

На правах рукописи



Маглаперидзе Майя

**Оптимизация диагностики и лечения псориаза,
ассоциированного со стрептококковой инфекцией**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Баткаев Эдгем Абдулахатович

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Львов Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» ноября 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

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

Автореферат разослан «____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Псориаз, являясь генетически детерминированным иммунопатологическим заболеванием с образованием иммунозависимых цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию в эпидермисе и дерме (Олисова О.Ю., 2010, Кубанов А.А. и соавт. 2019), развивается на фоне ряда экзогенных или эндогенных факторов., запускающих патологический процесс. Развитие псориаза нередко связывают с хроническими очагами инфекции (Скрипник Ю.К и др. 2018, Манишина Н.В и др. 2008, Zhang X. et al 2021), а также нарушенным микробиоцинозом кожи (Морозова М.А., 2018; Полеско И.В. и соавт., 2007).. Первые проявления псориаза I типа у 90% больных появляются вслед за манифестацией стрептококковой инфекции (Полеско И.В., 2010). Это обосновывает предположение о роли стрептококков в инициации вульгарного псориаза, основанные на сообщениях о повышенных титрах антистрептолизина-О и/или положительных результатах посева из ротоглотки на стрептококки группы А (Frank O. et al, 2010; Кубанова А.А., 2010). В связи с этим изучение значения инфекционных агентов в этиопатогенезе псориаза является важным.

Степень разработанности темы исследования

Триггерами внешней среды, запускающими Пс, могут быть бактериальная, грибковая, вирусная микробиота (Gordon K. et al 2012, Armesto S. et al 2011, Ruiz-Romeu E. et al 2016, Sigurdardottir SL. et al 2013). Во многих исследованиях сообщается о связи начала проявлений псориаза с хроническим или острым инфекционным процессом, частыми причинами, которых являются стрептококки и нередко, на фоне тонзиллита или фарингита (Чебатареv В.В 2016, Jadeja S. et al 2018, Naapasalo K et al 2018). Эта гипотеза подтверждают тем фактом, что у некоторых пациентов выделены сходные олигоклональные Т-клетки как из миндалин, так и из псориазных бляшек. Кроме того, у данных больных после тонзиллэктомии зачастую наступала ремиссия псориаза (Чебатареv В.В 2016, Jadeja S. et al 2018, Naapasalo K et al 2018, Sigurdardottir SL et al 2013). Однако точный механизм того, как стрептококковая инфекция ведет к появлению псориаза, до сих пор не изучен (Чебатареv В.В 2016, Jadeja S. et al 2018, Naapasalo K et al 2018). Исследования последних лет выявили у больных Пс также связь между функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта и гомеостазом кожи, между кишечной микробиотой и иммунной системой (Морозова М.А., 2018; Полеско И.В. и соавт., 2007). В месте с тем отмечают трудности бактериологической идентификации (микроскопия, посеы, ПЦР и др.) стрептококков и других бактериальных факторов, участвующих в формировании иммунопатологической реакции при Пс (Козлова Е.С. и

соавт.,2008; Лавров А.А. и соавт.,2017). Это свидетельствует о необходимости внедрения более чувствительных лабораторных методов бактериологической диагностики.

Используемые консервативные методы санации стрептококковой инфекции у больных псориазом препаратами пенициллина, несмотря на хорошие результаты вначале лечения, в последующем приводят к реколонизации и рецидиву заболевания (Ruiz-Romeu et al 2016, Sigurdardottir et al 2013). Очевидно для достижения терапевтического эффекта псориаза, ассоциированного со стрептококковой инфекцией наряду с стандартизованными методами лечения необходима санация всех очагов хронической стрептококковой инфекции. Кроме того, для профилактики рецидивов целесообразно назначение специфических препаратов, нормализующих часто выявляемый нарушенный микробиоценоз кожи и других органов у больных Пс (Баткаев Э.А 2017, Скрипник Ю.К и др 2017). Все вышеизложенное определяет актуальность запланированного в рамках диссертационной работы научного исследования.

Цель исследования

Изучить новые звенья этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике), разработать комплексное лечение с учетом выявленных факторов.

Задачи исследования:

1. Определить значимость бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, АНСА для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза.
2. Определить особенности микробиоценоза кожи в норме (у здоровых лиц) и у пациентов с псориазом, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ): оценить уровни 57 микроорганизмов, содержание эндотоксина.
3. Выявить новые звенья этиопатогенеза у пациентов с псориазом, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, с помощью оценки микробиоты кожи, горла, кишечника методом ХМСМ.
4. Оценить влияние ПУВА-терапии на исходно нарушенный состав микробиоты кожи при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией.
5. Разработать комплексное лечение при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, с учетом новых данных о нарушенном микробиоценозе кожи, горла, кишечника.

Научная новизна

Впервые при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, изучен расширенный спектр микроорганизмов на коже, в горле, в кишечнике методом ХМСМ 57 видов микроорганизмов, среди них выявлены – виды стрептококков, ранее не описанные как

этиологически значимые при псориазе: *Strep.spp.*, *Peptostreptoc.*, маркеры кишечных микроорганизмов на коже и в горле, а в кишечнике-повышенный уровень *Prop. Acnes* и эндотоксина.

Впервые, благодаря одновременной оценке расширенного спектра микробиоты методом ХМСМ в трех биотопах – на коже, в горле и кишечнике установлены новые звенья этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией.

Впервые проведена оценка эффективности воздействия ПУВА-терапии на исходно нарушенный микробиоценоз кожи у пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией методом ХМСМ.

Впервые на основе выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, разработана новая комплексная методика лечения, включающая ПУВА-терапию в сочетании с комбинированной терапией дисбактериоза слизистой горла и кишечника, рассматриваемого как новые звенья этиопатогенеза при псориазе.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Проанализированы эпидемиологические и клинические особенности течения псориаза у наблюдаемых пациентов и выявлены факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных Пс на современном этапе.

2. С помощью метода ХМСМ при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, изучен расширенный спектр микроорганизмов на коже, в горле, в кишечнике, среди них выявлены виды стрептококков, ранее не описанных как этиологически значимые при псориазе: *Peptostreptoc.*, маркеры кишечных микроорганизмов на коже и в горле, а в кишечнике-повышенный уровень *Prop. Acnes* и эндотоксина, рассматриваемые как новые звенья этиопатогенеза при Пс.

3. На основе выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, разработана новая комплексная методика лечения, включающая ПУВА-терапию в сочетании с комбинированной терапией дисбактериоза кожи, слизистой горла и кишечника.

4. На основе расширенной оценки микробиоценоза на коже, в горле, кишечнике у обследованным пациентом псориазом:

Разработан алгоритм комплексной терапии с учетом нарушения микробиоты в горле местными антисептиками, слабо-солевыми растворами – для профилактики.

– В кишечнике местные антисептики энтерол по 1 кап. 1 раз в день до 5 дней, пробиотики Флорин форте 2 кап. 1 раз в день после еды (1мес.)

– На коже после ПУВА-терапии меняется спектр микробиоты. Патогенная флора поменялось на условно патогенную флору, в связи с этим рекомендованы местные антисептики (препарат Цинка, лактобактерии Нормофлорин-L).

– Для нормализации проницаемости кишечника рекомендуется препарат Энтеросан по 1 кап. 2 раза в день (2 мес.)

5. Рекомендовано оценивать микробиоценоз кожи, горла, кишечника при тяжелых формах псориаза методом ХМСМ микробных маркеров и в случае выявленного дисбактериоза назначить корректирующую терапию.

6. Рекомендуется для оценки эффективности терапии проводить исследования ХМСМ в динамике до и после лечения. Прежде всего, на коже, при возможности – в мазке из горла и кишечника.

7. Рекомендована диетотерапия, с учетом дисбиоза кишечника у пациентов при псориазе (дефицит пищеварительных ферментов) с ограничением лактозы, глютена, белка, яиц, шоколад, кофе, рассматривая их как классические аллергены.

8. Осуществлять контроль за функциональным состоянием ЖКТ (требуется консультация гастроэнтеролога).

Методология и методы исследования

На основе изучения отечественной и зарубежной научной литературы в данной исследовательской работе была разработана основная концепция, цели и задачи исследования, а также методологический подход к решению поставленных задач. В исследовании использованы клинико-anamnestические, аналитические, лабораторные, статистические и другие методы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией, выявлены новые звенья этиопатогенеза – нарушенный микробиоценоз в основных биотопах (коже, горле, кишечнике) с помощью оценки расширенного спектра микробиоты методом ХМСМ.

2. При псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, обнаружены не описанные ранее виды стрептококка – *Strep.spp.*, *Strep. Peptostreptoc.*, маркеры кишечных микроорганизмов – на коже, в горле, в кишечнике – повышен уровень *Prop. Acnes*.

3. С учетом выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, разработана комплексная терапия, включающая ПУВА-терапию в сочетании:

- с санацией носоглотки местными антисептиками (мирамистин) с последующим профилактическим применением слабо солевых растворов;
- с коррекцией нарушенного микробиоценоза кишечника (кишечные антисептики, энтерол, пробиотические препараты – флорин форте; препараты, восстанавливающие проницаемость кишечной стенки, – энтеросан; по показаниям – желчегонные, гепатопротекторные препараты);
- с диетотерапией с ограничением лактозы, глютена, белка, яиц, шоколад, кофе;
- с применением местных антисептических препаратов на кожу (гелей, кремов с цинком).

4. ПУВА-терапия у больных Пс полностью не восстанавливает нарушенный микробиоценоз кожи, в связи с этим рекомендуется совместно с проведением ПУВА-терапии дополнительно применять топическую терапию препаратами цинка лечение пациентов (гелями, спреями).

Метод ХМСМ имеет большое клинико-диагностическое значение при псориазе для выявления ассоциации со стрептококковой инфекцией. Метод ХМСМ может быть рекомендован для дополнительного обследования больных тяжелыми формами псориаза, резистентных к базисной терапии.

Степень достоверности и пробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным объемом выборки для получения научно обоснованных заключений, использованием сертифицированного оборудования, современных способов диагностики, необходимых для решения поставленных цели и задач, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Основные положения, выводы и рекомендации логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Основные положения доложены и обсуждены на конференции Осенняя сессия XXIV Междисциплинарного симпозиума « РУДН-2019», на XII Всемирном конгрессе по молекулярной аллергологии, иммунологии и астме, 29 июня – 2 июля 2019 г. Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии, кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного профессионального образования РУДН- 27 сентября 2022 года.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены на: клинических базах кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, «Доктор про» (ООО «Родина»), ООО «Медицинский центр», «КОМПАНИЯ АЛЕКСАНДР», Филиал №1 ФГБУ, «Лечебно-реабилитационный клинический центр» МО РФ (Центральный военный госпиталь, г. Химки). А также результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН, курсы читаемых лекций.

Результаты исследований отражены в учебном пособии «Диагностика и коррекция патологического микробиоциноза у больных псориазом».

Личный вклад автора в исследование

Аспирантом проведен анализ доступной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Разработан план исследования. Самостоятельно проведены клинические исследования отобранных больных псориазом, в том числе анализ лабораторных показателей, на основании которых разработана комплексная терапия выявленного дисбиоза при Пс. Больным назначалась индивидуальная терапия. Автор непосредственно принимал участие в лечении наблюдаемых больных. Проводил анализ результатов обследования и

проводимой терапии на основании, которых сделаны выводы, определена научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 - иная статья, 4 – тезисы материалов конференций, 1 - учебное пособие.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и областям исследований: п. 3. «Современные клинические проявления кожных и венерических заболеваний, их роль в комплексной диагностике. Клинико-лабораторные параллели».

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 113 страницах компьютерного текста, включает: введение, литературный обзор, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, состоящий из 247 источников, из которых 108 отечественные и 139 зарубежные. Диссертация оформлена 11 таблицами, 15 рисунками, 4 фотографиями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии и косметологии МИ ФНМО ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

В исследование было включено 90 пациентов с бляшечной формой псориаза (Пс). Больные были разделены на 2 группы: (1) основная группа – 60 пациентов; (2) контрольная группа – 30 пациентов.

Среди основной группы пациентов лиц: мужчин было 40, женщин – 20. Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет, средний возраст пациентов составил $43,3 \pm 5,6$ года.

Группу контроля составили 30 пациентов с бляшечной формой псориаза, получавших стандартную терапию псориаза без применения ПУВА-терапии. Из них 10 женщин и 20 мужчин. Возраст больных составил от 18 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил $41,3 \pm 4,6$ года.

Пациенты наблюдались в госпитале МО им. Н. Н. Бурденко, СМ-клинике, ООО Медицинский центр «Компания Александр» (Псориаз-центр), Медицинском центре «ДокторПро» (ООО «Родина»), на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН.

Для оценки тяжести кожного процесса использован стандартизованный метод оценки — определение индекса PASI (Psoriasis area and severity index) – интегрального индекса площади и

тяжести псориазных поражений. Определение данного индекса проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению псориаза (МЗ РФ 2020) с целью оценки распространенности и степени выраженности кожных проявлений псориаза.

Индекс тяжести течения Пс (PASI): у пациентов основной группы составлял $35,3 \pm 3,65$; у пациентов контрольной группы – $37,4 \pm 2,9$. Длительность псориаза у обследованных пациентов колебалась от 10 до 12 лет, средняя продолжительность болезни составила 6 лет. Частота обострений 2 и более раз в год, они неоднократно проходили лечение у дерматолога.

Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее:

- сбор семейного анамнеза, сбор анамнеза заболевания;
- клинический осмотр, физикальные исследования;
- клинический и биохимический анализ крови: СОЭ, С-реактивный белок;
- анализ крови АСЛО, ANCA;
- анализ мочи клинический с микроскопическим исследованием осадка мочи, определением белка в моче;
- бактериологический посев из зева для видовой идентификации возбудителей с определением чувствительности к антибиотикам;
- исследование микробиоты горла, кожи и крови методом хромато-масс-спектрометрии;
- анализ крови на: HbsAg (для исключения гепатита В), anti-HCV суммарные антитела (для исключения гепатита С), определение антител класса IgG и IgM к *Treponema pallidum* (для исключения сифилиса), определение антител класса IgG и IgM к ВИЧ-инфекции;
- оценку ИЛ-1, ИЛ-6 в крови.

Обследование проводилось в стадии обострения псориаза.

Сопутствующие заболевания: у 20% больных имело место гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа. Больные наблюдались у кардиолога и эндокринолога.

В обследованную группу не были включены пациенты с системными заболеваниями (которые могут возникать при осложненном течении псориаза). У большей части обследованных имело место несколько сопутствующих заболеваний.

Все наблюдаемые пациенты с псориазом обследовались методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ) для детектирования микроорганизмов по видоспецифичным высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки, который сходен с молекулярно-генетическим анализом. ХМСМ позволяет определить в исследуемых образцах кожи, мазках со слизистых, в крови стабильные маркеры – компоненты микробной клетки – широкого спектра микроорганизмов собственной (нормальной или условно-патогенной) и патогенной микробиоты человека. Метод является высокочувствительным, экспрессным

универсальным, экономичным и имеет широкие диагностические возможности. Обследования проводились до начала лечения.

Методы лечения

Больным группы сравнения проводилось стандартное комплексное лечение в соответствии с Российскими Федеральными клиническими рекомендациями (2020), включающее.

Больным основной группы назначена комплексная терапия, включающая ПУВА-терапию в сочетании:

– с санацией носоглотки местными антисептиками (мирамистин или октеницепт) 3-4 раза в день (5–7 дней) с последующим профилактическим применением слабо солевых растворов;

– с коррекцией нарушенного микробиоценоза кишечника (кишечные антисептики, энтерол по 1 капс. 2 р/дн до 5 дней; пробиотические препараты – флорин форте по 2 капс. 2 р/дн – 2 недели, затем по 2 капс 1 р/дн. следующие 2 недели;

– с назначением препаратов, восстанавливающих проницаемость кишечной стенки (Энтеросан по 1 капс. 3 р/дн. 1 месяц), по показаниям – желчегонные, гепатопротекторные препараты – хофитол 2 таб. 3 р/дн. – 1 месяц;

– коррекцией обменных процессов – диетотерапия с ограничением легко усвояемых углеводов, лактозы, глютенa и препараты, улучшающие детоксикационную функцию печени (например, хофитол, гептрал и др.).

- с применением местных антисептических препаратов на кожу (гелей, кремов с цинком – СкинКап).

ПУВА-терапия проводилась аппаратом Сибэст ПУВА-54 в сочетании с фотосенсибилизатором Аммифурин (1 таблетка на 20 кг веса пациента за 3 часа до процедуры) по 3 процедуры в неделю. Порядок проведения процедур (через день) с экспозицией в соответствии у индивидуальной фото-чувствительностью: 1-я процедура – 60 сек; 2-я процедура – 120сек;

3-я процедура – 180 сек; 4-я процедура – 360 сек. Далее следующие процедуры по 360 сек. каждая. На курс общее количество 15–20 процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в изучении роли стрептококковой инфекцией в этиопатогенезе псориаза с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике), разработке комплексного лечения с учетом выявленных факторов.

Работа выполнялась последовательно в 2 этапа.

На I этапе исследования проведена была оценка значимости бактериологического метода – посева из горла, определения уровня АСЛО для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза.

II этап исследований заключался в определении особенности микробиоценоза кожи, слизистой горла и кишечника у пациентов с псориазом методом ХМСМ. Была поставлена задача: оценить уровень 57 микроорганизмов, содержание эндотоксина в основных биотопах: коже, слизистой горла, кишечнике, и разработать на основании полученных результатов комплексную терапию.

Оценка значимости бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, ANCA для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза. Проведена оценка клинической значимости бактериологического метода – исследования посевов из горла и показателей антистрептолизин О (АСЛО), антинуклеарные антитела (ANCA) для определения значимости *Strep. viridans* или *Strep. Aureus* в патогенезе псориаза с целью последующей разработки рациональной терапии и оценки динамики течения данного заболевания. На I этапе в исследование было включено 25 пациентов из основной группы. У всех пациентов наблюдалась бляшечная форма псориаза. В анамнезе у обследуемых пациентов были сведения о наличии тонзилло-фарингита в период дебюта псориаза. На момент осмотра никто из 25 человек не имел симптомов острой стрептококковой инфекции ротоглотки.

У пациентов был взят посев из зева на микрофлору, а также кровь на определение уровня АСЛО и ANCA

Проведенное исследование лишь у 28% больных (n=7) выявило незначительное повышение уровня АСЛО (из более 200 проб), у 28,5% (n=8) был высеян *Strep. Viridans* или *Strep. aureus* в 10 в 4-5-й степени. В 100% случаев у больных концентрация ANCA была отрицательна

Заключение. Таким образом, диагностическая значимость бактериологического исследования (посев) мазков со слизистой из зева на микрофлору, а также такого показателя, как АСЛО по выявлению при Пс обсемененности *Strep. viridans* или *Staph. Aureus* невысока. Это побудило нас на дальнейшие исследования с целью определения значимости роли *Strep. Pyogenes* в патогенезе Пс и его идентификации с использованием более чувствительного метода ХМСМ.

Определение микробиоты в горле (мазке) при псориазе с помощью метода ХМСМ.

Результаты исследования мазков из горла методом ХМСМ у 25 пациентов с псориазом основной группы наблюдения (Таблица 1) выявили: 1) достоверное повышение уровня 3 видов кокковой флоры – *Streptoc. Spp.*, *Staphyloc. aureus*, *Staphyloc. epider.*; 2) достоверное повышение уровня анаэробного стрептококка – *Peptostreptoc. anaerob.* тип 18623; 3) высокое содержание 7 микробных маркеров кишечной флоры – *Enteroc.*, *Blaudia coccoides*, *Clostr. spp.*, *Clostr. difficile*, *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*, *Campilobacter*; 4) достоверное увеличение ($p < 0,05$) содержания

микробных маркеров Грам-отрицательной бактерии – Kingella; 5) тенденцию к увеличению грибковых маркеров рода Candida; 6) тенденцию к увеличению суммы микроорганизмов; 7) снижение в 8 раз уровня полезного микробного метаболита – плазмологена; 8) повышение в 3 раза уровня микробного эндотоксина; 9) сохранение нормального уровня бифидо и лактобактерий, являющимся положительным признаком сохранения резервов полезной микрофлоры в горле.

Таблица 1 – Повышение микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов из горла у 25 пациентов с псориазом – до лечения (достоверные различия $p < 0,05$)

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Норма. М ± сигма. 10⁵ клеток на 1 грамм образца</i>	<i>У пациентов М ± сигма</i>
*Streptococcus spp.	45±23	699±102
*Staphylococcus aureus	30±16	203±63
Staphyl.epiderm.	0	32±13
Peptostreptoc.anaerob.18623	378±192	817±301
Clostridium spp.	350±185	1046±300
Cl.perfringens	84±45	522±145
Clostr.propionic.	94±49	341±73
Clostr.diffic.	0	6±1,8
Blaud.coccoides	0	115±34,5
Enterococ.spp.	0	54±35
Campilobacter muc.	0	10±3
Kingella spp.	0	N
**Lactobacillus spp.	659±331	N
**Bifidobacterium spp.	225±115	N
*Candida spp.	520±268	N
Плазмологен	50±26 мкг/мл	6,2±3,1
Эндотоксин	0,5±0,27 наномоль/мл	1,5±0,7

*Примечание – Достоверные различия $p < 0,05$; М – среднее значение ± сигма; * – тенденция к повышению ($p > 0,05$); ** – нет отличий от нормы*

Полученные результаты указывают на выраженное нарушение микробиоценоза слизистой горла у больных с псориазом и негативное действие этих нарушений на состояние кожи, в связи с этим проведено лечебная санации носоглотки местными антисептиками (мирамистин) с последующим профилактическим применением слабо солевых растворов Данная терапия является составной частью разработанной комплексной терапии псориаза.

После лечения отмечалась (Таблица 2) положительная динамика показателей микробиоценоза, хотя еще сохранялось несколько повышенное содержание маркеров кишечной флоры: увеличено до 110 ± 20 и 183 ± 58 ($M \pm \text{сигма}$) энтерококка и блаудиа коккоидес (в норме = 0); увеличено в 10 раз клостридия сpp. до 3132 ± 453 (норма 350), а также выявлено умеренно повышено содержание условно патогенной флоры: 1) золотистого стафилококка – увеличено в 3 раза до 109 ± 47 (норма = 30); 2) пептострептококка – увеличено в 3 раза до 1258 ± 573 (норма = 378). Эти данные подтверждают необходимость продолжения применения профилактической санации носоглотки как постоянной гигиенической процедуры у пациентов с псориазом.

Таблица 2 – Содержание микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов из горла у 25 пациентов с псориазом после лечения (достоверные различия $p < 0,05$)

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Норма. $M \pm \text{сигма}$. 10^5 клеток на 1 грамм образца</i>	<i>У пациентов. $M \pm \text{сигма}$.</i>
Staphylococcus aureus +	30 ± 16	109 ± 47
Peptostreptoc.anaerob.18623 +	378 ± 192	1258 ± 573
Blaud.coccoides *	0	183 ± 58
Clostridium spp * *	350 ± 185	3132 ± 453
Enterococ.spp. *	0	110 ± 20

Примечание – Достоверные различия $p < 0,05$; M – среднее значение \pm сигма; * – тенденция к повышению ($p > 0,05$); ** – нет отличий от нормы

Особенности микробиоценоза тонкого кишечника у пациентов с псориазом.

Проведено обследование периферической крови методом ХМСМ у 21 пациента с Пс для определения 57 микробных маркеров в кишечнике. Как ранее было доказано разработчиком ХМСМ микробных маркеров Г. А. Осиповым (1995), уровень микробных маркеров в крови соответствует содержанию той же микрофлоры в тонком кишечнике.

Таблица 3 – Содержание микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов в периферической крови (тонком кишечнике) у 21 пациента с псориазом до лечения (M [среднее значение] \pm сигма)

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Норма. $M \pm \text{сигма}$</i>	<i>У пациентов. $M \pm \text{сигма}$</i>
*Streptococcus mutans	229 ± 112	201 ± 94
*Staphylococcus aureus	120 ± 58	$265 \pm 79,5$
*Clostridium spp.	245 ± 134	360 ± 222
*Propionicum acnes	42 ± 20	$164 \pm 49,2$
** Blaud.coccoides	0	$6 \pm 1,8$
**Peptostreptoc.anaerob. 18623	0	$42 \pm 12,6$
**Staphyl.epiderm.	0	$8 \pm 2,4$

Продолжение Таблицы 3

*Lactobacillus spp.	6613±2320	3779±720
*Bifidobacterium spp.	5067±1850	3503±953

Примечание – Достоверные различия $p < 0,05$; М – среднее значение \pm сигма; * – тенденция к повышению ($p > 0,05$); ** – нет отличий от нормы

В Таблице 3 представлены средние значения уровней микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов микрофлоры в периферической крови (тонком кишечнике) для пациентов с псориазом (10^5 клеток на 1 грамм образца):

1. Уровень микробных маркеров 4-х резистентных, условно-патогенных микроорганизмов имеет тенденцию к увеличению, однако достоверных различий по данным показателям по сравнению со здоровыми лицами не выявлено ($p > 0,05$), при этом индивидуальное повышение микробных маркеров 3-х микроорганизмов из этих 4 значительно отличается у обследованных больных с Пс: Staphyl.aureus – у 38 % больных (это 8 человек из 21 обследованного) значения > 300 , в норме такого уровня не выявлено ни у одного человека; Clostr.spp. – у 43% больных (это 9 человек) значения > 400 , в группе здоровых лиц таких значений нет; Propion.acnes – у 38% пациентов (это 8 человек) увеличен уровень от 100 до 1000, в норме нет пациентов с содержанием 100 и более.

2. Содержание микробных маркеров 5–7 микроорганизмов, уровень которых в норме = 0, достоверно увеличено ($p < 0,05$). Например, для Peptistrept. anaerob.1863: в группе больных Пс при среднем значении = 42, у 4 больных значения от 100 до 300, у 2 пациентов – от 10 до 30, в группе здоровых уровень данного микробного маркера = 0.

3. Выявлена прямая корреляция между высоким содержанием микробных маркеров Staphyl.aureus, Clostr.spp., Peptosrteptoc.anaerob.18623 – коэффициент корреляции = 0,5.

4. Маркеры нормофлоры в периферической крови уровни бифидо- и лактобактерий при псориазе имеют тенденцию к снижению, но достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Учитывая, что уровень микробных маркеров в периферической крови высоко коррелирует с содержанием соответствующих микроорганизмов в тонком кишечнике, мы можем оценивать состояние микробиоты тонкого кишечника у пациентов с псориазом.

Таким образом, результаты, полученные в данном разделе работы, позволяют сделать вывод о том, что при псориазе: 1) имеется нарушение микробиоценоза в тонком кишечнике; 2) повышена проницаемость тонкого кишечника. Что является неблагоприятным клиническим и прогностическим признаком, в связи с этим проведена корректирующая терапия, направленная: на нормализацию повышенной проницаемости стенки тонкого кишечника; нормализацию нарушенного микробиоценоза в кишечнике.

Проведенное лечение (Рисунки 1 и 2) свидетельствует о достигнутой существенной коррекции микробиоциноза слизистой тонкого кишечника.

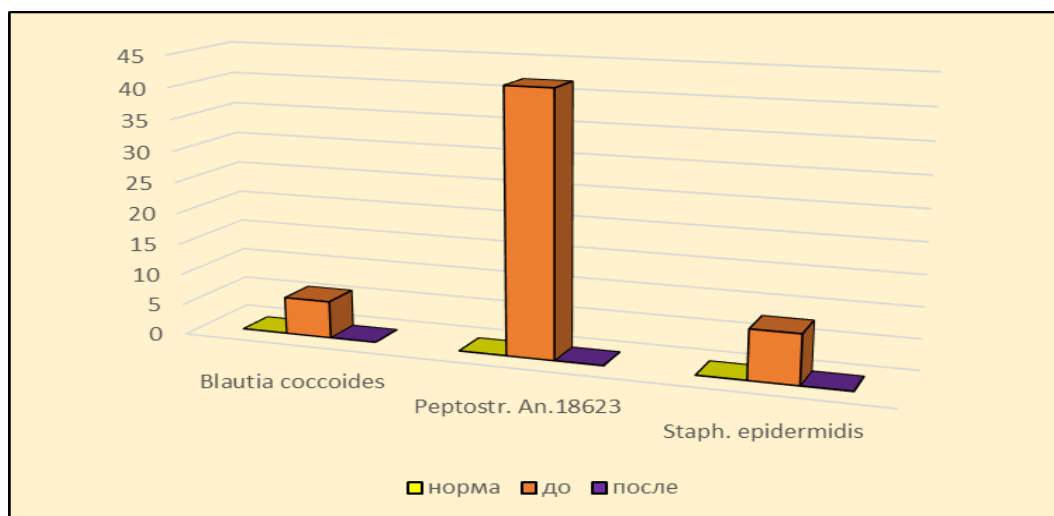


Рисунок 1. Уровень патогенных микробов в тонком кишечнике до и после лечения

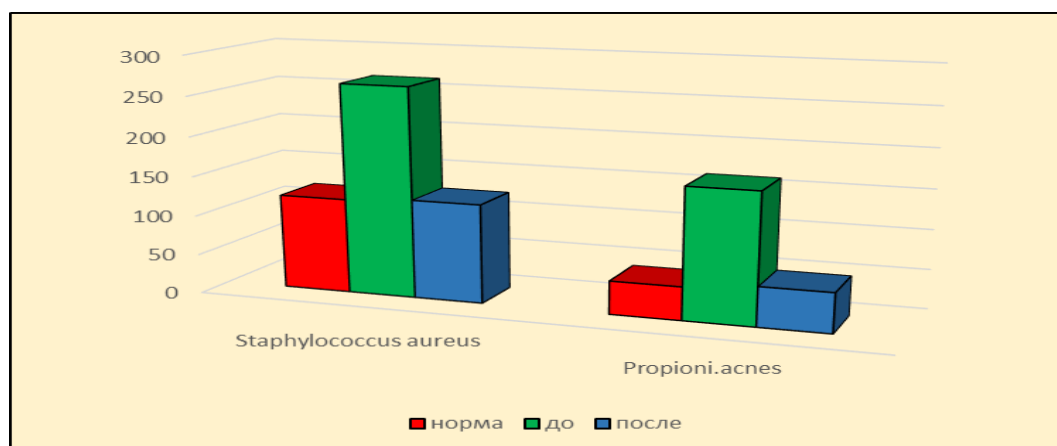


Рисунок 2. Уровень условно-патогенных микробов в тонком кишечнике до и после лечения

Особенности микробиоценоза кожи при псориазе. Для оценки микробиоценоза кожи у больных с псориазом обследовано 60 пациентов методом ХМСМ. В Таблице 4 представлены микроорганизмы, выявленные на коже у наблюдаемых больных псориазом, содержание которых рассматриваются в сравнении с данными, полученными из соскобов с кожи здоровых лиц. Отмечается: 1) увеличение содержания 6-и условно-патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$): кокковой микрофлоры (*Streptococ.spp*, *Staphylococcus aureus*.); микробов из группы клостридий (кишечная микрофлора), (*Clostr. Perfringens*, *Clostr. propionum*); микроорганизмов, вызывающих гнойничковые поражения кожи (*Propionibacterium acnes*); грибов рода *Candida*; 2) – повышение уровня эндотоксина ($p < 0,05$)

Таблица 4 – Содержание значимых микроорганизмов на коже при псориазе по сравнению с референтными значениями (группой здоровых лиц, n = 20)

	<i>Микроорганизмы</i>	Пациенты до лечения		
		<i>Медиана</i>	<i>75-процентиль</i>	<i>90-процентиль</i>
1	<i>Streptococcus</i> spp., M = 45 в норме	366	921	3030
2	<i>Staphylococcus aureus</i> , M = 30	196	251	321
3	<i>Clostridium perfringens</i> , M = 84	331	553	841
4	<i>Clostridium propionicum</i> , M = 94	905	2510	4019
5	<i>Lactobacillus</i> spp., M = 659	678	843	1041
6	<i>Propionibacterium acnes</i> , M = 44	240	301	360
7	<i>Candida</i> spp., M = 520	799	1086	1312
8	Эндотоксин, M = 0,5	2,24	2,61	3,53
<i>Примечание</i> – M – ср. значение; представлены значения медианы и процентилей, т.к. распределение показателей нашло ненормальный характер				

Таким образом, метод ХМСМ у обследованных пациентов с Пс. позволил выявить нарушение микробиоценоза кожи по более расширенному спектру микроорганизмов, требующий корректирующей терапии. С этой целью использованы ПУВА-терапия и топические препараты цинка.

Данная терапия при Пс характеризовалась у наблюдаемых пациентов к следующим положительным изменениям микробиоты кожи (Таблица 5):

- содержание 6-и микроорганизмов, исходно повышенное ($p < 0,05$) до лечения, восстановилось до нормативных значений;
- нормализовался уровень эндотоксина исходно повышенный.

Вместе с тем содержание трех условно-патогенных микроорганизма достоверно увеличилось ($p < 0,05$): 1) *Strept.mutans* – увеличение в 2 раза (по M – средним значениям); 2) *Cl.hystolyt.* – увеличение в 16 раз; 3) *Cl.ramosum* – увеличение в 2,7 раза.

При этом содержание лактобактерий снизилось до 0 после ПУВА-терапии).

Таблица 5 – Содержание значимых микроорганизмов на коже при псориазе по сравнению с референтными значениями (группой здоровых лиц, n = 20)

Микроорганизмы. M (ср. значение) – сигма	Пациенты до лечения			Пациенты после лечения		
	Медиана	Процентиль		Медиан а	Процентиль	
		75-й	90-й		75-й	90-й
Streptococcus spp. M = 45	366	921	3030	0	100	156
Staphylococcus aureus. M = 30	196	251	321	125	173	200
Clostridium perfringens. M = 84	331	553	841	9	11	12
Clostridium propionicum. M = 94	905	2510	4019	0	0	0
Propionibacterium acnes. M = 44	240	301	360	0	4	10
Candida spp. M = 520	799	1086	1312	183	201	245
Эндотоксин. M = 0,5	2,24	2,61	3,53	0,56	0,63	0,75

Примечание – M – ср. значение; представлены микроорганизмы, уровень которых значительно уменьшился после ПУВА-терапии ($p < 0,005$); указаны значения медианы и процентилей, т. к. распределение показателей имело «ненормальный характер»

У больных Пс на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) отмечалась выраженная положительная динамика: псориатические бляшки, ксероз и эритема полностью разрешились. Устойчивая ремиссия сохранялась в течение 1 года наблюдения (Рисунок 3).



А (до ПУВА-терапии)



Б (после ПУВА-терапии)

Рисунок 3 – Пациент М., 65 лет. Динамика кожного процесса на фоне комплексной терапии по разработанной схеме в сочетании с ПУВА-терапией

Заключение по данному разделу работы

1. При псориазе в соскобах кожи методом ХМСМ выявлен значительный дисбактериоз с появлением повышенного содержания б-и условно-патогенных микроорганизмов, повышению уровня эндотоксина и исчезновению 3-х условно-патогенных микроорганизмов.

2. Применение ПУВА-терапии, дающей положительные клинические результаты при Пс, приводит к частичному восстановлению нарушенного микробиоценоза кожи: нормализации исходно повышенного содержания б-и микроорганизмов, нормализации содержания эндотоксина; а также побочный эффект в виде изменения состояния микрофлоры кожи по другим показателям: 1) достоверно повышаются уровни 3-х условно-патогенных микроорганизмов (*Strept.mutan.*, *Cl.hystolyt.*, *Cl.ramosum.*); 2) появляется транзитный микроорганизм, отсутствующий у пациентов с Пс на коже до ПУВА-терапии (*Staphyl.epider.*); 3) исчезают с поверхности кожи лактобактерии.

3. Полученные результаты указывают на наличие выраженного стойкого нарушения микробиоценоза кожи при псориазе, которые не полностью компенсируются применением ПУВА-терапии, что свидетельствует о необходимости комплексной коррекции изменений микробиоты кожных покровов при данном заболевании, но и в других биотопах (горле, кишечнике), которые играют патогенетическую роль при псориазе.

Оценка клинической эффективности комплексной терапии проводили с помощью физикальных исследований оценки объективного показателя распространенности и тяжести псориазического процесса – индекса PASI, частоты рецидивов в течение года, лабораторных исследований: показателей состояния микробиоты кожи, слизистой горла, тонкого кишечника (методом ХМСМ).

У больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) отмечалась выраженная положительная динамика: псориазические бляшки, ксероз и эритема полностью разрешились.

Анализ динамики индекса PASI позволил установить статистически достоверное уменьшение значения данного показателя в результате лечения в каждой из наблюдаемых групп больных Пс: у основной группы индекс PASI снизился значительно больше на 90,3% с $35,3 \pm 3,65$ до $3,4 \pm 1,25$ с высокой статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных контрольной группы на фоне стандартной терапии отмечалась также положительная динамика, но у них индекс PASI снизился лишь 54,5% с $37,4 \pm 2,9$ до $17,0 \pm 2,52$ ($p < 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика индекса PASI у больных псориазом исследуемой и контрольной групп до и после проведения терапии

<i>Вид терапии</i>	<i>n</i>	<i>PASI до лечения</i>	<i>PASI после лечения</i>	<i>Снижение PASI в %</i>	<i>P– достоверность</i>
Комплексное лечение исследуемой группы больных Пс	60	35,3±3,65	3,4±1,25	90,3	< 0,01
Стандартная терапия- контрольной группы больных Пс	30	37,4±2,9	17±2,52	54,5	< 0,05

Учитывая, что псориаз характеризуется рецидивирующим клиническим течением важным показателем эффективности его терапии является не только регресс клинических проявлений заболевания на фоне лечебных мероприятий, но и устойчивая ремиссия патологического процесса. У большинства больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВ-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) ремиссия сохранялась в течение 1 года. Частота рецидивов снизилась с $2,5 \pm 0,31$ до $0,5 \pm 0,1$ с статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных Пс контрольной группы частота рецидивов сохранялась почти прежней с незначительным снижением с $2,3 \pm 0,25$ до $1,5 \pm 0,1$ (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота рецидивов у наблюдаемых больных псориазом до и после лечения

<i>Группы наблюдаемых больных псориазом</i>	<i>Частота рецидивов до лечения</i>	<i>Частота рецидивов после лечения</i>	<i>P – достоверность</i>
Основная группа (n = 60)	2,5±0,31	0,5±0,1	< 0,01
Контрольная группа (n = 30)	2,3±0,25	1,5±0,20	< 0,05

Методом ХМСМ в мазках из горла и соскобах с кожи при Пс обнаружен широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов: 1) Streptoc.spp., Peptostreptoc.anaerob.-18623, Staphyloc. Epider.; 2) нетипичные для горла маркеры кишечной микрофлоры – Enteroc., Clostrid.; 3) увеличение суммарного содержания микроорганизмов; 4) повышенный уровень эндотоксина; 5) снижение количества нормофлоры: преобладает снижение уровня лактобактерий на коже при Пс.

В тонком кишечнике установлено было не только нарушение микробиоценоза, но и повышенная проницаемость кишечника (в умеренной степени).

Разработанный подход позволили достичь во всех биотопах (коже, слизистой горла, тонком кишечнике) восстановления нормофлоры, что обеспечило стойкий регресс клинических проявлений псориаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в изучении роли стрептококковой инфекцией в этиопатогенезе псориаза с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике) и разработке комплексного лечения с учетом выявленных нарушений микробиоценоза.

Работа выполнялась последовательно в 2 этапа.

На I-ом этапе исследования задачей было определить значимость бактериологического метода – посева из горла, показателей уровня АСЛО для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза. Были выполнены следующие обследования: посев из горла для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, в том числе, для обнаружения стрептококков, определяли содержание АСЛО. Результаты по данному комплексу исследований оказались в пределах нормативных значений, свидетельствующие о недостаточной их информативности.

На II-ом этапе для выполнения поставленной цели возникла необходимость использовать более чувствительный метод лабораторных исследований – нами выбран метод хромато- масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ).

ХМСМ успешно применен в настоящей работе – это метод расширенной оценки микробиоценоза в основных биотопах – на коже, в горле, в кишечнике; метод позволил выявить: 1) – дополнительные виды стрептококка (*Streptoc. spp*, *Peptostreptoc. anaerob.18623*); 2) микроорганизмы, ранее не описанные при Пс; и рассматривать их как патогенетически значимые (*Clostrid.*, *Enterococ.*, *Kingella* (Грам-отрицательные бактерии)).

Впервые метод ХМСМ позволил в мазках из горла при Пс обнаружить более широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов, по сравнению с методом посева были выявлены: 1) *Streptoc.spp*, *Staphyloc. Epider.*; 2) нетипичные для горла маркеры кишечной микрофлоры – *Enteroc.*, *Clostrid.*

Впервые выявленный при Пс новый (расширенный) спектр микроорганизмов в мазках из горла является локальным очагом хронической инфекции, приводящим, по-видимому, к дополнительному обсеменению кожи при Пс. Это указывает на необходимость коррекции нарушенного микробиоценоза в носоглотке (местные антисептики, солевые растворы, пробиотические препараты).

Впервые нами проведена при Пс оценка содержания 57 микробных маркеров в периферической крови с помощью ХМСМ, основываясь на научных работах Г. А. Осипова (2013)., доказавших, что уровень микробных маркеров в крови коррелирует с микробиоценозом тонкого кишечника.

Исследования с помощью ХМСМ установили, что при Пс в тонком кишечнике (периферической крови) повышен уровень маркеров клостридий, энтерококка, анаэробного

пептострептококка. Это позволило сделать вывод о нарушенном микробиоценозе в тонком кишечнике и его повышенной проницаемости у обследованных пациентов с Пс. Это также указывало на необходимость коррекции нарушенного микробиоценоза в тонком кишечнике.

С этой целью впервые нами разработана комплексная схема терапии при Пс, включающая препараты, направленные на: 1) коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника; 2) восстановление проницаемости кишечной стенки; 3) коррекцию обменных процессов – диетотерапия.

Впервые при Пс в соскобах с кожи из очагов воспаления удалось выявить:

- повышенное содержание нетипичных для Пс видов стрептококка – *Streptoc. spp.*, *Peptostreptoc. anaerob.* 18623;
- повышенный уровень *Staphyloc. epider.*;
- маркеры кишечной микрофлоры: *Clostrid.*, *Enteroc.*;
- сниженное содержание лактобактерий, без изменения уровня бифидобактерий;
- повышенный уровень эндотоксина.

Таким образом, методом ХМСМ впервые удалось установить, что на коже, в горле и кишечнике при Пс выявляются общие патогенные и условно-патогенные (повышенное содержание) микроорганизмы:

- в мазках из горла и кожи - *Staphyl. epid.*, *Streptoc. spp.*,
- в тонком кишечнике и коже - *Enteroc.*, *Clostr.*, *Peptostreptoc. anaer.*

Полученные результаты исследований методом ХМСМ указывают на участие в этиопатогенезе при Пс: 1) очагов инфекции в носоглотке; 2) нарушенного микробиоценоза в кишечнике; 3) нарушенного микробиоценоза кожи.

На основании полученных результатов проведенного исследования нами впервые разработана схема комплексного лечения Пс, включающая не только коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника, но и лечебную и профилактическую санацию носоглотки (препаратами выбора могут быть местные антисептики – мирамистин, хлоргексидин и др., слабо солевые растворы NaCl).

Впервые показано, что применение ПУВА-терапии приводило к хорошему клиническому эффекту, к положительному влиянию на исходно повышенные уровни ряда микроорганизмов на коже; но при этом появлялся новый тип нарушения микробиоценоза. Так, на фоне исходно умеренного сниженного содержания лактобактерий на коже до ПУВА-терапии, они полностью исчезали с кожной поверхности (не выявлялись) после данного лечения; при этом появлялось повышенное содержание других видов условно патогенных микроорганизмов, уровень которых до ПУВА-терапии был в норме. Это указывает на то, что «нишу патогенных микроорганизмов» после ПУВА-терапии начинают замещать другие виды микроорганизмов, что потребовало

включения кожных антисептиков при проведении ПУВА-терапии, например, спреев, кремов с цинком.

Проведенные исследования впервые показали важность клинико-диагностического значения метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров. Метод ХМСМ может быть рекомендован для дополнительного обследования пациентов с Пс при неэффективности «базисной терапии», в сложных клинических случаях.

Таким образом, в работе поставлены и решены задачи по оценке новых звеньев этиопатогенеза при Пс, разработаны более эффективные схемы комплексного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Установлена невысокая значимость бактериологического метода для выявления при псориазе (Пс) обсемененности слизистой зева стрептококками (*Strep. viridans* или *Strep. aureus*), а также определения в крови уровня антистрептолизина О (АСЛО) для оценки возможной патогенетической роли стрептококков при псориазе.

2. Методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ) у наблюдаемых больных Пс установлено на коже нарушение микробиоценоза, характеризующегося увеличением содержания 6 условно-патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$): кокковой микрофлоры (*Streptococ. spp*, *Staphyl. aureus*); микробов из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring*, *Clostr. propion*); микроорганизмов, вызывающих гнойничковые поражения кожи (*Prop. acnes*); грибов рода *Candida*; повышением уровня эндотоксина ($p < 0,05$); и нормальным при этом содержанием лактобактерий.

3. Методом ХМСМ выявлено новое звено этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, характеризующееся нарушением микробиоценоза в биотопах кожи, слизистой горла, кишечника с наличием в них ранее не описанных при Пс одинаковых патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Streptoc. spp*, *Peptostreptoc. anaerob. 18623*, другие виды микроорганизмов – *Clostrid.*, *Enterococ.*, *Kingella.*), кожные покровы для которых являются «органом-мишенью».

4. Впервые установлено, что применение ПУВА-терапии приводит к положительному влиянию на исходно повышенные уровни патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Streptoc. spp*, *Peptostreptoc. anaerob. 18623*, а также кишечная микрофлора – *Clostrid.*, *Enterococ.*, *Kingella.*) на коже, но при этом формируется новый тип нарушения микробиоценоза, сопровождающийся повышенным содержанием 3-х видов условно-патогенных микроорганизмов (*Strept. mutan.*, *Cl. histolyt.*, *Cl. ramosum.*), уровень которых до ПУВА-терапии был в норме. Это указывает на то, что «нишу патогенных микроорганизмов» после ПУВА-терапии начинают занимать другие виды микроорганизмов, что требует дополнительной коррекции выявляемых изменений.

5. Разработан новый комплексный подход к лечению Пс, с учетом выявленного патологического микробиоциноза в коже, горле, кишечнике, включающий на фоне проводимой ПУВА-терапии:

- санацию носоглотки (местные антисептики, профилактически – слабосолевые растворы);
- местное воздействие на кожу для устранения дисбактериоза – кремов, спреев с антисептическим эффектом, содержащих цинк и др.;
- коррекцию дисбактериоза кишечника: использование кишечных антисептиков (препарат выбора – Энтерол);
- восстановление повышенной проницаемости тонкого кишечника (Энтеросан);
- восстановление сниженного уровня лактобактерий (бифидобактерий) – прием пробиотических препаратов внутрь (препараты выбора – Флорин форте);
- устранение повышенного уровня эндотоксина (использование гепатопротекторов, желчегонных препаратов, сорбентов);
- диетотерапию с ограничением легкоусвояемых углеводов, лактозы, глютена.

Разработанный комплексный подход к терапии Пс позволил достичь во всех биотопах (коже, слизистой горла, тонком кишечнике) восстановления нормофлоры, что обеспечило стойкий регресс клинических проявлений псориаза. Индекс PASI у наблюдаемых больных Пс снизился на 90,3% с $35,3 \pm 3,65$ до $3,4 \pm 1,25$ ($p < 0,01$). Частота рецидивов снизилась с $2,5 \pm 0,31$ до $0,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано при тяжелых формах псориаза оценивать микробиоценоз кожи, горла, кишечника методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ).

2. На основе расширенной оценки микробиоценоза на коже, в горле, кишечнике у обследованным пациентом псориазом использовать алгоритм разработанной комплексной терапии с учетом:

- установленного нарушения микробиоты в горле – назначать местные антисептики, слабосолевые растворы профилактики;
- установленного нарушения микробиоты в кишечнике назначать – местные антисептики энтерол по 1 капле 2 раза в день до 5 дней, пробиотики Флорин форте 2 капли 2 раз в день – 2 недели после еды, затем по 2 капсуле 1 раз в день – еще 2 недели – общий курс – до 1 месяца, для нормализации проницаемости кишечника – препарат Энтеросан по 1 капле 3 раза в день 1 месяц;
- установленного нарушения микробиоты на коже назначать ПУВА-терапию в сочетании с фотосенсибилизатором Аммифурином (1 таблетка на 20 кг веса пациента за 3 часа до процедуры) по 3 процедуры в неделю. На курс общее количество 15–20 процедур, а в связи выявлением после

ПУВА-терапии условно-патогенной флоры назначать – местные антисептики (препараты цинка – СкинКап и др.).

3. Рекомендуется для оценки эффективности комплексной терапии Пс по разработанному алгоритму проводить контрольные исследования методом ХМСМ до и после лечения, прежде всего, на коже при возможности в мазке из горла и кишечника.

4. Рекомендуется для нормализации микробиоциноза в кишечнике назначение диетотерапии с ограничением легкоусвояемых углеводов, лактозы, глютена, белка яиц, шоколада, кофе и др.

5. Осуществлять контроль за функциональном состоянии ЖКТ (требуется консультация гастроэнтеролога).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Маглаперидзе, М. Г.** Роль стрептококковой инфекции в иммунопатогенезе псориаза / **М. Г. Маглаперидзе, Т. А. Славянская, Э. А. Баткаев** // Allergy, asthma, cord, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. Filodiritto – 2019.
2. **Маглаперидзе, М. Г.** Осенняя сессия XXIV междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии косметологии андрологии и гинекологии: наука и практика» в рамках научно-практической конференции «Медицинская и образовательная неделя: Наука и практика РУДН-2019» доклад, Иммунологические показатели псориаза, ассоциированные со стрептококковой инфекцией
3. Maglaperidze, M. Psoriasis: from traditional treatments / M. Maglaperidze, T. Slavyanskaya // Allergy & asthma, covid-19 & copd, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. Filodirittoeditore – 2019. – С.15-27
4. **Маглаперидзе, М. Г.** О традиционных методах лечения к таргентным биологическим препаратом / **М. Г. Маглаперидзе, Т. А. Славянская** // XIII Всемирный Конгресс по астме алергологии и иммунологии. III Международный конгресс по модекулярной аллергологии (Санкт-Петербург, 2–5 июля 2020 года, стендовый доклад).
5. **Маглаперидзе, М. Г.** Псориаз и коморбидные заболевания у амбулаторны больных г. Москвы / **М. Г. Маглаперидзе** // Человек и лекарство (Москва, 2020, тезисы).
6. **Маглаперидзе М.Г., Баткаев Э.А., Сепиашвили Р.И.,** Псориаз и коморбидные заболевания / **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2021. - №2. – С. 20-26
7. **Маглаперидзе М.Г., Баткаев Э.А., Сепиашвили Р.И., Симонова А.В.,** Оценка микробиоценоза в кишечнике методом хромато-масс-спектрометрии у больных псориазом / **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2022. - №1. – С. 8-11
8. **Маглаперидзе М.Г.,** Оценка эффективности коррекции микробиоценоза кожи у больных псориазом на фоне применения ПУВА- терапии / **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2023. – №1. – С. 3-9
9. **Маглаперидзе М.Г.,** Методы идентификации стрептококковой инфекции при псориазе // **Вестник дерматологии.** – 2023. – № 1. – С. 10-14
10. **Маглаперидзе, М. Г.** Диагностика и коррекция патологического микробиоциноза у больных псориазом: учебное пособие / **М. Г. Маглаперидзе, Э. А. Баткаев, Р. И. Сепиашвили, А. В. Симонова, М. В. Мошнин.** – М.: РУДН, 2023. – 54 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК – антиген-презентирующие клетки

БП – биологический препарат

ИЛ – Интерлейкин

ИЛ17R – рецептор ИЛ-17

Пс – Псориаз

ПсА – псориатический артрит

С-РБ – С-реактивный белок

ССL20 – лиганд хемокина СС20

СLА – cutaneous lymphocyte antigen (лимфоцитарный антиген кожи)

GM-CSF – гранулоцитарный макрофаг-колониестимулирующий фактор

CSF2 – колониестимулирующий фактор 2

IFN γ – интерферон γ

HLA – Human Leukocyte Antigen (лейкоцитарный антиген человека)

FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами

PASI – площадь и степень тяжести псориаза

STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции