

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд

**Алгоритм применения генно-инженерной биологической и цитостатической
терапии при псориазической ониходистрофии**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Жукова Ольга Валентиновна

Москва-2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Эпидемиологические аспекты псориаза и псориатической ониходистрофии..	11
1.2. Патогенетические и клинические аспекты псориатической ониходистрофии.....	16
1.3. Актуальные подходы к терапии псориатической ониходистрофии.....	24
1.4. Современные методики оценки тяжести поражения ногтей	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	38
2.1. Этапы исследования.....	38
2.2. Исходная характеристика пациентов.....	40
2.3. Критерии включения/ невключения в исследование	48
2.4. Методы терапии.....	48
2.5. Клинические методы исследования.....	50
2.6. Статистические методы исследования.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1. Эпидемиологические и клинические особенности псориатической ониходистрофии среди больных с псориазом.....	54
3.2. Клинические особенности псориатической ониходистрофии у пациентов с тяжелым течением псориаза.....	58
3.3. Результаты терапии псориатической ониходистрофии.....	66
3.4. Динамика лабораторных показателей у пациентов с псориатической ониходистрофией.....	69
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индекс оценки тяжести и распространенности псориаза.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы псориазической ониходистрофии обусловлена ее широкой встречаемостью и распространенностью у больных псориазом. По данным отечественных и зарубежных исследований, у 30-90% больных псориазом отмечаются различные виды ониходистрофий, которые трудно диагностируются и плохо поддаются лечению (Горшкова А.В. с соавт., 2019; Thomas L., Azad J., Takwale A., 2020). Предположительно, ониходистрофия может наблюдаться у 40–45% пациентов с исключительно кожным псориазом и 87% пациентов с псориазическим артритом (Потекаев Н.Н. с соавт., 2020; Fonseca G.P. et al., 2017; McClanahan D.R., English J.C., 2018). На сегодняшний день существует множество терапевтических опций, которые «предполагают положительное влияние на псориазическое поражение ногтей, однако, пациенты зачастую отмечают неудовлетворенность результатами терапии из-за низкой эффективности или множества побочных эффектов» (Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., 2020). Псориаз с поражением ногтевых пластинок может не отвечать на применение наружных средств, тогда как системная терапия, эффективная при поражении кожи, может оказывать положительный эффект и при псориазе ногтей. Метотрексат был введен для лечения кожного псориаза и псориазического артрита в 1960-х годах. Рядом работ было показано, что метотрексат может рассматриваться в качестве препарата первой линии при системной терапии псориаза как с вовлечением в процесс ногтевого аппарата, так и без, при развитии суставных поражений (Duarte A.A. et al., 2019), а его внутриочаговое применение может рассматриваться как возможность избежать развития некоторых системных побочных эффектов (Ferreira M. et al., 2017). К сожалению, эти преимущества нивелируются рядом проблем, с которыми сталкиваются как пациенты, так и дерматологи в процессе лечения пациентов с псориазом ногтей: болезненные ощущения при проведении внутриочаговых инъекций, невозможность точного расчета скорости и глубины проникновения препарата в ногтевую пластину и околоногтевые структуры, нарушения пациентом режима терапии, регулярный

мониторинг при применении метотрексата и развитие побочных эффектов (Haneke E., 2017). Повышение эффективности и безопасности терапии псориаза ногтей стало возможно при внедрении в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако относительно непродолжительный отечественный и зарубежный опыт лечения псориаза ногтей с использованием ГИБП требует постоянного анализа и систематизации. Это важно в отношении применения цитостатической и биологической терапии в рамках определения этапности терапии псориаза ногтей.

Степень разработанности темы исследования

Анализ данных литературы выявил недостаточную разработку ряда вопросов, касающихся распространенности, оценки тяжести и терапии псориатической ониходистрофии. В отечественной литературе проблема терапии псориатической ониходистрофии нашла освещение в работах Потекаева Н.Н., Янцевич Н.К., Аликбаева Т.З., Разнатовского К.И., Платоновой А.В. В работах авторы показали высокую эффективность и безопасность ингибитора ИЛ-17 в лечении псориатической ониходистрофии. Нетакимаб – первый российский оригинальный ингибитор ИЛ-17, как и другие лекарственные препараты, воздействующие на продукцию данного интерлейкина и таким образом опосредованно способствующие значительному снижению интенсивности воспалительной реакции, могут оказаться эффективными в случаях сложной локализации псориатического процесса, в том числе псориатической ониходистрофии (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022). Эти исследования посвящены вариантам монотерапии и не приводят сравнительных данных с эффектом других ГИБП. Как правило, в литературных источниках приводится обобщенная характеристика псориатической ониходистрофии без оценки частоты выявления отдельных симптомов. Работа Янцевич Н.К., 2021 посвящена терапии псориатического артрита и ониходистрофии. Проводилась терапия метотрексатом в дозах от 15 до 25 мг в неделю. Эффективность лечения оценивалась в течение шести месяцев была показана эффективность системного

лечения ониходистрофии у пациентов без сопутствующего артрита. В задачи исследования не входило сравнение эффективности метотрексата и ГИБП при псориатической ониходистрофии.

Аликбаев Т.З. с соавт. (2021) на основании оценки клинической переносимости, эффективности и возможных побочных явлений ГИБП у пациента с тяжелым распространенным вульгарным псориазом и псориатическим артритом показали эффективность и безопасность использования препарата нетакимаб. Авторами продемонстрирована динамика регресса показателей, характеризующих тяжесть течения и распространенность псориатического процесса (PASI) с 30,6 до 0,8 в течение 24 недель от начала лечения, и значение индекса DLQI с 17 до менее 5 баллов (Аликбаев Т.З., Фролова Е.В. с соавт. (2021)). Авторы отметили улучшение качества жизни у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, также возможности недопущения развития форм псориаза при раннем начале ГИБП. Мнения ученых по поводу тактики лечения псориатической ониходистрофии разнятся, не систематизированы и не конкретизированы в части эффективности тех или иных методов при определенных комбинациях симптомов псориатического поражения ногтей. Следовательно, остается ряд нерешенных вопросов, которые являются обоснованием проведения настоящей работы.

Цель исследования

Изучить эффективность системной терапии ингибиторами ИЛ-17 и метотрексатом у пациентов с псориазом и псориатической ониходистрофией.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность и структуру псориатической ониходистрофии у пациентов с псориазом.
2. Выявить особенности клинического течения псориатической ониходистрофии у пациентов с различной степенью тяжести псориаза.
3. Оценить эффективность метотрексата и ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с тяжелыми формами псориаза с поражением ногтей.

4. Разработать алгоритм терапии псориатической ониходистрофии у пациентов с псориазом.

Научная новизна

Впервые был проведен ретроспективный и проспективный анализ частоты ониходистрофий у пациентов с псориазом на амбулаторном приеме. Установлено, что ониходистрофия встречается у 69,3% амбулаторных пациентов с псориазом. Впервые дана характеристика структуры и клинических проявлений псориатической ониходистрофии в зависимости от тяжести основного процесса. Выявлена достоверная корреляция между индексами PASI и NAPSI, что позволило определить взаимосвязь клинических проявлений ониходистрофии и основного процесса. Продемонстрирована сравнительная эффективность системной терапии ИЛ-17 (нетасимабом и секукинумабом) и метотрексатом у пациентов с псориатической ониходистрофией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что нами были получены данные о распространенности псориатической ониходистрофии среди больных псориазом. Дана характеристика симптомов псориатической ониходистрофии у пациентов с различной тяжестью течения псориаза. В процессе исследования была определена взаимосвязь развития признаков дистрофии ногтевых пластин и степенью тяжести псориаза, на основании которой предложен алгоритм выбора системной (генно-инженерной биологической и/или цитостатической) терапии псориатической ониходистрофии.

У 54% амбулаторных пациентов с легким течением псориаза ($BSA < 10\%$, $PASI < 10$) отмечалась комбинация признаков легкой степени изменения ногтей (точечные вдавления и продольные гребни). У пациентов со средней тяжестью процесса ($BSA < 20\%$, $PASI < 20$) к наиболее частым комбинациям можно отнести сочетания подногтевого гиперкератоза, крошения и точечных вдавлений – у 10,4% больных. Масляные пятна отмечались в сочетании с онихолизисом – у 6,1%

пациентов и в сочетании с точечными вдавлениями - у 7% пациентов. Онихолизис, подногтевой гиперкератоз, масляные пятна и онихомадезис и продольные геморрагии встречались среди пациентов с тяжелым течением бляшечного псориаза ($BSA \geq 20\%$; $PASI \geq 20$).

Оценена частота субъективных ощущений при псориатической ониходистрофии.

Определены сроки наступления лечебного эффекта при терапии ингибиторами ИЛ-17 в сравнении с метотрексатом. Выраженным терапевтическим эффектом в отношении симптомов псориатической ониходистрофии обладают наталимаб и секукинумаб, которые могут быть рекомендованы для включения в схемы терапии заболевания.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное клиническое сравнительное исследование, в котором были использованы методы: клинический, лабораторные (серологическое исследование крови, биохимическое исследование крови, клинический анализ крови), и статистические методы. Объект исследования – пациенты с псориазом и псориатической ониходистрофией, предмет исследования – клинические симптомы псориатической ониходистрофии. Вопросы эпидемиологии решались с учетом проспективного наблюдения за амбулаторными пациентами.

Положения, выносимые на защиту

Псориатическая ониходистрофия (ПсО) диагностируется у 69,3% амбулаторных пациентов с псориазом.

Изменения ногтевых пластин варьируют в зависимости от степени тяжести псориаза. У пациентов с легкой степенью тяжести заболевания ($BSA < 10\%$, $PASI < 10$), были легкие проявления ониходистрофий (точечные вдавления и продольные гребни).

При псориазе средней степени тяжести ($BSA < 20\%$, $PASI < 20$) характерны комбинации онихолизиса, подногтевого гиперкератоза и масляных пятен с точечными вдавлениями.

У пациентов с тяжелым течением псориаза ($BSA \geq 20\%$; $PASI \geq 20$) выявлено статистически значимое преобладание распространенности масляных пятен и онихолизиса как монопризнака, а также комбинации масляных пятен с подногтевым гиперкератозом ($p=0,011$), онихолизиса и масляных пятен ($p=0,06$), точечных вдавлений с продольными геморрагиями ($p=0,03$), онихолизиса с подногтевым гиперкератозом и онихолизиса с онихомадезисом ($p=0,03$).

Генно-инженерные биологические препараты (нетакимаб и секукинумаб) через 6 месяцев применения способствуют значимому уменьшению значения индексов тяжести у 65% пациентов с псориатической ониходистрофией, через 12 месяцев у 80%; у 60% пациентов, применявших метотрексат, значимое уменьшение значения индексов тяжести достигнуто через 12 месяцев от начала терапии.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практику учебного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», а также в процесс преподавания по образовательным программам ординатуры и повышения квалификации кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по специальности «Дерматовенерология».

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном участии в выполнении диссертационной работы на всех этапах исследования: в проведении анализа литературы по изучаемой проблеме, в формировании цели и задач исследования, а также методологического подхода к их выполнению.

Диссертантом лично проведены обследование, наблюдение и лечение пациентов с псориазом и псориатической ониходистрофией. Определены и сформулированы цель и задачи научной работы, проведены информационно-патентный поиск и критический анализ опубликованных ранее работ, затрагивающих тему диссертационного исследования. Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, спланированы этапы его проведения, осуществлен отбор пациентов, их клинический осмотр, расчет индексов тяжести псориаза и псориатического поражения ногтей, проведена систематизация и дана оценка результатов статистического анализа данных, полученных в ходе исследования, сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, подготовлены основные публикации с результатами исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и научные положения диссертации соответствуют пунктам 1–4, 6, 8 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным количеством клинических наблюдений (в исследование включены 60 пациентов), объемом клинического материала (медицинские карты стационарного и амбулаторного больного), строгим отбором пациентов в соответствии с критериями включения, исключения и невключения, использованием ряда диагностических индексов для оценки тяжести поражения ногтевых пластинок и сравнения терапевтической эффективности препаратов для лечения псориатической ониходистрофии, результатами лабораторного обследования пациентов, использованием лицензионных программ и адекватных методов статистической обработки полученных данных, которые согласуются с

результатами проведенных ранее исследований, опубликованных в российской и зарубежной научной литературе.

Основные положения доложены и обсуждены на всероссийских и международных научно-практических конференциях, в том числе: 12 Всероссийский Форум дерматовенерологов и косметологов «Синтез Науки и Практики» 2022 год, Москва; 16 Всероссийский Съезд национального альянса дерматовенерологов и косметологов 2023 год, Москва; V Всероссийская научно-практическая конференция «Медицинская образовательная неделя: наука и практика» 2021 год, Москва.

Разработано учебное пособие «Псориатическая ониходистрофия». Материалы учебного пособия и диссертационной работы включены учебную и научную работу кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в международную базы цитирования (Scopus), 3 – в сборниках тезисов конференций и 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных клинических наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 21 таблицу и 21 рисунок. Список литературы включает 178 источников, из них 40 российских и 138 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические аспекты псориаза и псориатической ониходистрофии

«Псориаз – хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата» (Клинические рекомендации. Псориаз, 2022). Ввиду хронического рецидивирующего течения, риска развития инвалидизации, психологической дезадаптации в семье и обществе, заболевание представляет собой серьезную междисциплинарную медицинскую и социальную проблему. Псориаз входит в перечень наиболее распространенных заболеваний человека – им страдают около 125 миллионов человек во всем мире (Денисова Е.В. с соавт., 2018; Тимофеев С., 2020). По разным литературным данным, заболевание встречается у 1–3% населения планеты (Клинические рекомендации. Псориаз, 2020; Gelfand J.M. et al., 2005; Stern R.S. et al., 2004) и входит в перечень десяти наиболее часто диагностируемых кожных болезней. В систематическом обзоре Michalek I.M. et al. (2017) указано, что распространенность «псориаза среди взрослых варьирует от 0,51% до 11,43%, а в детской популяции – от 0% до 1,37%» (Michalek I.M., Loring B., John S.M., 2017). В литературном обзоре Tollefson M.M. et al. (2010), посвященном эпидемиологии псориаза за период с 1970 до 2010 гг, отмечено, что показатель заболеваемости среди детей в США вырос более, чем в два раза (Tollefson M.M., Crowson C.S., McEvoy M.T. et al., 2010). В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости.

Доля псориаза в Российской Федерации (РФ) «в 2013-2014 гг составляла 3,5% в общей структуре хронической патологии кожи и подкожной жировой клетчатки» (Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М. и др., 2017). Уровень

распространенности псориаза в РФ в 2021 г. составил 243,7 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость – 59,3 на 100 тысяч населения (Клинические рекомендации, Псориаз, 2023). Российские научные исследования, посвященные прогнозу и динамике заболевания, говорят о ежегодном приросте числа случаев, приблизительно на 0,3–0,5%, при этом отмечается рост количества тяжелых форм (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018).

Совокупно, согласно данным российских авторов, представляются следующие проблемные аспекты псориаза: высокий уровень заболеваемости, в том числе среди молодых пациентов; рост частоты резистентных, включая к иммуносупрессивным воздействиям, тяжелых форм псориаза; увеличение количества случаев длительной потери трудоспособности и инвалидизации пациентов (Бакулев А.Л., 2019; Гришаева Е.В. с соавт., 2010; Бакулев А.Л. с соавт., 2018; Н.В. Кунгуров с соавт., 2020).

По разным данным, псориатический артрит (ПсА) или энтезит, развиваются у 20-40% пациентов с псориазом на фоне уже существующего кожного псориатического процесса (в 70% случаев) и проявляются поражением опорно-двигательного аппарата в виде олиго-, моно- или полиартритов и спондилитов (Зильберберг Н.В. с соавт., 2021; Коротаева Т.В., 2021; Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В. с соавт., 2020; Chimenti, M. S. et al., 2020; Ranza R. et al., 2015).

В крупнейшем европейском исследовании (European Psoriasis Patient Study — EUROPSO) приняли участие почти 18 тысяч человек с псориазом из Бельгии, Чехии, Финляндии, Франции, Германии, Италии и Нидерландов, из них 59% страдали среднетяжелым и тяжелым псориазом, а у 30% был диагностирован псориатический артрит. При этом у 51% пациентов с тяжелым течением псориаза выявлено значительное снижение качества жизни (Dubertret L. et al., 2006).

Схожие данные (57,1%) относительно доли среднетяжелого и тяжелого псориаза по критериям индекса PASI в структуре распространенности заболевания были получены в российском исследовании с участием 429 человек, обратившихся за амбулаторной специализированной помощью в крупных городах Российской Федерации (Санкт-Петербурге, Перми, Самаре). (Кохан М.М. с соавт., 2016).

Детальный анализ статистических данных показывает, что показатели заболеваемости псориазом могут варьировать в зависимости от изучаемого континента, географических, национальных и этнокультурных особенностей, а также ввиду несовершенства объективных диагностических критериев, неполной регистрации первых манифестных проявлений псориаза, а также различными методологическими инструментами, позволяющими дать оценку тяжести и распространенности псориазического процесса, что делает обобщение данных популяционных исследований псориаза весьма затруднительным (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018). Нельзя исключить, что приведенные выше цифры не соответствуют реальной структуре заболеваемости, так как пациенты с легким течением псориаза могут либо не обращаться за медицинской помощью к дерматологу и лечиться самостоятельно, либо наблюдаться у врачей других специальностей (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018). Наличие разных методик расчета показателей распространенности, определения объема выборки и числа наблюдений существенно затрудняют попытки систематизировать данные и говорит об отсутствии унифицированного подхода к разработке дизайна исследования (Griffiths С.Е., Barker J.N., 2007). Так, мета-анализ 385 публикаций, проведенный Parisi R. et al. (2013), продемонстрировал значительную вариабельность данных о количестве больных псориазом в общей популяции: от 0,91% (США) до 8,50% (Норвегия) (Parisi R. et al., 2013; Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018).

В ряде публикаций обсуждаются географические различия в распространенности псориаза. Так, в северных широтах и у европейцев заболеваемость выше по сравнению с другими этническими группами (Parisi R. et al., 2013). Указанный факт подтверждает мнение ученых, что псориаз – сложное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных людей в результате воздействия экспозом-факторов (Griffiths С.Е., Barker J.N., 2007). Также авторы считают, что расхождения в оценке распространенности псориаза могут быть объяснены «частотой рецидивирования, разнообразием клинических

проявлений и вариабельностью тяжести течения» (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Griffiths C.E., Barker J.N., 2007).

Противоречивы литературные данные по анализу возраста дебюта псориаза. Yang Y.C. et al. (2007) выявили, что «у 37% взрослых пациентов заболевание развивалось к 20 годам, у 27% – к 15 годам, у 10% – к 10 годам и у 2% – до 2-3 летнего возраста» (Yang Y.C. et al., 2007). По данным южнокорейского исследования Na S.J. et al., (2013), в которое вошли 5084 пациента с впервые установленным псориазом, у 63,5% больных заболевание манифестировало до 30-летнего возраста, при этом у мужчин чаще в возрасте старше 20 лет, а у женщин — в подростковый период (Na S.J. et al., 2013). С этими результатами отчасти согласуются данные Gelfand J.M. et al. (2005), которые продемонстрировали, что рост распространенности псориаза был активнее среди женщин моложе 20 лет (Gelfand J.M. et al., 2005). Tollefson M.M. et al. (2010) описывают соотношение мужчин и женщин как 1:1,10. Таким образом, на дебют и распространенность псориаза могут оказывать влияние «возраст, пол, этническая принадлежность, географическое место проживания, в свою очередь связанные с действием генетических и экологических факторов» (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Huerta C., Rivero E., Garcia Rodriguez L.A., 2007).

Качество жизни у пациентов с псориазом ухудшается в значительной степени: растет уровень депрессии, нарушается социальная адаптация. Важно, что ухудшение качества жизни сопровождается не только тяжелые формы псориаза с поражением кожных покровов, но отмечается и при распространении процесса на ногтевые пластины (Esposito M., et al. 2006). По данным российских авторов псориаз ногтевых пластин диагностируется у 25% больных псориазом, чаще на кистях. При псориазическом поражении суставов ногти поражаются втрое чаще, чем при псориазе без суставных проявлений (Пирятинская В.А. с соавт., 2011).

При оценке частоты встречаемости псориазического изменения ногтей также существует значительная вариабельность результатов, связанная с неоднородностью выборки. Еще в 1938 г. Crawford G.M. сообщал, что изменения ногтей у больных псориазом могут встречаться в диапазоне от 15% до 50% случаев

(Crawford G.M., 1938). Исследование, проведенное Klaassen K.M. et al. (2013), показало, что из 1459 больных псориазом изменение ногтевых пластин отмечалось у 66,0%. Такие данные, по мнению авторов, свидетельствуют, что распространенность псориаза ногтей может быть недооценена (Klaassen K.M. et al., 2013). Среди больных псориазом с псориатическим артритом (ПсА) распространенность псориаза ногтей может достигать 80%. Псориаз ногтей при отсутствии поражения кожи или суставов встречается у 5–10 % больных псориазом (Salomon J. et al., 2003).

По данным Rich P. и Scher R.K. (2003) изменения ногтей выявляют у 40% детей с псориазом (Rich P., Scher R.K., 2003). Высокую частоту изменений ногтевых пластин показывают результаты исследований, полученные при анализе выборки взрослых пациентов в Бразилии (50%) (Karen R., 2015), испанских (47,7%) (Armesto S. et al., 2011) и немецких пациентов (40,9%) (Augustin M. et al., 2010). Brazzelli V. et al. в своем исследовании сообщили, что из 137 обследованных взрослых пациентов поражение ногтей было выявлено у 76,9% (Brazzelli V. et al., 2012; Schons K.R. et al., 2015). Аналогичные результаты были получены в исследовании Salomon J. et al. с участием 106 польских пациентов (78,3%). У 37% (n=46) пациентов были изменения ногтей по типу симптома «наперстка» (Salomon J. Et al., 2003).

Существует мнение, что ногти у детей, страдающих псориазом, вовлекаются в патологический процесс намного реже, чем у взрослых, и возникающие поражения ногтей не связаны с клиническими разновидностями псориаза и прямо не свидетельствуют о возрастающем риске развития псориатического артрита (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Naldi L. et al., 2004). В опубликованном в 2014 году систематическом обзоре В.М. Piraccini и М. Starace обобщили результаты 16 исследований и показали, что изменения ногтевых пластинок наблюдались у 15,7% обследованных детей с псориазом (762 из 4853 детей). «Средний период наблюдения в исследованиях составлял от 1,5 до 30 лет». (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Piraccini В.М., Starace М., 2014). В 2015 году были обнародованы результаты «десятилетнего клинического наблюдения 68839

детей в возрасте от 6 до 17 лет в учреждениях дерматологического профиля Греции и Италии» (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Piraccini V.M. et al., 2015). Авторы пришли к выводу о том, что псориаз ногтей в детской популяции встречается весьма редко – в 0,11% случаев детского псориаза. (Piraccini V.M. et al., 2015). Эти данные расходятся с данными P. Rich и K.R. Scher (2003), которые, как уже было сказано выше, обнаруживали изменения ногтей у 40% детей с псориазом (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Rich P., Scher R.K., 2003).

Таким образом, данные о частоте встречаемости изменений ногтевых пластин при псориазе значительно варьируют, поэтому целесообразно проведение дальнейших эпидемиологических исследований и изучение тенденций заболеваемости в разных возрастных группах (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018).

1.2. Патогенетические и клинические аспекты псориазической ониходистрофии

Псориазическая ониходистрофия – это поражение аппарата ногтя, обусловленное псориазическим процессом. Поражение ногтей при псориазе могут наблюдаться у пациентов любого возраста (Manhart R., Rich P., 2015).

Большинство специалистов считают, что признаки псориазического поражения ногтей встречаются более чем у половины взрослых пациентов с тяжелым течением псориаза. При этом у части пациентов вовлечение ногтей отмечается синхронно с началом кожного поражения, у других – уже на фоне развернутой картины заболевания (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018). «Кроме того, поражение ногтевых пластин может быть единственным проявлением псориаза, а также часто наблюдается у пациентов с легкой степенью тяжести патологического процесса» (Жукова О.В., Касихина Е.И., 2018; Gottlieb A.V. et al., 2020; Jiaravuthisan M.M. et al., 2007; de Berker D., 2013). Псориаз, ограниченный только поражением ногтей, встречается примерно у 5% пациентов, что нередко вызывает необходимость в проведении дифференциального диагноза.

Обсуждения патогенеза псориазической ониходистрофии затрагивают разнообразные возможные сценарии. Alessandra Ventura et al. (2017) не исключает

роль грибов рода *Candida*, в частности, *Candida albicans*. По мнению группы исследователей, псориаз – это системное воспалительное заболевание, при котором дисрегуляция иммунной системы является следствием повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов. *Candida albicans* может стимулировать продукцию суперантигенов, вызывающих неспецифическую активацию Т-клеточного звена и секрецию цитокинов, что приводит к инициации псориазического процесса (Ventura A. et al., 2017). *Candida* может являться триггером экзацербации кожи и псориаза ногтей через так называемый LL-37 (кателицидиновый путь). Стимуляция грибами рода *Candida* выработки эпителиальными клетками ногтевого ложа антимикробных полипептидов приводит к продукции макрофагами и дендритными клетками ИЛ-23, который в свою очередь стимулирует выработку ИЛ-17, являющегося ведущим триггером экзацербации псориаза ногтей (Taheri S.M. et al., 2007; Saulite I, et al., 2017).

В последние годы большинство исследователей приводят убедительные данные, что псориаз ногтей тесно связан с вовлечением в процесс суставов. Клинические исследования, посвященные изучению этой проблемы, приводят данные, что от 80 до 90% пациентов с псориазическим артритом одновременно страдают поражением ногтей (Gottlieb A.V. et al., 2020).

«Изменения ногтевых пластинок у больных с псориазом можно рассматривать как клинический предвестник возникновения артрита» (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Langenbruch A. et al., 2014). P. Rich и R.K. Scher считают, что при псориазическом артрите пальцев, вероятность обнаружения псориаза на ногтях составляет 86%, что может быть связано «с анатомической близостью ногтя к дистальному межфаланговому суставу, вовлеченному в патологический процесс при псориазическом артрите» (Платонова А. В., Жуков А.С. с соавт., 2018; Rich P., Scher Richard K., 2003). «Возникновение папулезных элементов и бляшек может предвораать суставные симптомы, типичные для псориазического артрита у 75–80 % пациентов со средним лагом в 10 лет» (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Langenbruch A. et al., 2014). «Это положениет стало фундаментом для целого ряда исследований, посвященных

выявлению сочетания псориатической ониходистрофии и воспалительных поражений суставов, в ряде которых прослеживалась анатомическая близость матрикса ногтя с энтезисом разгибателя дистального межфалангового сустава» (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Аликбаев Т.З. с соавт., 2019; Криницына Ю.М., Онипченко В.В., 2018; Bissonnette R. et al., 2018).

Perrin C. (2019) также объясняет этот феномен анатомической близостью ногтя к дистальному межфаланговому суставу, вовлеченному в патологический процесс при псориатическом артрите. «Разгибательное сухожилие пальцев соединяется с проксимальным концом дистальной фаланги, а также непосредственно с корнем ногтя. В связи с этим, ногтевая пластинка обладает родством с кожей и энтезисом, что и объясняет частое вовлечение в патологический процесс, как ногтевых пластинок, так и дистальных межфаланговых суставов при артропатическом псориазе. Для характеристики этого комплекса в настоящее время используется термин суставно-энтезийно-ногтевой аппарат (Augustin M. et al., 2010). Считается также, что в основе нередкого сочетанного поражения дистальных межфаланговых суставов и ногтевых пластинок лежит один и тот же механизм – феномен Кебнера, когда соединительная ткань между сухожилием и костью, как и кожа подвергаются механическому воздействию, часто вызывающему микроповреждения (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022).

Результаты применения магнитно-резонансной томографии позволили прийти к заключению, что единая опорная структура ногтевой пластинки включает энтезис сухожилия разгибателя (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Boutet M.A. et al., 2018).

Рядом исследований при использовании УЗИ и МРТ высокого разрешения, позволившим выявить признаки острого или хронического воспаления в большинстве дистальных межфаланговых суставах, была подтверждена связь псориатической ониходистрофии и псориатического артрита (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Dann F., 2009; Egeberg A. et al., 2020; Ferreira M. et al., 2017).

Таким образом, псориазическая ониходистрофия, учитывая непосредственную анатомическую связь между ногтевой пластинкой и пораженным суставом? образующих единый суставно-энтезийно-ногтевой аппарат, может рассматриваться как клинический признак системного воспалительного процесса (Dann F., 2009).

Вместе с тем результаты многочисленных исследований не позволяют четко представить детальный механизм повреждения ногтей при псориазе (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022). Согласно клиническим рекомендациям РФ «Псориаз артропатический. Псориазический артрит, 2023», псориаз считается Т-клеточно-опосредованным дерматозом, возникающим на фоне активации клеточного звена адаптивного иммунитета, приводящего к усиленному синтезу провоспалительных интерлейкинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 1 β (ИЛ1 β), ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 и хемокинов) и дисрегуляциям в цитокиновой системе (Рисунок 1).

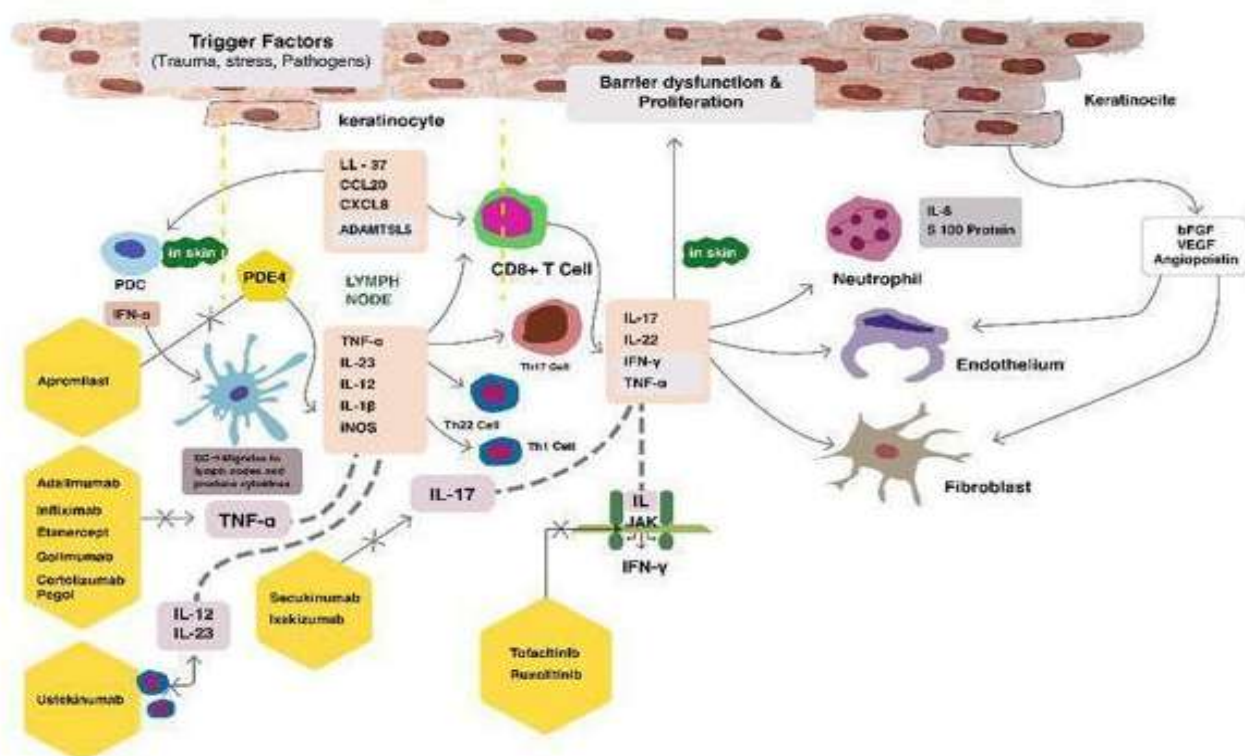


Рисунок 1 – Патогенез и различные терапевтические мишени при псориазической болезни. (адаптировано из Thakur V, Mahajan R. Novel Therapeutic Target(s) for Psoriatic Disease. Front Med (Lausanne). 2022; 9:712313)

Goldminz A.M. et al. (2013) продемонстрировали повышенную экспрессию фактора некроза опухоли (ФНО, TNF)- α , ядерного фактора-каппа В, ИЛ-6 и ИЛ-8 в пораженных псориазом ногтях, что согласуется с результатами исследования пораженной псориазом кожи (Goldminz A.M. et al., 2013). В противовес ИЛ-10 представляет собой противовоспалительный и иммунодепрессивный цитокин, которому придается большое значение в гуморальной регуляции иммунного ответа. Несколько исследований продемонстрировали сниженную регуляторную функцию ИЛ-10 при псориатических поражениях кожи. Напротив, Saulite et al. (2017) обнаружили повышенную экспрессию ИЛ-10 в пораженном ногтевом ложе, что свидетельствует об уникальных путях развития псориатической ониходистрофии и ногтевой пластине как иммунно-привилегированной локализации процесса (Saulite I. et al., 2017; Gniadecki R., 2015). Часть авторов склоняются к выводу, что перечень активности воспалительных цитокинов и хемокинов, по-видимому, аналогичен с таковой, описанной псориатических кожных очагах, но, по-видимому, существуют некоторые отличительные особенности псориаза ногтей, что подтверждает гипотезу о том, что ногти реагируют как иммунно-привилегированные локализации. Различные терапевтические реакции на монотерапию обусловлены отличительными анатомическими характеристиками ногтя (Ventura A. et al., 2017).

Исследования факторов риска развития псориаза ногтей, с различной доказательной базой предполагают возникновение псориаза в раннем возрасте и длительное его течение, поражение обширных участков кожного покрова, отражающееся в значительном росте значения индекса тяжести псориаза (PASI) и многообразии коморбидных состояний (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Fonseca G.P. et al., 2017). Клиническими предвестниками возникновения псориатического артрита исследователи считают пол пациентов, количество и длительность временных интервалов активного течения псориатического процесса, низкое качество жизни больных, указания на семейный характер заболевания, частое лечение в стационарных условиях, длительные периоды освобождения от работы в период рецидивов псориатического процесса. Таким образом, была сформирована группа факторов, которая по мнению авторов

помогла сформулировать положение, согласно которому наиболее патогенетически значимыми в возникновении псориатического артрита является «ониходистрофия» (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2022; Augustin M. et al., 2010; Bagel J., Schwartzman S., 2018). Клинические проявления псориатического процесса с локализацией в области ногтей имеют множество проявлений в зависимости от локализации воспалительного процесса в матриксе, ногтевом ложе или околоногтевой ткани, что приводит к четким признакам повреждения (Armesto S. et al., 2011; Brazzelli V. et al., 2012; Schons K.R. et al., 2015). Псориаз ногтей негативно влияет на качество жизни и трудоспособность пациентов из-за боли, дискомфорта и плохого эстетического вида (Dogra A., Arora A.K. 2014).

В последние годы многими учеными проводится анализ терминологии, с помощью которой можно анализировать изменения структур ногтя. Так в систематическом обзоре 2022 года этот перечень составил 753 исследования, в которых предложено 82 описательных признака. (Ortner V.K. et al., 2022)

Классически в литературе используют клиническую систему оценки, включающую 12 признаков, так называемых паттернов, поражения ногтей при псориазе (Rigoroulos D. et al., 2019).

К признакам поражения ногтевого ложа относятся 4 паттерна: симптом «масляного пятна», продольные геморрагии в виде «занозы», подногтевой гиперкератоз, онихолизис. К признакам-индикаторам вовлечения в процесс ногтевого матрикса – 8 паттернов: точечные вдавления (симптом «наперстка»), онихомадезис (отторжение проксимального края ногтя от ногтевого ложа), «красные пятна в лунке, продольные гребни, линии Бо (поперечные борозды), лейконихии, онихорексис» (расщепление ногтевой пластинки в продольном направлении) и крошение ногтя (Платонова А. В., 2022; Поткаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., 2020; Van der Velden H.M. et al., 2013; Augustin M. et al., 2010).

Псориаз ногтей не самостоятельный, а, скорее, клинико-симптоматический диагноз, который обычно ставится в контексте существующих псориатических

поражений кожи (Kivelevitch D. et al., 2018). При этом большинство авторов сходятся во мнении, что перечисленные выше признаки не являются патогномоничными только для псориаза, так как они нередко наблюдаются и при других дерматозах, таких как атопический дерматит, различные разновидности экземы, красный плоский лишай, гнездная алопеция, а также и у людей без дерматологической патологии (Mokni S. et al., 2018). Лейконихии, геморрагии в виде «занозы» и продольные гребни, например, нередко можно обнаружить у здоровых людей (Платонова А.В., Жуков А.С. с соавт., 2018).

В связи с этим при выявлении поражений ногтевой пластинки и отсутствии типичных для псориаза высыпаний на коже постановка диагноза псориаз весьма затруднительна (Платонова А.В., Жуков А.С. с соавт., 2018).

До настоящего времени не решен вопрос о диагностическом значении различных клинических проявлений псориазической ониходистрофии, к наиболее характерным ее признакам многие авторы относят симптом «наперстка», подногтевой гиперкератоз, онихолизис и геморрагии в виде «занозы» (Tan E.S., Chong W.S., Teu H.L., 2012; Schons K.R. et al., 2015).

Морфологически ногтевое ложе имеет значительное сходство с кожей ногтевой фаланги. Дермальный слой хорошо васкуляризован и снабжен нервными окончаниями. Эпидермис состоит всего из 2–3 слоев, медленно делящихся кератиноцитов, при этом зернистый слой отсутствует и при ороговении не происходит синтез кератогиалина, а ороговевшие клетки образуют вентральную часть ногтевой пластинки. Поэтому в норме по мере отрастания ногтя толщина ногтевой пластины изменяется слабо. Вспомогательные взаимосвязи между ложем ногтя и пластинкой происходят за счет продольных гребней, по такому же принципу дермальные капилляры также расположены продольно.

Schons K.R. et al. (2014) опубликовали обзор современных взглядов на характер патогистологических нарушений, приводящих к возникновению паттернов, формирующих картину псориазической ониходистрофии. Так, возникновение на ногтевых пластинках желтого или оранжево-коричневого цвета пятен, формирующих «масляное пятно», которые выявляется у 45–60 % больных с

псориатической ониходистрофией, тождественно процессам, приводящим к появлению на гладкой коже псориатического узелка. Возникновение таких типичных для псориаза патоморфологических процессов как гиперкератоз, умеренный акантоз и выраженный паракератоз являются следствием гиперпролиферации кератиноцитов и нарушения процессов дифференцировки в эпидермисе ногтевого ложа. Возникшее скопление массы находящихся в состоянии паракератоза клеток и приводит к появлению слабо-оранжевого просвечивания через видоизмененную ногтевую пластинку (Schons K.R. et al., 2015; Tan E.S., Chong W.S., Tey H.L., 2012; Van der Velden H.M. et al., 2013; Arango-Duque L.C. et al., 2017).

Онихолизис – отслоение дистального края ногтевой пластинки от ногтевого ложа и образование заполненных воздухом полостей – также относится к наиболее распространенным симптомам поражения ногтей при псориазе. Он может наблюдаться у 80–94% больных с псориатической онихией (Jiaravuthisan M.M. et al., 2007; Gregoriou S. et al., 2008). При этом над отслоившимся участком физиологическая розовая окраска ногтя меняется на бело-серую или желтую.

Проявления подногтевого гиперкератоза, согласно данным Jiaravuthisan M.M. et al. (2007), встречающийся у 47–67% пациентов с псориатическим поражением ногтей, связаны с хроническим воспалением и вызванным им усилением пролиферации клеток эпидермиса ногтевого ложа и гипонихия, и сопровождаются накоплением корнеоцитов под свободным краем ногтевой пластинки (Jiaravuthisan M.M. et al., 2007). Ноготь утолщается и возвышается. И чем активнее основной псориатический процесс, тем более выражен описываемый паттерн. Цвет подногтевых кератотических масс может варьировать от серебристо-белого до желто-коричневого (Jiaravuthisan M.M. et al., 2007).

Продольные геморрагии по типу «занозы» у больных псориазом образуются в результате более частого повреждения расширенных капилляров ногтевого ложа. Их вытянутую форму объясняет наличие продольных гребней и борозд ногтевого ложа. Встречается этот симптом в 20–94 % случаев поражения ногтей при псориазе (Платонова А.В., Жуков А.С. с соавт., 2018; Gregoriou S. et al., 2008; Sticherling M.,

2016; Jiaravuthisan M.M. et al., 2007; Tan E.S. et al., 2012; Van der Velden, H.M. et al., 2013).

Красные пятна в лунке ногтя, онихомадезис и линии Бо составляют 2–3% от всех проявлений ониходистрофии при псориазе (Tan E.S. et al., 2012).

Совсем неспецифичными в моноварианте для псориазического процесса на ногтях являются продольные гребни, которые чаще встречаются у здоровых людей (Tan E.S. et al., 2012).

Приведенные выше данные еще раз свидетельствуют об отсутствии абсолютно специфичных признаков псориазической ониходистрофии, поэтому важным этапом определения тактики лечения этого состояния должно быть «своевременное проведение дифференциальной диагностики с целью исключения сопутствующих заболеваний ногтевых пластин (в первую очередь, микоза ногтей), которые могут имитировать псориазическое поражение или сосуществовать одновременно с ним» (Платонова А. В., 2022).

1.3. Актуальные подходы к терапии псориазической ониходистрофии

Тактика лечения псориаза ногтей определяется комплексным подходом к оценке количества измененных ногтей, тяжести заболевания, учета вовлеченности в процесс только матрикса ногтя или ногтевого ложа, или того и другого, поражения кожи, поражения суставов и влияния на качество жизни (Rigoroulos D. et al., 2019; Bardazzi F. et al., 2019). Учитывая, что псориаз ногтей является хроническим заболеванием, а рост ногтей происходит медленно, успешное лечение также в значительной степени зависит от мотивации пациента и соблюдения им рекомендаций (Jiaravuthisan M.M. et al., 2007).

Ведение пациентов с любой патологией ногтевого аппарата и с псориазической ониходистрофией – длительный процесс. Во-первых, это объясняется физиологически обусловленной низкой скоростью роста ногтей, зависящей от сезонности, пола, возраста, национальности, питания и сопутствующей соматической патологии. Во-вторых, специалисту необходимо

учитывать особенности строения и физиологии ногтевых пластинок и связанное с анатомией ногтя вовлечение в патологический процесс ростковых зон – ногтевого ложа или матрикса (Rigoropoulos D. et al., 2019). Ноготь – это молекулярная структура, состоящая из молекул кератина, взаимодействующих посредством дисульфидных связей, и незначительного количества липидов, благодаря которым формируется гидрогелевая основа, отличающаяся от других барьеров организма (Kreutz T. et al., 2019). По этой причине требуется особый подход к подбору наружных лекарственных и уходовых средств. Срок оценки эффективности любого из методов лечения составляет 3–6 месяцев.

В-третьих, перед назначением ГИБТ и метотрексата, а также в процессе терапии этими препаратами дерматологу необходимо исключать онихомикоз. Так, по данным сравнительного исследования тайских ученых, опубликованного в 2021 году, распространенность онихомикоза при псориазе ногтей составила 35,3% (Chularojanamontri L. et al., 2021). Исследованием было продемонстрировано, что пациенты, получавшие метотрексат, подвергались большему риску развития онихомикоза по сравнению с пациентами, получавшими терапию ингибиторами ИЛ-17, а также наружные препараты. Авторы объясняют данный результат большей эффективностью ингибиторов ИЛ-17 в отношении скорости восстановления ногтевых пластинок и меньшим иммуносупрессивным действием (Chularojanamontri L. et al., 2021). Показано, что при терапии метотрексатом регистрируется замедление роста ногтевых пластин (Zisova L. et al., 2012).

Варианты терапевтического подхода к лечению псориаза ногтей включают наружные, внутриочаговые, системные и биологические препараты. Пациенты с псориазом ногтей должны быть проинформированы об общих мерах, включая надлежащий уход за ногтями, и избегать травматизации, которая может еще больше усугубить заболевание и снизить эффективность лечения (Rigoropoulos D. et al., 2019). Chularojanamontri L и соавт. (2021) привели данные, что пациенты с псориазом более 20 раз в сутки моют руки, а мацерация является фактором риска грибковой инфекции.

В случаях отсутствия или ограниченного псориаза кожи с поражением нескольких ногтей (в процесс вовлечены ≤ 3 ногтей), поражением только матрикса ногтя инъекции стероидов в очаг поражения считаются терапией первой линии. Несмотря на болезненность, большинство пациентов находят инъекции терпимыми при правильной технике их выполнения. Подногтевая гематома, кратковременная парестезия и атрофия являются потенциальными неблагоприятными побочными эффектами (Haderer E. et al., 2021). В качестве альтернативы можно использовать комбинации местных стероидов (клобетазола пропионат, бетаметазон) и аналогов витамина D (кальцитриол); однако комплаентность может быть плохой (Tan E.S., Chong W.S., Teu H.L., 2012). Показано, что 0,05% крем клобетазола пропионата при длительном наружном применении может вызвать атрофию кости (Rigoropoulos D. et al., 2019).

В случаях отсутствия или ограниченного псориаза кожи с поражением нескольких ногтей и поражением ногтевого ложа терапией первой линии являются местные стероиды отдельно или в комбинации с местными аналогами витамина D. Другие варианты включают внутриочаговые инъекции стероидов (Mittal J., Mahajan B.B., 2018), местные аналоги витамина D, местные ретиноиды или местный такролимус (De Simone C. et al., 2013). Для большей эффективности пациентам также рекомендуется регулярно обрезать измененные онихолизисом части ногтевых пластин. Если поражены матрикс и ложе ногтя, предпочтительными методами лечения являются внутриочаговые инъекции и/или аналоги витамина D с местными стероидами (Rigoropoulos D. et al., 2009).

Наружное лечение показано пациентам с легкой или ограниченной формой заболевания. При средней и тяжелой степени процесса рекомендована фототерапия или другие системные методы лечения. Современная оценка актуальности системной терапии включает: поражение ≥ 3 ногтей, обширный кожный процесс, наличие псориатического артрита (Rigoropoulos D. et al., 2009; Reid C., Griffiths C.E.M., 2020).

Среди системных препаратов стандартной терапии популярным остается метотрексат (Warren R.B. et al., 2017; Галлямова Ю.А., Асоскова А.В., 2021) и

ГИБП. Метотрексат вошел в практику дерматолога в 1986 году (Braun J., Rau R., 2009; Bannwarth B. et al., 1994; Bedoui Y. et al., 2019). В настоящее время метотрексат используется в лечении не только псориаза, но и ряда других заболеваний кожи. Помимо цитотоксического эффекта, метотрексат снижает выработку провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерферон-гамма, ИЛ-12 и ИЛ -6 (Furiati S.C. et al., 2019; Schnabel A., Gross W.L., 1994; Romão V.C. et al., 2014). В практике применяются метотрексат вводится перорально, подкожно или внутримышечно. Системное применение этого препарата при псориазе ногтей актуально при вовлечении в процесс, главным образом, матрикса (Gümüsel M. et al., 2011). Терапевтический эффект проявляется через 4–8 недель (Kalb R.E. et al., 2009; Starace M. et al., 2022).

Основываясь на современных клинических рекомендациях метотрексат применяется в начальных дозах равных 10 мг/неделю с постепенным увеличивая дозы на 5 мг на протяжении каждых 2-4-х недель с целью достижения дозы 20-25 мг/неделю и с учетом выраженности терапевтического воздействия и переносимости (Клинические рекомендации РФ «Псориаз», 2023). Наиболее приемлемым считается подкожный путь введения препарата.

В повседневной клинической практике существует большое разнообразие режимов дозирования метотрексата. В клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом Российской Федерации, указано, что на фоне лечения метотрексатом «рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг, но не более 25 мг в неделю через 24 часа после приема метотрексата» (Галлямова Ю.А., Асоскова А.В., 2021; Клинические рекомендации РФ «Псориаз», 2023).

Рекомендованные дозы метотрексата необходимы для реализации важного его механизма действия – противовоспалительного. Доказано, что он реализуется именно в небольших дозировках (Кунгуров Н. В., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В. Кохан М.М., 2020; Warren R.V. et al., 2016). Lee J.Y. (2009) продемонстрировал результат успешной терапии низкими дозами метотрексата тяжелой псориазической дистрофии ногтей, затронувшей все 20 ногтей. В связи с отсутствием эффекта на наружное применение пропионата клобетазола и

кальципотриола, была начата терапия низкими дозами метотрексата (5 мг в неделю). Хороший ответ с появлением проксимального роста нормального ногтя был отмечен уже через 4 недели, тогда как полное разрешение тяжелой дистрофии ногтей было достигнуто через 9 и 13 месяцев терапии метотрексатом для пальцев рук и ног соответственно (Lee J.Y., 2009). Исследования противовоспалительного эффекта метотрексата ведутся не одно десятилетие. Так, в 90-х годах XX века исследованиями ряда ученых было доказано, что небольшие дозировки метотрексата значительно замедляют антиген-опосредованное увеличение пула Т-клеток за счет активации апоптоза (Genestier L. et al., 1998). Метотрексат путем повышения уровня аденозина, который уменьшает силу оксидативного взрыва нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов, нарушает движение стимулированных лейкоцитов и угнетает продукцию провоспалительных хемокинов и интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-12, ИНФ- γ) (Bressan A.L. et al., 2010).

Результаты различных исследований последнего десятилетия показывают, что механизм противовоспалительного эффекта метотрексата не замыкается только на способности оказывать аденозин-опосредованным воздействие. J. Meerhansan et al. (2011) показали, что метотрексат обладает возможностью значительно уменьшать сывороточную концентрацию ИЛ-22, поддерживающего гиперпролиферацию кератиноцитов и способствующего становлению воспаления в дерме у больных псориазом (Meerhansan J. et al., 2011). Также метотрексат продемонстрировал эффект «блокатора JAK-киназы, обрывая передачу сигнала от целого ряда провоспалительных цитокинов и интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-12, роль которых в патогенезе псориаза» была доказана многими современными исследованиями (Галлямова Ю.А., Асоскова А.В., 2021; Thomas S. et al., 2015). Количество рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность монотерапии метотрексата при псориазе, ограничено, и они выполнены преимущественно в сравнении с ГИБП. Эти исследования – CHAMPION, RESTORE (2011), METOP (2017) (Saurat J.H. et al., 2011). Хотя упомянутые исследования проводились на основе анализа различных схем (стартовые дозы 5мг/нед, 15мг/нед) все они показали ответ на терапию и уменьшение индекса PASI на 75% у 36–42% пациентов на 16–24 неделе

терапии (Reich K., 2021). Длительное наблюдение демонстрирует низкий стабильный ответ и снижение эффективности у 70% пациентов после одного года терапии (Reich K., 2021).

В проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (METOP) участники были рандомизированы для приема метотрексата в начальной дозе 17,5 мг/неделю или плацебо в течение первых 16 недель с последующим приемом метотрексата. Лечение всех пациентов до 52 недель. В исследовании изучалось влияние метотрексата с учетом индекса NAPSИ наиболее пораженного ногтя в качестве целевого ногтя. Исходно средний балл NAPSИ составлял 4 (диапазон 1–8). Через 16 недель в группе метотрексата показатель NAPSИ снизился по сравнению с отсутствием изменений в группе плацебо. Через 52 недели полное исчезновение изменений ногтей наблюдалось у 14% пациентов. Эти результаты позволяют предположить, что метотрексат может оказывать благоприятное воздействие при заболеваниях ногтей. Достижение результата было не быстрым из-за медленного роста ногтей (Warren, R.V., et al., 2017).

В настоящее время таргетная терапия включает перечень таких препаратов, как: ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт), ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб), ингибиторы ИЛ-17 (ИЛ-17А – секукинумаб, нетакимаб, иксекизумаб; ИЛ-17 А и F – бимекизумаб; ИЛ-17RA – бродалумаб), агонист арилуглеводородных рецепторов (тапинароф), ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4) (апремиласт), ингибитор янус-киназы (JAK) (тофацитиниб) и ингибитор тирозинкиназы-2 (ТYK2) (деукравацитиниб).

Этанерцепт в комбинации с метотрексатом демонстрировал уменьшение числа вовлеченных в процесс суставов, тяжести кожного процесса, энтезитов, дактилита и улучшения физических показателей (эксперты EULAR (Европейская противоревматическая лига - European League Against Rheumatism) (Gossec L. et al., 2019).

Бакулев А.Л. с соавт., 2018 предложил использовать в клинической практике в качестве стартовой терапии псориатической ониходистрофии и псориатического артрита препаратов анти-ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), далее - при утрате эффективности продолжить лечение устекинумабом (Бакулев А.Л. с соавт., 2018;)

Ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб является одним из противовоспалительных препаратов, одобренных для лечения псориаза ногтей. Он направлен против субъединицы p40 ИЛ-23. При краткосрочном лечении умеренного и тяжелого псориаза устекинумаб гораздо более эффективен, чем плацебо и этанерцепт (Farhi D., 2010). В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня индекса NAPSI у пациентов, принимающих устекинумаб, на 90% на 40 неделе терапии, что свидетельствует в пользу высокой эффективности препарата (Vitiello M. et al., 2013; Rich P. et al., 2014).

Гуселькумаб представляет собой моноклональное антитело, полностью состоящее из человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), которое связывается с компонентом p19 ИЛ-23. В настоящее время продолжаются исследования эффективности гуселькумаба для лечения псориаза ногтей и других форм, включая генерализованный пустулезный псориаз, эритродермический псориаз псориатический артрит (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А., 2023; Nogueira M., Torres T., 2019). Рисанкизумаб обладает большей эффективностью в лечении бляшечного псориаза по сравнению с адалимумабом, как было продемонстрировано в мета-анализе, опубликованном в 2020 году (Witjes H. et al., 2020). Эффективность рисанкизумаба продемонстрирована в российских исследованиях (Жукова, О.В., Касихина Е.И. с соавт., 2021).

К ингибиторам ИЛ-17 относятся наталиумаб, секукинумаб и иксекизумаб. Известно, что некоторые виды клеток, включая Т-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 3, также являются важными источниками ИЛ-17 в коже в ответ на воспалительные стимулы (Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K., 2009). Секукинумаб связывается с ИЛ-17А и предотвращает выработку цитокинов и хемокинов, индуцирующих воспаление. В исследованиях дети в возрасте от 6 до

18 лет и взрослые со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом быстро и стойко реагировали на лечение секукинумабом, что приводило к длительному улучшению качества их жизни (Blair H.A., 2021). Секукинумаб избирательно воздействует на интерлейкин ИЛ-17А, цитокин, который считается ключевым звеном в патогенезе псориаза ногтей (Lønnberg A.S. et al., 2014). Секукинумаб является первым и единственным полностью человеческим ингибитором ИЛ-17А, одобренным для лечения псориазической ониходистрофии как в США, так и в Европе (Wu J.J. et al., 2020). Традиционные методы лечения, включая метотрексат и ацитретин, противопоказаны при беременности, а циклоспорин следует ограничивать минимальной дозой и в течение как можно более короткого периода времени (Wu J.J. et al., 2020). Исследования на животных показали, что секукинумаб не оказывает вредного воздействия на развитие эмбриона или плода, роды или постнатальное развитие, включая иммунный ответ (Wu J.J. et al., 2020).

Положительное терапевтическое воздействие, характеризующееся снижением интенсивности воспалительных явлений и инфильтрации в области псориазических очагов поражения при лечении секукинумабом, наблюдалось к окончанию третьей недели терапии. В дальнейшем длительное применение секукинумабома позволило добиться эффекта «чистой» или «почти чистой» кожи у 4 из 10 пациентов с псориазом ногтей с достижением показателей PASI-100 и у 8 из 10 пациентов - PASI-100 (Зильберберг Н.В. с соавт., 2021). Благоприятный профиль безопасности подтвержден в реальной клинической практике у больных с псориазом «особых локализаций» (Mease P.J. et al., 2015; McInnes I.B. et al., 2015; Бакулев А.Л., 2016). Иксекизумаб продемонстрировал постоянную эффективность при лечении псориаза кожи и ногтей. На основании исследований со сравнительными методами лечения иксекизумаб показал значимую эффективность в лечении бляшечного псориаза (Hawkes J.E. et al., 2021).

Выводов о возможности и целесообразности применения тилдракизумаба для лечения псориазического поражения ногтей пока нет, так как клинические исследования этого препарата еще не завершены (Reich K. et al., 2017).

В лечении псориаза давно используются различные физиотерапевтические методы. Фототерапия является хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения псориаза. В проспективном исследовании с включением десяти пациентов с псориазической ониходистрофией, получавших ПУВА-терапию с использованием 8-метоксипсоралена в дозе 0,6 мг/кг 2–3 раза в неделю, у 70% наблюдалось улучшение вида ногтей, в частности таких паттернов, как онихолизис, подногтевой гиперкератоз, крошение ногтевой пластины симптома «масляного пятна» (Marx J.L., Scher R.K., 1980).

1.4. Современные методики оценки тяжести поражения ногтей

Из-за разнообразия клинических проявлений оценка изменений кожи и ногтей при псориазе всегда была настоящей проблемой для практикующих специалистов. На сегодняшний день предложено и используются несколько шкал оценки псориазического процесса.

Наиболее широко в клиническую практику вошел индекс оценки тяжести и распространенности псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который учитывает площадь поражения кожи и степень выраженности основных симптомов псориаза кожи, а именно инфильтрации шелушения, эритемы. Значение индекса PASI значение индекса может находиться в пределах от 0 до 72, где 0 – это полное отсутствие высыпаний, а 72 – максимальная степень выраженности псориазического процесса. Методика расчета индекса приведена в Приложении А.

В то время как индекс PASI чаще используется для оценки тяжести и распространенности распространенного псориаза, для ограниченных форм заболевания актуальным может быть индекс BSA (Body Surface Area). При оценке данного индекса в качестве единицы измерения принимается ладонь пациента, площадь которой условно равна 1% от площади всей поверхности тела. При BSA>3% псориаз считается распространенным.

Статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом (sPGA - static Physician Global Assessment) пригодна для оценки псориазических очагов у конкретного пациента. Шкала включает комплексную оценку выраженности инфильтрации,

шелушения и эритемы. Минимальное значение может быть равно 0, что соответствует отсутствию проявлений псориаза, максимальное – 5, которое расценивается как очень тяжелая степень заболевания.

Важно отметить, что перечисленные выше шкалы не учитывают поражение ногтей как критерий для оценки тяжести псориаза, а также не пригодны для оценки выраженности самой псориазической онихии.

Фактически ни одна из текущих оценок тяжести поражения ногтей никогда не была полностью подтверждена, поскольку каждая из них имеет несколько ограничений, и их часто трудно использовать в повседневной практике.

Первая доступная шкала оценки тяжести поражения ногтей при псориазе (PNSS – The Psoriasis Nail Severity Score) была предложена ревматологами в 1994 году, но она лишь частично оценивала псориазические характеристики ногтей (Jones S.M. et al., 1994). Несколько лет спустя был представлен Индекс тяжести и площади поражения ногтей (NAS - Nail Area Severity) (de Jong E.M. et al., 1999).

Первоначальный вариант классического Индекса тяжести псориазической ониходистрофии (NAPSI - Nail Psoriasis Severit Index), введенный в практику в 2003 г. Phoebe Rich и Richard K. Scher., был очень сложен для расчета и не учитывал тяжесть каждого изменения. Для решения этой проблемы был создан Целевой (прицельный) индекс тяжести псориазической ониходистрофии (target NAPSI), который оценивал только наиболее пораженный ноготь, и Модифицированный индекс тяжести псориазической ониходистрофии mNAPSI, который оценивал сущность каждого изменения ногтя (Cassell S.E. et al., 2007; Parrish C.A. et al., 2005). В 2004 году была предложена Шкала оценки тяжести псориазической ониходистрофии по R.L. Baran, которая учитывала 5 видов изменений ногтей (симптом «наперстка», линии Бо, подногтевой гиперкератоз, онихолизис, геморрагии) и их тяжесть (Baran R.L., 2004). Позже были предложен еще один индекс оценки изменений ногтей при псориазе и псориазическом артрите (NAPPA) (Augustin M. et al., 2014), в котором используются 2 опросника, ориентированных на качество жизни пациента и их ожидания от проводимой

терапии. В том же 2014 году К. М. Klaassen с соавт. предложили «Неймегенский индекс тяжести псориатической ониходистрофии – N-NAIL», который позволяет наиболее полно и объективно провести оценку тяжести псориатической ониходистрофии (Klaassen K. M. et al. 2014). Попытки ученых из разных стран предложить новые индексы продолжаются, так, например в 2019 году был разработан индекс SNAP (Severity of Nail Psoriasis Score), по регламенту которого проводится учет всего лишь 4 симптомов поражения ногтей: симптом «наперстка», онихолизис, гиперкератоз, степень деформации ногтя (Antony A. et al., 2020). Но для введения новых индексов в клиническую практику им еще требуется валидация.

Наличие чувствительных, валидированных шкал и индексов имеет важное значение в научных сравнительных исследованиях эффективности применяемых лекарственных средств (Rich P., Scher R.K., 2003). Этот момент крайне важен, так как именно поражение ногтей многими специалистами принимается за критерий тяжелого течения псориаза, на основании которого может быть обосновано назначение системной терапии метотрексатом или генно-инженерными биологическими препаратами. Кроме того, индексы оценки тяжести поражения ногтей могут быть полезны для мониторинга состояния ногтевых пластинок и оценки эффективности проводимой терапии.

Подсчет индексов тяжести псориатического поражения ногтей обычно проводят, принимая во внимание изменения ногтей только на кистях. Причиной тому послужила высокая распространенность микотического поражения ногтей стоп, которое часто маскирует классические паттерны псориатической онихии (Samman P.D. 1978; Klaassen K.M. et al. 2014).

Индекс NAPSI на сегодняшний день валидирован и наиболее часто используется для оценки тяжести псориатического поражения ногтей (Rich P., Scher R.K. 2003). Чтобы получить числовое значение NAPSI, ноготь условно делится на четыре квадранта и далее уже в каждом из них по совокупности учитываются изменения как ногтевой пластинки (симптом «наперстка», белые пятна-лейконихии, красные пятна в лунке и крошение ногтевой пластинки), так и

ложа ногтя («онихолизис, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, симптом «масляного пятна»») (Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., 2020; Rich P. et al., 2003). Количество баллов для каждого ногтя находится в пределах от 0 до 8 (максимум по два балла на каждый квадрант: по одному баллу за поражение ногтевой пластинки и ногтевого ложа). При этом общее значение индекса при вычислении его на кистях варьирует от 0 до 80 баллов; на стопах, соответственно, от 0 до 160 баллов (Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., 2020; Rich P. et al., 2003).

Классический индекс NAPSI не учитывает степень выраженности симптомов поражения ногтей, поэтому в целях его усовершенствования был разработан модифицированный индекс mNAPSI, который позволяет провести количественную и качественную оценку симптомов. Присутствие на каждом ногте продольных геморрагий, точек в лунке, лейконихии и гиперкератоза оценивается в 1 балл для каждого признака. Симптом «наперстка», онихолизис и симптом «масляного пятна» вместе и крошение оценивают от 0 до 3 баллов в зависимости от степени выраженности проявлений. Максимальное значение индекса mNAPSI для кистей — 130 баллов (Платонова А. В., Жуков А.С. с соавт., 2019; Cassell S. E. et al. 2007).

При вычислении target-NAPSI во внимание принимаются изменения одного наиболее пораженного ногтя на кистях и стопах. По шкале четырехбалльной шкале (от 0 до 3-х баллов) «оценивается каждый из 8 признаков: симптом «наперстка», лейконихии, крошение, красные пятна в лунке, продольные геморрагии, онихолизис, симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз» (Платонова А.В., Жуков А.С. с соавт., 2019). Значения индекса находятся в пределах от 0 до 24 баллов (Parrish C.A. et al. 2005).

Индекс NAS по пятибалльной шкале (от 0 до 4) оценивает отдельно количество точечных вдавлений и площадь, которую они занимают, площадь онихолизиса и симптома «масляного пятна», а также толщину подногтевого гиперкератоза. Максимальное значение для ногтевой пластинки одного пальца – 20 баллов (De Jong E.M., Menke H.E., van Praag M.C., et al., 1999). Симптом «масляного

пятна» и онихолизис оцениваются вместе, поскольку считается, что они являются разными стадиями проявления одного и того же процесса.

Для подсчета индекса PNSS важно наличие (1 балл) или отсутствие (0 баллов) симптома «наперстка», онихолизиса, крошения ногтя, подногтевого гиперкератоза. Максимальное значение индекса, которое можно получить для 10 пальцев – 40 баллов (Jones S.M. et al. 1994).

Шкала оценки тяжести псориатической ониходистрофии по Baran R.L. в некоторой степени схожа со шкалой NAS, но более градуирована. При подсчете количественно учитывается симптом «наперстка», подногтевого гиперкератоза и онихолизиса, а также количество поперечных борозд (линий Бо): 1 поперечная борозда – 1 балл, 2–3 борозды – 2 балла, более 3 – 3 балла. До 10 точечных вдавлений на одном ногте расцениваются как 1 балл, от 10 до 20 – 2 балла, 20 и более – 3 балла.. Оценку выраженности подногтевого гиперкератоза производят путем измерения толщины гиперкератотических масс под дистальным краем ногтевой пластинки: менее 2 мм – 1 балл, 2-3 мм – 2 балла, 3 мм и более – 3 балла. При расчете площади онихолизиса поверхность ногтя делят на 8 частей, где 1 сектор условно равен 12,5% поверхности ногтя. Изменение до 25% ногтевой пластинки принимается за 1 балл, от 25 до 50% – 2 балла, больше 50% - 3 балла (Baran R.L., 2004).

«Неймегенский индекс тяжести псориатической ониходистрофии» (N-NAIL) создан на основе сравнения описанных выше индексов. Он учитывает каждый из 6 паттернов псориатической ониходистрофии (поперечные линии Бо, симптом «наперстка», симптом «масляного пятна»», крошение ногтя, онихолизис, и подногтевой гиперкератоз) по 3-балльной системе. Линии Бо количественно оцениваются аналогично индексу оценки тяжести псориатической ониходистрофии по Baran R.L. Незначительные проявления симптома «наперстка» (малое число вдавлений) и слабое крошение ногтя приравниваются к 1 баллу, умеренные проявления – к 2, значительные – к 3 баллам. Симптом «масляного пятна и /или онихолизис оценивают по площади поражения ногтевой пластинки: до 25% – 1 балл, 25-50% - 2 балла, более 50% - 3 балла. Подногтевой гиперкератоз

толщиной менее 1 мм – 1 балл, 1-3 мм – 2 балла, более 3 мм – 3 балла. Максимальное значение индекса N-NAIL для 1 ногтя – 15 баллов (Klaassen K.M. et al., 2014; Платонова А.В. с соавт., 2019).

По мнению Rigoroulos D. et al., 2019, системную терапию следует рассматривать, когда заболевание поражает более 3 ногтей, обширное поражение кожи и суставов. По этой причине последние несколько лет идет обсуждение новых инструментов (индексов), пригодных для одновременной оценки вовлечения в процесс ногтевой пластинки, суставов и кожи при бляшечном псориазе, но до настоящего времени общепринятая классификация еще не разработана (Rigoroulos D. et al., 2019). В связи с этим индекс NAPSI, позволяющий регистрировать лишь клинические симптомы, не учитывая степень их интенсивности, наиболее часто применяются в практике. Существенным недостатком этого индекса является тот факт, что с его помощью невозможно оценить динамику положительных сдвигов в состоянии ногтей. Визуализация с помощью усовершенствованного индекса NAPSI более трудоемкая, вместе с тем она дает возможности характеризовать изменения в состоянии ногтевых пластинок в динамике, оценивать как количество клинических симптомов, так и их выраженность. Усовершенствованный индекс (targetNAPSI) довольно прост при применении, подразумевает проведение количественной оценки признаков на одном пальце, но является весьма субъективным, не отражает полную клиническую картину, не имеет градации степеней тяжести проявлений и не позволяет оценивать динамику процесса в ходе терапии. Индекс NAS тоже не совершенен, так как учитывает лишь 4 самых распространенных из 12 описанных на сегодняшний день паттернов псориатической ониходистрофии. Индекс PNSS наиболее прост и удобен для подсчета, но позволяет провести только качественную оценку паттернов и неудобен для контроля динамики изменений ногтей на фоне терапии. Для подсчета индекса по Varan R.L. используется количественная методика: шкала четко градуирована по степеням тяжести, учитывает количество линий Бо, однако такой часто встречающийся паттерн псориатической ониходистрофии, как симптом «масляного пятна» при вычислении данного индекса остается без внимания.

Наиболее полную и объективную оценку степени выраженности псориазической ониходистрофии позволяет дать индекс N-NAIL. Для всех учитываемых признаков поражения ногтей установлены точные критерии, интерпретируемые в баллы. N-NAIL позволяет отслеживать динамику «состояния ногтевых пластинок в процессе терапии. Из недостатков метода: сложность подсчета и значительные временные затраты на подсчет» (Платонова А.В., 2021).

Большинство исследователей единодушны во мнении, что потребность в разработке новых алгоритмов, позволяющих полноценно и объективно оценить тяжесть псориазической ониходистрофии все еще существует. Поэтому ввиду отсутствия единого индекса оценки тяжести, в настоящей работе используется комбинация нескольких из вышеописанных индексов (NAPSI, mNAPSI, PNSS, N-NAIL).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное диссертационное исследование выполнялось на клинической базе кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2019 по 2022 год.

Научно-исследовательская работа включена в программу НИР ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». План проведения клинического исследования утвержден Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (выписка из протокола № 9 от 09.06.2022).

Открытое рандомизированное исследование проведено с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1964 года, с учетом дальнейшего пересмотра на 64-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (WMA General Assembly) в г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.

2.1. Этапы исследования

Набор пациентов для выполнения диссертационного исследования осуществлялся в 2019-2021 гг. в филиалах государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»: стационарных (дерматовенерологическое отделение антицитокинотерапии и эфферентных методов лечения с дневным стационаром) и амбулаторных (дерматовенерологические отделения Центра).

Программа исследования представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Программа, этапы, методы, объекты и объем наблюдений исследования

Название этапа	Объект и методы исследования	Объем исследования
Этап 1 – Аналитический		
Анализ российских и зарубежных научных публикаций и источников и патентной информации	Объект исследования: источники литературы и патентной информации. Метод исследования: аналитический метод, метод монографического описания	177 источников
Анализ структуры псориазической ониходистрофии	Объект исследования: пациенты, медицинская документация. Методы исследования: методы текущего наблюдения, кабинетного исследования, выкопировка данных из амбулаторных карт (форма №025у-04). Статистические методы: методы определения объема выборки, описательная статистика	Проспективное наблюдение 166 амбулаторных пациентов с легкой и средней степенями тяжести псориаза, 60 стационарных пациентов с тяжелым течением псориаза
Этап 2 – Клинический		
Анализ клинического течения псориазической ониходистрофии у пациентов с тяжелым течением псориаза	Объект исследования: пациенты, медицинская документация. Методы исследования: проспективный анализ, метод выкопировки данных, метод текущего наблюдения, клиничко-аналитический метод	Группа наблюдения: стационарные пациенты с тяжелым течением псориаза и изменением ногтей, получающих ГИБП (нетакимаб - 20 человек, секукинумаб 20 человек). Группа сравнения: пациенты, получающие системную терапию метотрексат - 20 человек
Определение дерматологических индексов оценки тяжести псориаза и псориазической ониходистрофии	Объект исследования: пациенты, медицинская документация Методы исследования: метод текущего наблюдения	60 стационарных пациентов
Этап 3 – Статистический анализ, выводы и практические рекомендации		
Научное обоснование методов лечения пациентов с псориазом и псориазической ониходистрофией	Объект исследования: пациенты с псориазом, результаты, полученные в процессе исследования. Метод исследования: аналитический. Методы статистики: параметрические и непараметрические методы оценки достоверности результатов исследования, методы измерения связи между явлениями.	166 амбулаторных пациентов с легкой и средней степенями тяжести псориаза, 60 пациентов с тяжелым течением псориаза

2.2. Исходные характеристики пациентов

В основе процесса изучения эффективности методов терапии псориатической ониходистрофии, необходимых для последующей разработки алгоритма ведения пациентов, лежит многофакторный анализ. Во внимание принимается степень тяжести и длительность существования основного псориатического процесса, симптомы изменения ногтевого аппарата, степень вовлечения в процесс структур ногтя, коморбидный фон. Все факторы могут в той или иной степени влиять как на выбор препарата, так и на процесс оценки эффективности выбранной схемы лекарственной терапии.

В зависимости от применяемых лекарственных средств пациенты с тяжелым течением псориаза и псориатической ониходистрофией были разделены методом простой рандомизации (конвертный метод) на 2 группы.

В группу 1 вошли 20 человек, которые получали терапию метотрексатом и ранее не получали генно-инженерных биологических препаратов.

В группу 2 были включены 40 человек, из них получавших российский препарат ингибитор интерлейкина-17А нетакимаб (торговое название Эфлейра) 20 человек и 20 человек, получавших терапию другим ингибитором ИЛ-17А секукинумабом (торговое название Козэнтикс). Демографические характеристики пациентов были сопоставимы в обеих сформированных группах (Таблица 2). Различия в группах распределения по возрасту, полу и длительности заболевания статистически недостоверны ($\chi^2 = 3,38$, $n' = 2$, $p > 0,05$).

Таблица 2 – Демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 метотрексат N=20	Группа 2 ИЛ-17А N=40	Итого
Возраст, лет $M \pm \delta$	49,0 \pm 4,3	50,0 \pm 2,3	$p > 0,05$
Мужчины n (%)	13 (65,0 %)	27 (67,5 %)	40 (66,7%)
Женщины n (%)	7 (35,0 %)	13 (32,5 %)	20 (33,3%)
Европеоидная раса	20 (100,0%)	40 (100,0%)	60 (100,0%)
Продолжительность заболевания, годы, $M \pm \delta$	20 \pm 4,6	22,3 \pm 3,4	$p > 0,05$

Продолжение Таблицы 2.

Показатель	Группа 1 метотрексат N=20	Группа 2 ИЛ-17А N=40	Итого
Индекс массы тела кг/м ² М±δ			
Нормальный вес (18,5–22,9)	10 (50,0%)	22 (55,0%)	32 (53,3%)
Избыточный вес (23,0–24,9)	9 (45,0%)	15 (37,5%)	24 (40,0%)
Ожирение I степени (25,0–29,9)	1 (5,0%)	3 (7,5%)	4 (6,7%)

2.2.1. Клинические и анамнестические данные пациентов исследуемых групп

Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов с бляшечной формой псориаза и с диагностированной псориазической ониходистрофией, среди них мужчин было 40 человек (66,6%), женщин – 20 (33,3%). Длительность заболевания у обследуемых пациентов представлена в Таблице 3, в среднем она составила 21±9,8 лет (Острецова М.Н. с соавт., 2023).

Таблица 3 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
18–29 лет	4	10	1	5	5	8,3
30–50 лет	16	40	6	30	22	36,7
50 лет и старше	20	50	13	65	33	55,0
Итого	40	100	20	100	60	100

В исследование включались пациенты старше 18 лет, у которых давность поражения ногтей составляла не менее года. Средний возраст пациентов составил 49±4,8 лет (Острецова М.Н. с соавт., 2023). Из Таблицы 3 видно, что мужчин в исследовании было больше (соотношение 2:1). Более половины пациентов (55,0%) были старше 50 лет.

Возрастной аспект особенно учитывается при анализе коморбидности. Все пациенты с псориазом были проконсультированы терапевтом, узкопрофильными

специалистами (гастроэнтерологом, эндокринологом и др.) для диагностики сопутствующих соматических заболеваний. Как сама сопутствующая патология, так и препараты для ее лечения потенциально воздействуют на течение и эффективность терапии псориаза и псориатической ониходистрофии. В исследовании у большинства пациентов была диагностирована сопутствующая соматическая патология (Таблица 4).

Таблица 4 – Сопутствующая патология у пациентов исследуемых групп (в абсолютных и относительных (%) значениях)

	Группа 1 (метотрексат) (n=20)		Группа 2 (ИЛ17А) (n=40)	
	абс	%	абс	%
Эндокринная патология	5	25	9	22,5
Патология сердечно-сосудистой системы	3	15	16	40
Болезни суставов	2	10	1	2,5
Новообразования	3	15	-	-
Патология ЖКТ	3	15	5	12,5
Заболевания почек и УГТ	1	5	9	22,5
Болезни органов дыхания	-		2	10

Из Таблицы 4 видно, что в структуре сопутствующей патологии у пациентов обеих групп преобладали следующие заболевания: у 27,0% пациентов – патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит), у 19 (31,6%) – сердечно-сосудистые заболевания (вегетососудистая дистония, гипертоническая болезнь), у 14 (23,3%) выявлены эндокринологические заболевания (патология щитовидной железы, сахарный диабет). Согласно данным Таблицы 2 избыточный вес и ожирение были диагностированы почти у половины наблюдаемых нами пациентов – у 28 (46,7%) пациентов. Как известно, к данной категории пациентов с псориазом относятся более внимательно при долгосрочном наблюдении и прогнозировании течения заболевания. Патология урогенитальной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) выявлялась у 10 (16,6%) пациентов. Наблюдались у онкологов с новообразованием предстательной железы 3 (5,0%) мужчин. В связи с

достижением ремиссии онкологического статуса, было получено заключение онколога об отсутствии противопоказаний к терапии метотрексатом. Другие сопутствующие заболевания – миопия – у 2 (3,3%) пациентов (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Распределение сопутствующей патологии у больных псориазом

Указания на наличие отягощенной по псориазу наследственности у родственников первой и второй линии родства были у 7 (11,6%) человек. Таким образом, группы были сопоставимы по принадлежности к полу, возрасту, длительности и формам заболевания.

Клинические проявления псориазической ониходистрофии у пациентов представлены на следующих рисунках (Рисунки 3–9).



Рисунок 3 – Продольные гребни, симптом «наперстка» и подногтевые геморрагии



Рисунок 4 – Симптом «наперстка» и продольные гребни у пациента с бляшечным псориазом



Рисунок 5 – Гиперкератоз у пациентов с бляшечным псориазом



Рисунок 6 – Онихолизис в сочетании с дистальным гиперкератозом у пациента с тяжелым течением



Рисунок 7 – Псориагическая ониходистрофия (койлонихия, гиперкератоз, продольные гребни и геморрагии по типу «занозы»)

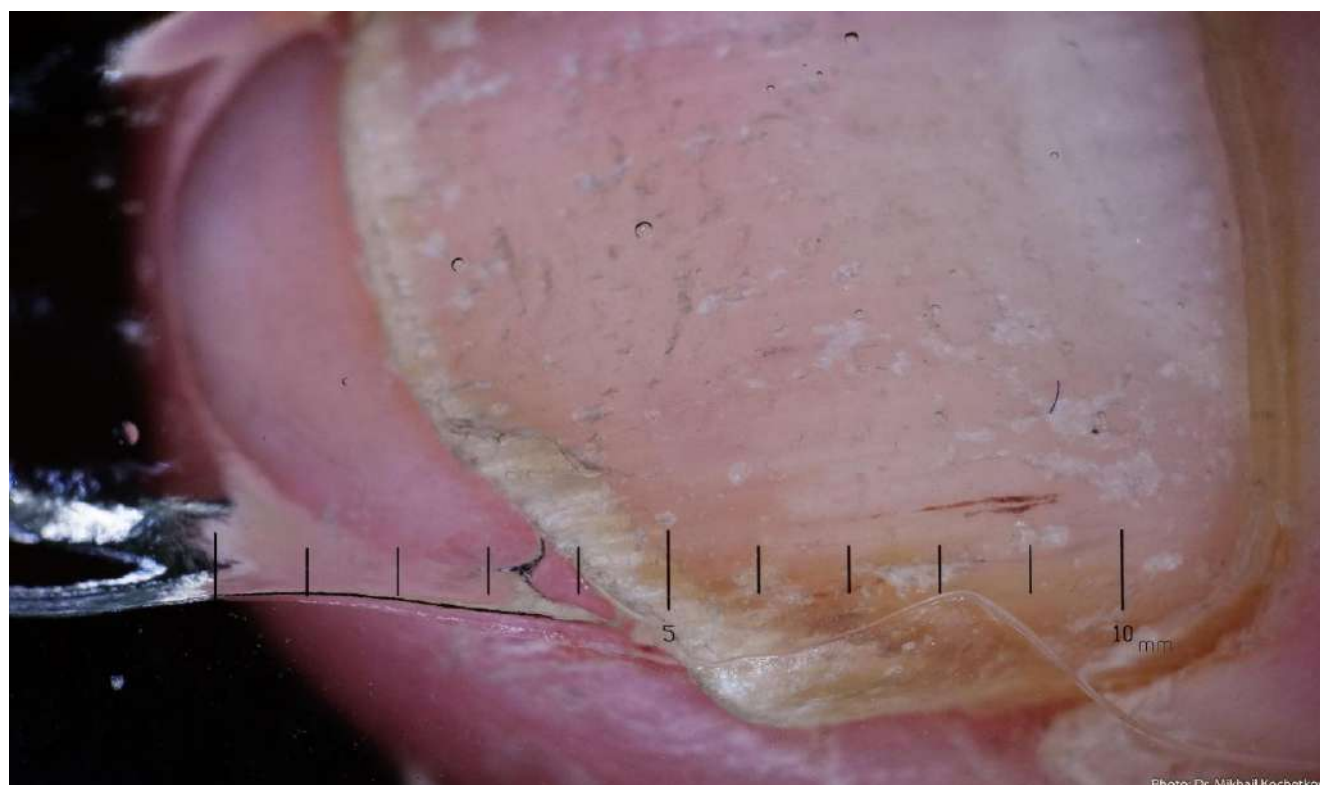


Рисунок 8 – Дерматоскопическая картина дистально-латерального гиперкератоза и продольной геморрагии по типу «занозы»



Рисунок 9 – Онихомадезис у пациентки с псориатическим артритом

2.3. Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения в данное исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- изменение ногтевых пластин;
- пациенты с достоверно установленным диагнозом псориаз или документальное подтверждение бляшечного псориаза в анамнезе;
- изначально высокая комплаентность пациента;
- наличие подписанного пациентом информированного согласия.

Критерии неключения в данное исследование:

- невозможность/нежелание пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании;
- параллельное участие пациента в любом другом исследовании;
- предшествующее применение моноклональных антител против ИЛ-17, а также против ИЛ-12/23;
- беременность и период лактации;
- наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез;
- грибковое поражение ногтевых пластин.

Критерии исключения (преждевременного завершения) из исследования:

- выявление в процессе исследования патологий, нежелательных реакций, которые могут повлиять на результаты исследования или требуют прерывания курса терапии;
- несоблюдение режима приема препаратов;
- наступление беременности у женщин репродуктивного возраста.

2.4. Методы терапии

Методика терапии пациентов с псориазической ониходистрофией с использованием метотрексата

Все пациенты были проинформированы о кратности применения метотрексата: препарат применяется 1 раз в неделю. Терапия метотрексатом

проводилась согласно инструкции по применению препарата в дозах от 10 до 25 мг в неделю. Перед началом терапии метотрексатом были выполнены полный общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина и холестерина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. Для профилактики токсичности в процессе лечения метотрексатом проводился контроль показателей клинического анализа крови с определением содержания лейкоцитов и тромбоцитов (1 раз в месяц, при коррекции дозы – чаще), печеночных и почечных функциональных тестов (каждые 1–2 месяца). Пациенты были проинформированы, что совместное применение фолиевой кислоты с метотрексатом может снизить проявление некоторых побочных эффектов.

Методика терапии псориазической ониходистрофии с использованием нетакимаба

Препарат Эфлейра (МНН: нетакимаб) вводился пациентам с бляшечным псориазом в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл. Инъекция проводилась 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Методика терапии псориазической ониходистрофии с использованием секукинумаба

Козэнтикс (МНН: секукинумаб) вводился пациентам по 300 мг в виде подкожных инъекции на 0, 1, 2, 3 и 4 неделе, затем 300 мг каждые 4 недели. Каждая доза 300 мг вводилась двумя подкожными инъекциями секукинумаба (по 150 мг).

Перед назначением генно-инженерных биологических препаратов и на протяжении всего курса лечения проводился контроль клинических показателей (клинический анализ крови, клинический анализ мочи), биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза). Всем пациентам исключался туберкулез до начала терапии и каждые 6 месяцев (на основании

заклучения от фтизиатра). Женщины репродуктивного возраста дополнительно наблюдались у врача-гинеколога.

Базовая терапия пациентов

Пациентам были даны рекомендации по использованию наружной противовоспалительной терапии согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также уходовые средства.

2.5. Клинические методы исследования

Отбор стационарных пациентов проводился с учетом критериев включения, невключения и исключения: с каждым пациентом проводилась беседа, в процессе которой осуществлялся сбор анамнеза, выяснялись особенности течения заболевания, проводилось фотодокументирование состояния кожи и ногтей, математическая оценка тяжести псориаза путем подсчета PASI, BSA, определение тяжести псориатического поражения ногтей по индексам NAPSI, mNAPSI, PNSS, N-NAIL. Всем пациентам рекомендовалось лабораторное обследование, в том числе исключение микоза ногтей методом прямой микроскопии.

Математические системы балльной оценки (индексы) используются в практической медицине для оценки тяжести заболевания, контроля эффективности терапии, в научных целях также - для сравнения результатов различных исследований. Для определения степени тяжести дерматоза и эффективности проводимого лечения до его начала и в процессе терапии в данной работе использовался индекс площади и тяжести заболевания (PASI – Psoriasis Area and Severity Index). Методика расчета индекса PASI представлена в Приложении А. Значение индекса $PASI < 10$ соответствовало легкому поражению кожи при псориазе, при $10 \leq PASI < 20$, поражение расценивалось как среднетяжелое при $PASI \geq 20$ – как тяжелое. Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании изменения индекса PASI, то есть степени очищения кожи от псориатических высыпаний, и средней продолжительности терапии. За достижение медикаментозной ремиссии принималась эволюция псориатических

высыпаний до гипер- или депигментированных пятен. Изменение индекса PASI оценивалось следующим образом:

- Значительное клиническое улучшение – (регресс $>75\%$ высыпаний) - уменьшение индекса PASI на 75% и выше;
- Клиническое улучшение – сокращение размера псориатического очага до мелких папул – уменьшение индекса PASI на 50-75%;
- Незначительное клиническое улучшение – уменьшение индекса PASI менее, чем на 25% в случае прекращения прогрессирования патологического процесса, уменьшения очагов псориатического поражения.

Поскольку с помощью индекса PASI невозможно учесть тяжесть поражения ногтей, для оценки степени тяжести псориатической ониходистрофии в нашем исследовании использовался индекс NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) у пациентов с исходным значением $\text{NAPSI} > 0$.

При расчете индекса BSA (Body Surface Area, %) площадь одной ладони пациента до средних фаланг пальцев принималась за 1% площади его тела

При значении $\text{BSA} < 10$ диагностировалась легкая степень тяжести псориаза, при $\text{BSA} 10 < \text{BSA} < 20$ – средняя степень тяжести, при $\text{BSA} \geq 20$ – тяжелая степень.

Клинические проявления псориатической ониходистрофии оценивались по паттернам (признакам) поражения ногтей. При осмотре пациентов учитывались традиционно описываемые в научной литературе двенадцать паттернов (признаков) псориатической ониходистрофии (Augustin M. et al., 2010; Van der Velden H.M. et al., 2013). «К признакам поражения ногтевого ложа относятся 4 паттерна: масляные пятна, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, онихолизис» (Платонова А.В., 2022). «К признакам-индикаторам вовлечения в процесс ногтевого матрикса – 8 паттернов: точечные вдавления, онихомадезис, красные пятна в лунке, продольные гребни, линии Бо, лейконихии, онихорексис, крошение ногтя» (Платонова А.В., 2022; Van der Velden H.M. et al., 2013; Augustin M. et al., 2010).

В процессе проведения исследования оценивались варианты комбинаций паттернов и их корреляция со степенью тяжести кожного процесса. При оценке

выраженности подногтевого гиперкератоза учитывалась толщина в миллиметрах (менее 1 мм и более 1 мм). Симптом «наперстка» считался положительным, если обнаруживалось не менее 50 глубоких точечных вдавлений. Тип поражения ногтевых пластин оценивался с учетом локализации паттернов (дистальный, дистально-латеральный, проксимальный, тотальный).

2.6. Статистические методы исследования

Статистический анализ данных был проведен посредством статистических функций программы Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала абсолютное количество и процентное соотношение пациентов, больных псориазом, в соответствующих группах. Оценивалась характеристика изучаемой выборки - нормальность распределения данных. В случае нормального распределения данных использовали расчет средних величин (средней арифметической M , выборочного стандартного отклонения, средней ошибки репрезентативности m).

При расчете средних величин использовался показатель простой средней арифметической. Данное значение совокупности параметров для отдельного признака в выборке вычислялось по формуле:

$$M = (x_1 + x_2 + x_3 \dots + x_n) / n,$$

где: x – значение признака (варианты); n - число наблюдений в выборке.

Расчет среднеквадратического стандартного отклонения σ проводился по формуле:

$$\sigma = Sx_n.$$

При сравнении показателей между группами при нормальном распределении признака использовался t -критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни – для независимых групп. Описательная статистика для негауссовских выборок включала расчет среднего межквартильного размаха IQR. В группах с неправильным распределением учитывалась разница (медиана) между первым и третьим квартилем ($Me [Q1; Q3]$). В выборках с нормальным распределением

изучение корреляционных связей проводилось по коэффициенту корреляции Пирсона (r), а в выборках с негауссовским распределением – по непараметрическому коэффициенту Спирмена. За пороговый уровень значимости в данной работе был принят 0,05 (соответственно, различия между группами достоверны при $p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Эпидемиологические и клинические особенности псориазической ониходистрофии среди больных с псориазом

В ходе клинического исследования проведен анализ частоты встречаемости изменений ногтей у амбулаторных пациентов. В результате проспективного наблюдения выявлено, что из 166 обследованных пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести, обратившихся на прием в дерматовенерологические отделения, ониходистрофии различной степени выраженности встречались у 115 больных псориазом. Таким образом, по нашим данным, частота псориазической ониходистрофии у больных псориазом в амбулаторной практике составляет 69,3%. Полученные нами данные практически аналогичны результатам, опубликованным в зарубежной и российской научной литературе.

В данной выборке (n=115) мужчин было 59 (51,3%), женщин - 56 (48,7%). Средний межквартильный размах общего балла NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) составил 1 (0–13). У 27 (23,5%) амбулаторных пациентов в процесс вовлекались ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп. Изменения ногтей на кистях рук наблюдались у 88 (76,5%) больных. При выявлении при осмотре изменений ногтей обнаруживали более одного паттерна (2–4), которые могли наблюдаться на одном и том же ногте или на разных ногтях.

Частота обнаружения различных паттернов (симптомов изменений) ногтей у пациентов на амбулаторном приеме отражена в Таблице 5. Примерно у 1/3 пациентов изменения ногтевых пластин отсутствовали.

Таблица 5 – Частота выявления псориазической ониходистрофии у больных псориазом на амбулаторном приеме (абсолютные значения, %)

Паттерн (признак)	Частота выявления паттерна	
	Абс.	%
Точечные вдавления	78	67,8
Онихолизис	30	26,1
Симптом «масляного пятна»	17	14,8
Продольные геморрагии	11	9,6
Подногтевой гиперкератоз	17	14,8
Крошение	16	13,9

Продолжение Таблицы 5

Паттерн (Признак)	Частота выявления паттерна	
	Абс.	%
Продольные гребни	101	87,8
Лейконихии	5	4,3
Онихомадезис	1	0,9
Отсутствие изменений ногтевых пластин	51	30,7
Итого	166	100

В структуре изменений ногтей у амбулаторных пациентов с псориазом мы выделили дистрофические паттерны, на которые сами пациенты обращали внимание и выражали беспокойство. При этом, дискомфорт, неприятные ощущения в области ногтевых пластин на пальцах кистей рук отмечали 27 (23,5%) пациентов. Среди паттернов преобладали точечные вдавления и онихолизис – у 30 пациентов (26,1%), симптом «масляных пятен» – у 17 (14,8%), продольные геморрагии – у 11 (9,6%), подногтевой гиперкератоз – у 17 (14,8%). Явления онихолизиса и «масляных пятен» преимущественно наблюдались на ногтевых пластинах кистей рук. Напротив, подногтевой гиперкератоз чаще отмечался на ногтевых пластинах первых пальцев стоп – у 14 (12,2%) пациентов.

Среди самых частых изменений ногтей, которые выявлял врач-дерматовенеролог при детальном осмотре, следует отметить паттерны: продольные гребни – у 101 (87,8%) пациентов и точечные вдавления (или «симптом наперстка») – у 78 (67,8%). Мы отметили, что на данных изменениях ногтевых пластин почти каждый третий пациент (30,4%) самостоятельно не акцентировал внимания. Дистрофические изменения ногтей по типу лейконихий часто диагностировались среди молодых пациентов в возрасте до 30 лет и составили в структуре ониходистрофий 4,3%. Нами не были выявлены на амбулаторном приеме линии Бо, онихорексис и красные пятна в лунке.

Таким образом, в структуре встречаемости у обследованных нами взрослых пациентов с псориазом оказались следующие варианты дистрофий: точечные вдавления (67,8%), продольные гребни (87,8%) и онихолизис (26,1%).

Следовательно, вышеперечисленные изменения ногтей могут считаться одними из самых распространенных изменений ногтей в исследуемой группе. Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют данные многоцентровых сравнительных эпидемиологических исследований о распространенности симптомов ониходистрофий в общей популяции. Поэтому для диагностики псориаза наибольшей информативностью будет обладать симптомокомплекс (сочетание) паттернов (признаков).

По этой причине мы изучили частоту встречаемости комплекса симптомов псориазической ониходистрофии у обследованных амбулаторных больных с псориазом (Таблица 6).

Таблица 6 – Возможные сочетания паттернов у пациентов с псориазической ониходистрофией на амбулаторном приеме (n=115)

Варианты комбинаций паттернов	Частота выявления у больных	
	Абс.	%
Точечные вдавления, продольные гребни	35	30,4
Точечные вдавления, краевой онихолизис, продольные гребни	20	17,4
Точечные вдавления, дистальный онихолизис, подногтевой гиперкератоз	3	2,6
Продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, койлонихия	1	0,86
Подногтевой гиперкератоз, крошение, «масляное пятно»	2	1,7
Подногтевой гиперкератоз, крошение, продольные геморрагии	11	9,5
Дистальный онихолизис, «масляное пятно»	7	6,1
«Масляное пятно», продольные гребни, точечные вдавления	8	7,0
Лейконихии, продольные гребни	5	4,3
Онихомадезис, продольные гребни	1	0,86

Анализ частоты вариантов комбинаций симптомов показал, что у 62 (54,0%) амбулаторных больных псориазом были сочетания таких признаков ониходистрофий, как точечные вдавления и продольные гребни.

Комбинация краевого и дистального онихолизиса с точечными вдавлениями и продольными гребнями наблюдалась в 30,4% случаев и отмечалась у пациентов на начальных стадиях псориатического процесса. К наиболее частым комбинациям при легком и среднетяжелом течении кожного процесса можно отнести также сочетания умеренно выраженного подногтевого гиперкератоза (не более 1 мм), крошения и точечных вдавлений – у 10,4% больных. Симптом «масляного пятна» в сочетании с дистальным онихолизисом был выявлен у 6,1% пациентов. Сочетание симптома «масляного пятна» с точечными вдавлениями обнаружено у 7,0% пациентов. Частота встречаемости данных симптомов и их комбинаций свидетельствует о патогномичности этих паттернов для псориатической ониходистрофии, что отражено в Таблице 7.

Таблица 7 – Показатели связи признаков (паттернов) псориатической ониходистрофии со степенью тяжести псориаза у амбулаторных больных (n=115)

Признак (паттерн)	Легкая степень тяжести (n=62)	Средняя степень тяжести (n= 53)	p
Точечные вдавления (n=78)	48 (77,4%)	30 (56,6%)	<0,05
Онихолизис (n=30)	5 (8,0%)	25 (47,2%)	<0,05
Симптом «масляного пятна» (n=17)	5 (8,0%)	12 (22,6%)	<0,05
Подногтевой гиперкератоз (n=17)	2 (3,2%)	15 (28,3%)	<0,05
Продольные гребни (n=101)	54 (87,1%)	47(88,6%)	>0,05
Онихомадезис (n=1)	-	1(%)	-

Таким образом, результаты исследования, приведенные в Таблице 7, демонстрируют ассоциацию онихолизиса, масляных пятен и подногтевого гиперкератоза с более тяжелым течением псориатического процесса: высокая сила связи $r=0,71$ ($p<0,05$, $t=2,25$), чем точечные вдавления – слабая (низкая) сила связи $r=0,3$, ($p<0,05$, $t=2,0$) и продольные гребни – отсутствие связи $r=0$ ($p>0,05$).

3.2. Клинические особенности псориазической ониходистрофии у пациентов с тяжелым течением псориаза

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин) с тяжелым течением кожного процесса с изменением ногтевых пластин, получавших лечение в условиях дневного стационара.

Жалобы на кожные высыпания предъявляли все 60 (100%) больных псориазом. В процессе сбора анамнеза целенаправленно нами уточнялись возможные субъективные ощущения у пациентов в области ногтей. На болезненность при пальпации и в покое, психологический дискомфорт в связи с эстетическим изменением ногтей указали 37 (61,6%) человек.

Неприятные субъективные ощущения в ногтях статистически значимо чаще отмечались в группе лиц женского пола с патологическими изменениями ≥ 5 ногтей, с более значительным показателем индекса NAPSI (Таблица 8). Большое количество женщин, выражающих беспокойство, по-видимому, обусловлено более акцентированным вниманием к внешнему виду ногтевых пластинок. Вместе с тем посещение специалистов нейл-арта вызывает негативное механическое воздействие на ногти, приводя к развитию торпидных клинических проявлений псориазической ониходистрофии в виде онихолизиса, выраженного гиперкератоза, «масляных пятен» и онихомадезиса (Острцова М.Н. с соавт., 2023).

Таблица 8 – Эстетический дискомфорт и функциональные нарушения, связанные с поражением ногтей

Показатель	Пациенты с жалобами	Пациенты без жалоб	p*
Женский пол	15	5	
Возраст, лет	46,3±16,5	42,2±9,3	0,522
NAPSI	21,2 ±13,0	8,2±9,7	0,040
PASI	12,1±8,2	5,5±5,4	0,204
Количество измененных ногтей	9,5±4,4	5,5±4,5	0,032

*значение p рассчитано по критерию Манна-Уитни

У всех обследованных стационарных больных с поражением ногтей были рассчитаны значения индексов оценки степени тяжести поражения ногтевых пластин. Данные приведены в Таблице 9.

Таблица 9 – Оценка степени тяжести поражения ногтевых пластин на основании индексов у обследованных больных

Индекс оценки тяжести поражения ногтей	Значение
NAPSI	21,5 [0; 46,0]*
mNAPSI	8,4 [0; 20,0]*
PNSS	5,2 [0; 10]*
N-NAIL	6,7 [0; 16,0]*

[;*] – негауссовское распределение (медиана и первый-третий квартили)

На Рисунках 10–12 продемонстрировано распределение тесноты корреляционных связей между исходными индексами оценки тяжести псориатической ониходистрофии и индексом PASI у пациентов до проводимой системной терапии. Корреляционная связь оценивалась по форме, направлению и силе. Данный анализ необходим для систематизации этих показателей для дальнейшей разработки диагностического алгоритма.

Между индексами PASI и mNAPSI в ходе статистического анализа была определена тесная прямая корреляционная зависимость: значение коэффициента $r=0,8$ ($p=0,001$) демонстрирует, что увеличение тяжести поражения кожи негативно влияет на состояние ногтей. Между индексом PASI и индексом NAPSI выявлена умеренная (средняя) прямая корреляционная связь, а именно значение коэффициента корреляции составило $r=0,49$ для 95,0% вероятности (Рисунок 10).

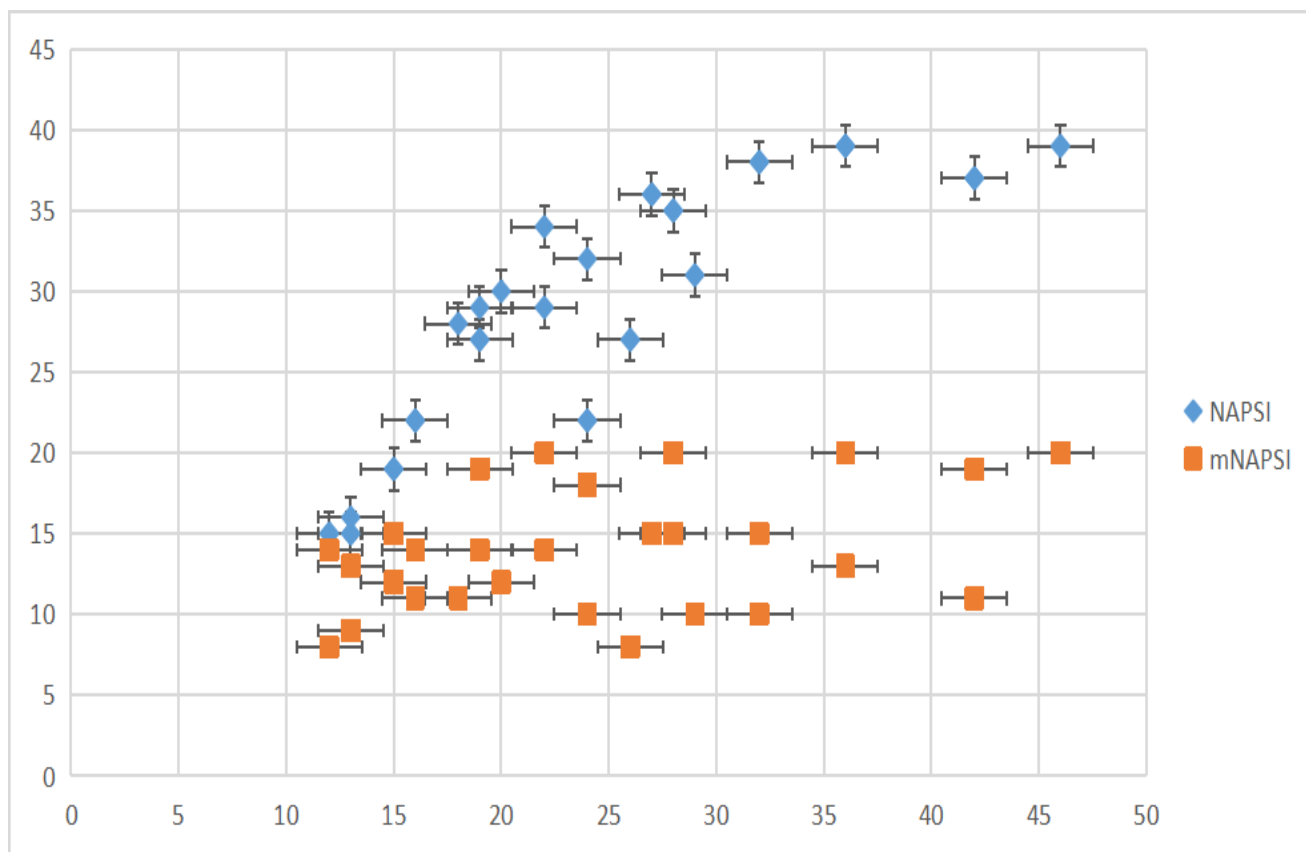


Рисунок 10 – Распределение корреляционных связей между индексами PASI и NAPSI и mNAPSI

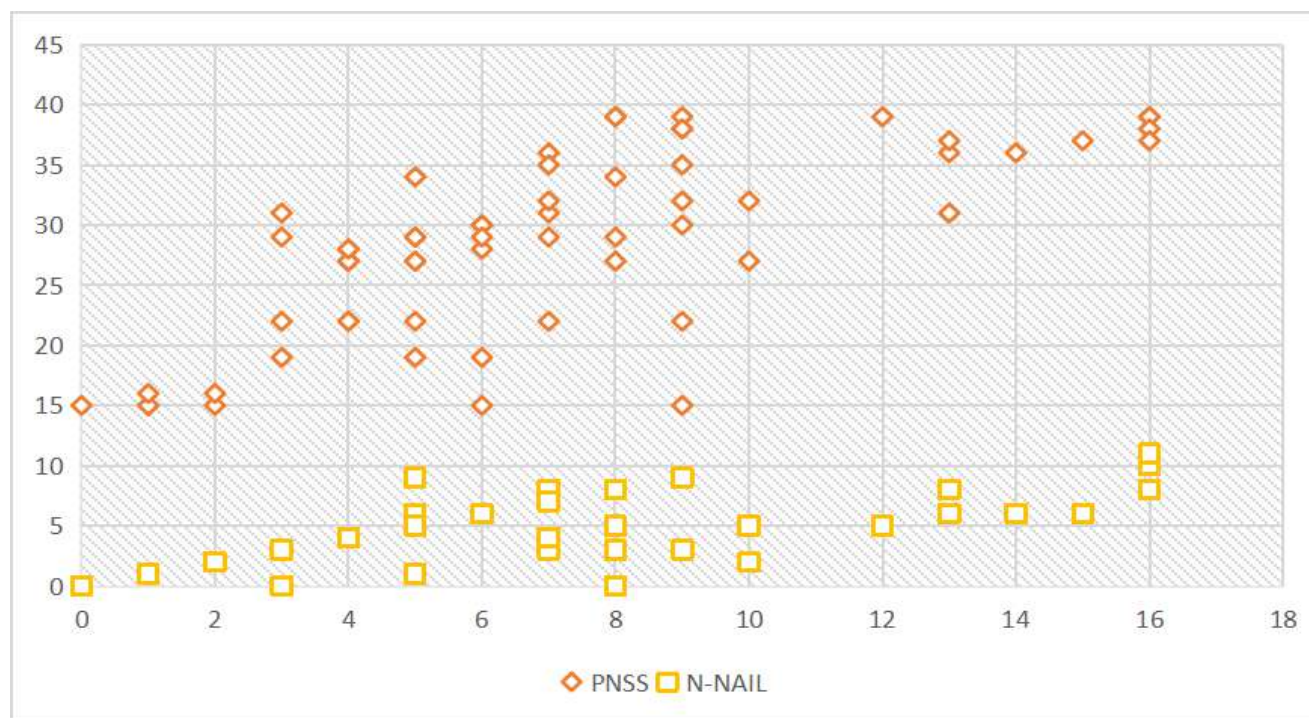


Рисунок 11 – Корреляционные связи между индексами PASI и PNSS и N-NAIL

Между индексом PASI и индексом PNSS была также определена средняя прямая корреляционная связь: значение коэффициента $r=0,31$ ($p=0,05$). Между индексом PASI и индексом N-NAIL выявлена низкая (слабая) прямая корреляционная связь – $r=0,07$ ($p=0,05$).

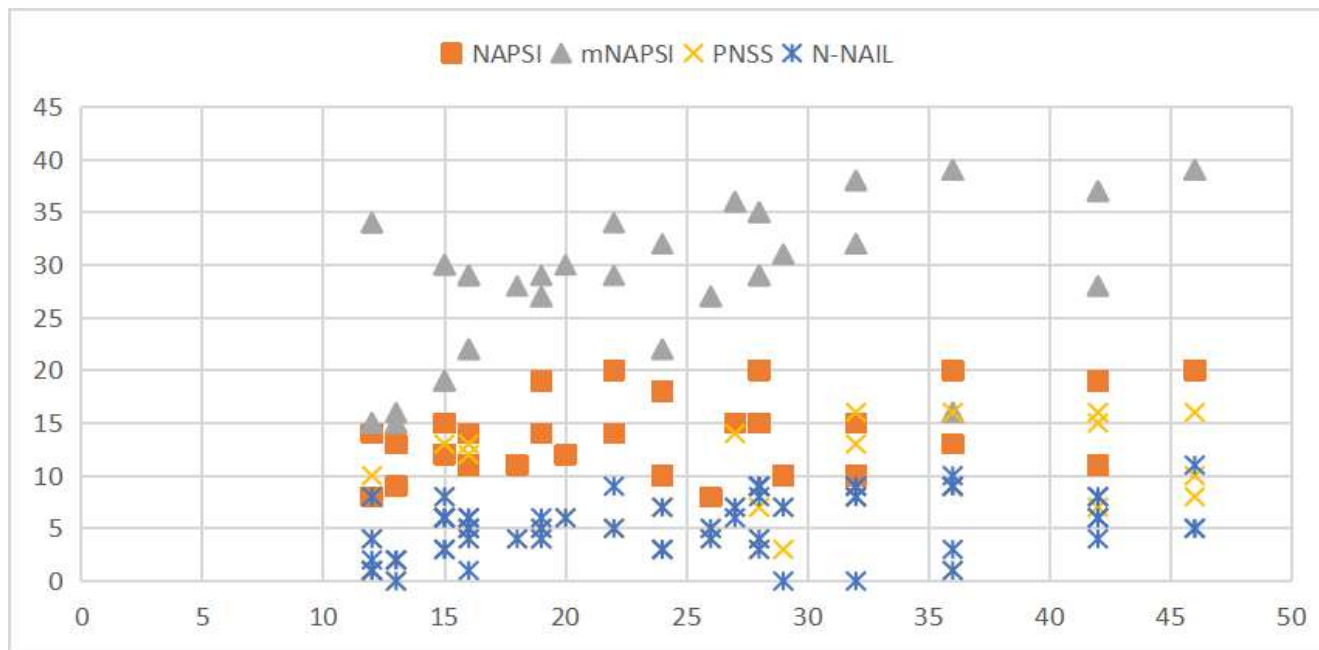


Рисунок 12 – Корреляционные связи между индексами оценки тяжести поражения ногтей

Таким образом, можно считать достоверным указание на наличие прямой сильной и умеренной связи между индексом PASI и индексами оценки тяжести поражения ногтей. Результаты, продемонстрированные на Рисунках 10–12, позволяют считать индексы оценки тяжести поражения ногтевых пластинок при псориазе объективными, несмотря на неоднородность исходных данных, берущихся для их расчета по формулам. В дальнейшем для получения объективного анализа эффективности методов лечения псориатической ониходистрофии приоритетно следует учитывать динамику индекса mNAPSI и индекса NAPSI (общепризнанно считается валидированным для подсчета тяжести псориатического поражения ногтей).

Следует отметить, что статистическая корреляция между NAPSI и PASI в разные моменты времени редко изучалась (Платонова А.В, 2018). Rich P. с соавт. (2014) наблюдали слабую корреляцию (корреляция Спирмена = 0,116, $p=0,078$) между процентным улучшением показателей PASI и NAPSI

на 10-й неделе у пациентов с псориазом кожи и ногтей, получавших инфликсимаб. Кроме того, при вовлечении в процесс ногтей происходило медленное улучшение в ответ на проводимую терапию по сравнению с реакцией кожного процесса (Rich P. et al., 2014).

Следовательно, оценку связи между изучаемыми показателями (ростом показателей тяжести поражения ногтей при более тяжелом поражении кожи (индексом PASI) можно считать требованием современности, а также необходимостью для объективизации результатов терапии.

Анализ клинических проявлений псориатической ониходистрофии у 60 пациентов, наблюдающихся в дневном стационаре, показал различия в структуре выявляемых признаков по сравнению с амбулаторной группой больных. Предполагается, что это связано с более однородной выборкой пациентов и степенью тяжести болезни.

Из Таблицы 10 видно, что в структуре паттернов псориатической ониходистрофии в равной степени преобладали точечные вдавления (числом >50) и масляные пятна (у 36,7% больных), продольные гребни обнаруживались только у 25,0% больных. Частота выявления онихолизиса, подногтевого гиперкератоза и крошения была примерно одинаковой у обследованных больных.

Таблица 10 – Структура и частота выявления паттернов псориатической ониходистрофии у пациентов с тяжелым течением псориаза (n=60)

Паттерн (признак)	Частота выявления признака у больных	
	абс	%
Точечные вдавления	22	36,7
Онихолизис	11	18,3
«Масляные пятна»	22	36,7
Продольные геморрагии	10	16,7
Подногтевой гиперкератоз	10	16,7
Крошение	10	16,7
Продольные гребни	15	25,0
Красные пятна в лунке	2	3,3
Онихомадезис	2	3,3
Койлонихия	2	3,3
Итого	60	100

Согласно литературным данным, «продольные гребни считаются очень низкоспецифичным симптомом поражения ногтей: возможная частота выявления у здоровых людей составляет до 30%» (Платонова А.В., 2022). В связи с полученными данными в структуре акцент в дальнейшем направлении исследования был сделан на симптоме «масляного пятна» (Таблица 11), онихолизисе и подногтевом гиперкератозе.

Таблица 11 – Частота выявления масляных пятен и сочетания их с другими признаками у пациентов в зависимости от значения PASI (n=22)

Сопутствующие паттерны (признаки)	Симптом «масляного пятна»				p
	PASI>20 n=36		PASI>10 n=24		
	абс	%	абс	%	
Гиперкератоз, продольные геморрагии, крошение	2	6,6	2	8,3	
Гиперкератоз, онихолизис	2	6,6	1	4,1	
Онихолизис	1	3,3	1	4,1	
Онихолизис, онихомадезис	1	3,3	-	-	
Продольные гребни	-	-	1	4,1	
Точечные вдавления	1	3,3	1	4,1	
Продольные гребни, точечные вдавления	2	6,6	-	-	
«Масляное пятно» как монопризнак	7	19,4	-	-	
Итого	16	44,4	6	25,0	p<0,05

Дальнейший анализ симптомов проводился с учетом частоты встречаемости признаков у наблюдаемых больных. За диагностически значимые паттерны были приняты онихолизис, подногтевой гиперкератоз (Таблицы 12–14).

Таблица 12 – Частота выявления онихолизиса и сочетания его с другими признаками в зависимости от значения PASI (n=11)

Сопутствующие паттерны (признаки)	Онихолизис				p
	PASI>20 n=36		10<PASI<20 n=24		
	абс	%	абс	%	
Гиперкератоз, симптомы «масляного пятна» и «наперстка»	1	3,3	1	4,1	
Онихомадезис, симптом «наперстка»	1	3,3	-	-	
«Масляное пятно», продольные гребни	2	6,6	1	4,1	
Онихолизис как монопризнак	3	8,3	2	8,3	p<0,01
Итого	7	19,4	4	16,7	p<0,05

Как видно из Таблицы 12, онихолизис регистрировался у 11 (18,3%) и как монопризнак – у 5 (8,3%) пациентов с тяжелым течением процесса ($r=0,959$, $p<0,01$). При значении PASI>20 данный признак в абсолютном числе встречался чаще и сочетался с симптомом «масляного пятна», онихомадезисом ($r=0,917$, $n'=4$, $p<0,01$). Сочетание онихолизиса с выраженным подногтевым гиперкератозом и онихолизиса с онихомадезисом и множественными точечными вдавлениями ($r=0,798$, $p<0,01$) продемонстрировано у пациентов с PASI> 20.

Точечные вдавления в комбинации с продольными геморрагиями встречались одинаково часто (в 8,3%) в обеих группах (Таблица 13). Как монопризнак у пациентов с тяжелым течением псориаза симптом «наперстка» (точечные вдавления> 50 шт.) в нашем исследовании не был зарегистрирован.

Таблица 13 – Частота выявления точечных вдавлений в сочетании с другими признаками у пациентов в зависимости от значения PASI (n=22)

Сопутствующие паттерны (признаки)	Точечные вдавления			
	PASI>20 n=36		10<PASI<20 n=24	
	абс	%	абс	%
Продольные геморрагии	3	8,3	2	8,3
Продольные гребни	1	3,3	2	8,3
Онихомадезис	1	3,3	-	-
Симптом «масляного пятна», продольные гребни	2	6,6	1	4,1
Итого	13	36,1	9	37,5

Сочетание точечных вдавлений с продольными геморрагиями является значимой комбинацией, демонстрирующей тесную связь с тяжестью кожного процесса ($r=0,874$, $p<0,01$).

Частота выявления выраженного подногтевого гиперкератоза (толщина > 1 мм) и сочетания его с другими признаками отражена в Таблице 14.

Таблица 14 – Частота выявления выраженного подногтевого гиперкератоза и сочетания его с другими признаками у пациентов в зависимости от значения PASI (n=10)

Сопутствующие паттерны (признаки)	Подногтевой гиперкератоз				p
	PASI>20 n=36		10<PASI<20 n=24		
	абс	%	абс	%	
Крошение, продольные геморрагии, симптом «масляного пятна»	5	13,8	-	-	
Дистальный онихолизис	2	6,6	1	4,1	
Симптомы «масляного пятна» и «наперстка»	1	3,3	1	4,1	
Итого	8	22,2	2	8,3	$p<0,05$

Сочетание признаков симптом «масляного пятна» и выраженного подногтевого гиперкератоза толщиной более 1 мм ($p < 0,01$) является значимой комбинацией, демонстрирующей тесную связь с тяжестью кожного процесса PASI >20 ($r = 0,878$, $n' = 3$, $p < 0,01$).

3.3. Результаты терапии псориатической ониходистрофии

Для определения эффективности влияния системной терапии на течение и регресс проявлений псориатической ониходистрофии было сформировано 2 группы: группа пациентов, получавших метотрексат ($n = 20$) и группа пациентов, получавших ингибиторы ИЛ-17А секукинумаб ($n = 20$) и нетакимаб ($n = 20$). В связи с тем, что число пациентов в каждой выборке составило 20 человек, для оценки результатов нашего исследования использовались непараметрические методы, оценивающие совокупность по количественным признакам и размер связи между признаками χ .

Длительность наблюдения составила 12 месяцев. При оценке динамики результатов эффективности проводимого лечения использовались временные интервалы (6 месяцев), по истечению которых регистрировалось снижение показателей индексов оценки тяжести псориатической ониходистрофии (NAPSI, mNAPSI, PNSS и N-Nail) и индекса PASI. Результаты представлены в Таблице 16.

Через 6 месяцев от начала терапии при сравнении динамики значений индексов оценки тяжести псориаза (PASI) и оценки тяжести псориатической ониходистрофии (NAPSI, mNAPSI, PNSS, N-NAIL) в группах пациентов, получавших терапию секукинумабом и нетакимабом, все показатели оцениваемых индексов имели достоверную тенденцию к снижению ($p < 0,001$).

Из Таблицы 16 видно, что среди пациентов, получавших метотрексат, через 6 месяцев отмечено значимое снижение индекса PASI ($< 0,01$), а через 12 месяцев коэффициент Спирмена составил $r_{05} = 0,377$ при $n = 20$, следовательно, между применением препарата и регрессом кожных высыпаний имеет место достоверная корреляционная зависимость $p < 0,05$.

Таблица 16 – Сравнительная оценка динамики показателей индексов оценки тяжести псориаза и псориагической ониходистрофии у наблюдаемых пациентов

	До лечения	6 месяцев лечения	p через 6 месяцев	12 месяцев лечения	p через 12 месяцев
Нетакимаб (n=20)					
PASI	18,3 (10,3; 13,4)	1,6 (1,0; 7,4)	<0,001	0,0 (0,0; 1,2)	<0,001
NAPSI	29,8 (13,7; 37,0)	11,5 (3,7; 19,3)	<0,001	6,2 (2,6; 10,9)	<0,001
mNAPSI	20,3 (13,4; 24,7)	7,8 (3,1; 15,4)	<0,001	5,7 (1,70; 11,45)	<0,001
PNSS	10,8 (5,9; 13,1)	5,0 (3,0; 8,55)	<0,001	2,5 (1,5; 5,25)	<0,001
N- NAIL	18,2 (13,5; 24,1)	6,2 (2,8; 10,3)	<0,001	4,1 (1,2; 5,9)	<0,001
Секукинумаб (n=20)					
PASI	15,2 (10,4;19,4)	1,2 (1,0; 5,0)	<0,001	0,0 (0,0; 1,4)	<0,001
NAPSI	27,0 (16,0; 39,5)	13,0 (5,5; 20,0)	<0,001	7,3 (2,5; 12,9)	<0,001
mNAPSI	18,0 (12,5; 28,5)	10,0 (4,0; 16,0)	<0,001	6,0 (2,0;11,0)	<0,001
PNSS	12,1 (7,5; 11,0)	6 (0,5; 9,0)	<0,001	3,0 (1,0;4,5)	<0,001
N-NAIL	15,0 (6,0; 23,0)	7,5 (2,5; 13,5)	<0,001	3,0 (0,0; 5,5)	<0,001
Метотрексат (n=20)					
PASI	14 (6,2; 19,4)	5,5 (1,75; 11,8)	<0,01	4,9 (0,5; 8,3)	<0,05
NAPSI	25,5 (13,0; 25,0)	19,5 (12,5; 21,0)	>0,05	14,5 (3,0; 10,5)	<0,05
mNAPSI	17,5 (16,0; 27,0)	16,0 (9,5; 24,75)	>0,05	9,0 (5,0; 14,5)	<0,05
PNSS	12,0 (5,0;18,0)	9,5 (4,0; 15,0)	>0,05	6,5 (2,5; 8,0)	<0,05
N- NAIL	14,5 (9,75; 18,0)	13,0 (9,0;15,0)	>0,05	9,0 (4,5; 12,5)	<0,05

Различия в динамике индексов оценки тяжести псориатической ониходистрофии через 6 месяцев терапии были недостоверны ($p > 0,05$). При оценке индексов через 12 месяцев терапии метотрексатом отмечается достоверность различий между значениями и снижение значения критерия U_2 после 12 месяцев лечения ($p < 0,05$) (односторонний критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Таким образом, при сравнении скорости наступления терапевтического эффекта генно-инженерные биологические препараты продемонстрировали лучшие показатели по сравнению с метотрексатом.

В наблюдаемых нами группах пациентов, на фоне проводимой терапии нетакимабом и секукинумабом значительное клиническое улучшение (снижение индексов оценки тяжести поражения ногтей на 75%) было достигнуто у 65% пациентов через 6 месяцев лечения и у 80% больных - через 12 месяцев терапии. В группе пациентов, получавших терапию метотрексатом, значительное клиническое улучшение (снижение индексов оценки тяжести поражения ногтей на 75%) было диагностировано у 30% больных через 6 месяцев и через 12 месяцев терапии – у 60%.

В процессе наблюдения была изучена динамика выраженности и частоты регистрации различных паттернов (признаков) псориатической ониходистрофии до и после лечения во всех трех группах. В группе больных, получавших метотрексат, обнаружено достоверно значимое снижение числа пациентов с признаками онихолизиса ($\chi^2 = 15,5$, $p < 0,05$, $p = 0,0258$) и симптома «масляного пятна» ($\chi^2 = 12,59$, $p < 0,05$, $p = 0,0388$).

В группе пациентов, получавших нетакимаб и секукинумаб, обнаружено значимое уменьшение площади и частоты встречаемости онихолизиса ($\chi^2 = 26,29$, $p < 0,001$, $p = 0,0001$), выраженности толщины подногтевого гиперкератоза ($\chi^2 = 11,9$, $p < 0,05$, $p = 0,0227$), частоты регресса симптома «масляного пятна» ($\chi^2 = 32,31$, $p < 0,01$, $p = 0,0096$) и количества точечных вдавлений ($\chi^2 = 27,68$, $p < 0,01$, $p = 0,0075$), выраженности крошения ($\chi^2 = 11,07$, $p > 0,05$, $p = 0,0517$).

3.4. Динамика лабораторных показателей у пациентов с псориатической ониходистрофией

Всем пациентам в исследуемых группах проводился лабораторный мониторинг биохимических общетерапевтических показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), уровень общего холестерина (ХС), глюкоза), оценивалась динамика показателей общего анализа крови (ОАК).

При оценке динамики ОАК наибольшие колебания отмечались в показателях скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и количестве лейкоцитов как индикаторов снижения интенсивности воспалительного процесса; показатели красной крови, в среднем, были в пределах нормы. Существенных различий в колебаниях значений уровней глюкозы на фоне исследуемых препаратов у пациентов за изучаемый период зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

Наиболее выраженными были колебания значений общего ХС, который имел тенденцию к повышению во всех наблюдаемых группах (Таблица 17).

Таблица 17 – Динамика показателей холестерина (ммоль/л) в процессе терапии (min-max; Me [25%,75%])

Показатель	1 группа (метотрексат)	2 группа (секукинумаб)	3 группа (нетакимаб)
Исходный уровень	2,9–6,8; 4,7 [4,4-6,1]	3,8–6,2; 4,7 [4,6-5,9]	2,9–6,1; 4,7 [4,4-6,0]
Через 6 месяцев	4,1–7,8; 5,9 [5,6-6,9]	4,1–6,5; 5,6 [5,23-6,1]	3,4–7,1; 5,4 [5,1-5,9]
Через 12 месяцев	4,4–8,5; 6,6 [6,29-7,1]	4,3–8,5; 5,9 [5,2-6,7]	4,23–7,3; 5,5 [5,1-6,4]

Уровень холестерина (ХС) достоверно повышался на фоне проводимой терапии во всех трех группах через 6 месяцев и в последующие 6 месяцев лечения продолжал достоверно расти (зарегистрирована умеренная (средняя) корреляция с длительностью терапии и повышением уровня холестерина $r=0,536$, $p < 0,05$). Через 12 месяцев применения системной терапии повышение уровня ХС было более

значительно у пациентов 1 и 2 групп, на 28,8% и 20,3% соответственно, по сравнению с больными 3 группы (получавшей нетакимаб), у которых содержание ХС повысилось на 14,5%, (различие между 1 и 3 группами статистически достоверно, $\chi^2=37,566$, $p<0,01$). Различия между 2 и 3 группой несущественны при $\chi^2=27,20$, $p=0,1$). Таким образом, при формировании персонифицированного плана ведения больного, следует обращать внимание на исходный уровень дислипидемии и консультировать пациента у терапевта с целью ее коррекции.

На фоне применения всех системных препаратов отмечалась положительная динамика снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) (Таблица 18).

При оценке показателей нормальным считался уровень СРБ менее 5 мг/л. Зарегистрирована сильная корреляция с длительностью терапии и снижением уровня СРБ ($r=0,708$, $p<0,01$).

Таблица 18 – Динамика активности СРБ (мг/л) в процессе терапии

Показатель	1 группа (метотрексат)	2 группа (секукинумаб)	3 группа (нетакимаб)
Исходный уровень	7,9±0,92	7,4±0,72	8,7±0,94
Через 6 месяцев	4,4±0,81	3,7±0,93	3,4±0,90
Через 12 месяцев	3,3±0,78	2,2±0,78	2,1±1,78

Полученные данные в отношении динамики СРБ закономерны и отражают результат применения изучаемых препаратов и, соответственно, их противовоспалительный эффект.

Таблица 19 – Динамика активности трансаминазы АСТ (Ед/л) в процессе терапии

Показатель	1 группа (метотрексат)	2 группа (секукинумаб)	3 группа (нетакимаб)
Исходный уровень	32,8±6,5	30,7±8,5	29,3±6,9
Через 6 месяцев	38,3±6,7	33,8±7,2	43,3 ±6,6
Через 12 месяцев	41,7±7,2	40,1 ±5,2	46,3 ±5,4

Уровень АСТ у пациентов до начала терапии составил: медиана – 30,3 Ед/л [22,0; 40,3]. Повышенный показатель до лечения регистрировался у 25,0% обследованных пациентов (Таблица 19). Значение АЛТ до начала терапии составило: медиана 24,7 МЕ/л [19,6;42,4]. Повышенный показатель до лечения регистрировался у 10,0% обследованных пациентов (Таблица 20).

Таблица 20 – Динамика активности трансаминазы АЛТ (Ед/л) в процессе терапии

Показатель	1 группа (метотрексат)	2 группа (секукинумаб)	3 группа (нетакимаб)
Исходный уровень	35,8±6,5	30,23±7,1	25,4±6,9
Через 6 месяцев	38,7±6,9	36,8±8,2	38,3 ±6,7
Через 12 месяцев	39,7±8,2	38,1 ±5,2	40,3 ±4,4

На фоне системной терапии рост показателей трансаминаз отмечался во всех группах. Таким образом, существует риск повышения значений при продолжительной терапии как метотрексатом, так и ГИБТ (слабая корреляция между длительностью терапии и повышением уровня трансаминаз $r=0,250$, $p<0,05$).

Клинический случай 1

«Пациент С., 38 лет (Рисунки 13–16), находится под динамическим наблюдением с диагнозом Псориаз обыкновенный L40.0. PASI - 41, NAPSI - 43, ДИКЖ – 28 до начала терапии препаратом нетакимаб.

Болен псориазом в течение 28 лет, кожный патологический процесс постепенно принял тяжелое хроническое рецидивирующее течение. В связи с чем неоднократно получал амбулаторное и стационарное лечение. Из системных методов терапии получал метотрексат р-р в дозе до 20 мг в неделю в течение 4 лет, препарат ацитретин в течение 1 года, также проведены курсы УФБ-311 нм, ПУВА-терапии, курсы противовоспалительной терапии, с незначительной кратковременной положительной динамикой.

В связи с тяжестью течения кожного процесса, отсутствием эффективности проводимой терапии, после проведенного лабораторно-инструментального скрининга с исключением противопоказаний, пациенту рекомендован препарат наталимаб подкожно в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели с проведением курса инициации.



Рисунок 13 – Пациент С., 38 лет. Псориаз обыкновенный L40.0 до лечения



Рисунок 14 – Клиническая картина выраженной псориатической ониходистрофии кистей

Уже после 2-го введения отмечена выраженная положительная динамика. Через 12 недель достигнуто полное разрешение высыпаний на коже. Через 24 недели терапии зафиксировано существенное улучшение состояния ногтевых пластин. Динамика индексов тяжести псориаза и его влияния на качество жизни больного: PASI - 0, NAPSI – 6, ДИКЖ – 0» (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А. и др., 2022).



Рисунок 15 – Динамика кожного процесса через 52 недели терапии препаратом нетакимаб



Рисунок 16 – Улучшение состояния ногтевых пластин на 24-й неделе терапии препаратом нетакимаб

Клинический случай 2

«Пациентка Л., 57 лет (Рисунки 17–20), находится под наблюдением с диагнозом Псориаз обыкновенный L40.0. PASI - 39, NAPSИ - 46, ДИКЖ – 21 до терапии препаратом нетакимаб.

Больна псориазом с детства. Псориатическая ониходистрофия – 11 лет. В связи с тяжестью псориаза неоднократно получала системные методы терапии: препарат метотрексат в дозе до 30 мг в неделю, а также в течение 3 лет – пероральный ингибитор ФДЭ-4 апремиласт внутрь в дозе 30 мг в сутки, с временным положительным эффектом, без эффекта на псориаз ногтей. В дальнейшем отмечено обострение кожного, к терапии апремиластом присоединен р-р метотрексат в дозе 15 мг в неделю в течение 12 недель, без существенной динамики. В связи с чем пациентке инициирован препарат нетакимаб подкожно в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели с проведением курса инициации. На фоне терапии достигнут клинически значимый ответ на лечение. Динамика по окончании 1 года терапии: PASI – 1,8, NAPSИ - 3, ДИКЖ - 0. Пациентка продолжает терапию препаратом нетакимаб с выраженным положительным эффектом.

Следует отметить, что на фоне применения нетакимаба не отмечалось побочных реакций и развития нежелательных явлений» (Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А. и др., 2022; Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М., 2023).

Анализируя терапевтические эффекты препаратов для лечения псориатического поражения ногтей, можно сделать вывод, что секукинумаб и нетакимаб оказывают более значительное положительное терапевтическое воздействие на состояние патологически измененных ногтей при псориазе по сравнению с метотрексатом. Одним из наиболее значимых достоинств ГИБП является реальная возможность достигнуть хорошего терапевтического результата, заключавшегося в статистически достоверном снижении индекса тяжести псориатического процесса, купировании как субъективной, так и объективной клинической симптоматики в относительно короткий временной промежуток

(6–7 месяцев). Аналогичный клинический эффект при назначении метотрексата мог наблюдаться через 12 месяцев с момента начала терапии.



Рисунок 17 – Пациентка Л., 57 лет. Псориаз обыкновенный L40.0.



Рисунок 18 – Выраженная псориатическая ониходистрофия



Рисунок 19 – Динамика кожного процесса через 52 недели терапии препаратом нетакимаб



Рисунок 20 – Улучшение состояния ногтевых пластин на 52-й неделе терапии препаратом нетакимаб

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденция к росту числа больных псориазом с жалобами на изменение ногтевых пластин требует более тщательного и внимательного анализа клинических проявлений. Следует отметить, что псориаз ногтей – это комплекс признаков (паттернов), отражающих вовлечение в патологический процесс конкретной структуры и ростковой зоны ногтя. Информация о структуре морфологических изменений, их взаимосвязи с тяжестью псориатического процесса и поражением суставов необходима специалистам-дерматологам для определения тактики ведения пациентов: формулировки диагноза, составления плана лабораторно-инструментального обследования и назначения комплексной терапии.

В процессе исследования была проведена работа по определению роли каждого паттерна в отдельности и в совокупности с другими признаками в клиническом течении псориаза ногтей, в формировании степени тяжести течения псориатической ониходистрофии и ее корреляции с кожным процессом. В результате проспективного наблюдения за 166 пациентами с псориазом, проведенного в течение года на поликлиническом приеме на базе филиалов ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» частота выявления изменений ногтевых пластин составила 69,3%. Частота выявления псориатической ониходистрофии может варьировать в зависимости от жалоб пациента, степени тяжести псориаза, тщательности осмотра пациента врачом и оформления медицинской документации. Соответственно, при тяжелых формах псориаза изменение ногтей может быть выражено значительно. При легких формах выявление таких признаков, как точечные вдавления, лейконихии и продольные борозды, исключительно относится к техничности и тщательности осмотра пациента врачом.

Оценка распространенности псориатической ониходистрофии в амбулаторной практике в России ранее не проводилась. Полученные нами данные совпадают с данными российских исследований (Платонова А.В., 2021), проведенных в стационарных условиях и преимущественно у тяжелых пациентов.

Полученные нами данные по частоте изменения ногтей при псориатическом процессе схожи с приведенными результатами в мировой научной литературе, которые говорят о вариабельности частоты распространенности псориатической ониходистрофии у пациентов от 15,0 до 80,0% (Жукова О.В. с соавт., 2021; Перламутров Ю.Н. с соавт., 2018; Пирятинская В.А. с соавт., 2011; Платонова А.В. с соавт., 2018; Hadelер E. et al., 2021).

Анализ структуры паттернов (признаков) псориатической ониходистрофии имел тенденцию к вариабельности в зависимости от степени тяжести кожного процесса. Анализ показал, что наиболее распространенными проявлениями при легком течении псориаза являются точечные вдавления (67,8%), продольные гребни (87,8%) и онихолизис (26,1%). Эти результаты совпадают с данными исследований зарубежных и российских ученых: онихолизис по данным литературы определялся в 80–94% случаев, а симптом «наперстка» – в 33–74% (Armesto, S. et al., 2011; Schons, K. R. et al., 2015). В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге (Платонова А. В., 2021), онихолизис регистрировался в 46,4%, а точечные вдавления – в 53,1%. Несмотря на то, что в результате проведенных клинико-эпидемиологических исследований нами было показано, что онихолизис является одним из наиболее часто встречающихся признаков псориатической ониходистрофии, в российских источниках, касающихся эпидемиологии псориатической ониходистрофии, распространенность онихолизиса оказалась меньшей в сравнении с полученными данными. Такое противоречие объясняется тем, что практикующие дерматологи в связи с многообразием клинических проявлений псориатической ониходистрофии не всегда выделяют онихолизис, кроме того, часто имеет место камуфляж одного патологического изменения ногтя другим. Тем не менее, согласно многочисленным исследованиям российских и зарубежных авторов, напестковидная истыканность и онихолизис являются наиболее часто встречающимися и характерными клиническими проявлениями псориатической эритродермии. Наличие ониходистрофии у больного псориазом, протекающего с поражением кожных покровов, свидетельствует о вовлечении в псориатический процесс ногтей, а также разработанный дифференциально-диагностический

комплекс клинических проявлений псориазической ониходистрофии позволяет поставить диагноз псориаза при изолированном поражении ногтевых пластинок и отсутствии грибковой инфекции.

Анализ частоты выявляемости различных клинических проявлений, свидетельствующих о вовлечении в псориазический процесс ногтевых пластинок, показал, что в условиях поликлинического приема наиболее часто диагностируются продольные гребни у пациентов с легкой и средней степенью тяжести псориаза (87,1% и 88,6%) и всего у четверти (25,0%) больных в группе с тяжелым течением псориаза. Продольные гребни не продемонстрировали в нашем исследовании свою диагностическую ценность как паттерн-индикатор легкой или тяжелой формы псориаза, но в связи с распространенностью учитывали его наличие при обследовании пациентов (Жукова О.В. с соавт., 2021).

О низкой специфичности данного признака в диагностике заболевания сообщали и другие исследователи (Платонова А.В., 2022). Продольные гребни диагностируются у здоровых людей (до 30% случаев).

При тяжелом кожном процессе в структуре преобладали точечные вдавления и масляные пятна поровну (у 36,7% больных соответственно). Патогенез симптома «масляного пятна», возникающего вследствие появления узелкового элемента в зоне ногтевого ложа, тождественен суставному комплексу и соответствует модели формирования энтезита как фундамента для становления псориазического артрита. Поэтому появление масляного пятна является весомым аргументом для решения вопроса о псориазическом характере артрита. Schons K.R. et al., 2015 выявляли данный признак у мужчин и женщин одинаково в 43,3% случаев. Наше исследование продемонстрировало сильную корреляцию между моносимптомом «масляного пятна» ($r=0,959$, $p<0,01$), а также комбинаций симптома «масляного пятна» с подногтевым гиперкератозом ($r=0,878$, $p<0,01$), онихолизиса и симптома «масляного пятна» ($r=0,917$, $p<0,01$), точечных вдавлений с продольными геморрагиями ($r=0,874$, $p<0,01$) и тяжелым течением псориаза ($BSA\geq 20\%$, $PASI>20$).

Наиболее часто регистрируемыми симптомами поражения ногтевых пластинок при псориазе среди пациентов со значениями $BSA \geq 20\%$, $PASI > 20$ оказались онихолизис, обнаруженный у 18,3% больных, масляные пятна и подногтевой гиперкератоз. Выявлена статистически значимая корреляция между встречаемостью этих паттернов ониходистрофии у пациентов с $PASI > 20$ ($r=0,878$, $p < 0,01$). Назначение ГИБП при обнаружении признаков псориатического поражения ногтей может быть рекомендовано пациентам ввиду высоких показателей чувствительности и специфичности для каждого из симптомов псориатической ониходистрофии.

На основании данных проведенного клинического исследования была систематизирована взаимосвязь клинических проявлений псориатической ониходистрофии в зависимости от степени тяжести течения основного процесса, что дало возможность предложить алгоритм подбора терапии псориатической ониходистрофии, представленный в Таблице 21.

Таблица 21 – Клинические проявления псориатической ониходистрофии в зависимости от тяжести кожного процесса

Степень тяжести псориаза	Признаки ониходистрофии	Индекс NAPSI	Субъективные ощущения, эстетический дискомфорт
Легкое течение: $BSA < 10\%$ $PASI < 10$	Точечные вдавления	< 10	нет
Средняя степень: $BSA 10-20\%$ $PASI \geq 10-19$	Точечные вдавления, онихолизис, подногтевой гиперкератоз	10 – 40	умеренно
Тяжелая степень: $BSA \geq 20$ $PASI \geq 20$	Онихолизис, масляное пятно, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии, онихомадезис	> 40	выражены

В ходе сравнения сроков наступления лечебных эффектов трех препаратов для лечения псориатической ониходистрофии было выявлено значимое превосходство ГИБП над метотрексатом.

В нашей работе мы получили данные, в целом схожие с опубликованными в литературе: нетакимаб и секукинумаб проявляют значимый лечебный эффект уже через 6 месяцев лечения (Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., 2020). При этом лечебный эффект нетакимаба в отношении долей пациентов, достигших достоверного уменьшения индексов тяжести, был статистически незначимо больше, чем секукинумаба. В целом, согласно данным литературы, «ингибиторы ИЛ-17 превосходят по своей эффективности ингибиторы ФНО- α » (Бакулев А.Л. и соавт., 2019; Al-Mutairi N. et al., 2013) при лечении бляшечного псориаза и можно предположить, что они будут более эффективны при псориатической ониходистрофии.

Применение метотрексата с целью купирования клинических проявлений псориатической ониходистрофии целесообразно при длительной монотерапии – не менее 12 месяцев. Учитывая реальную возможность в процессе его применения возникновения серьезных побочных действий, мы считаем не оправданным его назначение при наличии возможности использования ГИБП. Назначение метотрексата оправдано лишь при выявлении таких паттернов ониходистрофии, как онихолизис и симптом «масляного пятна».

Применение секукинумаба и нетакимаба возможно при полисимптомном течении псориатической ониходистрофии с выявлением как симптомов поражения ногтевого ложа, так и ногтевого матрикса.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало актуальность изучения проблемы терапии псориаза ногтей. Углубленное изучение литературы, посвященной различным аспектам псориаза ногтей, также показало постоянно растущий интерес научной общественности к анализу эффективности наружных и системных методов лечения.

Псориаз ногтей в современной проекции разработки новых терапевтических технологий относится к группе заболеваний «трудных» локализаций. Высокая частота изменения ногтевых пластин у наблюдаемых нами амбулаторных пациентов с псориазом (69,3%) подтвердила целесообразность детального изучения структуры изменения ногтевых пластин в зависимости от тяжести

основного процесса. Для подбора оптимального метода лечения псориатического поражения ногтей нами был разработан алгоритм, в основу которого легла оценка тяжести основного псориатического процесса, оценка клинических проявлений ониходистрофии и индекс оценки тяжести поражения ногтей, продемонстрированный на Рисунке 21. Для этого в процессе исследования была показана статистическая достоверная взаимосвязь между этими показателями.

Эффект системной терапии при изменениях ногтевых пластинок оценивался при наблюдении за пациентами в течение 12 месяцев. Назначение метотрексата показало эффективную коррекцию псориатической ониходистрофии только при длительном его применении, а именно не менее 1 года. Нетакимаб и секукинумаб проявили значимый лечебный эффект уже через 6 месяцев лечения.

Таким образом, комплексная оценка таких параметров как симптомы поражения ногтей, оценка индексов тяжести поражения ногтей в совокупности с оценкой тяжести основного псориатического процесса является необходимостью в определении тактики долгосрочного ведения пациентов с псориазом ногтей.



Рисунок 21 - Алгоритм выбора тактики системной терапии при псориатической ониходистрофии

ВЫВОДЫ

1. Псориатическая ониходистрофия диагностируется у 69,3% амбулаторных пациентов с псориазом.
2. Изменения ногтевых пластин варьировали в зависимости от степени тяжести псориаза:
 - 2.1. У пациентов с легкой степенью тяжести заболевания ($BSA < 10\%$, $NAPSI < 10$) были легкие проявления ониходистрофий: точечные вдавления (67,8%), продольные гребни (87,8%) и онихолизис (26,1%).
 - 2.2. У пациентов со средней степенью тяжести ($BSA 10-19\%$, $PASI 10-19$, $NAPSI$ от 10 до 40) отмечались комбинации подногтевого гиперкератоза, крошения и точечных вдавлений – у 10,4% больных. Масляные пятна отмечались в сочетании с онихолизисом – у 6,1% пациентов и в сочетании с точечными вдавлениями – у 7% пациентов.
 - 2.3. У пациентов с тяжелым течением бляшечного псориаза ($BSA \geq 20\%$; $PASI \geq 20$) выявлено статистически значимое преобладание встречаемости симптома «масляного пятна» и онихолизиса как монопризнака ($r=0,959$, $p < 0,01$), а также комбинации масляных пятен с подногтевым гиперкератозом ($r=0,878$, $p < 0,01$), онихолизиса и симптома «масляного пятна» ($r=0,917$, $p < 0,01$), точечных вдавлений с продольными геморрагиями ($r=0,874$, $p < 0,01$), онихолизиса с подногтевым гиперкератозом и онихолизиса с онихомадезисом и точечными вдавлениями ($r=0,798$, $p < 0,01$).
3. Индекс $NAPSI$ показал тесную корреляционную связь между степенью вовлечения ногтевых пластин и тяжести псориаза по индексу $PASI$ ($r=0,49$, $p=0,05$), что позволяет учитывать его значение при назначении и оценки эффективности проводимой системной терапии.
4. У 65% пациентов с псориатической ониходистрофией, получавших ингибиторы ИЛ-17А, наблюдалось выраженное снижение показателя тяжести течения псориаза спустя 6 месяцев, у 80% пациентов – спустя год после начала лечения; у 60% больных которым проводилась монотерапия метотрексатом значительное

падение показателя тяжести течения псориатического процесса происходило спустя 12 месяцев с момента начала лечения..

5. На основании результатов клинического исследования был разработан алгоритм для выбора тактики системной терапии при поражении ногтевых пластин при псориазе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка степени тяжести псориатического процесса должна проводиться не только с учетом клинических проявлений на коже, но и с учетом изменения ногтей. Изменения ногтевых пластин развиваются при любой тяжести кожного процесса. При легком течении псориаза с наибольшей частотой могут определяться точечные вдавления, продольные гребни и онихолизис. При тяжелом течении псориатического процесса выявляются масляные пятна, подногтевой гиперкератоз, сосудистые паттерны (продольные геморрагии).
2. При назначении любых схем терапии рекомендовано исключение травматизации ногтевых пластин.
3. При подборе системной терапии учитываются выраженность изменений ногтевых пластин, клинических проявлений на коже, значения индексов оценки тяжести поражения кожи и индексов оценки тяжести поражения ногтевых пластин.
4. Назначение метотрексата в случаях псориатической ониходистрофии, характеризующейся вовлечением в патологический процесс ногтевого ложа, целесообразно при длительном лечении не менее 12 месяцев.
5. Применение ГИБП рекомендовано при полисимптомном течении псориатической ониходистрофии: с выявлением как симптомов поражения ногтевого ложа, так и ногтевого матрикса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Дальнейшее изучение клинической эффективности применения топических и системных медикаментозных средств у больных с псориатической ониходистрофией с целью оптимизации эффективной, доступной и безопасной тактики лечения.
2. Разработка более четких клинических, лабораторных и инструментальных критериев и классификации по степеням тяжести псориатической ониходистрофии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ACR – Американский колледж ревматологии

GM-CSF, G-CSF – колониестимулирующие факторы;

NPF – Национальный фонд псориаза

ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа

ИЛ-23 – интерлейкин-23

ИЛ-17 – интерлейкин-17

Th-17 – Т-хелпер-17

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

PASI – Psoriasis Area and Severity Index (Индекс распространенности и тяжести псориаза)

NAPSI – средний исходный индекс тяжести псориаза ногтей

ИМ – инфаркт миокарда

ОАК – общий анализ крови

ПсА – псориатический артрит

ПсО – псориатическая ониходистрофия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ХС – холестерин

PSORS1 – основной локус восприимчивости при псориазе

IQR – интерквартильный размах

NAPPA – оценка ногтей при псориазе и псориатическом артрите

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аликбаев, Т. З. Состояние заболеваемости и оказание специализированной помощи больным псориазом / Т.З. Аликбаев, К.И. Разнатовский, Н. В. Васильева [и др.] // Организация здравоохранения. – 2019. – №63(2). – С. 73–78.
2. Аликбаев, Т. З., Разнатовский К.И. Порядок учета больных среднетяжелой и тяжелой формами псориаза при назначении генно-инженерных биологических препаратов / Т.З. Аликбаев, К.И. Разнатовский // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – №3 – С. 45–45.
3. Аликбаев, Т. З. Современные представления о патогенезе, клинике и течении тяжелого псориаза/ Т.З. Аликбаев, Е.В. Фролова, М.Д. Гулордава [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – №4. – С. 9–16.
4. Бакулев, А. Л. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А.Л. Бакулев, Т.В. Фитилева, Е.А. Новодережкина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – №94(3). – С. 67–76.
5. Бакулев, А. Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния / А.Л. Бакулев // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – №28 (1). – С. 35–39.
6. Бакулев, А. Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №5. – С. 32–38.
7. Горшкова, А. В. Сатурация крови кислородом у больных с псориазическими ониходистрофиями / А.В. Горшкова, М.Ю. Русак, У.А. Баранова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 130.
8. Галлямова, Ю. А. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике / Ю. А. Галлямова, А. В. Асоскова // Лечащий врач. – 2021. – № 5. – С. 46–51.
9. Гришаева, Е. В. Позитивная динамика качества жизни больных псориазом, как показатель эффективности госпитального этапа лечения / Е.В. Гришаева, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест [и др.] // Современные проблемы

дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – №5. – С. 36–41.

10. Денисова, Е. В. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом / Е.В. Денисова, Е.В. Дворянкова, К.Т. Плиева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №21. – С. 18–23.

11. Жукова, О. В. Возможность применения моноклональных антител к интерлейкину 23 в терапии тяжелого псориаза при ускользании эффекта генно-инженерных биологических препаратов. / О.В. Жукова, С.И. Артемьева, А.М. Аль-Хаватми // Медицинский Совет. – 2023. – №2. – С. 46–52.

12. Жукова, О. В. Нетакимаб в терапии псориазической ониходистрофии / О.В. Жукова, С.И. Артемьева, А.А.-Х.М. Аль-Хаватми [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – №13 – С. 18–23.

13. Жукова, О. В. Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23p19 рисанкизумабом / О.В. Жукова, Е.И. Касихина, М.Н. Острцова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – №8. – С. 40–50.

14. Жукова, О. В. Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17. / О.В. Жукова, С.И. Артемьева, А.М. Аль-Хаватми // Медицинский совет. – 2022. – №16(3). – С. 38–45.

15. Жукова, О. В. Псориазическая ониходистрофия / О.В. Жукова, Е.И. Касихина, М.Н. Острцова [и др.] // Учебно-методическое пособие. – М.: Изд-во РУДН, 2023. – 49 с.

16. Жукова, О. В. Эпидемиологические аспекты псориаза у детей / О.В. Жукова, Е.И. Касихина // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – №17(5). – С. 24–29.

17. Зильберберг, Н. В. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии больных псориазом / Н.В. Зильберберг, Я.В. Кащеева, М.М. Кохан // Лечащий Врач. – 2021. – Т.10. - №24. – С. 41-45.

18. Клинические рекомендации. Псориаз. 2023 = Clinical guidelines. Psoriasis. 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2. – Текст : электронный.

19. Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2023 = Clinical guidelines. Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2. – Текст : электронный.

20. Коротаяева Т. В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов / Т.В. Коротаяева // Доктор.Ру. – 2021. - Т.20. – №7. – С. 19–25.

21. Кохан, М. М. Анализ методов наружной терапии распространенных дерматозов в оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» / М.М. Кохан, А.В. Самцов, Ю.Н. Перламутров [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. Т.92. – №6. – С. 79–93.

22. Криницына, Ю. М. Опыт применения генно-инженерного биологического препарата секукинумаб у пациента с псориазом ногтей / Ю.М. Криницына, В.В. Онопченко // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – №2(5). – С. 60–64.

23. Круглова, Л. С. Эффективность фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом / Л.С. Круглова, О.В. Жукова, Д.Н. Серов // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – №15(4). – С. 48–54.

24. Кунгуров, Н. В. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза / Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 11. – С. 17–23.

25. Кунгуров, Н. В. Особенности и тенденции заболеваемости и распространенности псориаза в субъектах Российской Федерации за период 2009–2017 гг. / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Т. А. Сырнева [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – №8. – С. 9–15.

26. Кунгуров, Н. В. Клинический опыт применения препарата иксекизумаб в терапии пациентки с тяжелым псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии / Н. В. Кунгуров, Ю. В. Кениксфест, Е. В. Гришаева [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – №5. – С. 42–47.

27. Острцова, М. Н. Эффективность комбинации наружной и биологической терапии в лечении псориаза ногтей: проспективное исследование / М.Н. Острцова, Е.И. Касихина, О.В. Жукова, А.А.-Х.М. Аль-Хаватми // Медицинский Совет. – 2023. – №13. – С. 32–37.

28. Перламутров, Ю. Н. Опыт применения ингибитора фосфодэстеразы 4-го типа у больных псориазом / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.М. Соловьева [и др.] // Дерматология (прил. к журн. Consilium Medicum). – 2018. – №4. – С. 24-29.

29. Пирятинская, В. А. Псориаз. Дифференциальная диагностика. Принципы лечения / В.А. Пирятинская, Л. А. Карякина, А.Б. Пирятинская [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – №1. – С. 83–90.

30. Платонова, А. В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1). / А.В. Платонова, А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – №94(6). – С.7–14.

31. Платонова, А. В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 2). / А.В. Платонова, А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – №95(1). – С.9–14.

32. Платонова, А. В. Псориатическая ониходистрофия: эпидемиология, клиничко-лабораторная диагностика, лечение : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.23 / Платонова Анна Вячеславовна. – Санкт-Петербург, 2022.

33. Потехаев, Н.Н. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориатической ониходистрофии / Н. Н. Потехаев, О. В. Жукова, С. И. Артемьева // Медицинский совет. – 2020. – №12. – С. 64–70

34. Разнатовский, К. И. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с псориазом в Российской Федерации / К.И. Разнатовский, Р.О. Древаль, О. В. Жукова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – №20. – С. 8–16.

35. Саввина, Н. А. Опыт применения отечественного ингибитора IL-17A (anti-IL-17A) в терапии среднетяжелого псориаза / Н.А. Саввина, Н. П. Слепцова,

И. Г. Стешенко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – №19(5). – С. 739–748.

36. Самцов, А.В. Эффективность и безопасность препарата BCD-085— оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования / А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов, А. Л. Бакулев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №5. – С. 52–63.

37. Серов, Д. Н. Эффективность УФВ 311 нм-терапии и циклоспорина у пациентов с недостаточным ответом на блокаторы ФНО-а / Д.Н. Серов, Л.С. Круглова, Е. Н. Понич // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – №6. – С. 310–314.

38. Тимофеев, С. В. Анализ современного состояния распространения и доступности лечения псориаза в Украине / С. В. Тимофеев // Матеріали IV Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф. – 2020. – С. 137–140.

39. Чусяева, А.А. Современные подходы к лечению атопического дерматита у детей. / А. А. Чусяева // РМЖ Аллергология. – 2014. – №8. – С. 626–630.

40. Янцевич, Н.К. Системная терапия у пациентов с тяжелым течением псориаза и коморбидным ожирением / Н. К. Янцевич, А. Желонкин // FORCIPЕ. – 2021. – №S1. – С. 291–292.

41. Ancevic, N. K. The lipid exchange dynamics and effectiveness of therapy for patients with severe psoriasis / N. K. Ancevic, V. R. Hajrutdinov, I. S. Vladimirova // 2021. – URL: <http://hdl.handle.net/11701/30247>.

42. Antony, A. The ‘Severity of Nail Psoriasis Score’ (SNAPS) Is Feasible, Reliable and Demonstrates Construct Validity Against the mNAPSI in an Observational Cohort of Patients with Psoriatic Arthritis [abstract] / A. Antony, D. Hart, C. Cavill [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – №79. – P.1662.

43. Arango-Duque, L.C. Treatment of nail psoriasis with Pulse Dye Laser plus calcipotriol betametasona gel vs. Nd:YAG plus calcipotriol betamethasone gel: An inpatient left-to-right controlled study / L.C. Arango-Duque, M. Roncero-Riesco, T. Usero Bárcena [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2017. – Vol.108. - № 2. – P. 140-144.
44. Armesto, S. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients / S. Armesto, A. Esteve, P. Coto-Segura [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2011. – №102. – P. 365–437.
45. Augustin, M. Epidemiology, comorbidity and economics of psoriasis in Germany: analysis of health insurance data from 1.3 Mio. persons including 34,000 psoriatics / M. Augustin, M. Radtke, G. Glaeske [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2010. – №19. – P. 224–224.
46. Augustin, M. Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. / M. Augustin, C. Blome, A. Costanzo [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – №170. – P. 591–598.
47. Augustin, M. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease / M. Augustin, K. Reich, C. Blome [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – №163. – P. 580-585.
48. Bagel, J. Enthesitis and dactylitis in psoriatic disease: a guide for dermatologists / J. Bagel, S. Schwartzman // *American Journal of clinical dermatology.* – 2018. – Vol. 19. – № 6. – P. 839–852.
49. Bannwarth, B. Methotrexate in rheumatoid arthritis / B. Bannwarth, L. Labat, Y. Moride [et al.] // *An update. Drugs.* – 1994. – №47. – P. 25–50.
50. Baran, R.L. A nail psoriasis severity index / R. L. Baran // *Br J Dermatol.* – 2004. – №150. – P. 568–569.
51. Bardazzi, F. Nail psoriasis: an updated review and expert opinion on available treatments, including biologics / F. Bardazzi, M. Starace, F. Bruni [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2019. – №99(6). – P. 516-523.
52. Bedoui, Y. Methotrexate an Old Drug with New Tricks / Y. Bedoui, X. Guillot, J. Sélambarom [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – №20(20). – P. 5023.

53. Bernardini, N. Benefit of a topic ointment as co-medication with biologic drugs for the management of moderate-severe psoriasis: a prospective, observational real-life study / N. Bernardini, N. Skroza, E. Tolino, et al. // Clin Ter. – 2020. – №171(4). – P. 310-315.
54. Bissonnette, R. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favorable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study) / R. Bissonnette, T Luger, D Thaçi [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2018. – №32(9). – P. 1507-1514.
55. Blair, H.A. Secukinumab: A Review in Moderate to Severe Pediatric Plaque Psoriasis / H.A. Blair // Paediatr Drugs. – 2021. – Vol.23. - №6. – P 601-608.
56. Boutet, M.A. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints / M.A. Boutet, A. Nerviani, G. Gallo Afflitto [et al.] // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19. - № 2. – P. 530.
57. Bovenschen, H.J. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are found in Lesional / H.J. Bovenschen, P.C. Van de Kerkhof, P.E. Van Erp [et al.] // Skin Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – №131. – P. 1853-1860.
58. Braun, J. An update on methotrexate / J. Braun, R. Rau // Curr. Opin. Rheumatol. – 2009. – №21. – P. 216-223.
59. Brazzelli, V. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. / V. Brazzelli, A. Carugno, A. Alborghetti [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2012. – №26. – P.1354–1363.
60. Bressan, A. L. Immunosuppressive agents in Dermatology / A.L. Bressan, R.S. Silva, E. Fontenelle [et al.] // An Bras Dermatol. – 2010. – Vol. 85. - № 1. – P. 9-22.
61. Cannavò, S. P. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study / S.P. Cannavò, F. Guarneri, M. Vaccaro [et al.] // Dermatology. – 2003 – Vol. 206. - №2. – P153-156.
62. Cassell S. E. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. /

S.E. Cassell, J.D. Bieber, P. Rich [et al.] // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol.34. – №1. – P. 123-129.

63. Chimenti, M. S. An Update for the Clinician on Biologics for the Treatment of Psoriatic Arthritis / M.S. Chimenti, A. D'Antonio, P. Conigliaro [et al.] // *Biologics.* – 2020. – №14. – P. 53-75.

64. Chin, Y.Y. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study / Y.Y. Chin, H.S. Yu, W.C. Li [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2013. – Vol. 27. - №10. – P. 1262-1268.

65. Chularojanamontri, L. 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 Res Int.* – 2021 – Vol. 2021 – P. 9113418. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/9113418/>.

66. Crawford, G.M. Psoriasis of the nails / G.M. Crawford // *Arch Derm Syphilol.* – 1938. – №38. – P. 583-594.

67. Dann, F. Comorbidities in patients with psoriasis / F. Dann // *The American journal of medicine.* – 2009. – Vol. 122. - №12. – P. 1-9.

68. De Berker, D. Nail anatomy / D. de Berker // *Clin Dermatol.* – 2013. – №31. – P. 509–515.

69. De Jong, E.M. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double-blind study / E.M de Jong, H.E. Menke, M.C. van Praag [et al.] // *Dermatology.* – 1999. – №199. – P. 313–318.

70. De Simone, C. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study / C. de Simone, A. Maiorino, F. Tassone [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. - №8. – P. 1003.

71. Dogra, A. Nail psoriasis: the journey so far / A. Dogra, A.K. Arora // *Indian J Dermatol.* – 2014. – Vol. 59. - №4 – P. 319-333.

72. Duarte, A. A. Nail psoriasis treated with intralesional methotrexate infiltration / A.A. Duarte, G.P. Carneiro, C.M. Murari [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2019. – Vol. 94. - №4. – P. 491–492.

73. Dubertret, L. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey / L. Dubertret, U. Mrowietz, A. Ranki [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2006. – Vol. 155. - №4. – P. 729–736.

74. Egeberg, A. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort / A. Egeberg, K. See, A. Garrelts [et al.] // *BMC dermatology*. – 2020. – Vol. 20. – №. 1. – P. 1–8.

75. Escande, H. Incidence and risk factors for treatment failure with infliximab in psoriasis / H. Escande, C. Bulai Livideanu, A. Steiner [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. - №10. – P. 1323–1324.

76. Esposito M. An Italian study on psoriasis and depression / M. Esposito, R. Saraceno, A. Giunta, M. Maccarone [et al.] // *Dermatology*. – 2006. – Vol. 212. – № 2. – P. 123–127.

77. Farhi, D. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: review of three multicenter clinical trials / D. Farhi // *Drugs Today (Barc)*. – 2010. – Vol. 46. - №4. – P. 259-264

78. Ferreira, M. Topical co-delivery of methotrexate and etanercept using lipid nanoparticles: a targeted approach for psoriasis management / M. Ferreira, L. Barreiros, M. A Segundo [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2017. – №159. – P. 23–29.

79. Fonseca, G. P. Comparative microscopic analysis of nail clippings from patients with cutaneous psoriasis and psoriatic arthritis / G.P. Fonseca, B. Werner, G. Seidel [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2017. – №. 92. – P. 21–25.

80. Furiati, S.C., Th1, Th17, and Treg Responses are Differently Modulated by TNF- α Inhibitors and Methotrexate in Psoriasis Patients / S.C. Furiati, J.S. Catarino, M.V. Silva [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9. - №1. – P. 7526.

81. Gaffen, S. Structure and signalling in the IL-17 receptor family / S. Gaffen // *Nat Rev Immunol*. – 2009. – №9. – P. 556–567.

82. Gelfand, J.M. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study / J.M. Gelfand, R. Weinstein, S.B. Porter [et al.] // *Arch Dermatol.* Dec. – 2005. – Vol. 141. - №12. – P. 1537–1541.
83. Genestier, L. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells / L. Genestier, R. Paillot, S. Fournel [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 1998. – Vol. 102. - №2. – P. 322-328.
84. Gniadecki, R. Next generation antipsoriatic drugs: small molecules join / R. Gniadecki // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 173. - № 6. – P. 1355-6.
85. Goldminz, A. M. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis / A.M. Goldminz, S.C. Au, N. Kim [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2013. – Vol. 69. - №2. – P. 89–94.
86. Gossec, L. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L. Gossec, X. Baraliakos, A. Kerschbaumer [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79. - №6. – P. 700–712.
87. Gottlieb, A. B. Evaluation of Improvement in Skin and Nail Psoriasis in Bio-naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Gолimumab: Results Through Week 52 of the GO-VIBRANT Study / P. Mease, M. Elaine Husni, S.D. Chakravarty [et al.] // *ACR open rheumatology.* – 2020. – Vol. 2. - №11. – P. 640–647.
88. Gregoriou, S. Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us. / S. Gregoriou, G. Argyriou, G. Larios [et al.] // *J Fam Pract.* – 2008. – Vol. 57. - №8. – P. 509–523.
89. Griffiths, C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.N. Barker // *Lancet.* – 2007. – №370. – P. 263–2715.
90. Gümüsel, M. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study / M. Gümüsel, M. Özdemir, I. Mevlitoğlu [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25. - №9. – P.1080-1084.
91. Haderler, E. Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management / E. Haderler, M. Mosca, J. Hong [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 799-831.

92. Hawkes, J.E. Dynamic Visual Representation of Clinical Efficacy of Ixekizumab in Psoriasis / J.E. Hawkes, K. See, R. Burge [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2021. Vol. 11. - №4. – P.1107-1118.
93. Huerta, C. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. / C. Huerta, E. Rivero, L.A. Garcia Rodriguez // *Arch Dermatol*. – 2007. – №143. – P. 1559–1565.
94. Ivanov, S. Interleukin-17 as a drug target in human disease / S. Ivanov, A. Linden // *Trends Pharmacol Sci*. – 2009. – Vol. 30. - №2. – P. 95-103.
95. Jendoubi, F. Nail involvement in psoriatic patients and association with onychomycosis: results from a cross-sectional study performed in a military hospital in Tunisia // *Skin Appendage Disorders*. – 2019. – Vol. 5. – №5. – P. 299–303.
96. Jiaravuthisan, M. M. 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.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2007. – Vol. 57. - №1. – P.1-27.
97. Jones, S. M. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease / S.M. Jones, J.B. Armas, M.G. Cohen [et al.] // *Br J Rheumatol*. – 1994. – №33. – P. 834–839.
98. Kalb, R. E. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference / R.E. Kalb, B. Strober, G. Weinstein et al. [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2009. – №60. – P. 824–837.
99. Karen, R. R. S. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features / R.R.S. Karen // *An Bras Dermatol*. – 2015. – Vol. 90. - № 3. – P. 314-319.
100. Kiltz, U. Secukinumab use in patients with moderate to severe psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in real-world setting in Europe: baseline data from SERENA study / U. Kiltz, P.P. Sfikakis, K. Gaffney [et al.] // *Advances in therapy*. – 2020. – Vol. 37. - №6. – P. 2865-2883.
101. Kivelevitch, D. Pharmacotherapeutic approaches for treating psoriasis in difficult-to-treat areas / D. Kivelevitch, J. Frieder, I. Watson [et al.] // *Expert Opin Pharmacother*. – 2018. – Vol. 19. - №6. – P. 561-575.

102. Klaassen, K. M. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review / K.M. Klaassen, M.G. Dulak, P.C. van de Kerkhof [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol. 28. - №5. – P. 533-541.
103. Klaassen, K. M. Scoring nail psoriasis / K.M. Klaassen, P.C. van de Kerkhof, M.T. Bastiaens MT [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – №70. – P. 1061–1066.
104. Klaassen, K. M. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. / K.M. Klaassen, P.C. van de Kerkhof, M.C. Pasch [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol. 28. - №12. – P. 1690–1695.
105. Kolls, J. K. Interleukin-17 family members and inflammation / J.K. Kolls, A. Lindén // *Immunity.* – 2004. – Vol. 21. - №4. – P. 467–476.
106. Krajewska-Włodarczyk, M. Effect of Methotrexate in the Treatment of Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy in Patients with Nail Psoriasis / M. Krajewska-Włodarczyk, A. Owczarczyk-Saczonek, W. Placek [et al.] // *Journal of clinical medicine.* – 2018. – Vol. 71. - №2. – P. 546.
107. Kreutz, T. Recent Patents on Permeation Enhancers for Drug Delivery Through Nails / T. Kreutz, S.P. de Matos, L.S. Koester // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2019. – Vol. 13. - №3. – P. 203-218.
108. Kyriakou, A. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations / A. Kyriakou, A. Patsatsi, D. Sotiriadis D. // *Expert Opin Biol Ther.* – 2013. – №13. – P. 1707–1714.
109. Langenbruch A. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis / A. Langenbruch, M.A. Radtke, M. Krensel [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 171. - №5. – P. 1123–1128.
110. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. / M. Lebwoh // *Int J Dermatol.* – 1999. – №38. – P. 16-24.
111. Lee, J.Y. Severe 20-nail psoriasis successfully treated by low dose methotrexate / J.Y. Lee // *Dermatol Online J.* – 2009. Vol. 15. - №11. – P.8.

112. Lee, M.P. Risk for deep fungal infections during IL-17 and IL-23 inhibitor therapy for psoriasis / M.P. Lee, K.K. Wu, E.B. Lee- [et al.] // *Cutis*. – 2020. – Vol. 106. - №4. – P. 199-205.
113. Liu R., Candela B. M., English III J. C. Nail Psoriasis and Psoriatic Arthritis for the Dermatologist // *Journal of Dermatology and Skin Science*. – 2020. – Vol. 2. – №. 1. – P.17-21.
114. Lønnberg, A.S. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis / A.S. Lønnberg, C. Zachariae, L. Skov // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2014. - №7. – P.251-259.
115. Lynde, C.W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol. 71. - №1. – P. 141-150.
116. Manhart, R. Nail psoriasis / R. Manhart, P. Rich // *Clin Exp Rheumatol*. – 2015. – Vol. 33. - №5. – Suppl 93. – P. 7-13.
117. Marx JL, Scher RK. Response of psoriatic nails to oral photochemotherapy. *Arch Dermatol*. 1980 Sep;116(9):1023-24.
118. McClanahan, D. R. Therapeutics for adult nail psoriasis and nail lichen planus: a guide for clinicians / D.R. McClanahan, J.C. English // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2018. – Vol. 19. – №. 4. – P. 559–584.
119. McGovern, K. P. Psoriasis of the nipples and areolae / K.P. McGovern, T.M. Smith // *Consultant*. – 2017. – Vol. 57. – №. 10. – P. 619–620.
120. McInnes, I. B. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial / I.B. McInnes, P.J. Mease, B. Kirkham // *Lancet*. – 2015. – №386 (9999). – P. 1137–1146.
121. Mease, P. J. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. / P.J. Mease, D.D. Gladman, D.H. Collier [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2019. – №71. – P. 1112-1124.

122. Mease, P. J. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis / P.J. Mease, I.B. McInnes, B. Kirkham [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. - №14. – P. 1329–1339.

123. Meephansan, J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis / J. Meephansan, K. Ruchusatsawat, W. Sindhupak [et al.] // *European Journal of Dermatology.* – 2011. – Vol. 21. - № 4. – P. 501-504.

124. Michalek, I. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. / I. Michalek, B. Loring, S. John // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – № 31. – P. 205–212.

125. Miossec, P. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. / P. Miossec, T. Korn, V.K. Kuchroo // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. - №9. – P. 888–898.

126. Mittal, J. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine / J. Mittal, B.B. Mahajan // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2018. – Vol. 84. - №4. – P.419-423.

127. Mokni, S. Case of Nail Psoriasis Successfully Treated with Intralesional Methotrexate / S. Mokni, K. Ameer, N. Ghariani [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2018. – Vol. 8. - №4. – P. 647-651.

128. Na, S. J. Clinical study on psoriasis patients for past 30 years (1982–2012) in Seoul National University Hospital Psoriasis Clinic / S.J. Na, S.J. Jo, J.I. Youn // *The Journal of Dermatology.* – 2013. – Vol. 40. – №. 9. – C. 731-735.

129. Naldi, L. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population / L. Naldi, P. Colombo, E.B. Placchesi // *Dermatology.* – 2004. – №208. – P. 38–42.

130. Nash, P. Secukinumab provides significant and sustained improvement in nail psoriasis and signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients with nail phenotype: 52-week results from the phase III FUTURE 5 study/ P. Nash, P.J. Mease, B. Kirkham // *Annals of the Rheumatic Diseases*// 2019. – №78 – P. 921-922.

131. Nestle, F. O. Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N Engl J Med.* – 2009. –Vol.361. № 5. – P. 496-509.

132. Nogueira, M. Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date / M. Nogueira, T. Torres // *Drugs Context*. - 2019. – Vol.8. – P.212594.
133. Onishi, R. M. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease / R.M. Onishi, S.L. Gaffen // *Immunology*. – 2010. – Vol. 129. - №3. – P. 311-321.
134. Ortner V.K. Imaging of the nail unit in psoriatic patients: A systematic scoping review of techniques and terminology / V.K. Ortner, V.D. Mandel, S. Bertugno [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2022. Vol. 31. - №6. - P.828-840.
135. Parisi, R. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity Project. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, M.K. Rutter, M. Lunt [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2013. – Vol. 133. - №2. – P.377–385.
136. Parrish, C. A. Modification of the Nail Psoriasis Severity Index / C.A. Parrish, J.O. Sobera, B.E. Elewski [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2005. – №53. – P. 745–746.
137. 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.
138. Piraccini, B. M. Nail disorders in infants and children / B.M. Piraccini, M. Starace // *Curr Opin Pediatr*. – 2014. – №26. – P. 440–445.
139. Piraccini, B. M. Nail psoriasis in children: common or uncommon results from a 10-year double-center study / B.M. Piraccini, I. Triantafyllopoulou, C. Prevezas [et al.] // *Skin Appendage Disorders*. – 2015. – Vol. 1. - №1. – P. 43-48.
140. Puel, A. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with in-born errors of interleukin-17 immunity / A. Puel, S. Cypowyj, J. Bustamante [et al.] // *Science*. – 2011. – №332 – P. 65-68.
141. Ranza, R. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis / R. Ranza, S. Carneiro, A.A. Qureshi [et al.] // *The Journal of rheumatology* – 2015. – Vol.42. - №5. - P. 829–834.

142. Reich, K. Treatment goals in psoriasis / K. Reich, U. Mrowietz // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2007. – Vol. 5. - №7. – P. 566-574.
143. Reid, C. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects / C. Reid // Acta Derm Venereol. - 2020. – Vol. 100. - №3. - P. adv00032.
144. Rendon, A. Psoriasis pathogenesis and treatment / A. Rendon, K. Schäkel // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. - №6. – P. 1475.
145. Rich, P. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. / P. Rich, R.K. Scher // J Am Acad Dermatol. – 2003. – № 49. – P. 206–212.
146. Rich, P. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1 / P. Rich, M. Bourcier, H. Sofen [et al.] // British Journal of Dermatology . – 2014. – №170(2). – P. 398-407.
147. Rich, P. An atlas of diseases of the nail / P. Rich, R.K. Scher // CRC Press. – 2003. – P. 136.
148. Rich, P. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year / P. Rich, C.E. Griffiths, K. Reich [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2008. – Vol. 58. - №2. – P. 224–231.
149. Rigopoulos, D. 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.] // J Am Acad Dermatol. – 2019. – Vol. 81. - №1. – P. 228–240.
150. Rigopoulos, D. Small Molecules and Biologics in the Treatment of Nail Psoriasis / D. Rigopoulos, A. Stathopoulou, S. Gregoriou // Stamatios Skin Appendage Disorders. – 2020. – Vol. 6. - №3. – P. 134-141.
151. Rigopoulos, D. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment / D. Rigopoulos, S. Gregoriou, I. Daniel I. [et al.] // Dermatology. – 2009. – Vol. 218. - №4. – P. 338–41.
152. Romão, V.C. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? / V.C. Romão, A. Lima, M. Bernardes [et al.] // Immunol. Res. – 2014. – №60. – P. 289–310.

153. Rompoti, N. Real-world data from a single Greek centre on the use of secukinumab in plaque psoriasis: effectiveness, safety, drug survival, and identification of patients that sustain optimal response / N. Rompoti, P. Sidiropoulou, P. Panagakis [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol* . – 2020. – Vol. 34. - №6. – P. 1240-1247.

154. Salomon, J. Psoriatic nails: a prospective clinical study / J. Salomon, L.C. Szepietowski, A. Proniewicz // *J Cutan Med Surg*. –2003. – №7. – P. 317-321.

155. Samman, Peter D. The nails in disease. /Peter D. Samman // London: Chicago: Heinemann Medical Books – 1978. – 197 p.

156. Saulite, I. Expression of Antimicrobial Peptides in Nail Psoriasis and Normal Nails / I. Saulite, M. Pilmane, J. Kisis // *Acta Derm Venereol*. – 2017. – Vol. 97. - №5. – P. 644-645.

157. Saurat, J.H. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study / J.H. Saurat, R.G. Lanley, K. Reich [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2011. – №165. – P. 399-406.

158. Schnabel, A. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases – Efficacy, side effects, and risk factors for side effects / A. Schnabel, W.L. Gross // *Semin. Arthritis Rheum*. – 1994. – №23. – P. 310–327.

159. Schons, K. R. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. / K.R. Schons, A.A. Beber, M. Beck [et al.] // *An Bras Dermatol*. – 2015. – Vol. 90. - №3. – P. 314–323.

160. Schons, K. R. Nail psoriasis: a review of the literature / K.R. Schons, C.F. Knob, N. Murussi [et al.] // *An Bras Dermatol*. – 2014. – Vol. 89. - №2. – P. 312–319.

161. Sobolewski, P. Nail involvement in psoriatic arthritis / P. Sobolewski, I. Walecka, K. Dopytalska // *Reumatologia*. – 2017. – Vol. 55. - №3. – P. 131-135.

162. Starace, M. A pilot study of intralesional methotrexate injections versus triamcinolone acetonide in patients affected by nail matrix psoriasis / M. Starace, A. Alessandrini, M. Iorizzo, [et al.] // *Clin Exp Dermatol*. – 2022. - Vol. 47. - №6. – P.1165-1168.

163. Sticherling, M. Psoriasis and autoimmunity / M. Sticherling // *Autoimmunity Reviews*. – 2016. – Vol. 15. - №12. – P. 1167-1170.
164. Taheri, S. M. Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis / M. S. Taheri, T. Shokohi, Z. Hajheydari [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2014. – Vol. 53. - №12. – P. e555-560.
165. Tan, E.S. Nail Psoriasis: A Review / E.S. Tan, W. Chong, H. Tey // *Am J Clin Dermatol*. – 2012. – №13. – P. 375–463.
166. Thakur, A.V. Novel therapeutic target (s) for psoriatic disease / F.V. Thakur, R. Mahajan // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – P. 345.
167. Thomas, L. Management of nail psoriasis/ L. Thomas, J. Azad, A. Takwale // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 46. – №. 1. – P. 3–8.
168. Thomas, S. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor / S. Thomas, K. Fisher, J. Snowden [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. - №7. P. e0130078.
169. Tollefson, M.M. Incidence of psoriasis in children: a population-based study / M.M. Tollefson, C.S. Crowson, M.T. McEvoy [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2010. – Vol. 62. - №6. – P. 979–987.
170. Van der Velden, H.M. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study / H.M. van der Velden, K.M. Klaassen P.C. van der Kerkhof [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2013. – №69(2). – P. 245–297.
171. Ventura, A. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies / A. Ventura, M. Mazzeo, R. Gaziano [et al.] // *Drug Des Devel Ther*. – 2017. – №11. – P. 2527–2535.
172. Vitiello, M. Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis in heavily treated psoriatic patients / M. Vitiello, A. Tosti, A. Abuchar [et al.] // *Int. J. Dermatol*. – 2013. – Vol.52. - №3. – P. 358-362.
173. Warren, R.B. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R.B. Warren, U. Mrowietz, R. von Kiedrowski [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol.4. –№ 389(10068). – P. 528-537.

174. Warren, R.B. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016 / R.B. Warren, S.C. Weatherhead, C.H. Smith [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – №175. – P. 23-44.

175. Witjes, H. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority / H. Witjes, A. Khatri, P.M. Diderichsen // *Clin Pharmacol Ther*. – 2020. – Vol. 107. №2. – P. 435-442.

176. Wu J.J. Treatment of Psoriasis with Secukinumab in Challenging Patient Scenarios: A Review of the Available Evidence / J.J. Wu, J.F. Merola, S.R. Feldman [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Jun;10(3):351-364

177. Yang, Y.C. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey / Y.C. Yang, Y.W. Cheng, C.S. Lai [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. – 2007. – Vol. 21. - № 5. – P. 643–649.

178. Zisova, L. Onychomycosis in patients with psoriasis--a multicentre study / Zisova, L., Valtchev V., Sotiriou E. // *Mycoses* – 2012. – Vol. 55. - №2. – P.143-147.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индекс оценки тяжести и распространенности псориаза (согласно Клиническим рекомендациям РФ «Псориаз», 2023 год)

Название на русском: Индекс оценки тяжести и распространенности псориаза

Оригинальное название: Psoriasis Area Severity Index

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Fredriksson T, Pettersson U: Severe psoriasis: Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–244.

Тип: индекс

Назначение: определение тяжести и распространенности псориаза

Содержание:

Расчет индекса PASI представляет собой композитную оценку эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади (S) псориатической бляшки.

Для расчета PASI тело условно разделяют на четыре области: голова (г), туловище (т), руки (р), ноги (н). Для каждой из них оценивают:

1. Площадь псориатического поражения кожи – (S) (определяют сначала в % из расчета – на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5%, на ногах – 2,5%, а затем в баллах – 0 – нет псориаза, 1 – псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 – псориазом поражено от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69 %, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%).

2. Эритему, инфильтрацию и шелушение определяют в баллах: 0 – отсутствие псориаза, 1 – минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная. Формула расчета:

$$\text{PASI} = [0,1x(\text{Эг}+\text{Иг}+\text{Шг})xS] + [0,2x(\text{Эр}+\text{Ир}+\text{Шр})xS] + [0,3x(\text{Эт}+\text{Ит}+\text{Шт})xS] + [0,4x(\text{Эн}+\text{Ин}+\text{Шн})xS].$$

Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Ключ (интерпретация):

Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени заболевания;

10–19 баллов – среднетяжелой;

20–72 – тяжелой.