

Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жукова Ольга Валентиновна

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования;

Разнатовский Константин Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии».

Защита состоится 28 мая 2024 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат диссертации разослан « _____ » апреля 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.019
кандидат медицинских наук

Острецова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 ногтей 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 (нетакимабом 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 базу цитирования (Scopus), 3 – в сборниках тезисов конференций и 1 учебно-методическое пособие.

Объём 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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.

Работа над диссертационным исследованием включала ретроспективный анализ историй болезни в стационаре ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за 2019–2022 гг. и проспективное клиническое сравнительное исследование пациентов за 2020–2022 гг. 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 степенью 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, клинико-аналитический метод | Группа наблюдения: стационарные пациенты с тяжелым течением псориаза и изменением ногтей, получающих ГИБП (нетакимаб - 20 человек, секукинумаб 20 человек). |

Продолжение Таблицы 1

| Название этапа | Объект и методы исследования | Объем исследования |
|--|--|---|
| | | Группа сравнения: пациенты, получающие системную терапию метотрексат - 20 человек |
| Определение дерматологических индексов оценки тяжести псориаза и псориатической 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 псориатической 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 степенью тяжести псориаза, 60 пациентов с тяжелым течением псориаза |

Под наблюдением находились 60 пациентов с бляшечной формой псориаза и с диагностированной псориатической ониходистрофией, среди них мужчин было 40 человек (66,6%), женщин – 20 (33,3%). Длительность заболевания у обследуемых пациентов в среднем она составила $21 \pm 9,8$ лет.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, у которых давность поражения ногтей составляла не менее года. Средний возраст пациентов составил $49 \pm 4,8$ лет.

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). Метаболический синдром был диагностирован у 33 (54,9%) пациентов, что является предметом более пристального внимания при ведении и составлении рекомендаций для больных. 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.

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.

Терапия метотрексатом проводилась в дозах от 10 до 25 мг в неделю.

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.

Козэнтикс (МНН: секукинумаб) вводился пациентам по 300 мг в виде подкожных инъекций 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).

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

В клиническом исследовании применялись индекс площади и тяжести заболевания (PASI) для определения степени тяжести дерматоза и эффективности проводимой терапии до начала терапии и в течение процесса терапии; индекс общей площади поражения тела BSA (Body surface area). Результаты терапии в группах определялись по степени очищения кожи от псориатических элементов (PASI-индекс) и средней продолжительности терапии.

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

Регресс высыпаний до пигментированных и депигментированных пятен на месте псориатических элементов расценивалось как клиническое выздоровление. Уменьшение индекса PASI на 75% и выше определялся как значительное клиническое улучшение (регресс 80% высыпаний). Уменьшение индекса PASI на 25–75%, размера псориатического очага до мелких папул расценивалось как клиническое улучшение. Уменьшение индекса PASI менее чем на 25% в случае прекращения прогрессирования патологического процесса, уменьшения очагов псориатического поражения принимался за незначительное клиническое улучшение.

Для оценки степени тяжести псориатической ониходистрофии в исследовании использовались индексы NAPSI, mNAPSI, PNSS, N-NAIL, проводилось лабораторное обследование.

Клинические проявления псориатической ониходистрофии оценивались при помощи разработанных индивидуальных карт симптомов поражения ногтей. При этом учитывались 12 признаков псориатической ониходистрофии: четыре симптома поражения ногтевого ложа

(масляные пятна, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, онихолизис), и восемь проявлений ониходистрофии в области ногтевого матрикса (крошение ногтя, точечные вдавления, онихомадезис, красные пятна в лунке, продольные гребни, линии Бо, лейконихии, онихорексис). Анализ встречаемости симптомов и тяжесть их проявления производился качественно, а также количественно. При количественном анализе учитывалась площадь поражения поверхности ногтевой пластинки в процентах от общей площади ногтя для таких симптомов как онихолизис, масляные пятна, подногтевой гиперкератоз, крошение, онихомадезис; количество элементов для симптома точечных вдавлений, лейконихий и продольных геморрагий. 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).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проспективного наблюдения за 166 амбулаторными пациентами с легкой и средней степенью тяжести псориаза, обратившихся на прием в дерматовенерологические отделения филиалов ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» изменения ногтевых пластин были выявлены у 115 (69,3%) больных.

Таблица 2 – 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 |
| Масляные пятна | 17 | 14,8 |
| Продольные геморрагии | 11 | 9,6 |
| Подногтевой гиперкератоз | 17 | 14,8 |
| Крошение | 16 | 13,9 |
| Продольные гребни | 101 | 87,8 |
| Лейконихии | 5 | 4,3 |
| Онихомадезис | 1 | 0,9 |
| Отсутствие изменений ногтевых пластин | 51 | 30,7 |
| Итого | 166 | 100 |

Результаты исследования, приведенные в Таблице 3, демонстрируют ассоциацию онихолизиса, масляных пятен и подногтевого гиперкератоза с более тяжелым течением псориазического процесса, чем точечные вдавления и продольные гребни ($p < 0,05$, $t = 2,25$).

Таблица 3 – Показатели связи признаков (паттернов) псориазической ониходистрофии со степенью тяжести псориаза у амбулаторных больных ($n=115$)

| Признак | 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%) | $<0,05$ |
| Масляные 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(%) | - |

Под 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. Жалобы на болезненность в области ногтевых пластинок, дискомфорт в связи с эстетическим изменением ногтей предъявляли 37 (61,6%) пациентов.

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 4).

Таблица 4 – 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 \pm 16,5 | 42,2 \pm 9,3 | 0,522 |
| NAPSI | 21,2 \pm 13,0 | 8,2 \pm 9,7 | 0,040 |
| PASI | 12,1 \pm 8,2 | 5,5 \pm 5,4 | 0,204 |
| Количество измененных ногтей | 9,5 \pm 4,4 | 5,5 \pm 4,5 | 0,032 |

*значение p рассчитано по критерию Манна-Уитни

У всех обследованных стационарных пациентов был проведен анализ корреляционных связей между индексами оценки тяжести псориазической ониходистрофии, а также отдельно между индексом оценки тяжести поражения кожи PASI и каждым из использованных в исследовании индексов оценки тяжести поражения ногтей (Рисунки 5-7).

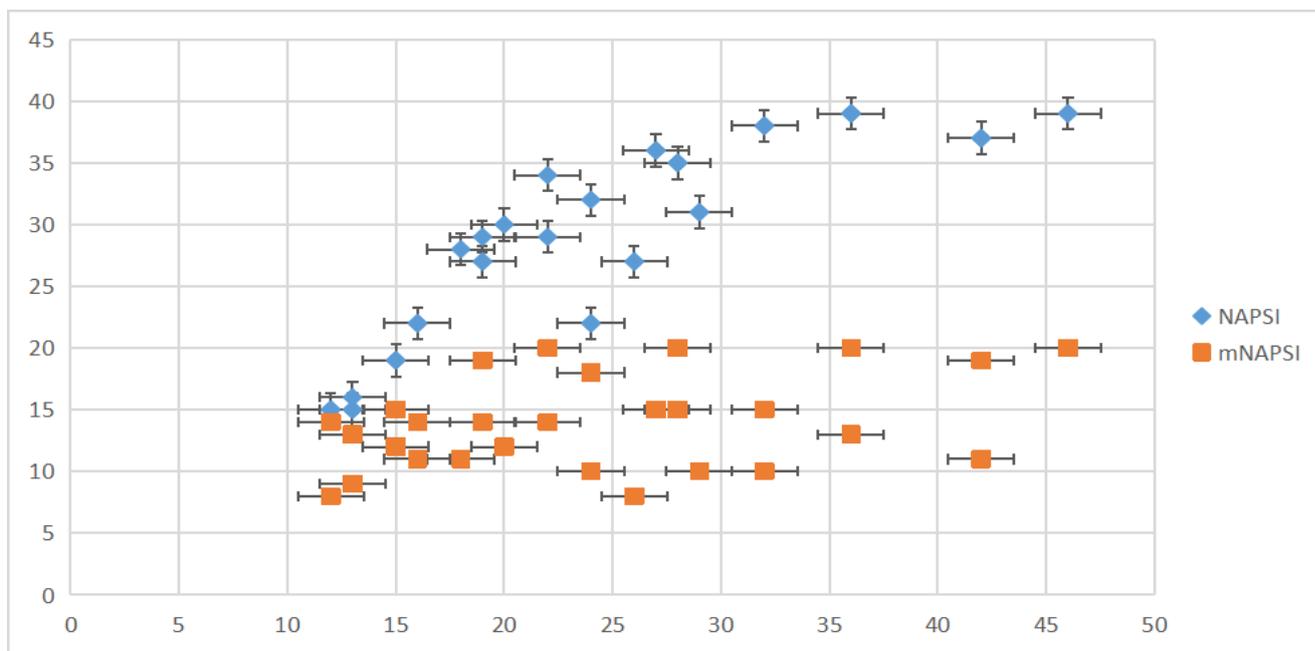


Рисунок 5 – Корреляционные связи между индексом оценки тяжести поражения кожи PASI и индексами оценки тяжести поражения ногтей NAPI и mNAPI

Между индексом тяжести поражения кожи PASI и индексом mNAPI в ходе статистического анализа была определена тесная прямая корреляционная зависимость ($r=0,8$, $p=0,001$), между индексом PASI и индексом NAPI – умеренная (средняя) прямая корреляционная связь ($r=0,49$, $p=0,05$).

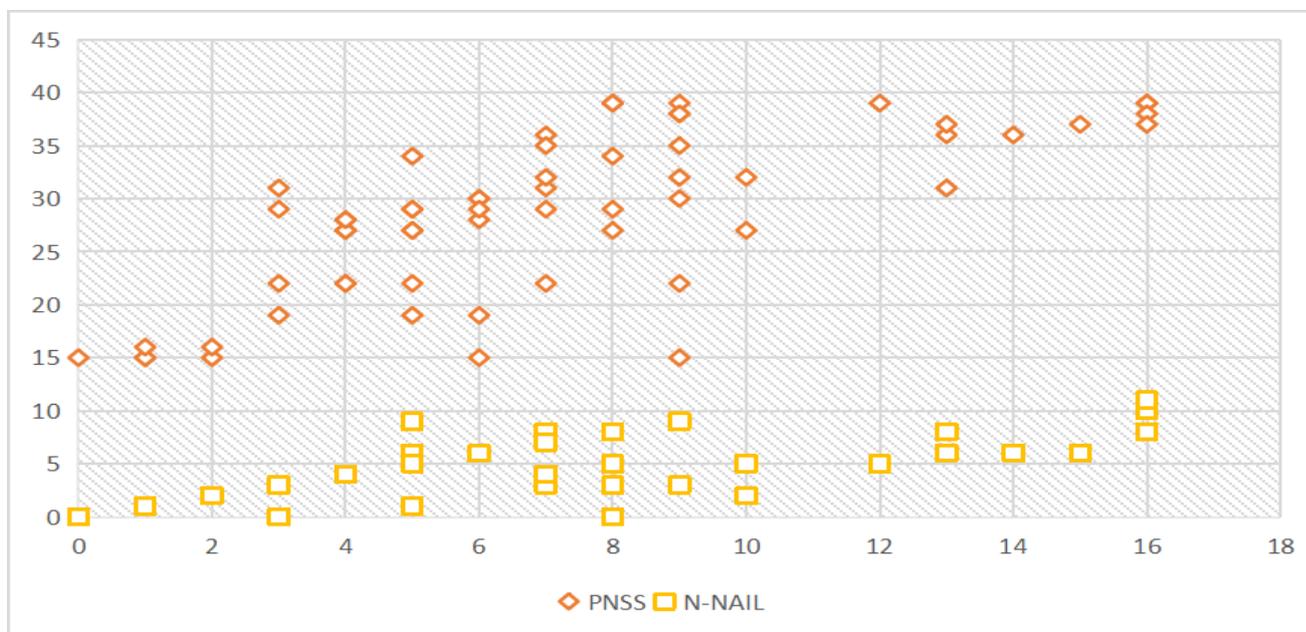


Рисунок 6 – Корреляционные связи между индексом оценки тяжести поражения кожи PASI и индексами оценки тяжести поражения ногтей PNSS и N-NAIL

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 – $r=0,07$ ($p=0,05$).

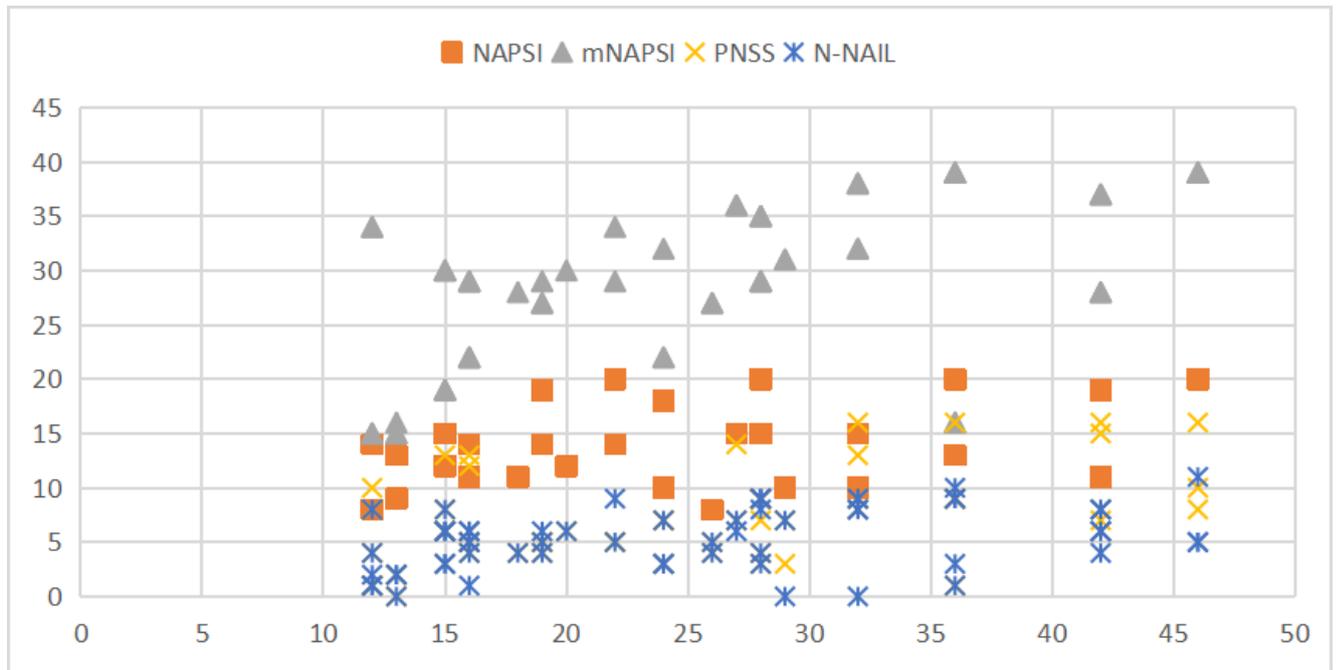


Рисунок 7 – Корреляционные связи между индексами оценки тяжести поражения ногтей

Полученные в результате исследования значения индексов для определения тяжести поражения ногтевых пластинок при псориазе являются статистически сопоставимыми и объективными, независимо от методик расчета и вариаций паттернов, используемых для диагностики псориаза ногтей. Прямая корреляция с индексом PASI свидетельствует об увеличении тяжести поражения ногтей при более тяжелом поражении кожи. При анализе результатов лечения псориазической ониходистрофии в первую очередь оценивались значения индекса mNAPSI как наиболее четко отражающего изменения тяжести псориаза по индексу PASI, а также значения индекса NAPSI как общепризнанно валидированного для подсчета тяжести псориазической ониходистрофии.

В ходе анализа комбинаций встречаемости клинических проявлений псориазической ониходистрофии у пациентов с тяжелым течением псориаза выявлено ($BSA \geq 20\%$; $PASI \geq 20$) 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 ($p=0,03$).

Для определения эффективности влияния системной терапии на течение и регресс проявлений псориазической ониходистрофии было сформировано 2 группы: группа пациентов, получавших метотрексат ($n=20$) и группа пациентов, получавших ингибиторы ИЛ-17А секукинумаб ($n=20$) и нетакимаб ($n=20$).

Распределение пациентов в группы сравнения производилось равномерно в соответствии с исходным значением индекса тяжести NAPSI. Группы были сопоставимы по возрасту,

длительности заболевания псориазом, тяжести его течения. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Первично оценивались сроки выявления значимого уменьшения индексов тяжести псориатической ониходистрофии. Сравнительная оценка в группах сравнения проводилась по срокам достоверного снижения показателей по индексу PASI, NAPSI, mNAPSI, PNSS и N- NAIL. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная оценка динамики показателей индексов оценки тяжести псориаза и псориатической 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 |

Среди пациентов, 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 ($\chi^2 = 11,07$, $p > 0,05$, $p = 0,0517$).

На основании данных проведенного клинического исследования была систематизирована взаимосвязь клинических проявлений псориазической ониходистрофии в зависимости от степени тяжести течения основного процесса, которая представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинические проявления псориазической ониходистрофии в зависимости от тяжести кожного процесса

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

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

Так, нетакимаб и секукинумаб проявили значимый лечебный эффект уже через 6 месяцев лечения, что в целом соответствует данным, опубликованным в литературе/

Применение метотрексата с целью купирования клинических проявлений псориазической 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 наталиумаба возможно при полисимптомном течении псориатической ониходистрофии, с выявлением как симптомов поражения ногтевого ложа, так и ногтевого матрикса.

С учетом результатов клинического исследования был разработан алгоритм для выбора тактики системной терапии при поражении ногтевых пластин при псориазе, представленный на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Алгоритм выбора тактики системной терапии при псориатической ониходистрофии

Таким образом, наше исследование показало высокую распространенность псориатической ониходистрофии среди пациентов с псориазом, четкую взаимосвязь между тяжестью течения псориаза и выраженностью поражения ногтей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 технологий терапии заболевания относится к группе «трудных» локализаций. Высокая частота изменения ногтевых пластин (69,3%) у наблюдаемых нами амбулаторных пациентов с псориазом подтвердила целесообразность детального изучения структуры изменения ногтевых пластин в зависимости от тяжести основного процесса. Анализ показал, что наиболее распространенными проявлениями при легком течении псориаза являются точечные вдавления (67,8%), продольные гребни (87,8%) и онихолизис (26,1%). При тяжелом кожном процессе в структуре преобладали точечные вдавления и масляные пятна поровну (у 36,7% больных соответственно), онихолизис комбинации масляных пятен с подногтевым гиперкератозом, продольные геморрагии.

Для подбора оптимального метода лечения псориазического поражения ногтей был разработан и апробирован алгоритм, в основу которого легла оценка тяжести основного псориазического процесса, оценка клинических проявлений ониходистрофии и значения индекса NAPSI. Для этого в процессе исследования была показана статистическая достоверная взаимосвязь между этими показателями.

Эффект системной терапии при изменениях ногтевых пластин оценивался при наблюдении за пациентами в течение 12 месяцев. Назначение метотрексата показало эффективную коррекцию псориазической ониходистрофии только при длительном его применении, а именно не менее 1 года. Нетакимаб и секукиумаб 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 псориазического процесса является необходимостью в определении тактики долгосрочного ведения пациентов с псориазом ногтей.

ВЫВОДЫ

1. Псориазическая 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Острецова, М.Н. Эффективность комбинации наружной и биологической терапии в лечении псориаза ногтей: проспективное исследование. / М.Н. Острецова, Е.И. Касихина, О.В. Жукова, **А. Аль-Хаватми** [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – №13. – С. 32–37. (Scopus)
2. 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. (Scopus)
3. Жукова, О.В. Нетакимаб в терапии псориатической ониходистрофии / О.В. Жукова, С.И. Артемьева, **А.А.-Х.М. Аль-Хаватми** [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – №13 – С. 18–23. (Scopus)
4. 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. (Scopus)

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

АННОТАЦИЯ

Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд

«Алгоритм применения генно-инженерной биологической и цитостатической терапии при псориатической ониходистрофии»

Данное исследование направлено на оптимизацию диагностики и лечения псориатической ониходистрофии. Высокая частота изменения ногтевых пластин у наблюдаемых нами амбулаторных пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести (69,3%) подтвердила целесообразность детального изучения структуры изменения ногтевых пластин в зависимости от тяжести основного процесса. Для подбора оптимального метода лечения псориатического поражения ногтей был разработан алгоритм, в основу которого легла оценка тяжести основного псориатического процесса, оценка клинических проявлений ониходистрофии и индекса оценки тяжести поражения ногтей. Для этого в процессе исследования была показана статистическая достоверная взаимосвязь между этими показателями. Эффект системной терапии при изменениях ногтевых пластин оценивался на наблюдении за пациентами в течение 12 месяцев. Назначение метотрексата показало эффективную коррекцию псориатической ониходистрофии только при длительном его применении не менее 1 года. Нетакимаб и секукинумаб проявили значимый лечебный эффект уже через 6 месяцев лечения. 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.

Ключевые слова: псориатическая ониходистрофия, псориаз, ИЛ-17А, ГИБТ, нетакимаб, метотрексат.

ANNOTATION

Al-Hawatmi Ahmad Abdel-Hameed Mahmoud

“Algorithm for genetic engineering biological and cytostatic therapy for psoriatic onychodystrophy”

This study is aimed at optimizing the diagnosis and treatment of psoriatic onychodystrophy. The high frequency of changes in the nail plates in observed outpatients with mild and moderate psoriasis (69.3%) confirmed the feasibility of a more detailed study of the structure of changes in the nail plates depending on the severity of the underlying process. To select the optimal treatment method for psoriatic nail lesions, an algorithm was developed based on assessing the severity of the underlying psoriatic process, clinical manifestations of onychodystrophy and an index for assessing the severity of nail lesions. For this purpose, the study showed a statistically significant relationship between these indicators. The effect of systemic therapy on changes in the nail plates was assessed by monitoring patients for 12 months. Methotrexate has shown effective correction of psoriatic onychodystrophy only with long-term use of at least 1 year. Netakimab and secukinumab showed a significant therapeutic effect after 6 months of treatment. A comprehensive assessment of parameters such as symptoms of nail damage, assessment of severity indices of nail damage in conjunction with an assessment of the severity of the underlying psoriatic process is necessary to determine the tactics for long-term management of patients with nail psoriasis.

Key words: psoriatic onychodystrophy, psoriasis, IL-17A, netakimab, methotrexate.