

Оценка эффективности бетаметазона с кальципотриолом при изолированном псориазическом поражении ногтевого аппарата методом оптической когерентной томографии

М.С. Незнахина, Г.А. Петрова, О.Е. Гаранина, И.Л. Шлишко

ГБОУ ВПО «Нижегородская Государственная Медицинская Академия» Минздрава России
603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

Псориазическое поражение ногтей трудно распознается, особенно при отсутствии специфических изменений на коже, и отличается резистентностью к традиционным методам лечения. Отсутствие надежных диагностических критериев нередко приводит к диагностическим ошибкам, неадекватной терапии, снижению качества жизни пациента.

Цель. Объективно оценить эффективность бетаметазона с кальципотриолом (даивобета) при изолированном псориазическом поражении ногтей с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 10 пациентов (4 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст 27,5 года), из них 4 — с изолированным псориазическим поражением ногтей (по типу симптома масляного пятна и точечных углублений на ногтевой пластине) и 6 — с псориазическим поражением ногтей в сочетании с паронихиями (на валиках и прилегающей коже псориазические бляшки, симптом наперстка). Площадь псориазического поражения ногтевой пластины составляла от 30 до 70%. Клинический контроль эффективности даивобета и мониторинг состояния ногтевого аппарата осуществляли методом ОКТ и регистрации показателя NAPSИ. Исследования проводили до начала терапии, через 3 и 6 нед. после начала лечения.

Результаты. На фоне терапии отмечена положительная динамика со стороны псориазической паронихии в виде регресса инфильтрации уже к 3-й неделе терапии и полного регресса высыпаний к 6-й неделе. У всех больных на 6-й неделе исследования зарегистрирован рост здоровой ногтевой пластины на 2—3 мм, полный регресс точечных углублений, что соответствовало уменьшению индекса PASI и коррелировало с положительной динамикой по данным ОКТ.

Ключевые слова: псориаз ногтей, изолированное псориазическое поражение ногтевого аппарата, даивобет, оптическая когерентная томография.

Контактная информация: fm557@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (3): 56—62.

Assessment of the efficacy of Betamethasone with Calcipotriol for isolated psoriatic nail affections based on optical coherent tomography

M.S. Neznakhina, G.A. Petrova, O.Ye. Garanina, I.L. Shlivko

Nizhny Novgorod State Medical Academy (NNSMA), Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Minina Sq. 10/1, Nizhni Novgorod, 603005, Russia

Psoriatic nail affection is difficult to diagnose, especially if there are no specific skin changes, and is resistant to traditional treatment methods. The absence of any reliable diagnostics criteria often results in diagnostics errors, inadequate treatment and reduced life quality.

Goal. To assess the efficacy of Daivobet for isolated psoriatic nail affections based on optical coherent tomography.

Materials and methods. The study involved 10 patients (4 male and 6 female) aged 19—38 (mean age: 27.5 years) including four subjects with isolated psoriatic nail affections (oil spots and dotty cavities on the nail plate) and six subjects with psoriatic nail affections with paronychias (psoriatic plaques and thimble symptom on the nail folds and adjacent skin). The area of the psoriatic affection of the nail plate was 30%—70%. The efficacy of Daivobet and nail condition was clinically monitored by using the optical coherent tomography method and recording the NAPSI index. Tests were performed prior to the treatment and 3 and 6 weeks after the treatment onset.

Results. A positive trend with regard to psoriatic paronychia in the form of regressed infiltration was observed against the background of treatment by Week 3 of the treatment, and complete regression of eruptions was observed by Week 6. In all of the subjects, a healthy nail plate grew by 2—3 mm and complete regression of the dotty cavities was observed during Week 6 of the study, which correlated with the reduced PASI index and positive trends based on optical coherent tomography data.

Key words: nail psoriasis, isolated psoriatic nail affection, Daivobet, optical coherent tomography.

Corresponding author: fm557@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 3: 56—62.

■ Псориатическое поражение ногтей представляет серьезную проблему практической дерматологии. Ногтевой аппарат поражается у 90% больных псориазом [1]. При отсутствии специфических изменений на коже и при сочетанных поражениях процесс трудно распознается и отличается резистентностью к традиционным методам лечения. Еще R. Sabouraud писал, что «нет темы более трудной и темной, мало изученной, чем псориаз ногтей».

Затруднения в диагностике изолированного поражения ногтевого аппарата при псориазе обусловлены полиморфизмом клинических проявлений и вместе с тем — отсутствием абсолютных клинических диагностических критериев, так как при всех типах псориатического поражения ногтевой пластины даже типичные изменения не являются абсолютно специфичными и могут встречаться при иных заболеваниях.

Другим обстоятельством, значительно затрудняющим диагностику изолированного псориатического поражения ногтевого аппарата, является невозможность проведения морфологических исследований с использованием традиционной эксцизионной биопсии, обусловленная анатомическими особенностями ногтевого аппарата и связанными с ними техническими затруднениями и риском развития осложнений.

Отсутствие надежных диагностических критериев нередко приводит к диагностическим ошибкам, назначению неадекватной терапии, неоправданным затратам, снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациента.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — неинвазивный высокоразрешающий метод исследования строения тканей, может использоваться для прижизненной морфологической диагностики дерматозов

в качестве альтернативы традиционной эксцизионной биопсии в случаях, когда проведение эксцизионной биопсии невозможно или нежелательно при отсутствии необходимости визуализации клеток [2].

Метод основан на использовании в качестве проникающего излучения низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона с мощностью до 1,5 мВт, не повреждающего ткани. Изображение вертикального среза кожи и ногтевого аппарата на глубину до 1,5 мм, ориентированного аналогично вертикальному гистологическому срезу, с разрешением 15—20 мкм формируется посредством регистрации отраженной части проникающего излучения от структурных элементов исследуемой ткани, отличающихся по рассеивающим свойствам. Вследствие отсутствия инвазивности метод позволяет проводить динамические исследования множества участков кожи у одного пациента [3]. Установлена возможность использования ОКТ для прижизненной оценки строения ногтевого аппарата при некоторых заболеваниях, в том числе и при псориазе [4].

Ограниченный характер поражения при изолированном псориазическом поражении ногтевого аппарата объясняет предпочтение в большинстве случаев топических препаратов системным методам терапии. Однако эффективность изолированной локальной терапии не всегда бывает удовлетворительной.

Из-за высокой вероятности развития местных осложнений использование топических глюкокортикостероидов (ТГКС), составляющих основу терапии в подобных случаях, ограничено сроками, как правило, недостаточными для ликвидации клинических проявлений или достижения значительного клинического улучшения [5].

Комбинация ТГКС бетаметазона с кальципотриолом (даивобет) позволяет значительно сократить сроки лечения до регресса клинических проявлений или достижения значительного улучшения при псориазическом поражении кожи любой степени тяжести [6]. Кальципотриол — аналог 1,25-дигидрооксихолекальциферола, наиболее активный метаболит витамина D, тормозящий пролиферацию и нормализующий дифференцировку кератиноцитов, блокирующий иммунное воспаление в дерме за счет синергичного действия его компонентов. Указанные свойства способствуют сокращению сроков терапии, что позволяет избежать местных осложнений применения ТГКС и при необходимости продолжения терапии более 8 нед., указанных в инструкции к препарату, возможен переход к изолированному применению кальципотриола (Дайвонекс), сроки использования которого не ограничены [6].

Опыт применения даивобета при изолированном псориазическом поражении ногтевого аппарата недостаточен [7], объективное подтверждение его эффективности при этой форме псориаза отсутствует.

Цель исследования: объективно оценить эффективность даивобета при изолированном псориазическом поражении ногтей с использованием ОКТ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 10 пациентов (4 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст — 27,5 года): 4 — с изолированным псориазическим поражением ногтей (по типу симптома масляного пятна и точечных углублений на ногтевой пластине) — 1-я группа и 6 — с псориазическим поражением ногтей в сочетании с паронихиями (на валиках и прилегающей коже псориазические бляшки, симптом наперстка и масляного пятна на ногтевых пластинах) — 2-я группа. Для оценки тяжести поражения ногтевых пластин использовался индекс NAPSI, среднее значение индекса NAPSI составило 36,1 балла.

Критериями отбора больных в исследование служили: возраст старше 18 лет, подтверждение методом ОКТ клинического диагноза псориазического поражения ногтевого аппарата [4], отсутствие других заболеваний кожи и ногтевого аппарата, продолжительность заболевания не более 4 лет (для однородного состава группы), отсутствие лечения по поводу данного обострения в течение трех последних месяцев, а также указаний в анамнезе на использование цитостатиков и ретиноидов, исключение маникюра, педикюра, декоративных лаков и других косметических средств в течение 3 мес. до начала исследования.

У всех пациентов было получено добровольное письменное согласие на проведение исследования.

Для исключения сопутствующего микотического поражения осуществляли микроскопическое и культуральное исследование.

Дайвобет наносили на околоногтевые валики и ногтевую пластину 1 раз в день перед сном для исключения внешних воздействий после нанесения препарата. Длительность терапии определялась клиническим эффектом, динамикой изменений ногтевого аппарата по данным ОКТ и составила от 3 до 8 нед. (в среднем 6 нед.).

Осуществляли клинический контроль эффективности даивобета и мониторинг изменений ногтевого аппарата методом ОКТ. Исследования проводили до начала лечения и через 3 и 6 нед. терапии с использованием визуализатора-топографа оптико-когерентного компьютеризованного для неинвазивного исследования внутренней структуры поверхностных тканей человека «ВОК» (рег. уд. № ФС 022а2005/2035-05 от 5 августа 2005 г.), изготовленного ИПФ РАН (Нижний Новгород). Технические характеристики: длина волны излучения — 920 нм; мощность источника излучения — 1,5 мВт на выходе щупа; продольное — 20 мкм, поперечное — 25 мкм; центральная длина волны — 0,95 мкм; глу-

бина сканирования — 1,5 мм; время получения изображения — 1,5—2 с.

Сканирование ногтевой пластины осуществляли в направлении от проксимальной части к свободному краю, начиная с заднего валика, перемещая зонд вдоль выбранной линии исследования, пересекающей зону поражения с перекрытием предыдущего положения зонда на 1/3 рабочего диаметра.

Осуществляли визуальную оценку ОКТ-изображений с использованием понятий: высота, яркость оптической палитры, отражающей интенсивность сигнала, контраст и характеристика границ слоев изображения, глубина полезного сигнала.

Предыдущими исследованиями установлено [3, 4], что метод ОКТ позволяет прижизненно визуализировать основные анатомические компоненты ногтевого аппарата (ногтевой валик, ногтевая пластина, ногтевое ложе, матрикс, эпонихий, гипонихий). ОКТ-изображение ногтевого аппарата в норме включает 5 горизонтально ориентированных слоев (рис. 1): 1-й слой — поверхностная сильно рассеивающая часть ногтевой пластины с рыхлым расположением чешуек (поверхностный, яркий, узкий, светлый, тонкий, одинаковой высоты на всем протяжении, характеризующийся сигналом высокой интенсивности); 2-й слой — тело ногтя (однородный, темный, одинаковой высоты на всем протяжении, характеризующийся сигналом низкой интенсивности); 3-й слой — тело ногтя [однородный, одинаковой высоты на всем протяжении, характеризующийся сигналом средней интенсивности (менее яркий по отношению к 1-му слою)]; 4-й слой — менее рассеивающая зона эпителия, выстилающая ногтевое ложе [темный, неоднородный с чередованием более ярких и менее ярких участков, характеризующийся сигналом высокой (более яркий) и низкой (менее яркий) интенсивности]; 5-й слой — слабоссеивающая зона дермы [тонкий, узкий, однородный, характеризующийся сигналом средней (менее яркий) интенсивности].

Результаты и обсуждение

Клинические наблюдения констатировали значительное улучшение состояния кожи в области пораженных ногтевых валиков у всех больных с псориазическими паронихиями уже через 3 нед. лечения дайвобетом. В зоне поражения кожи во всех случаях при отсутствии инфильтрации и шелушения сохранялась лишь минимальная эритема. Положительная динамика патологических изменений ногтевых пластин имела место только у 2 пациентов с изолированным поражением ногтевого аппарата в виде некоторого уменьшения интенсивности окраски в зоне масляного пятна и едва заметного сокращения зон точечных углублений. Индекс NAPSI снизился только на 6,4% (среднее значение — 33,8 балла; рис. 2).

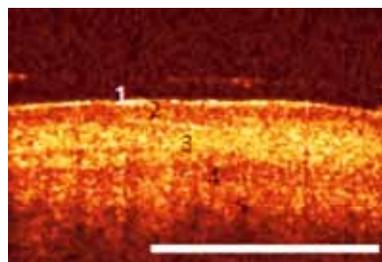


Рис. 1.

ОКТ — изображение здоровой ногтевой пластины в центральной части. 1-й слой — поверхностная сильно рассеивающая часть ногтевой пластины с рыхлым расположением чешуек; 2-й слой — тело ногтя, характеризующееся сигналом низкой интенсивности; 3-й слой — тело ногтя, характеризующееся сигналом средней интенсивности; 4-й слой — менее рассеивающая зона эпителия, выстилающая ногтевое ложе; 5-й слой — слабоссеивающая зона дермы

Через 6 нед. от начала терапии у всех больных с псориазическими паронихиями изменения кожи регрессировали полностью. Отмечалось значительное улучшение состояния пораженных ногтевых пластин у всех 10 больных в виде появления 2—3-миллиметровой здоровой зоны в проксимальной части ногтевой пластины, значительное уменьшение интенсивности окраски в зоне масляного пятна, точечные изменения регрессировали полностью (рис. 3). Существенно снизился индекс NAPSI — на 51% от начала лечения (среднее значение 17,6 балла) (рис. 4).

Результаты клинических наблюдений подтверждались изменениями ОКТ-показателей, объективно свидетельствующими об уменьшении патологических изменений ногтевых пластин в процессе лечения дайвобетом.

Псориазическое поражение ногтевого аппарата характеризуется типичными ОКТ-признаками, позволяющими прижизненно диагностировать этот тип патологии даже при изолированном поражении ногтей (рис 5). Общими признаками псориаза ногтей являются: увеличение высоты 2-го слоя из-за утолщения ногтевой пластины в результате гиперкератоза; увеличение интенсивности сигнала в пределах 2-го и 3-го слоев; появление неоднородности в пределах 4-го слоя; исчезновение границ между 3-м и 4-м слоем, что является проявлением подногтевого гиперкератоза; неравномерное изменение 5-го слоя; неровные аркообразные элементы, характеризующиеся сигналом высокой и низкой интенсивности, — проявления акантоза и папилломатоза.

Зона точечных углублений на ногтевой пластине дополнительно характеризуется локализованным



a



б

Рис. 2. Поражение ногтевых пластин у больного псориазом до начала (а) и после окончания (б) лечения



a



б

Рис. 3. Поражение ногтевых пластин и псориатическая паронихия у больного псориазом до (а) и через 6 нед. после (б) начала лечения мазью дайвобет

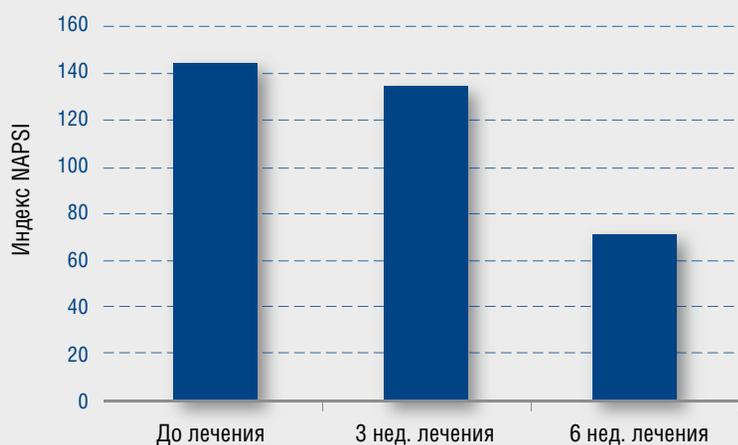


Рис. 4. Динамика индекса NAPS I у всех больных с изолированным псориатическим поражением ногтевого аппарата в процессе лечения

скоплением паракератотических роговых клеток (в виде белых полос или точек) в толще ногтевой пластины.

Через 3 нед. терапии дайвобетом минимальные признаки нормализации ОКТ-проявлений псориазического поражения ногтевого аппарата (незначительное уменьшение высоты 2-го слоя и уменьшение неоднородности 5-го слоя; рис. 6), свидетельствующие об уменьшении подногтевого гиперкератоза и акантоза, были зафиксированы лишь у двух упомянутых выше пациентов с изолированным поражением ногтей.

Через 6 недель терапии дайвобетом у всех 10 больных в области всех пораженных ногтевых пластин имела место положительная динамика ОКТ-картины: значительное уменьшение высоты 2-го слоя, исчезновение неоднородности во 2-м, 3-м слоях, нормализация сигнала; четкие границы между 3-м и 4-м слоем; исчезновение неоднородности в 5-м слое, нормализация сигнала, что свидетельствовало об исчезновении подногтевого гиперкератоза и акантоза с папилломатозом (рис. 6).

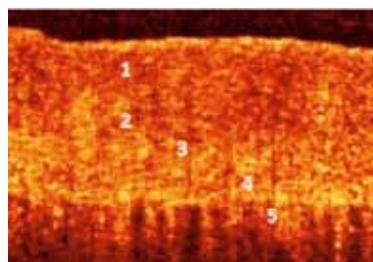


Рис. 5. ОКТ-изображение псориазического поражения ногтевого аппарата. Увеличение высоты 2-го слоя (1); увеличение интенсивности сигнала, появление неоднородности слоя (2); увеличение интенсивности и появление неоднородности сигнала в 3-м слое (3); увеличение интенсивности и появление неоднородности сигнала в пределах 4-го слоя, уменьшение контрастности и исчезновение границы между 3-м и 4-м слоем (4); неравномерное изменение 5-го слоя — неровные аркообразные элементы, характеризующиеся сигналом высокой и низкой интенсивности (5)

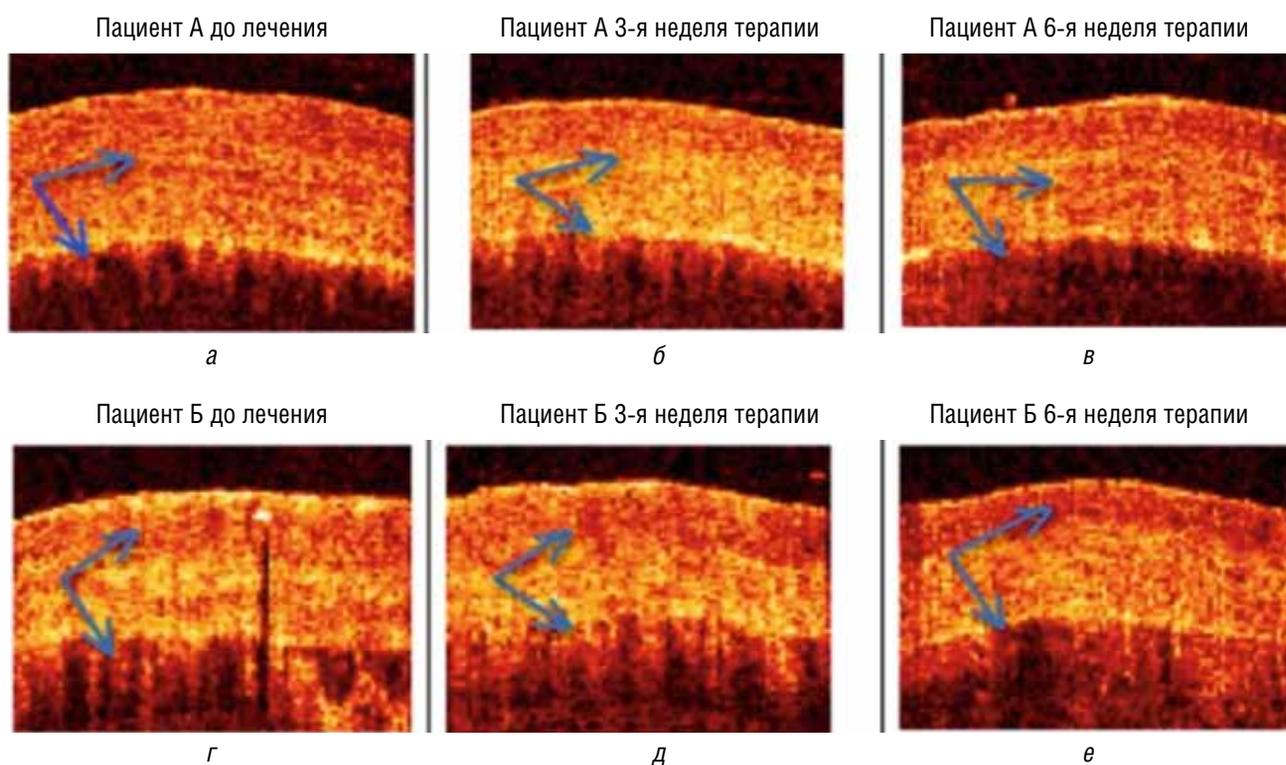


Рис. 6. Результаты ОКТ-мониторинга структуры ногтевой пластины в зоне псориазического изменения: а, г — увеличение высоты 2-го слоя, неравномерное изменение 5-го слоя, неровные аркообразные элементы, характеризующиеся сигналом высокой и низкой интенсивности; б, д — незначительное уменьшение высоты 2-го слоя и уменьшение неоднородности 5-го слоя; в, е — значительное уменьшение высоты 2-го слоя, исчезновение неоднородности во 2-м и 3-м слоях, исчезновение неоднородности в 5-м слое

Все пациенты положительно оценили результаты терапии и отмечали комфорт при применении препарата.

Выводы

1. Бетаметазон с кальципотриолом (даивобет) — эффективное средство при изолированном псориазическом поражении ногтевого аппарата и при псориазическом поражении ногтей в сочетании с паронихиями, которое позволяет добиться максимального терапевтического эффекта и исключить побочные эффекты системной терапии.

2. Полученные результаты объективно подтверждают, что терапия изолированного псориазического поражения ногтевого аппарата должна проводиться длительнее, чем при высыпаниях на коже, в силу анатомического строения ногтевого аппарата.

3. Исследование ногтевого аппарата с применением оптической когерентной томографии подтверждает положительный эффект использования даивобета при лечении изолированной псориазической онихии. ■

Литература

1. Beran R., Khaneke E. Atlas differentsial'naya diagnostika porazheniy nogtey: perevod s angl. pod redaktsiyey V.Yu. Vasenovoy. M.: Geotar-Media, 2011; 10—11. [Бэран Р., Ханеке Э. Атлас дифференциальной диагностики поражений ногтей: пер. с англ. Под ред. В.Ю. Васеновой. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 10—11.]
2. Petrova G.A., Derpalyuk E.N., Gladkova N.D. i dr. Vozможности opticheskoy kogerentnoy tomografii v prizhiznennoy differentsial'noy diagnostike dermatozov. Ekspert i klin. dermatokosmetologiya 2005; (5): 11—15. [Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д. и др. Возможности оптической когерентной томографии в прижизненной дифференциальной диагностике дерматозов. Эксперт и клин дерматокосметол 2005; (5): 11—15.]
3. Petrova G.A., Derpalyuk E.N., Gladkova N.D. i dr. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya — effektivnyy metod prizhiznennogo issledovaniya struktury kozhi v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh. Ekspert i klin dermatokosmetologiya 2005; (2): 8—16. [Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д. и др. Оптическая когерентная томография — эффективный метод прижизненного исследования структуры кожи в норме и при патологических состояниях. Эксперт и клин дерматокосметол 2005; (2): 8—16.]
4. Petrova G.A., Firsova M.S., Shlivko I.L. et al. Application OCT in an estimation of the nail device in norm and at pathological conditions. Medical Almanac 2010; (2): 305—308. [Петрова Г.А., Фирсова М.С., Шливно И.Л. и др. Оптическая когерентная томография в оценке ногтевого аппарата в норме и при патологических состояниях. Медицинский альманах 2010; (2): 305—308.]
5. Petrova G.A., Shlivko I.L., Zor'kina M.V. Alive-time oct-monitoring of morphologic skin changes as a control of effectiveness of treatment of dermatoses. Clini Dermatol and Venerolo 2008; (1): 36—39. [Петрова Г.А., Шливно И.Л., Зорькина М.В., Петрова К.С. и др. Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов. Клини дерматол и венерол 2008; (1): 36—39.]
6. Kochergin N.G. Psoriasis: Compliance and calcipotriol + betamethazone dipropionate. Clini Dermatol Venerol 2010; 3: 42—46. [Кочергин Н.Г. Псориаз, приверженность к лечению кальципотриол + бетаметазона дипропионатом. Клини дерматол и венерол 2010; (3): 42—45.]
7. Park J. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul 2011. P 1317. 2011.
8. Rukovodstvo po opticheskoy kogerentnoy tomografii. Pod red. N.D. Gladkovoy, N.M. Shakhovoy, A.M. Sergeeva. M: FIZMATLIT; 2007; 35—44. [Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М: ФИЗМАТЛИТ 2007; 35—44.]

об авторах:

М.С. Незнахина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
 Г.А. Петрова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
 О.Е. Гаранина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России
 И.Л. Шливно — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России