

На правах рукописи



Максимов Иван Сергеевич

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кочергин Николай Георгиевич

Официальные оппоненты:

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина, профессор кафедры

Хайрутдинов Владислав Ринатович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «16» декабря 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 по миру составляет 3% [Parisi, 2013; Ventura, 2017]. У больных псориазом повышен риск развития коморбидных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезнь Крона и др., связанных с системным псориазическим иммунным воспалением [Augustin, 2010; Кочергин, 2009]

Поражению ногтевых пластин уделяют меньше внимания в связи с тем, что кожные проявления псориаза являются более значимыми. Псориазическая 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 [Stewart, 2021]. Почти половина пациентов с поражением ногтевых пластин при псориазе испытывает выраженный дискомфорт, влияющий на их повседневную деятельность [Augustin, 2010; Reich, 2009].

При вульгарном псориазе ониходистрофии встречаются до 50% случаев, при псориазическом артрите частота поражений может достигать 80% [Armesto, 2011; Schons, 2015; Sobolewski, Walecka, Dopytalska, 2017]. Проведенные исследования показывают, что у 80-90% пациентов с псориазом наблюдаются изменения ногтей в течение жизни [Jiaravuthisan, 2007; Samman, Fenton, 1995]. Не стоит забывать о том, что в редких случаях псориаз ногтей может быть единственным проявлением заболевания [Jong De, 1996].

Поражения ногтевых пластин грибковой инфекцией при псориазе выявляют с частотой от 15 до 50% по данным ряда авторов [Klaassen, 2014; Salomon,

Szepietowski, Proniewicz, 2003; Tsentemeidou, 2017; Werner, Fonseca, Seidel, 2015; Свиридова, 2009]. Основными возбудителями в большинстве случаев являются дерматомицеты [Kaçar, 2007; Leibovici, 2008; Zisova, 2012]. В единичных исследованиях частота встречаемости дрожжеподобных грибов среди больных псориазом выше по сравнению с группой контроля [Chaowattanapanit, 2018; Ständer, Ständer, Nolting, 2001]. Также имеются работы о высокой этиологической значимости плесневых грибов рода *Aspergillus* в развитии онихомикоза у больных псориазом [Рыбин, 2011]. Отмечается преобладание дистально-латеральной формы онихомикоза при псориазе [Рыбин, 2011; Свиридова, 2009]. Выводы относительно распространенности и этиологии онихомикоза у больных псориазом по данным литературы неоднозначны.

В доступной литературе данные о частоте встречаемости бактерий и их обсемененности ногтевых пластин, роль микрофлоры в этиопатогенезе псориазической ониходистрофии отсутствуют, что определяет актуальность дальнейших исследований.

Несмотря на актуальность данной проблемы, в настоящее время 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 [Blauvelt, Armstrong, Krueger, 2015].

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 [Николаева, 2021; Lee, Kim, 2022; Myers, 2019; Schalkwijk, 2018; Witte, Thaçi, 2019]. В

русской 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 [Бахлыкова, 2016; Гончаров, 2021; Chen, 2020; Lee, Kim, 2022; Myers, 2019; Polak, 2021; Sikora, 2020; Witte]. Труды, описывающие микрофлору ногтевых пластин в данной группе больных единичны [Wang, 2022a; Wang, 2022b]. В последние десятилетия описанию грибковой инфекции ногтей у больных псориазом уделяется большое внимание [Kaçar, 2007; Klaassen, 2014; Salomon, Szepietowski, Proniewicz, 2003; Ständer, 2001; Trevisan, Werner, Pinheiro, 2019; Tsentemidou, 2017]. Разработка новых методик лечения псориазической ониходистрофии, а также ее осложнений в виде присоединения грибковой инфекции, широко обсуждается в международной литературе [Berker de, 2000; Jiaravuthisan, 2007; Rigopoulos, 2019; Schons, 2014; Tan, Chon 2012]. Проспективные исследования посвященные оценке эффективности и безопасности применения наружных противопсориазных средств многочисленны и разнообразны [Boontaveeyuwat, 2019; Fischer-Levancini, 2012; Rigopoulos, 2002; Scher, Stiller, Isabel Zhu, 2001; Simone De, 2013; Tosti, 1998]. 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. Выявление при бактериологическом исследовании *Staphylococcus caprae* с помощью MALDI TOF MS в пораженных ногтевых пластинах у больных вульгарным псориазом ассоциируется с грибковым процессом.

3. Разработан и внедрён в практику комбинированный метод терапии псориаза ногтей с применением аппаратной обработки ногтевых пластин с помощью скалера и фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05%+кальципотриола моногидрат 0,005%, который привел к значительному и умеренному улучшению у 83,3% пациентов.

4. Разработан и внедрен в практику метод комбинированного лечения псориазической ониходистрофии, осложненной грибковой инфекцией с помощью системного итраконазола, наружных препаратов – сертаконазола и кальципотриола, 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*, *Staphylococcus lugdunensis* обнаруживался только у больных вульгарным псориазом с поражением ногтевых пластин по сравнению с контрольной группой.

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 лечения (итраконазол, сертаконазол, кальципотриол, аппаратная обработка ногтевых пластин) псориаза ногтей, осложненного онихомикозом является эффективным на основании регресса средних показателей NAPSI, высокого микологического излечения 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 поражённых 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 исследование было включено 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 микологического 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% + кальципотриола моногидрат 0,005% без аппаратной обработки ногтевых пластин.

На третьем этапе проводилась терапия больных онихомикозом. В первую группу вошли пациенты страдающие вульгарным псориазом и первичным онихомикозом, которые получали комбинированное лечение: итраконазол 200 мг в сутки в течение 12 недель, наружная терапия: сертаконазол крем 2 раза в сутки – 24 недели. Во вторую группу вошли пациенты с псориатической ониходистрофией, осложненной грибковой инфекцией, которые получали комбинированную терапию: итраконазол 200 мг в сутки, наружно: сертаконазол крем 2 раза в сутки, кальципотриол мазь 2 раза в сутки – 24 недели. Всем пациентам проводилась аппаратная обработка пораженных ногтевых пластин 1 раз в 4 недели.

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).

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.

Дерматологический индекс качества жизни

Для изучения влияния псориаза ногтей на качество жизни больного был использован дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). В нашем исследовании анкетирование проводилось по модификации, адаптированной для пациентов с поражением ногтей.

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%.

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). Использовались следующие методы: t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий U-Манна-Уитни, χ^2 -квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Уилкоксона, дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA), непараметрический критерий Фридмана, коэффициент корреляции Спирмена, шкала Чеддока. линейный регрессионный анализ, модели бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), ROC-анализ.

Результаты собственных исследований

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. Медиана возраста больных составила 42,5 [31,0; 51,5] лет.

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

При проведении статистического анализа между группами возрастных и половых различий не наблюдалось ($p=0,4318$ и $p=0,8772$ соответственно).

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

Результаты микологического исследования

Результаты микроскопического исследования представлены на Рисунке 1.

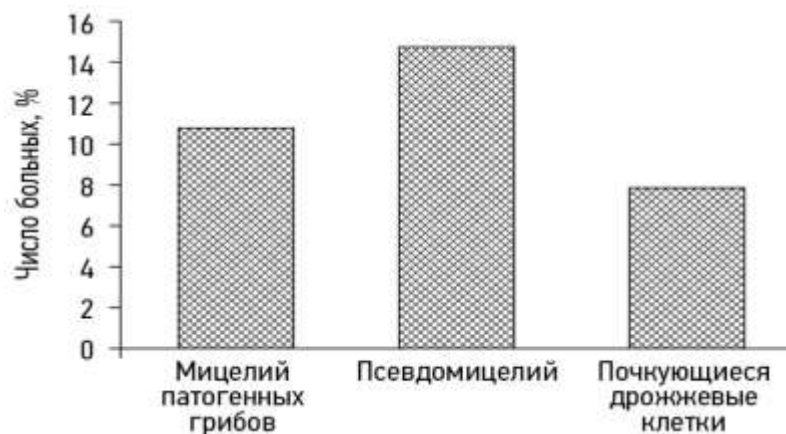


Рисунок 1 – Результаты микроскопического исследования

По результатам культурального метода исследования в основной группе больных положительный результат наблюдался у 36 (35,3%) пациентов (Рисунок 2).

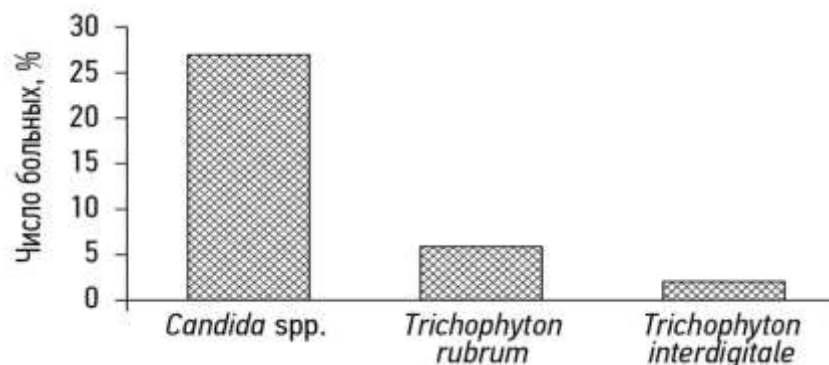


Рисунок 2 – Результаты микологического культурального исследования

Таким образом, по результатам клинико-микологического обследования больных псориазом с поражением ногтевых пластин, онихомикоз был выставлен 30 (29,4%) пациентам. Стоит отметить, что 19 (18,6%) пациентов имели первичную инфекцию, а у 11 (10,8%) пациентов псориазная ониходистрофия была осложнена вторичной грибковой инфекцией.

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 3).

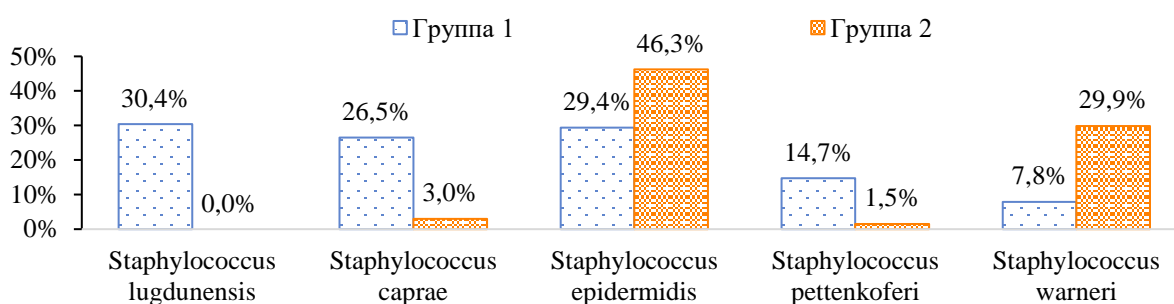


Рисунок 3 – Частота встречаемости бактериальной микрофлоры пораженных ногтевых пластин у больных вульгарным псориазом (Группа 1) и здоровых ногтевых пластин группы контроля (Группа 2)

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

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 4, Рисунок 5).

Сравниваемые группы (1 - Псориаз ногтей, 2 - Онихомикоз, 3 - Контроль)

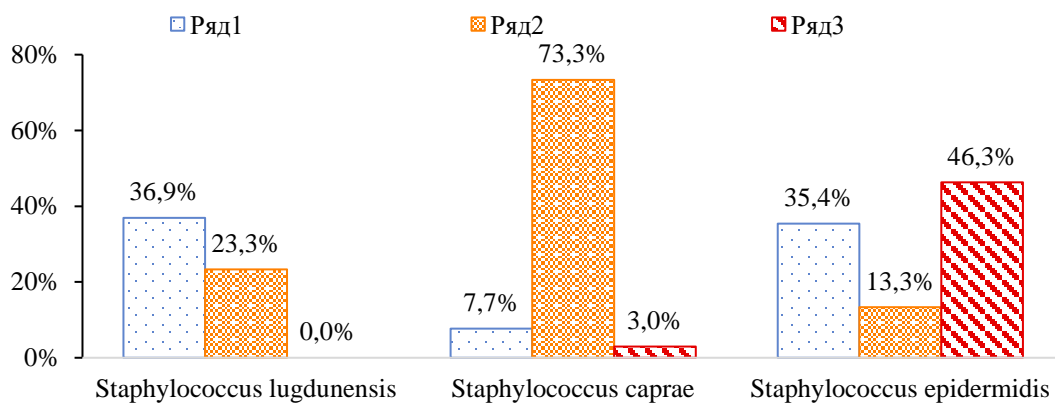


Рисунок 4 – Частота встречаемости бактерий в сравниваемых группах

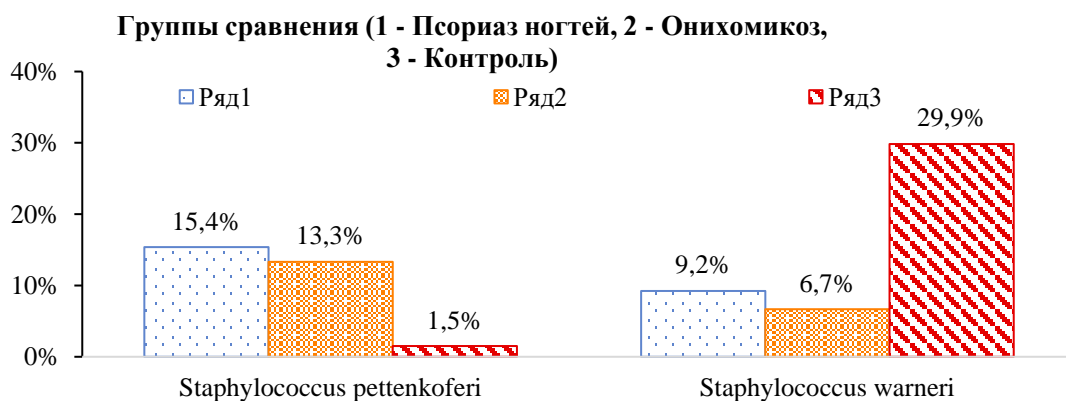


Рисунок 5 – Частота встречаемости микроорганизмов между группами

Таким образом, были определены основные виды бактерий и их количественный состав у больных псориазом с поражением ногтевых пластин. А также проведен сравнительный анализ с контрольной группой, который показал значимые различия в составе микрофлоры у обследуемых пациентов.

Факторы, ассоциированные с выявлением Staphylococcus caprae

Результаты однофакторного анализа показателей, ассоциированных с выявлением *Staphylococcus caprae* представлены в Таблице 1, затем, факторы, продемонстрировавшие свою значимость, были пошагово включены в многофакторный регрессионный анализ с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Таблица 1 – Предикторы, ассоциированные с выявлением *Staphylococcus saprae*

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%-й ДИ)	p	ОШ (95%-й ДИ)	p
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

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, травматический онихолизис – 4 (3,9%) пациента; онихокриптоз – 3 (2,9%) пациента.

Псориатическая ониходистрофия проявлялась сочетанием нескольких клинических симптомов поражения ногтей, включающие поражения матрицы ногтя и ногтевого ложа (Рисунок 6).

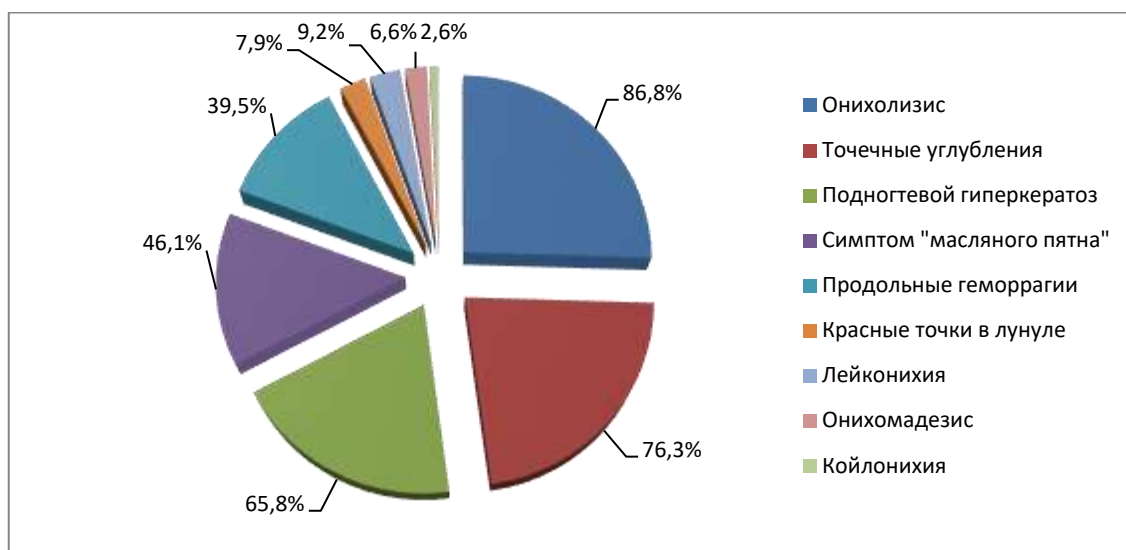


Рисунок 6 – Симптомы поражения ногтей при псориатической ониходистрофии у обследованных больных

Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных псориатической ониходистрофии

Результаты лечения основной группы (комбинированный метод лечения с применением аппаратной обработки пораженных ногтевых пластин и нанесением фиксированной комбинации бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005%) и группы сравнения (монотерапию бетаметазона дипропионат 0,05% + кальципотриола моногидрат 0,005% без аппаратной обработки ногтевых пластин) представлены на Рисунке 7.

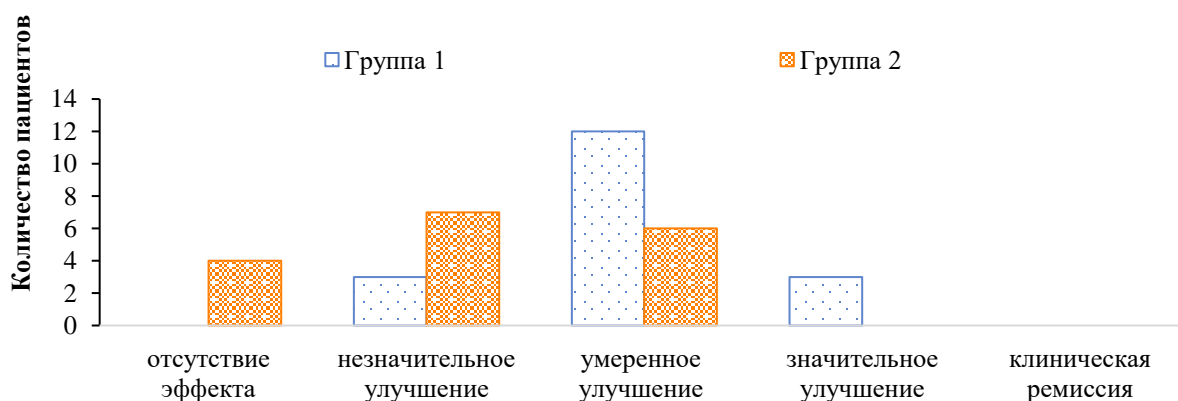


Рисунок 7 – Клиническая эффективность проводимого лечения

Динамика индекса тяжести псориатической ониходистрофии в процессе терапии

Оценка динамики тяжести течения псориатической 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 8.

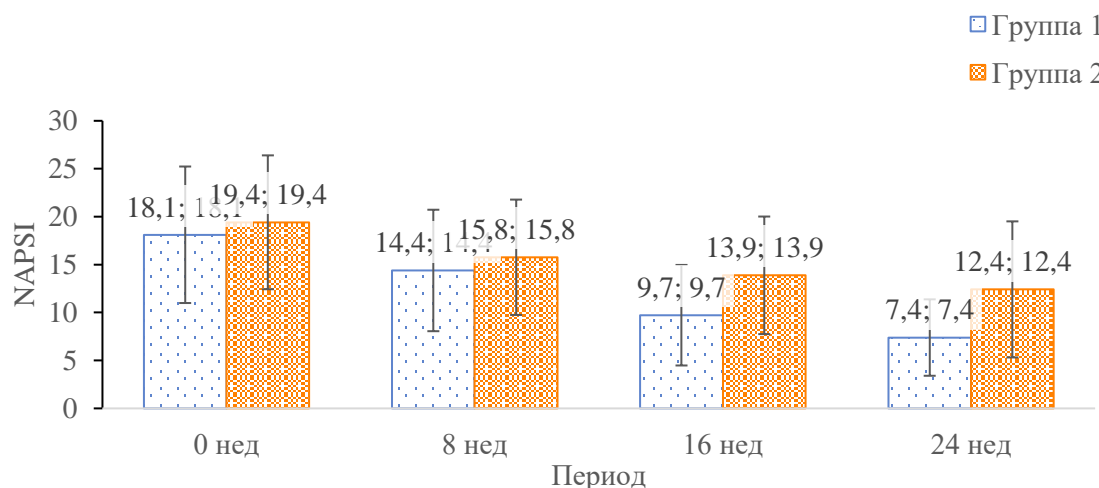


Рисунок 8 – Динамика средних значений индекса NAPSI в процессе терапии

Динамика индекса качества жизни

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% ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность лечения больных вульгарным псориазом с первичным и вторичным онихомикозом

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

Во 2-й группе (псориаз ногтей, осложненный онихомикозом) на фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение индекса NAPSI на 51,6% через 24 недели терапии.

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. Микологическое излечение было зафиксировано 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%+кальципотриола моногидрата 0,005%) рекомендована для внедрения в практику при лечении больных псориазом ногтей.

2. Комбинированный метод терапии (итраконазол, сертаконазол, кальципотриол, 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 псориатической 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. Выявление *Staphylococcus caprae* в пораженных ногтевых пластинах у больных вульгарным псориазом с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии ассоциировано с грибковым процессом.

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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. 10

2. Psoriasis Is Followed by Increased Level of Endogenous Intoxication / M. Uzbekov, O. Yu. Olisova, **I. Maximov** [et al.] // Biomedical Journal of Scientific and Technical Research. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 15358-15359.

3. 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

4. **Максимов, И. С.** Фотогалерея ониходистрофий / И. С. Максимов // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 194-196.

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

6. 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.

7. Псориаз ногтей: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие / **И.С. Максимов** [и др.] ; под ред. О.Ю Олисовой ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – М.: Издательство Сеченовского Университета, 2022. – 24 с: ил.

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