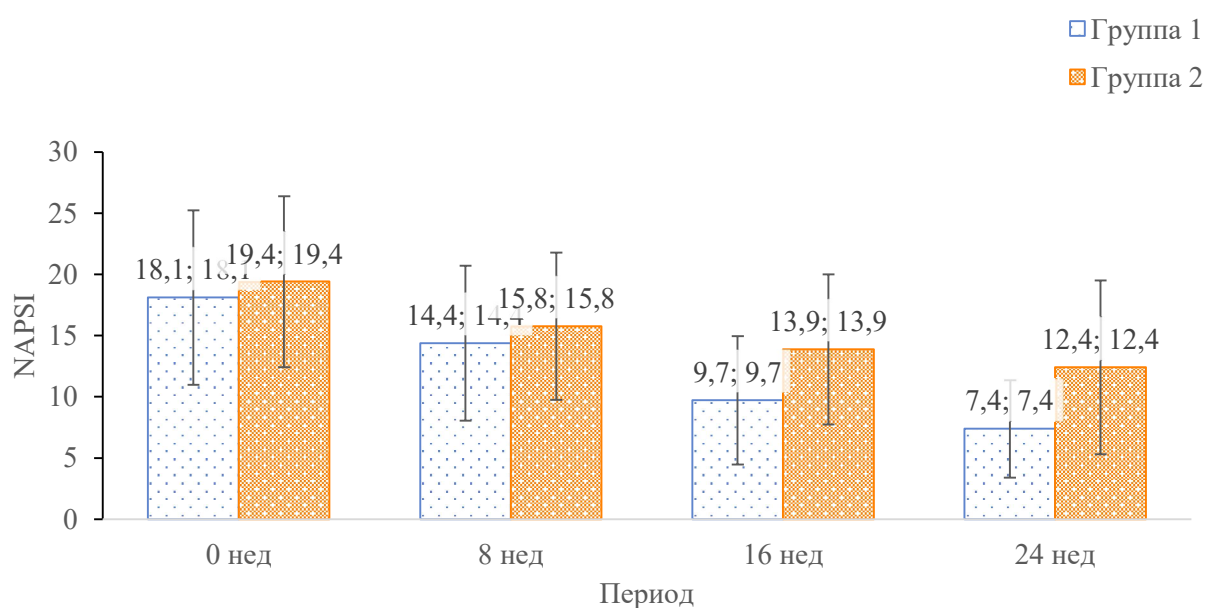


Рисунок 22 - Динамика средних значений индекса NAPSI в процессе терапии

Как видно из рисунка 21 пациенты в обеих группах имели одинаковую степень тяжести течения псориазического процесса, что позволяло сравнивать результаты лечения в этих группах ($p=0,6196$). До лечения среднее значение NAPSI составило $18,1 \pm 7,1$ баллов в 1-й группе и $19,4 \pm 7,0$ баллов во 2-й группе. После 8 недель терапии среднее значение индекса NAPSI составило $14,4 \pm 6,3$ баллов в 1-й группе и $15,8 \pm 6,0$ баллов в группе сравнения. После 16 недель терапии среднее значение индекса NAPSI снизилось на 46,3% ($9,7 \pm 5,2$) в основной группе и на 28,5% ($13,9 \pm 6,1$) в контрольной группе. После лечения на 24-й неделе средний балл NAPSI снизился на 59,2% ($7,2 \pm 2,6$) в 1-й группе и на 36,1% ($12,4 \pm 7,1$) во 2-й группе. При анализе данных не было обнаружено

статистических различий в средних баллах NAPSI между двумя группами на 8-й неделе терапии. Однако статистически значимые различия наблюдались в группах на 16-й неделе ($p < 0,05$) и на 24-й неделе ($p < 0,05$) лечения. Клиническая эффективность (на основании регресса индекса NAPSI) комбинированной терапии в 1-й группе составила в среднем 59,2%, монотерапия во 2-й группе – 36,7%.

Следует отметить, что во время проводимой терапии только через 16 недель комбинированного лечения у 8 (44,4%) пациентов в 1-й группе было достигнуто NAPSI-50, у 1 (5,6%) пациента – NAPSI-75. На 24-й неделе NAPSI-50 достигло 12 (66,7%) пациентов. Уменьшение индекса NAPSI на 75% было зафиксировано у 3 (16,7%) пациентов на 24-й неделе комбинированного лечения в 1-й группе (Рисунок 23).

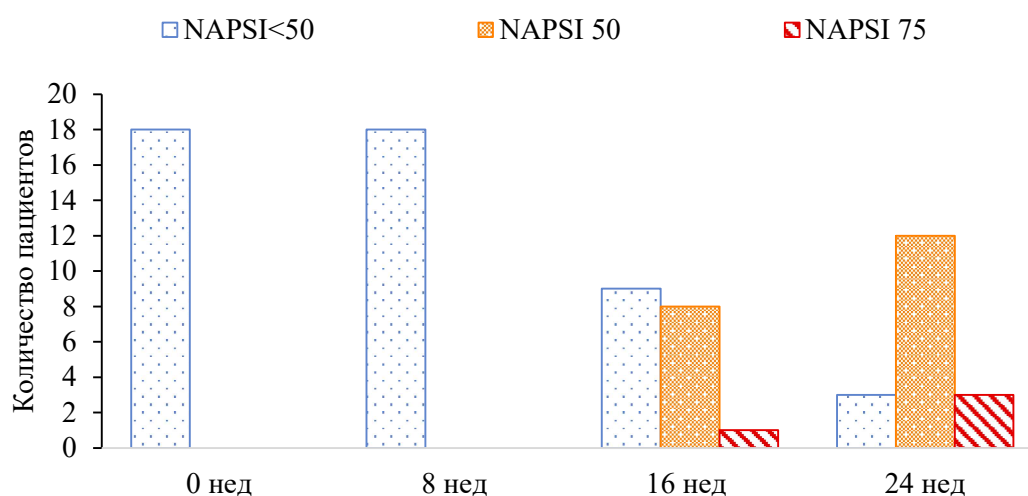


Рисунок 23 – Достижение индексов NAPSI-50, NAPSI-75 в процессе терапии в основной группе

В сравниваемой 2-й группе через 16 недель применения монотерапии у 1 (5,9%) пациента было достигнуто NAPSI-50. На 24-й неделе NAPSI-50 достигло 6 (35,3%) пациентов. Уменьшение индекса NAPSI на 75% не было зафиксировано в данной группе больных (Рисунок 24).

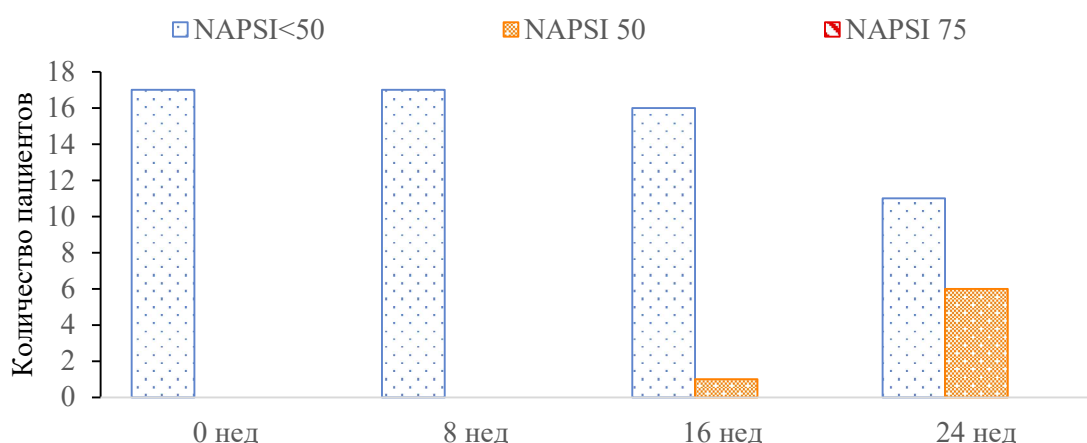


Рисунок 24 - Достижение индексов NAPSI-50, NAPSI-75 в процессе терапии в группе контроля

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечался наиболее выраженный клинический эффект в отношении симптомов поражения ногтевого ложа. Аппаратный метод обработки ногтей позволил добиться более быстрого клинического эффекта от наружной терапии на 16-й и 24-й неделях наблюдения.

Серьезных побочных эффектов от местного применения средства не наблюдалось в обеих группах. У 2 пациентов были зафиксированы явления контактного дерматита в области проксимального валика, у 6 пациентов усиление пигментации на коже проксимального валика. Нежелательных явлений от аппаратной обработки ногтевых пластин не наблюдалось.

С помощью метода аппаратной обработки ногтевых пластин было достигнуто выраженное улучшение внешнего вида пораженных ногтей после первой процедуры. За счет удаления отслоившейся ногтевой пластины и подногтевого гиперкератоза пациенты могли наносить препарат непосредственно на очаги поражения ногтевого ложа, что позволило добиться лучших результатов по сравнению с пациентами, которым аппаратная обработка пораженных ногтей не проводилась.

3.12. Динамика индекса качества жизни

До начала проведения терапии среднее значение ДИКЖ в основной и сравниваемой группах составило $13,2 \pm 5,6$ и $12,6 \pm 4,7$ баллов соответственно. По оценочной шкале значение ДИКЖ в обеих группах соответствовал очень сильному влиянию заболевания на качество жизни пациента (Рисунок 25). Статистических различий между группами не наблюдалось ($p=0,7209$). После проведенного лечения дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) регрессировал в 1-й группе до $4,6 \pm 3,3$ баллов, а во 2-й группе до $7,5 \pm 3,8$ баллов (Рисунок 26). В 1-й группе больных, получавших комбинированный метод терапии, снижение индекса было достоверно значимым и составило 65,5% в сравнении с группой, получавшей монотерапию, где индекс снизился на 40,6% ($p<0,05$).

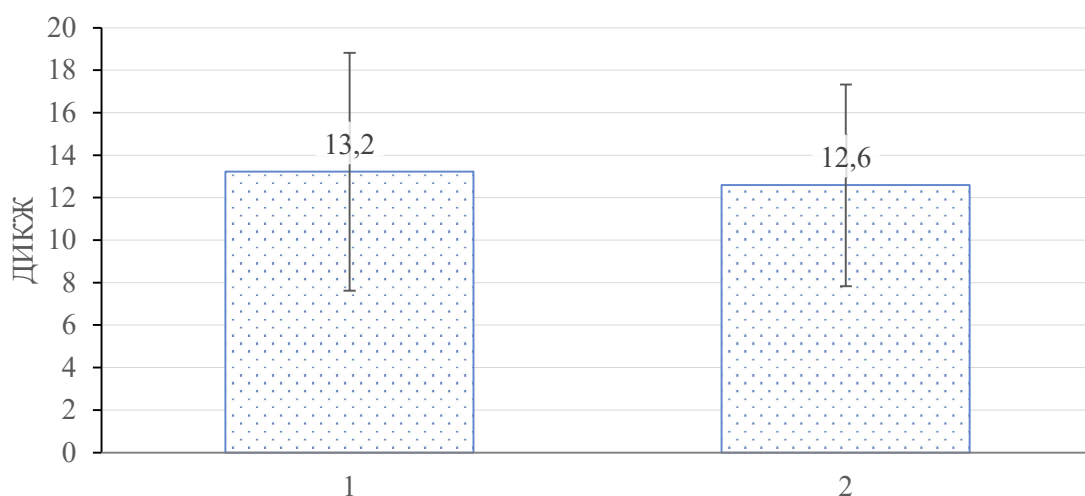


Рисунок 25 - Значения ДИКЖ у пациентов в сравниваемых группах до лечения

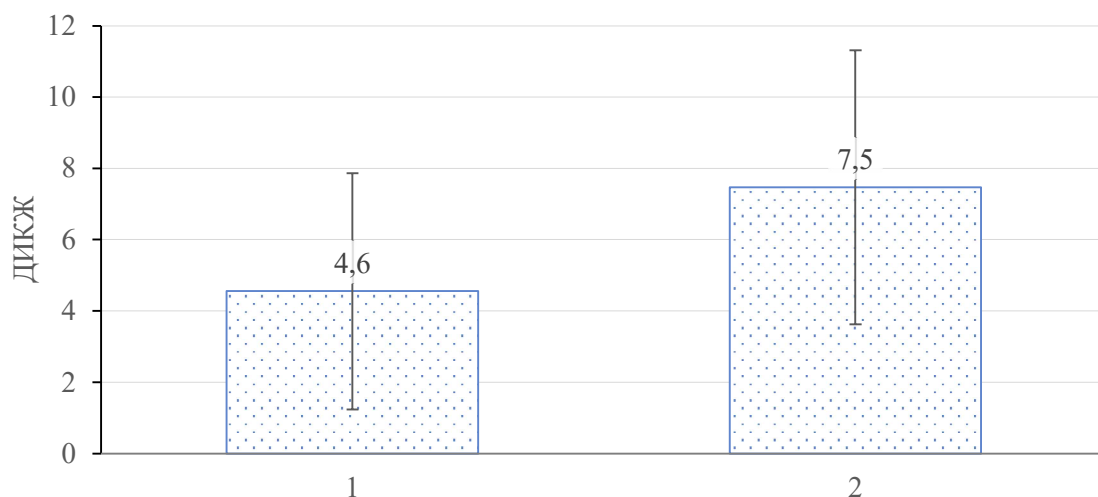


Рисунок 26 – Значения ДИКЖ у пациентов в сравниваемых группах после лечения

3.13. Клиническая эффективность лечения больных вульгарным псориазом с первичным и вторичным онихомикозом

Под нашим наблюдением находилось 30 больных вульгарным псориазом, страдающих онихомикозом, из которых 28 больных имели поражения стоп. Из 28 больных первичный онихомикоз стоп был представлен у 18 пациентов, а вторичный онихомикоз стоп, как осложнение псориазической ониходистрофии, присутствовал у 10 пациентов. Пациенты были разделены на две группы соответственно: группа 1 – пациенты с первичным онихомикозом стоп, группа 2 – пациенты с псориазом ногтей, осложненным грибковой инфекцией. Всем пациентам, участвующим в исследовании, проводилась обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели.

В 1-й группе наблюдалось 10 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил $53,6 \pm 12,8$ лет. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась с помощью индекса OSI. На начальном уровне (0 неделя) индекс OSI был равен $17,7 \pm 7,3$ баллов. Данный показатель соответствовал тяжелой степени заболевания. В данной группе проводился комбинированный метод лечения с применением итраконазола 200 мг в сутки – 12 недель, наружно:

сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недели.

Во 2-й группе наблюдалось 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 11,2$ лет. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась с помощью индекса NAPSI. На начальном уровне индекс NAPSI был равен $13,2 \pm 5,7$ баллов. Данный показатель соответствовал средней тяжести течения заболевания. В данной группе проводился комбинированный метод лечения – итраконазол 200 мг в сутки – 12 недель, наружно: кальципотриол мазь 2 раза в сутки, сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели.

На фоне проводимой терапии через 24 недели в 1-й группе отмечалось уменьшение индекса OSI на 83,7% ($17,7 \pm 7,3$ против $2,9 \pm 2,4$) (Рисунок 27). Умеренное клиническое улучшение было достигнуто у 2 (11,1%) пациентов, значительное клиническое улучшение у 11 (61,1%) пациентов; клиническая ремиссия у 5 (27,8%) пациентов. Микологическое излечение было достигнуто у 16 (88,9%) пациентов.

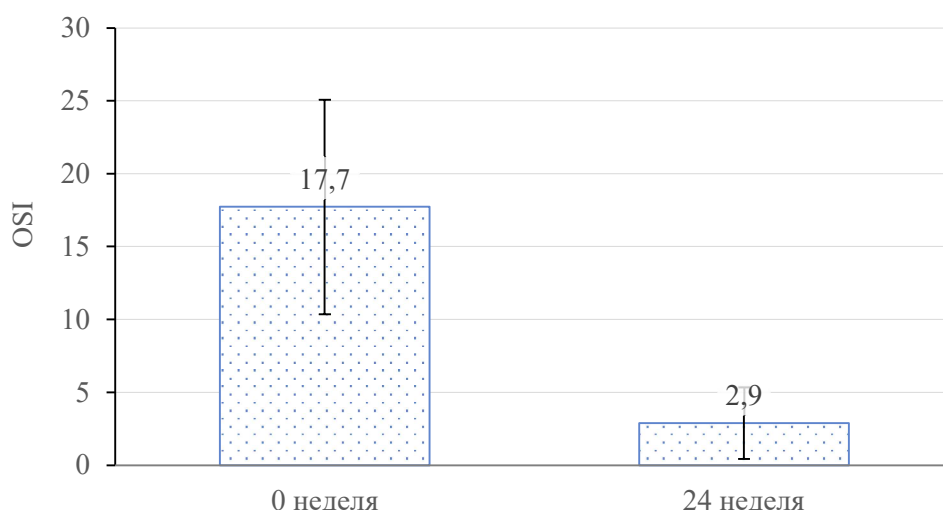


Рисунок 27 – Динамика средних значений индекса OSI в первой группе

Во 2-ой группе на фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение индекса NAPSI на 51,6% через 24 недели терапии (Рисунок 28). Незначительное

клиническое улучшение было достигнуто у 5 (50%) пациентов, умеренное клиническое улучшение было достигнуто у 3 (30%) пациентов, значительное клиническое улучшение - 2 (20%) пациентов. NAPSI-50 достигло 4 (40%) пациента, NAPSI-75 – 2 (20%) пациента. Микологическое излечение было достигнуто у 9 (90%) пациентов.

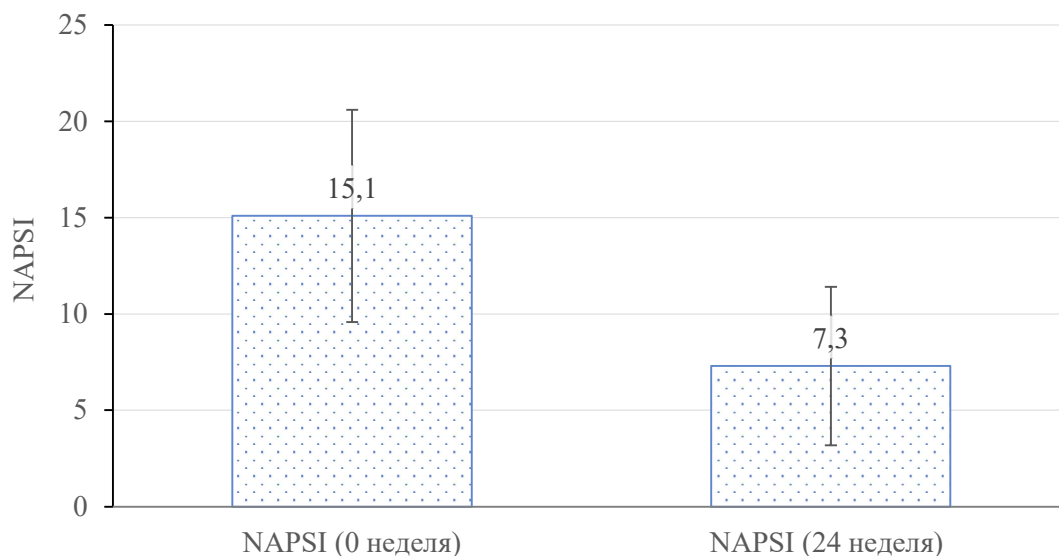


Рисунок 28 - Динамика средних значений индекса NAPSI во второй группе

3.14. Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение №1

В клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова обратился пациент К., 46 лет с жалобами на измененные ногтевые пластины кистей. Из анамнеза известно, что пациент страдает псориазом в течение 8 лет. По этому поводу при обострениях применяет топические ГКС с положительным эффектом. Пациент отмечает изменения ногтевых пластин в течение 2 лет. Поэтому поводу терапия не проводилась.

При осмотре ногтевых пластин кистей наблюдаются изменения в виде онихолизиса, подногтевого гиперкератоза, определяются симптомы «масляного пятна» и «наперстка», продольные геморрагии (Рисунок 29).



Рисунок 29 - Больной К., 46 лет. Диагноз: вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия, до лечения. NAPSI – 34 балла, ДИКЖ – 11 баллов

По результатам анализа ногтей: микроскопия – отрицательный, микологический посев – отрицательный, бактериальный посев - *Staphylococcus lugdunensis* 10^5 КоЕ/мл.

Проводимая терапия: бетаметазон+кальципотриол гель 1 раз в сутки, аппаратная обработка ногтей 1 раз в 8 недель – 24 недели. На фоне проводимой терапии наблюдается регресс индексов NAPSI на 67,6%, ДИКЖ на 60% (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Больной К., 46 лет. Диагноз: вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия, после лечения. NAPSИ – 11 баллов, ДИКЖ – 4 балла

Клиническое наблюдение № 2

В клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова обратился пациент Л., 18 лет с жалобами на измененные ногти кистей в течение 2 лет. Страдает вульгарным псориазом в течение 2 лет. Во время обострений вульгарного псориаза применяет топические ГКС, кератолитики, кальципотриол с положительным эффектом. Лечение ногтей не занимался.

При осмотре выявлены изменения ногтей в виде онихолизиса, подногтевого гиперкератоза, точечных углублений, определяется симптом «масляного пятна». линии Бо (Рисунок 31).

По результатам анализа ногтей: микроскопия – отрицательный, микологический посев – отрицательный, бактериальный посев - *Staphylococcus haemolyticus* 10^5 КоЕ/мл.

Проводимая терапия: бетаметазон+кальципотриол гель 1 раз в сутки, аппаратная обработка ногтей 1 раз в 8 недель – 24 недели. На фоне проводимой

терапии наблюдается регресс индексов NAPSI на 67,6%, ДИКЖ на 60% (Рисунок 32).



Рисунок 31 - Больной Л., 18 лет. Диагноз: вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия, до лечения. NAPSI – 30 баллов, ДИКЖ – 21 балл



Рисунок 32 - Больной Л., 18 лет. Диагноз: вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия, после лечения. NAPSI – 10 баллов, ДИКЖ – 9 баллов

Клиническое наблюдение № 3

В клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова обратился пациент К., 45 лет. Страдает псориазом более 10 лет. Ногти кистей начали изменяться в течение года после манифестации

псориаза, ногти стоп за год до возникновения псориаза. Лечением ногтей не занимался. По поводу вульгарного псориаза при обострениях использует наружные ГКС с положительным эффектом.

При физикальном осмотре ногти изменены в виде онихолизиса, подногтевого гиперкератоза, наблюдается симптом «масляного пятна», симптом «наперстка», желто-коричневое окрашивание тела ногтя (Рисунок 33).



Рисунок 33 - Больной К., 45 лет. Диагноз: вульгарный псориаз, псориагическая ониходистрофия, осложненная грибковой инфекцией, до лечения. NAPSI – 23 баллов

При микроскопии пораженных ногтей обнаружен псевдомицелий, при микологическом посеве – *Candida spp.*, при бактериологическом посеве – *Staphylococcus caprae* 10^5 КоЕ/мл, *Kocuria spp.* 10^5 КоЕ/мл.

Проводимая терапия: итраконазол 200мг в сутки – 12 недель, наружно: кальципотриол мазь 2 раза в сутки, сертаконазол крем 2 раза в сутки – 24 недели, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели.

На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде регресса индекса NPSI на 78,3% (Рисунок 34).



Рисунок 34 - Больной К., 45 лет. Диагноз: вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия, осложненная грибковой инфекцией, после лечения. NAPSI – 5 баллов

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз является распространенным воспалительным заболеванием кожи, патогенез которого связан с генетической предрасположенностью, иммунной дисфункцией и факторами окружающей среды.

Согласно современным данным этиология псориаза неизвестна. Последние исследования показывают, что микроорганизмы могут играть существенную роль в этиопатогенезе псориаза. Но исследования, посвященные микробному пейзажу ногтевых пластин достаточно трудно найти в литературе. С целью разработки новых подходов для лечения патологий ногтей у больных вульгарным псориазом одной из главных задач нашего исследования была оценка микробиологического ландшафта ногтевых пластин в группе данных больных.

Под нашим наблюдением находилось 102 пациента с вульгарным псориазом, имеющих измененные ногтевые пластины, среди которых было 53 мужчины (52%) и 49 женщины (48%) в возрасте от 18 до 72 лет. Медиана возраста больных составила 42,5 [31,0; 51,50] лет. Группа контроля состояла из 67 добровольцев, среди них было 34 (50,75%) мужчины и 33 (49,25%) женщины. Медиана возраста составила 42,0 [32,0; 57,0] лет.

На первом этапе проводилась клиничко-микробиологическая оценка пораженных ногтевых пластин больных вульгарным псориазом с помощью осмотра и лабораторных исследований – микроскопии, культуральных методов с последующей идентификацией MALDI TOF MS. На основании только клинической картины выставить точные диагнозы достаточно сложно, так как частота встречаемости онихомикоза у больных псориазом выше, чем в общей популяции, а клиническая картина онихомикоза может быть сходна с псориазом ногтей. Также необходимо помнить, что онихомикоз может быть осложнением псориазической ониходистрофии. В контрольной группе был исключен онихомикоз лабораторно с помощью микроскопии и посева, а ногти были клинически здоровыми. Всем участникам контрольной группы также был проведен культуральный метод (бактериальный посев) с последующей

идентификацией бактерий с помощью MALDI TOF MS. Описаны основной состав микрофлоры ногтевых пластин здоровых людей и пораженных ногтей больных вульгарным псориазом, проведена сравнительная характеристика между группами.

На данный момент опубликовано две статьи, посвященные микробиому ногтей у больных псориазом, автором которых является Shiqi Wang et al. (2022, 2022) [43, 54]. В первом исследовании было показано, что *Malassezia spp.* наблюдается в большей степени в непораженных ногтевых пластинах больных псориазом, тогда как *Candida spp.* более распространены у больных псориазом с псориаической ониходистрофией. Также наблюдались значительные изменения в бактериальном микробиоме ногтей пациентов с псориазом. Непораженные ногти у пациентов с псориазом были связаны с более высоким бактериальным разнообразием и более высокой относительной численностью энгидробактерий, тогда как псориаз ногтей коррелировал со снижением относительной численности анаэрококков. Во втором исследовании установлено, что пациенты с псориаическим онихомикозом имели более высокое бактериальное и грибковое альфа-разнообразие. Также была выявлена низкая относительная численность *Trichophyton rubrum* (32,88% против 82,18%, $p < 0,001$) и тенденция к увеличению численности *Candida spp.* у пациентов с псориазом и онихомикозом, чем у пациентов без псориаза. В исследовании также было установлено, что количество стафилококков у больных онихомикозом (не псориаических) была выше, чем у здоровых людей (59,66% против 45,76%, $p < 0,05$). Тяжесть онихомикоза положительно коррелировала с относительной численностью *Trichophyton rubrum*. Кроме того, трихофитон положительно коррелировал со стафилококком и отрицательно коррелировал с *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Malassezia* и *Alternaria*.

В нашем исследовании были зафиксированы значимые различия в распространенности видового состава стафилококков у больных вульгарным псориазом с поражением ногтевых пластин по сравнению с группой контроля. Важно отметить, что *Staphylococcus lugdunensis* обнаружен у 31 (30,4%) больного

псориазом с поражением ногтевых пластин, тогда как в контрольной группе из 67 обследованных пациентов данный вид бактерии не определялся. В дальнейшем при формировании исследуемых групп было отмечено, что данный микроорганизм высеивался у 24 (36,92%) пациентов с псориазом ногтей и у 7 (23,33%) пациентов, имеющих проявления онихомикоза.

Таким образом, это говорит о важном участии данной бактерии в воспалительных заболеваниях ногтей, в частности, при псориазической ониходистрофии и онихомикозе у больных вульгарным псориазом.

Также на себя обращает внимание значимые различия распространенности *Staphylococcus caprae* в ногтевых пластинах у больных псориазом по сравнению с группой контроля. *Staphylococcus caprae* определен у 27 (26,5%) больных псориазом с поражением ногтевых пластин, а в группе контроля у 2 (3,0%) пациентов. При формировании исследуемых групп (псориаз ногтей, онихомикоз, контрольная группа) было выявлено, что данный вид бактерий встречается у 22 (73,3%) пациентов с онихомикозом (первичным и вторичным), у 5 (7,7%) пациентом с псориазом ногтей, и у 2 (3,0%) пациентов в группе контроля. При проведении анализа выявлено, что *Staphylococcus caprae* достоверно реже наблюдается в группе больных псориазом ногтей по сравнению с группой онихомикоза ($p < 0,0001$). Также были выявлены значимые различия между группой онихомикоза и контрольной группой ($p < 0,0001$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что данный вид бактерии участвует в инфекционном грибковом процессе, что также подтверждается факторным анализом, где выявляемость *Staphylococcus caprae* в пораженных ногтевых пластинах у больных вульгарным псориазом ассоциировалась с исследуемой группой, страдающих онихомикозом (ОШ: 9,31 (2,22 – 39,02), $p = 0,0023$) и с положительным культуральным анализом на грибы (ОШ: 10,53 (2,30 – 48,25), $p = 0,0024$).

На сегодняшний день имеются данные, что *Staphylococcus caprae* представляет собой коагулазоотрицательный микроорганизм, который впервые был выделен из козьего молока, а позже было обнаружено, что он колонизирует

здоровую кожу, ногти и слизистую оболочку носа человека . В редких случаях этот комменсальный организм может стать патогенным для человека. *S. caprae* вызывает различные инфекции у человека, при этом наибольшая частота приходится на инфекции костей и суставов. *S. caprae* выделяют при остром среднем отите, остром наружном отите, мастоидите, эндокардите, инфекциях мочевыводящих путей, бактериемии, рецидивирующем сепсисе, менингите, перитоните, пневмонии, эндофтальмите и, наиболее часто, инфекциях костей и суставов (ИБС) [67, 77].

В нашем исследовании также отмечена высокая роль *Staphylococcus warneri*, который определялся у 8 (7,84%) пациентов, страдающих псориазом с поражением ногтевых пластин и у 20 (29,85%) пациентов в группе контроля (n=67). После формирования исследуемых групп было выявлено, что *Staphylococcus warneri* имели достоверно низкую частоту встречаемости в группе псориаза ногтей и онихомикоза по сравнению с контрольной группой ($p=0,0029$; $p=0,0117$).

Следует отметить, что при анализе данных имелись значимые различия между группами больных вульгарным псориазом с поражением ногтевых пластин и контрольной группой по частоте встречаемости *Staphylococcus epidermidis* ($p<0,05$). После формирования исследуемых групп выявлено, что данный вид стафилококка достоверно реже встречался в группе онихомикоза по сравнению с группой контроля ($p<0,01$).

Staphylococcus pettenkoferi достоверно чаще определялся в основной группе по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). А при формировании исследуемых групп выявлены достоверные различия между псориазом ногтей и онихомикозом по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$; $p<0,05$).

Таким образом, результаты показывают, что бактерии могут играть важную роль в развитии патологий ногтевых пластин у больных вульгарным псориазом. Но необходимы дальнейшие исследования что бы сделать окончательные выводы.

Большинство публикаций посвящены роли кишечной и кожной микробиоты при псориазе [73, 89, 93, 122, 143, 161, 180]. Известно, что комменсальные

бактерии способствуют поддержанию правильной работы иммунной системы [71]. Молекулы сигнальных путей, а также клетки иммунной системы (Т-клетки, лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги) реагируют на изменения микробного состава. В исследовании Xiao S et al. (2021) было продемонстрировано, что изменения в составе микробиома кишечника, а также метаболическая дисрегуляция могут влиять на воспалительные и иммунные реакции у больных псориазом [50].

Исследования, посвященные грибковой микрофлоре ногтевых пластин больных псориазом, широко освещены в доступной литературе. Частота встречаемости онихомикоза в рассматриваемой группе пациентов варьирует в широком диапазоне – от 4% до 60%, в зависимости от страны и вида исследования [64].

В нашем исследовании было показано, что онихомикоз наблюдается у 29,4% пациентов с вульгарным псориазом и поражением ногтевых пластин: первичный (без псориазического поражения) присутствует у 18,6% пациентов, тогда как онихомикоз в сочетании с псориазической ониходистрофией диагностировался у 10,8% пациентов. Стоит отметить, что у большинства пациентов онихомикоз наблюдался на ногтевых пластинах стоп (28 из 30 больных с онихомикозом). Также было установлено, что кандидозный онихомикоз наблюдается чаще, чем дерматофитный (63,3% против 36,7%).

Таким образом, необходимо проводить исследования пораженных ногтевых пластин стоп всем больным псориазом. Это даст возможность правильно определить тактику дальнейшего ведения пациентов.

Одной из задач исследования была оценка частоты и клинических особенностей онихопатий (всех заболеваний ногтей) у больных вульгарным псориазом.

После проведения микробиологических исследований и клинического осмотра 102 больных вульгарным псориазом с поражением ногтевых пластин было выявлено, что псориазической ониходистрофией страдало 74,5% пациентов: неосложненная форма наблюдалась у 61,8%, осложненная вторичным

онихомикозом – у 10,8% пациентов, осложненная вторичной псевдомонадной инфекцией – у 2% пациентов. Первичный онихомикоз выявлен у 18,6% пациентов, травматический онихолизис - у 3,9% пациентов, онихокриптоз – у 2,9% пациентов.

У 17 пациентов (56,7%) была диагностирована дистально-латеральная подногтевая форма онихомикоза. Тотально-дистрофическая форма выявлена у 10 больных (33,3%). Белая поверхностная форма диагностирована у 2 больных (6,6%). Проксимальная подногтевая форма была определена у 1 больного (3,3%).

Из 76 пациентов с псориазом ногтей у 66 (86,8%) пациентов был диагностирован онихолизис, у 58 (76,3%) – точечные углубления, у 50 (65,8%) - подногтевой гиперкератоз, у 35 (46,1%) – симптом масляного пятна, у 30 (39,5 %) – продольные геморрагии, у 7 (9,2%) – лейконихия, у 6 (7,9%) – красные точки в лунуле, у 5 (6,6%) - онихомадезис, у 2 (2,6 %) – койлонихия.

Таким образом, заболевания ногтей у больных вульгарным псориазом в основном были представлены псориазической ониходистрофией и онихомикозом, а также комбинацией данных двух заболеваний у одного пациента. Самым частым симптомом псориазической ониходистрофии был онихолизис, несколько реже встречались точечные углубления и подногтевой гиперкератоз.

Следующая задача включала в себя разработку метода патогенетической терапии псориазической ониходистрофии с использованием аппаратных технологий и комбинированных лекарственных средств.

После проведенных клинко-микробиологических исследований были сформированы группы больных для оценки и сравнения эффективности проводимой терапии.

Было проведено сравнительное исследование эффективности комбинированного метода лечения больных псориазической ониходистрофией. Под нашим наблюдением находилось 36 пациентов с псориазом ногтей кистей, из них 22 мужчин и 14 женщин, которые были разделены на две группы.

В первой группе (основная группа, n=18) проводился комбинированный метод лечения с применением наружного препарата, содержащего бетаметазона

дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% и аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера; во второй группе (группа сравнения, n=18) пациенты получали монотерапию фиксированной комбинацией бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005%.

В 1-й группе всем пациентам проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера на 0-й, 8-й и 16-й неделе лечения.

Исследование закончили 35 человек. Один пациент выбыл из исследования в связи с необходимостью проведения системной противопсориатической терапии.

По результатам исследования в 1-й группе значительное клиническое улучшение наблюдалось у 3 (16,7%) пациентов, умеренное улучшение - у 12 (66,7%) пациентов, незначительное улучшение – у 3 (16,7%) пациентов.

В 2-й группе, пациенты, получавшие монотерапию, умеренное улучшение было зафиксировано у 6 (35,3%) пациентов, незначительное клиническое улучшение - у 7 (41,2%) пациентов, отсутствие эффекта наблюдалось у 4 (23,5%) пациентов.

После проведенного лечения на 24-й неделе средний балл NAPSI снизился на 59,2% (с $18,11 \pm 7,12$ до $7,20 \pm 2,61$ баллов) в 1-й группе и на 36,1% (с $19,41 \pm 6,98$ до $12,41 \pm 7,10$ баллов) во 2-й группе.

Через 16 недель комбинированного лечения у 8 (44,4%) пациентов в основной группе было достигнуто NAPSI-50, у 1 (5,6%) пациента – NAPSI-75. На 24 неделе NAPSI-50 достигло 12 (66,7%) пациентов. Уменьшение индекса NAPSI на 75% было зафиксировано у 3 (16,7%) пациентов на 24 неделе комбинированного лечения в 1-ой группе.

В сравниваемой группе через 16 недель применения монотерапии у 1 (5,9%) пациента было достигнуто NAPSI-50. На 24 неделе NAPSI-50 достигло 6 (35,3%) пациентов. Уменьшение индекса NAPSI на 75% не было зафиксировано в данной группе больных.

В 1-ой группе больных, получавших комбинированный метод терапии, снижение индекса ДИКЖ было достоверно значимым и составило 65,5% в сравнении с группой, получавшей монотерапию, где индекс снизился на 40,6% ($p < 0,05$).

Таким образом, было показано, что использование аппаратного метода терапии в виде обработки/удаления/истончения измененных ногтей позволяет достичь лучших результатов в терапии пациентов с псориатической ониходистрофией. Удаленная частично ногтевая пластина, уменьшение явлений гиперкератоза обеспечивают лучшее проникновение лекарственных средств в ногтевое ложе и позволяет за счет этого достичь лучших результатов.

На следующем этапе проводилось лечение больных псориазом с первичным и вторичным онихомикозом стоп.

Под нашим наблюдением находилось 18 пациентов с вульгарным псориазом, страдающих первичным онихомикозом стоп, а также 10 пациентов с псориатической ониходистрофией стоп, осложненной онихомикозом.

В 1-й группе наблюдалось 10 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил $53,6 \pm 12,8$ лет. В данной группе проводился комбинированный метод лечения с применением итраконазола 200 мг в сутки – 12 недель, наружно: сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недели.

Во 2-й группе наблюдалось 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 11,2$ лет. Оценка эффективности проводимой терапии проводилась с помощью индекса NAPSI. На начальном уровне индекс NAPSI был равен $13,2 \pm 5,7$ баллов. Данный показатель соответствовал средней тяжести течения заболевания. В данной группе проводился комбинированный метод лечения – итраконазол 200 мг в сутки – 12 недель, наружно: кальципотриол мазь 2 раза в сутки, сертаконазол крем 2 раза в сутки, аппаратная обработка ногтевых пластин 1 раз в 4 недели – 24 недели.

На фоне проводимой терапии через 24 недели в 1-й группе отмечалось уменьшение индекса OSI на 83,7% ($17,7 \pm 7,3$ против $2,9 \pm 2,4$). Умеренное

клиническое улучшение было достигнуто у 2 (11,1%) пациентов, значительное клиническое улучшение у 11 (61,1%) пациентов; клиническая ремиссия у 5 (27,8%) пациентов. Микологическое излечение было достигнуто у 16 (88,9%) пациентов.

Во 2-ой группе на фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение индекса NAPSI на 51,6% через 24 недели терапии. Незначительное клиническое улучшение было достигнуто у 5 (50%) пациентов, умеренное клиническое улучшение было достигнуто у 3 (30%) пациентов, значительное клиническое улучшение - 2 (20%) пациентов. NAPSI-50 достигло 4 (40%) пациента, NAPSI-75 – 2 (20%) пациента. Микологическое излечение было достигнуто у 9 (90%) пациентов.

Таким образом, наше исследование показало, что применение комбинированных методов терапии псориатической ониходистрофии на основании выявленной инфекционной патологии эффективно и безопасно. Предложенные методики позволяют добиться положительного эффекта без применения системных противопсориатических средств.

ВЫВОДЫ

1. По результатам клинико-микробиологического обследования пораженных ногтей больных вульгарным псориазом выявлено, что 74,5% пациентов имеют проявления псориатической ониходистрофии: неосложненная форма наблюдалась у 61,8% пациентов, осложненная вторичным онихомикозом – у 10,8% пациентов, осложненная вторичной псевдомонадной инфекцией – у 2% пациентов. Первичный онихомикоз выявлен у 18,6% пациентов, травматический онихолизис – у 3,9% пациентов, онихокриптоз - у 2,9% пациентов. Основными клиническими симптомами псориатической ониходистрофии являлись онихолизис (86,8%), точечные углубления (76,3%), подногтевой гиперкератоз (65,8%). Эти данные обосновывают необходимость комбинированного терапевтического подхода.

2. При обследовании больных псориазом с измененными ногтевыми пластинами установлено, что основными возбудителями онихомикоза являются грибы *Candida spp.* (63,3%). Дерматофиты (*Trichophyton spp.*) заняли второе место по частоте встречаемости, что составило 36,7% от общего числа случаев. Основные клинические формы онихомикоза у больных псориазом — дистально-латеральная (56,6%), тотально-дистрофическая (33,3%).

3. На основании микробиологического исследования ногтевых пластин у больных вульгарным псориазом были выявлены достоверные различия с группой контроля: *Staphylococcus caprae* и *Staphylococcus pettenkoferi* достоверно чаще определялись в пораженных ногтевых пластинах у больных вульгарным псориазом ($p < 0,0001$, $p < 0,05$ соответственно), *Staphylococcus lugdunensis* был обнаружен только у больных вульгарным псориазом, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus warneri* реже наблюдались в основной группе ($p < 0,01$). Выявляемость *Staphylococcus caprae* в пораженных ногтевых пластинах у больных вульгарным псориазом ассоциировалась с исследуемой группой, страдающих онихомикозом (ОШ: 9,31 (2,22 – 39,02), $p = 0,0023$) и с положительным посевом на грибы (ОШ: 10,53 (2,30 – 48,25), $p = 0,0024$).

4. Комбинированный метод лечения псориатической ониходистрофии, включающий аппаратную обработку ногтевых пластин и наружное применение фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата 0,05%/кальципотриола моногидрата 0,005% является достоверно эффективным, чем монотерапия фиксированной комбинации. Комбинированный метод терапии позволяет достичь умеренного и значительного клинического улучшения у 83,3% пациентов, что также подтверждается результатами исследования в виде снижения индекса NAPSI на 59,2% и ДИКЖ на 65,5%, улучшая качество жизни больных. Клиническая эффективность комбинированной терапии псориаза ногтей стоп, осложненного онихомикозом, включающая аппаратную обработку ногтевых пластин, системный итраконазол, наружные средства - сертаконазол и кальципотриол, составила 51,6% на основании снижения индекса NAPSI. Микологический ответ был зафиксирован у 90% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная методика наружной терапии (аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера с последующим ежедневным нанесением фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата 0,05%+кальцитриола моногидрата 0,005%) рекомендована для внедрения в практику при лечении больных псориазом ногтей.

2. Комбинированный метод терапии (итраконазол, сертаконазол, кальцитриол, аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин с помощью скалера) рекомендован для внедрения в практику при лечении больных псориазом ногтей, осложненным грибковой инфекцией.

3. Процедуры аппаратной обработки ногтевых пластин при псориазической ониходистрофии необходимо проводить не реже 1 раза в 8 недель.

4. В комплексное обследование больных псориазом с поражением ногтевых пластин рекомендуется включать микроскопию пораженных ногтевых пластин и культуральные методы исследования для исключения грибковой и бактериальной инфекции.

5. Бактериологическое исследование с идентификацией *Staphylococcus saprae* с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии может быть использовано для подтверждения грибкового процесса.

6. Модифицированная анкета-опросник ДИКЖ рекомендована пациентам с псориазом ногтей для оценки качества жизни больных и эффективности проводимой терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГКС – глюкокортикостероид

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

ИТЭ - индекс терапевтической эффективности

HLA - человеческий лейкоцитарный антиген

IL (ИЛ) – интерлейкин

LL-37 - кателицидин

MALDI-TOF MS - матричноактивированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия

NAPSI - индекс тяжести псориаза ногтей

OSI – индекс тяжести онихомикоза

PSORS - гены предрасположенности к псориазу

Th – Т-хелперы

TNF- α (ФНО) - фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, К. Б. Идиопатическая желудочковая экстрасистолия у детей: факторы, определяющие клиническое течение и эффективность терапии : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 3.1.21. Педиатрия. 3.1.20. Кардиология / К. Б. Алексеева. – Москва : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2024. – 186 с.
2. Васенова, В. Ю. Современные возможности терапии онихомикозов / В. Ю. Васенова, Ю. С. Бутов. – 2016. – № 10. – С. 623-627.
3. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / К. Вольф, Л. А. Голдсмит, С. И. Кац [и др.]. – Москва : БИНОМ, 2012.
4. Корнишева, В. Г. Патология ногтевых пластин у больных псориазом / В. Г. Корнишева, Б. М. Курбанов, К. В. Свиридова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 3. – С. 71-74.
5. Кочергин, Н. Г. Распространённость и этиология онихомикоза у больных псориазом: одноцентровое исследование / Н. Г. Кочергин, И. С. Максимов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. – № 1. – С. 53-59.
6. Кубанов, А. А. Клинические рекомендации по псориазу / А. А. Кубанов. – 2023. – 1-78 с.
7. Ма, Ц. Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.10 / Ц. Ма. – Москва : ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2022. – 111 с.
8. Максимов, И. С. Фотогалерея ониходистрофий / И. С. Максимов //

Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. – № 3. – С. 194-196.

9. Максимов, И. С. Микробиологический ландшафт онихий у больных псориазом / И. С. Максимов, В. С. Новоселов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 2. – С. 102.

10. Мельникова, Ю. Г. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.10 / Ю. Г. Мельникова. – Москва : ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2019. – 133 с.

11. Микробиологическая картина онихопатий у больных псориазом / И. С. Максимов, Н. Г. Кочергин, В. С. Новоселов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 63-65.

12. Олисова, О. Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. / О. Ю. Олисова // Consilium medicum. – 2010. – Т. 4. – С. 3-8.

13. Олисова, О. Ю. Опыт применения антимикробного пептида СІL-020 ACNOTIDETM в топической терапии пациентов с акне / О. Ю. Олисова, Е. С. Снарская // Вопросы дерматологии и венерологии. – 2022. – № 1-2. – С. 59.

14. Онихомикоз: особенности наружной терапии / Д. В. Заславский, И. Н. Чупров, А. А. Сыдилов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 5. – С. 90-95.

15. Оценка эффективности наружного применения комбинации бетаметазона дипропионата 0,05% / кальципотриола моногидрата 0,005% и клобетазола пропионата 0,05% у больных псориазической ониходистрофией / И. С. Максимов, Н. Г. Кочергин, В. С. Новоселов, Д. И. Ушакова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 5-6. – С. 156-160.

16. Псориаз: коморбидности и комедикации / Н. Кочергин, Л. Смирнова, Н. Потекаев, У. Билолова // Врач. – 2009. – № 5. – С. 15-20.

17. Псориаз ногтей: клиника, диагностика, лечение / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, Н. Г. Кочергин, И. С. Максимов. – Москва : Издательство Сеченовского Университета, 2021. – 24 с.
18. Псориагическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2) / А. В. Платонова, А. С. Жуков, В. Р. Хайрутдинов, А. В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – № 1. – С. 9-14.
19. Псориагическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1) / А. В. Платонова, А. С. Жуков, В. Р. Хайрутдинов, А. В. Самцов // Вестник Дерматологии и Венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 6. – С. 7-14.
20. Рукавишникова, В. М. Изменения ногтей при псориазе / В. М. Рукавишникова // В помощь практическому врачу. – 2009. – С. 71-79.
21. Свиридова, К. В. Особенности диагностики и лечения онихомикоза при псориазе / К. В. Свиридова. – Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2009. – 20 с.
22. Этиологическая структура онихомикозов у больных псориазом / А. В. Рыбин, А. С. Нестеров, Н. И. Потатуркина-Нестерова, А. В. Нестерова // Успехи современного естествознания. – 2011. – Т. 1. – С. 107-108.
23. A 15-year retrospective study on the prevalence of onychomycosis in psoriatic vs non-psoriatic patients: A new European shift from dermatophytes towards yeast / L. Gallo, E. Cinelli, G. Fabbrocini, M. Vastarella // *Mycoses*. – 2019. – Vol. 62. – № 8. – P. 659-664.
24. A 52-Week Trial Comparing Briakinumab with Methotrexate in Patients with Psoriasis / K. Reich, R. G. Langley, K. A. Papp [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 17. – P. 1586-1596.
25. A randomized comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone injection and clobetasol propionate ointment for psoriatic nails / E. Boontaveeyuwat, N. Silpa-Archa, N. Danchaiwijitr, C. Wongpraparut // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2019. – Vol. 30. – № 2. – P. 117-122.
26. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: Results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded

- clinical trial / G. N. Karanikolas, E. M. Koukli, A. Katsalira [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 38. – № 11. – P. 2466-2474.
27. Al-Mutairi, N. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: A randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab / N. Al-Mutairi, T. Nour, D. Al-Rqobah // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2013. – Vol. 13. – № 5. – P. 625-629.
28. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization / H. W. Chang, D. Yan, R. Singh [et al.] // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 154.
29. Alvarez, M. I. Onychomycosis in Cali, Colombia / M. I. Alvarez, L. Á. González, L. Á. Castro // *Mycopathologia*. – 2004. – Vol. 158. – № 2. – P. 181-186.
30. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis / C. Leonardi, R. Matheson, C. Zachariae [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 13. – P. 1190-1199.
31. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis / T. Nakatsuji, T. H. Chen, S. Narala [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2017. – Vol. 9. – № 378.
32. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1) / K. Papp, K. Reich, C. L. Leonardi [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2015. – Vol. 73. – № 1. – P. 37-49.
33. Barreiro Pérez, L. Nail psoriasis / L. Barreiro Pérez, R. López López, J. González Ramos // *Anales de Pediatría*. – 2014. – Vol. 81. – P. e14-e15.
34. Berker, D. de. Management of nail psoriasis. / D. de Berker // *Clinical and experimental dermatology*. – 2000. – Vol. 25. – № 5. – P. 357-362.
35. Blauvelt, A. Essential truths for the care and management of moderate-to-severe psoriasis / A. Blauvelt, A. W. Armstrong, G. G. Krueger // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2015. – Vol. 14. – № 8. – P. 805-812.
36. Blome, C. Nail Psoriasis and Quality-of-Life Measurement in Clinical Trials: Call

- for the Use of Nail-Specific Instruments / C. Blome, M. Augustin, T. M. Klein // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2021. – Vol. 22. – № 6. – P. 747-755.
37. Boehncke, W. H. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis / W. H. Boehncke // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 41. – № 4. – P. 665-675.
38. Boehncke, W. H. Psoriasis / W. H. Boehncke, M. P. Schön // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9997. – P. 983-994.
39. Brown, M. M. Staphylococcus epidermidis—Skin friend or foe? / M. M. Brown, A. R. Horswill // *PLOS Pathogens*. – 2020. – Vol. 16. – № 11. – P. e1009026.
40. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: A controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid / A. Tosti, B. M. Piraccini, N. Cameli [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 1998. – Vol. 139. – № 4. – P. 655-659.
41. Carmona-Cruz, S. The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases / S. Carmona-Cruz, L. Orozco-Covarrubias, M. Sáez-de-Ocariz // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 834135.
42. Chadeganipour, M. Fungal Infections among Psoriatic Patients: Etiologic Agents, Comorbidities, and Vulnerable Population / M. Chadeganipour, S. Shadzi, R. Mohammadi // *Autoimmune Diseases*. – 2021. – Vol. 2021. – № May 2019.
43. Characterisation of the nail microbiome in psoriatic and nonpsoriatic patients with onychomycosis / S. Wang, Y. Song, Z. Wan [et al.] // *Mycoses*. – 2022. – Vol. 65. – № 1. – P. 35-44.
44. Clinical and histological spectrum of nail psoriasis: A cross-sectional study. / S. Kaul, A. Singal, C. Grover, S. Sharma // *Journal of cutaneous pathology*. – 2018. – Vol. 45. – № 11. – P. 824-830.
45. Clinical observations on nail changes in psoriasis. / S. N. Tham, J. J. Lim, S. H. Tay [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. – 1988. – Vol. 17. – № 4. – P. 482-485.
46. Coexistence of fungal infections in psoriatic nails and their correlation with severity of nail psoriasis / S. Chaowattanapanit, P. Pattanaprichakul, C. Leeyaphan [et al.] // *Indian Dermatology Online Journal*. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 314.

47. Coexistence of onychomycosis and nail psoriasis and its correlation with systemic treatment. / R. Grynszpan, G. Barreiros, M. do Nascimento Paixão [et al.] // *Mycoses*. – 2021. – Vol. 64. – № 9. – P. 1092-1097.
48. Common diseases of the nail: Diagnosis and therapy. / C. R. Löser, P. Nenoff, O. Mainusch [et al.] // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. – 2021. – Vol. 19. – № 12. – P. 1761-1775.
49. Comparison of NAPSI and N-NAIL for evaluation of fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated using ustekinumab / B. R. Kim, S. Yang, C. W. Choi, S. W. Youn // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2019. – Vol. 30. – № 2. – P. 123-128.
50. Deciphering Gut Microbiota Dysbiosis and Corresponding Genetic and Metabolic Dysregulation in Psoriasis Patients Using Metagenomics Sequencing / S. Xiao, G. Zhang, C. Jiang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11.
51. Dermoscopic features of nail psoriasis: Positive correlation with the severity of psoriasis. / F. Long, Z. Zhang, F. He [et al.] // *The Journal of dermatology*. – 2021. – Vol. 48. – № 6. – P. 894-901.
52. Djeridane, A. Epidemiological and aetiological study on tinea pedis and onychomycosis in Algeria. / A. Djeridane, Y. Djeridane, A. Ammar-Khodja // *Mycoses*. – 2006. – Vol. 49. – № 3. – P. 190-6.
53. Drakensjö, I. T. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005-2009. / I. T. Drakensjö, E. Chryssanthou // *Medical mycology*. – 2011. – Vol. 49. – № 5. – P. 484-8.
54. Dysbiosis of nail microbiome in patients with psoriasis / S. Wang, R. Wang, Y. Song [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2022. – Vol. 31. – № 5. – P. 800-806.
55. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2) / C. Paul, J. Cather, M. Gooderham [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173. – № 6. – P. 1387-1399.

56. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis / J. F. Merola, B. Elewski, S. Tatulych [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 77. – № 1. – P. 79-87.e1.
57. Epidemiology of Onychomycosis in Chinese Mainland: A 30-year Retrospective Study / G. Song, M. Zhang, W. Liu, G. Liang // *Mycopathologia*. – 2022. – Vol. 187. – № 4. – P. 323-331.
58. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice / M. V. Barrera, S. Habicheyn, M. V. Mendiola, E. H. Ceballos // *European Journal of Dermatology*. – 2008. – Vol. 18. – № 6. – P. 683-687.
59. Evaluating nail thickness and stiffness with shear-wave elastography in nail psoriasis: A preliminary study / Z. G. Kaya İslamoğlu, E. Uysal, A. Demirbaş, N. İslamoğlu // *Skin Research and Technology*. – 2020. – Vol. 26. – № 1. – P. 45-49.
60. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis / A. Tosti, C. Ricotti, P. Romanelli [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 2009. – Vol. 145. – № 3. – P. 269-271.
61. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: A one-blind, randomized study / M. Gümüşel, M. Özdemir, Ä. Mevlitoğlu, S. Bodur // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2011. – Vol. 25. – № 9. – P. 1080-1084.
62. Fighting Staphylococcus epidermidis Biofilm-Associated Infections: Can Iron Be the Key to Success? / F. Oliveira, H. Rohde, M. Vilanova, N. Cerca // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11.
63. Frequency of Candida in onychomycosis / R. Ahmed, S. A. Kharal, M. A. Durrani [et al.] // *Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2013. – Vol. 63. – № 3. – P. 350-353.
64. Fungal Infections and Nail Psoriasis: An Update / A. Kyriakou, S.-C. Zagalioti, M.-G. Trakatelli [et al.] // *Journal of Fungi*. – 2022. – Vol. 8. – № 2. – P. 154.
65. Genome-wide mapping of gene-microbiota interactions in susceptibility to autoimmune skin blistering / G. Srinivas, S. Möller, J. Wang [et al.] // *Nature*

Communications. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 2462.

66. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence / R. Parisi, D. P. M. Symmons, C. E. M. Griffiths, D. M. Ashcroft // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2013. – Vol. 133. – № 2. – P. 377-385.
67. Gowda, A. *Staphylococcus caprae*: A Skin Commensal with Pathogenic Potential / A. Gowda, A. L. Pensiero, C. D. Packer // *Cureus*. – 2018.
68. Green nail syndrome / H. Matsuura, A. Senoo, M. Saito, Y. Hamanaka // *Qjm*. – 2017. – Vol. 110. – № 9. – P. 609.
69. Green Nail Syndrome Treated with the Application of Tobramycin Eye Drop / Y. Bae, G. M. Lee, J. H. Sim [et al.]. – 2014. – Vol. 26. – № 4. – P. 514-516.
70. Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta, M. G. Debbaneh, W. Liao // *Current Dermatology Reports*. – 2014. – Vol. 3. – № 1. – P. 61-78.
71. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status / H. C. Wastyk, G. K. Fragiadakis, D. Perelman [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184. – № 16. – P. 4137-4153.e14.
72. Gut–Brain–Skin Axis in Psoriasis: A Review / G. Chen, Z. ming Chen, X. yan Fan [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 25-38.
73. Gut microbiome in psoriasis: An updated review / M. Sikora, A. Stec, M. Chrabaszcz [et al.] // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 1-14.
74. Haneke, E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management / E. Haneke // *Psoriasis: Targets and Therapy*. – 2017. – Vol. Volume 7. – P. 51-63.
75. Harden, J. L. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review / J. L. Harden, J. G. Krueger, A. M. Bowcock // *Journal of Autoimmunity*. – 2015. – Vol. 64. – P. 66-73.
76. High-frequency sonography in the evaluation of nail psoriasis. / M. E. Marina, C. Botar Jid, S. D. Bolboaca [et al.] // *Medical Ultrasonography*. – 2016. – Vol. 18. – № 3. – P. 312.
77. Human isolates of *Staphylococcus caprae*: Association with bone and joint infections / R. Shuttleworth, R. J. Behme, A. McNabb, W. D. Colby // *Journal of*

Clinical Microbiology. – 1997. – Vol. 35. – № 10. – P. 2537-2541.

78. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis / R. G. Langley, P. Rich, A. Menter [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – Vol. 29. – № 9. – P. 1763-1770.

79. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study / D. A. Springate, R. Parisi, E. Kontopantelis [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 176. – № 3. – P. 650-658.

80. Incidence of onychomycosis among psoriatic patients with nail involvement: A descriptive study / D. Rizzo, R. Alaimo, G. Tilotta [et al.] // Mycoses. – 2013. – Vol. 56. – № 4. – P. 498-499.

81. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel / V. Leibovici, K. Hershko, A. Ingber [et al.] // Acta Dermato-Venereologica. – 2008. – Vol. 88. – № 1. – P. 31-33.

82. Interventions for nail psoriasis. / A. C. Q. de Vries, N. A. Bogaards, L. Hooft [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2013. – № 1. – P. CD007633.

83. Jung, H.-S. Heat-Killed *Latilactobacillus sakei* CNSC001WB and *Lactobacillus pentosus* WB693 Have an Anti-inflammatory Effect on LPS-Stimulated RAW 264.7 Cells / H.-S. Jung, N.-K. Lee, H.-D. Paik // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2023.

84. Kaufman, B. P. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups / B. P. Kaufman, A. F. Alexis // American Journal of Clinical Dermatology. – 2018. – Vol. 19. – № 3. – P. 405-423.

85. Klaassen, K. M. G. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. / K. M. G. Klaassen, P. C. M. van de Kerkhof, M. C. Pasch // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. – 2014. – Vol. 28. – № 12. – P. 1690-1695.

86. Kushwaha, A. S. A Novel Apremilast Nail Lacquer Formulation for the Treatment of Nail Psoriasis / A. S. Kushwaha, M. A. Repka, S. Narasimha Murthy //

AAPS PharmSciTech. – 2017. – Vol. 18. – № 8. – P. 2949-2956.

87. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice / Y.-H. Chen, C.-S. Wu, Y.-H. Chao [et al.] // Journal of Food and Drug Analysis. – 2017. – Vol. 25. – № 3. – P. 559-566.

88. Langley, R. G. B. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life / R. G. B. Langley, G. G. Krueger, C. E. M. Griffiths // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2005. – Vol. 64. – № SUPPL. 2. – P. ii18-ii23.

89. Lee, H. J. Skin Barrier Function and the Microbiome / H. J. Lee, M. Kim // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 21.

90. Lipner, S. R. Onychomycosis / S. R. Lipner, R. K. Scher // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019. – Vol. 80. – № 4. – P. 835-851.

91. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: Improvement of skin, nail, and joint involvement / G. Mahrle, H. J. Schulze, L. Färber [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 1995. – Vol. 32. – № 1. – P. 78-88.

92. Manos, J. The human microbiome in disease and pathology / J. Manos // Apmis. – 2022. – Vol. 130. – № 12. – P. 690-705.

93. Microbiome and skin diseases / P. L. J. M. Zeeuwen, M. Kleerebezem, H. M. Timmerman, J. Schalkwijk // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 13. – № 5. – P. 514-520.

94. Modification of the nail psoriasis severity index / C. A. Parrish, J. O. Sobera, B. E. Elewski [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2005. – Vol. 53. – № 4. – P. 745-746.

95. Moreno-Romero, J. A. Nail Pitting in Psoriasis / J. A. Moreno-Romero, R. Grimalt // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 22. – P. e39.

96. Mueller, W. Cyclosporin A for psoriasis. / W. Mueller, B. Herrmann // The New England journal of medicine. – 1979. – Vol. 301. – № 10. – P. 555.

97. Müller, S. Green nail syndrome (pseudomonas aeruginosa nail infection): Two cases successfully treated with topical nadifloxacin, an acne medication / S. Müller, M. Ebnöther, P. Itin // Case Reports in Dermatology. – 2014. – Vol. 6. – № 2. –

P. 180-184.

98. Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: Risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? / A. Patrizi, M. Venturi, R. Scorzoni [et al.] // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 2014. – Vol. 149. – № 2. – P. 177-184.

99. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: Prevalence and clinical features / K. R. R. Schons, M. D. O. Beck, A. A. C. Beber, O. A. Monticielo // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2015. – Vol. 90. – № 3. – P. 314-319.

100. Nail psoriasis: A combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream [3] / D. Rigopoulos, D. Ioannides, N. Prastitis, A. Katsambas // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2002. – Vol. 82. – № 2. – P. 140.

101. Nail psoriasis: A retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy) / M. Sánchez-Regaña, J. Sola-Ortigosa, M. Alsina-Gibert [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2011. – Vol. 25. – № 5. – P. 579-586.

102. Nail psoriasis: A review of the literature / K. R. R. Schons, C. F. Knob, N. Murussi [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2014. – Vol. 89. – № 2. – P. 312-317.

103. Nail psoriasis: An updated review and expert opinion on available treatments, including biologics / F. Bardazzi, M. Starace, F. Bruni [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2019. – Vol. 99. – № 6. – P. 516-523.

104. Nail Psoriasis: Diagnosis, Assessment, Treatment Options, and Unmet Clinical Needs. / G. S. Kaeley, L. Eder, S. Z. Aydin [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2021. – Vol. 48. – № 8. – P. 1208-1220.

105. Nail Psoriasis. / E. Canal-García, X. Bosch-Amate, I. Belinchón, L. Puig // *Actas dermo-sifiliograficas*. – 2022. – Vol. 113. – № 5. – P. 481-490.

106. Nail psoriasis in Germany: Epidemiology and burden of disease / M. Augustin, K. Reich, C. Blome [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2010. – Vol. 163. – № 3. – P. 580-585.

107. Nail psoriasis treatment: Insights into current progress and future trends / P.

- Nirbhavane, G. Sharma, S. Verma [et al.] // *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. – 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 135-159.
108. NAPSUI utilization as an evaluation method of nail psoriasis in patients using acitretin / M. M. Mukai, I. F. Poffo, B. Werner [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2012. – Vol. 87. – № 2. – P. 256-262.
109. Navarini, A. A. [Psoriasis]. / A. A. Navarini, R. M. Trüeb // *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*. – 2010. – Vol. 67. – № 4. – P. 153-165.
110. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. / A. Ventura, M. Mazzeo, R. Gaziano [et al.] // *Drug design, development and therapy*. – 2017. – Vol. 11. – P. 2527-2535.
111. Onychomycosis: An Updated Review / A. K. C. Leung, J. M. Lam, K. F. Leong [et al.] // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 32-45.
112. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion / D. Rigopoulos, V. Papanagiotou, R. Daniel, B. M. Piraccini // *Mycoses*. – 2017. – Vol. 60. – № 1. – P. 6-10.
113. Onychomycosis in patients with psoriasis - a multicentre study / L. Zisova, V. Valtchev, E. Sotiriou [et al.] // *Mycoses*. – 2012. – Vol. 55. – № 2. – P. 143-147.
114. Overall Prevalence and Prevalence Compared among Psoriasis Treatments of Onychomycosis in Patients with Nail Psoriasis and Fungal Involvement / L. Chularojanamontri, P. Pattanaprichakul, C. Leeyaphan [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9113418.
115. Pasch, M. C. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options / M. C. Pasch // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76. – № 6. – P. 675-705.
116. Patsatsi, A. Ustekinumab in nail psoriasis: An open-label, uncontrolled, nonrandomized study / A. Patsatsi, A. Kyriakou, D. Sotiriadis // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 96-100.
117. Perrin, C. Nail Anatomy, Nail Psoriasis, and Nail Extensor Enthesitis Theory: What Is the Link? / C. Perrin // *The American Journal of dermatopathology*. – 2019. – Vol. 41. – № 6. – P. 399-409.

118. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study / A. Tsentemeidou, T. A. Vyzantiadis, A. Kyriakou [et al.] // *Mycoses*. – 2017. – Vol. 60. – № 12. – P. 830-835.
119. Prinz, J. C. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens / J. C. Prinz // *Autoimmunity Reviews*. – 2017. – Vol. 16. – № 9. – P. 970-979.
120. Propionibacterium -Produced Coproporphyrin III Induces Staphylococcus aureus Aggregation and Biofilm Formation / M. S. Wollenberg, J. Claesen, I. F. Escapa [et al.] // *mBio*. – 2014. – Vol. 5. – № 4.
121. Psoriasis / C. E. M. Griffiths, A. W. Armstrong, J. E. Gudjonsson, J. N. W. N. Barker // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10281. – P. 1301-1315.
122. Psoriasis and gut microbiome—current state of art / K. Polak, B. Bergler-czop, M. Szczepanek [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 9.
123. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review / F. Benhadou, D. Mintoff, B. Schnebert, H. Thio // *Diseases*. – 2018. – Vol. 6. – № 2. – P. 47.
124. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy / M. M. Jiaravuthisan, D. Sasseville, R. B. Vender [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – Vol. 57. – № 1. – P. 1-27.
125. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: Results of a recent interview with 1,728 patients / E. M. G. J. De Jong, B. A. M. P. A. Seegers, M. K. Gulinck [et al.] // *Dermatology*. – 1996. – Vol. 193. – № 4. – P. 300.
126. Psoriasis risk factors and triggers / E. B. Lee, K. K. Wu, M. P. Lee [et al.] // *Cutis*. – 2018. – Vol. 102. – № 5. – P. 18-20.
127. Psoriasis ungueal: estudio en 661 pacientes con psoriasis vulgar / S. Armesto, A. Esteve, P. Coto-Segura [et al.] // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2011. – Vol. 102. – № 5. – P. 365-372.
128. Psoriasis ungueal: tratamiento con ungüento hidrófilo de tazaroteno al

0,1% / C. Fischer-Levancini, M. Sánchez-Regaña, F. Llambí [et al.] // *Actas Dermosifiliográficas*. – 2012. – Vol. 103. – № 8. – P. 725-728.

129. Radtke, M. A. Nail psoriasis - a treatment challenge. / M. A. Radtke, F. C. Beikert, M. Augustin // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. – 2013. – Vol. 11. – № 3. – P. 203-19; quiz 220.

130. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: A dermatologist and nail expert group consensus / D. Rigopoulos, R. Baran, S. Chiheb [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 81. – № 1. – P. 228-240.

131. Regina, K. Psoriasis : Prevalence and Clinical Features * / K. Regina, R. Schons, M. D. O. Beck. – 2013. – P. 314-319.

132. Reich, K. Approach to managing patients with nail psoriasis / K. Reich // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2009. – Vol. 23. – № SUPPL. 1. – P. 15-21.

133. Ricardo, J. W. Nail Psoriasis in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Topical Therapy. / J. W. Ricardo, S. R. Lipner // *Dermatologic clinics*. – 2021. – Vol. 39. – № 2. – P. 183-193.

134. Ricardo, J. W. Nail Psoriasis in Older Adults: Intralesional, Systemic, and Biological Therapy. / J. W. Ricardo, S. R. Lipner // *Dermatologic clinics*. – 2021. – Vol. 39. – № 2. – P. 195-210.

135. Rich, P. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis / P. Rich, R. K. Scher // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2003. – Vol. 49. – № 2. – P. 206-212.

136. Rigopoulos, D. Management of Nail Psoriasis. / D. Rigopoulos, N. Rompoti, S. Gregoriou // *Dermatologic clinics*. – 2021. – Vol. 39. – № 2. – P. 211-220.

137. Risk factors for the development of psoriasis / K. Kamiya, M. Kishimoto, J. Sugai [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 18. – P. 4347.

138. Role of HLA-DR Alleles to Increase Genetic Susceptibility to Onychomycosis in Nail Psoriasis / H. Carrillo-Meléndrez, E. Ortega-Hernández, J. Granados [et al.] // *Skin Appendage Disorders*. – 2016. – Vol. 2. – № 1-2. – P. 22-25.
139. Runne, U. The human nail: structure, growth and pathological changes. / U. Runne, C. E. Orfanos // *Current problems in dermatology*. – 1981. – Vol. 9. – P. 102-149.
140. Rusk, A. M. In psoriasis treatment, greater improvement in skin severity predicts greater improvement in nail severity. / A. M. Rusk, A. B. J. Fleischer // *The Journal of dermatological treatment*. – 2021. – Vol. 32. – № 8. – P. 894-897.
141. Salomon, J. Psoriatic Nails: A Prospective Clinical Study / J. Salomon, J. C. Szepietowski, A. Proniewicz // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2003. – Vol. 7. – № 4. – P. 317-321.
142. Samman, P. D. Samman's the nails in disease / P. D. Samman, D. A. Fenton. – 1995.
143. Sanchez, D. A. The skin microbiome: Is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? / D. A. Sanchez, J. D. Nosanchuk, A. J. Friedman // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2015. – Vol. 14. – № 2. – P. 127-130.
144. Schalkwijk, J. A role for the microbiome in psoriasis? / J. Schalkwijk // *British Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 178. – № 5. – P. 999-1000.
145. Scher, R. K. Tazarotene 0.1 % gel in the treatment of fingernail psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study / R. K. Scher, M. Stiller, Y. Isabel Zhu // *Cutis*. – 2001. – Vol. 68. – № 5. – P. 355-358.
146. Scoring nail psoriasis / K. M. G. Klaassen, P. C. M. Van De Kerkhof, M. T. Bastiaens [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Vol. 70. – № 6. – P. 1061-1066.
147. Severn, M. M. Staphylococcus epidermidis and its dual lifestyle in skin health and infection / M. M. Severn, A. R. Horswill // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21. – № 2. – P. 97-111.
148. Sinha, S. The skin microbiome and the gut-skin axis / S. Sinha, G. Lin, K. Ferenczi // *Clinics in Dermatology*. – 2021. – Vol. 39. – № 5. – P. 829-839.

149. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies / L. Chen, J. Li, W. Zhu [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 589726.
150. Small molecule inhibitors and biologics in treating nail psoriasis: A systematic review and network meta-analysis / I. H. Huang, P. C. Wu, T. H. Yang [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 85. – № 1. – P. 135-143.
151. Sobolewski, P. Nail involvement in psoriatic arthritis / P. Sobolewski, I. Walecka, K. Dopytalska // *Reumatologia*. – 2017. – Vol. 55. – № 3. – P. 131-135.
152. Ständer, H. [Incidence of fungal involvement in nail psoriasis]. / H. Ständer, M. Ständer, S. Nolting // *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. – 2001. – Vol. 52. – № 5. – P. 418-22.
153. Study Of Nail Changes In Psoriasis / A. Ghosal, D. N. Gangopadhyay, M. Chanda, N. K. Das // *Indian Journal of Dermatology*. – 2004. – Vol. 49. – № 1. – P. 18-21.
154. Superantigens in dermatology / E. S. MacIas, F. A. Pereira, W. Rietkerk, B. Safai // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – Vol. 64. – № 3. – P. 455-472.
155. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: A randomized controlled open-label study / C. De Simone, A. Maiorino, F. Tassone [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. – № 8. – P. 1003-1006.
156. Tan, E. S. T. Nail psoriasis: a review. / E. S. T. Tan, W.-S. Chong, H. L. Tey // *American journal of clinical dermatology*. – 2012. – Vol. 13. – № 6. – P. 375-388.
157. Tchornobay, A. M. Napsi / A. M. Tchornobay // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2012. – Vol. 87. – № 5. – P. 805.
158. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis / P. Gisondi, I. Tinazzi, M. Del Giglio, G. Girolomoni // *Dermatology*. – 2010. – Vol. 221. – № SUPPL. 1. – P. 6-14.

159. The effect of tnf- α inhibitors on nail psoriasis and psoriatic arthritis—real-world data from dermatology practice / G. Kokolakis, R. Sabat, I. Fischer [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 1083.
160. The genetics of psoriasis - Selected novelties in 2008 / A. Pašić, J. Lipozenčić, R. Čeović, K. Kostović // *Acta Dermatovenerologica Croatica*. – 2009. – Vol. 17. – № 3. – P. 176-181.
161. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis / B. Myers, N. Brownstone, V. Reddy [et al.] // *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. – 2019. – Vol. 33. – № 6. – P. 101494.
162. The Impact of Nail Psoriasis and Treatment on Quality of Life: A Systematic Review / C. R. Stewart, L. Algu, R. Kamran [et al.] // *Skin Appendage Disorders*. – 2021. – Vol. 7. – № 2. – P. 83-89.
163. The microbiome of the human skin and its variability in psoriasis and atopic dermatitis / M. Mazur, H. Tomczak, M. Lodyga [et al.] // *Postepy Dermatologii i Alergologii*. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 205-209.
164. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: A prospective controlled trial / N. Kaçar, S. Ergin, Ç. Ergin [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2007. – Vol. 32. – № 1. – P. 1-5.
165. The prevalence of *Candida* onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015 / S. Otašević, A. Barac, M. Pekmezovic [et al.] // *Mycoses*. – 2016. – Vol. 59. – № 3. – P. 167-172.
166. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: A systematic review / K. M. G. Klaassen, M. G. Dulak, P. C. M. Van De Kerkhof, M. C. Pasch // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – Vol. 28. – № 5. – P. 533-541.
167. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions / S. R. Ellis, M. Nguyen, A. R. Vaughn [et al.] // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7. – № 11.
168. Thomas, L. Management of nail psoriasis / L. Thomas, J. Azad, A. Takwale // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 46. – № 1. – P. 3-

8.

169. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials / K. A. Papp, M. A. Menter, M. Abe [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173. – № 4. – P. 949-961.
170. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A phase 3 randomised non-inferiority trial / H. Bachelez, P. C. M. Van De Kerkhof, R. Strohal [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9993. – P. 552-561.
171. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomized controlled trial / R. Bissonnette, L. Iversen, H. Sofen [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 172. – № 5. – P. 1395-1406.
172. Topical cyclosporine hydrogel preparation: A new therapeutic option in the treatment of nail psoriasis. / G. Gallo, L. Mastorino, D. Barilà [et al.] // *Dermatologic therapy*. – 2022. – Vol. 35. – № 12. – P. e15917.
173. Treatment of Nail Psoriasis. / M. Kassir, L. Kircik, J. Weinberg [et al.] // *Journal of drugs in dermatology : JDD*. – 2022. – Vol. 21. – № 2. – P. 146-150.
174. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study. / S. P. Cannavò, F. Guarneri, M. Vaccaro [et al.] // *Dermatology (Basel, Switzerland)*. – 2003. – Vol. 206. – № 2. – P. 153-6.
175. Trevisan, F. Nail clipping in onychomycosis and comparison with normal nails and unguial psoriasis / F. Trevisan, B. Werner, R. L. Pinheiro // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2019. – Vol. 94. – № 3. – P. 344-347.
176. Tully, A. S. Evaluation of nail abnormalities. / A. S. Tully, K. P. Trayes, J. S. Studdiford // *American family physician*. – 2012. – Vol. 85. – № 8. – P. 779-787.
177. Valdimarsson, H. The genetic basis of psoriasis / H. Valdimarsson // *Clinics in Dermatology*. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 563-567.
178. Weigle, N. Psoriasis. / N. Weigle, S. McBane // *American family physician*. – 2013. – Vol. 87. – № 9. – P. 626-633.
179. Werner, B. Microscopic nail clipping findings in patients with psoriasis / B.

- Werner, G. P. Fonseca, G. Seidel // *American Journal of Dermatopathology*. – 2015. – Vol. 37. – № 6. – P. 429-439.
180. Witte, M. Psoriasis and the microbiome / M. Witte, D. Thaçi // *Hautarzt*. – 2019. – Vol. 70. – № 6. – P. 416-421.
181. Yesudian, P. D. Inflammatory nail conditions. Part 1: nail changes in psoriasis. / P. D. Yesudian, D. A. R. de Berker // *Clinical and experimental dermatology*. – 2021. – Vol. 46. – № 1. – P. 9-15.
182. Zaiac, M. The role of biological agents in the treatment of nail psoriasis. / M. Zaiac // *American journal of clinical dermatology*. – 2010. – Vol. 11 Suppl 1. – P. 27-30.
183. Zhang, X. Efficacy of Systemic Treatments of Nail Psoriasis: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis / X. Zhang, B. Xie, Y. He // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8.