

Министерство здравоохранения Московской области

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

«Утверждаю»

Заместитель директора
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
по науке, образованию и международным связям
профессор А.В. Молочков

Псориаз и псориатический артрит. Клиника, диагностика, лечение

Пособие для врачей

Москва
2015

В пособии освещены современные подходы к диагностике псориаза и псориазического артрита, представлены актуальные данные о современных методах терапии и их особенностях.

Пособие предназначено для врачей дерматовенерологов, терапевтов, ревматологов, а также врачей общей практики.

Авторы:

В.А. Молочков, д-р мед. наук, профессор

Е.С. Якубовская

Н.М. Мылов, канд. мед. наук

Ю.В. Молочкова, канд. мед. наук

Рецензент:

Е.С. Снарская, д-р мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

ISBN 978-5-98511-285-6



МОНИКИ

1775

Псориаз – длительно существующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Псориазом болеют от 1 до 5% населения. Его доля среди амбулаторных больных дерматологического профиля составляет около 5%, а в структуре дерматологической заболеваемости – около 40%. Особенностью современного периода является нарастание частоты тяжелых, приводящих к инвалидности и летальному исходу форм болезни, включая псориаз эритродермию, артропатический псориаз и его пустулезные формы.

Хотя псориазом могут заболеть пациенты всех возрастов, как мужчины, так и женщины, ему в большей степени подвержены взрослые. С учетом иммуногенетических особенностей организма выделяют псориаз I типа (60–65%), ассоциирующийся с антигенами HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-Cw6, начинающийся в возрасте 15–35 лет, носящий более распространенный характер, чаще сопровождающийся псориазическим артритом; псориаз II типа (35–40%), не связанный с антигенами системы HLA, возникающий в 57–60 лет и протекающий более благоприятно.

Несмотря на то что причина псориаза до сих пор не установлена, он считается мультифакторным заболеванием, обусловленным как генетическими, так и средовыми факторами. Наиболее важными *экзогенными* провоцирующими факторами развития псориаза являются:

- физические (ультрафиолетовая радиация, рентгеновские лучи, дермабразия, хирургическая операция, электротравма, татуировки, вакцинация, укусы насекомых, внутрикожные и подкожные инъекции, ожоги, царапины, акупунктура);
- химические (химические ожоги, токсические воздействия, хронический дерматит, некоторые препараты для местного лечения псориаза);
- воспалительные дерматозы: опоясывающий лишай, розовый лишай, аллергический дерматит, положительные кожные тесты.

К наиболее частым *эндогенным* провоцирующим факторам относят:

- инфекции (очаги фокальной инфекции, вызванные золотистым стафилококком или стрептококком, тонзиллит, синусит, холецистит, аднексит, пиелонефрит и др.), выступающие источником бактериемии и токсемии, снижающие естественную резистентность и сенсibiliзирующие организм пациента;

- медикаменты, в том числе соли лития, β -блокаторы, антималярийные препараты, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухоли;
- алкоголь и курение, потенцирующие тяжелое, генерализованное течение с укорочением ремиссий, частыми рецидивами, возникновением осложненных форм (экссудативного, пустулезного псориаза, псориатической эритродермии), нередко торпидное к проводимой терапии;
- эндокринный фактор (его роль подтверждается данными о пике заболеваемости в пубертатный период и во время менопаузы);
- психогенные факторы (более 50% больных псориазом связывают его развитие с тяжелыми психическими потрясениями, выраженными негативными эмоциями).

В этой связи отметим, что и сам псориаз становится причиной серьезных психологических проблем, поводом для самоизоляции и социальной дезадаптации. При обострении заболевание сопровождается тяжелым эмоциональным стрессом, чувством неудовлетворенности жизнью, снижением уровня социально-психологического комфорта, ощущением собственной неполноценности. Не случайно до 5% больных псориазом страдают выраженными депрессивными расстройствами и в ряде случаев помышляют о суициде. В свою очередь, переживания и эмоциональное напряжение, психогенные факторы, снижающие качество жизни больных псориазом, отрицательно влияют на течение патологического процесса и эффективность терапии псориаза.

Патогенез

Известно, что характерные для псориаза папулы и бляшки развиваются благодаря ускоренному в 10 раз делению кератиноцитов и хронической воспалительной реакции дермы в ответ на неизвестный фактор. В последнее десятилетие появились работы, доказывающие аутоиммунную природу псориаза с первичным вовлечением в патологический процесс Т-лимфоцитов и вторичной активацией и пролиферацией кератиноцитов. Активация CD4⁺ Т-лимфоцитов индуцирует целый ряд иммунологических реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр противовоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ) 1.

Псориаз, особенно в прогрессирующей стадии, характеризуется увеличением в крови содержания иммунных комплексов вследствие повышения их продукции, нарушения деградации и элиминации. При существенном повышении концентрации иммунных комплексов в крови они откладываются в коже, почках и других органах, приводя к развитию эндотоксикоза с повреждающим действием на различные органы-мишени и формированию полиорганной патологии. Наиболее часто сообщается о поражении при псориазе сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, изменениях печени и почек. При вовлечении в патологический процесс гепатобилиарной системы отмечается нарастание синдрома эндогенной интоксикации на фоне активации процессов перекисного окисления липидов.

Клиническая картина

Заболевание характеризуется появлением участков воспаления в виде папул розового цвета, которые постепенно покрываются ороговевшими чешуйками. Псориазные папулы склонны к периферическому росту и слиянию между собой, в связи с чем псориаз может поражать весь кожный покров. Псориазная сыпь чаще возникает на локтях, коленях, волосистой части головы, однако это не исключает возможности поражения любых других участков кожи. Псориазное воспаление может также возникать в области ногтей, слизистых оболочек половых органов и полости рта. Около 15% больных имеют воспаление в области суставов.

Псориазным папулам присущи три феномена: 1) стеаринового пятна: усиление шелушения при поскабливании даже гладких папул (при этом появляется некоторое сходство со стеариновым пятном); 2) псориазной пленки: после полного удаления чешуек дальнейшим поскабливанием отслаивается тончайшая нежная просвечивающая пленка, покрывающая весь элемент; 3) точечного кровотечения (феномен «кровавой росы» Полотейнова, феномен Ауспитца): при дальнейшем поскабливании после отторжения терминальной пленки на обнажившейся влажной поверхности возникает точечное кровотечение.

Излюбленная локализация высыпаний – разгибательные поверхности конечностей, особенно часто локтевые и коленные суставы, а также волосистая часть головы. Субъективные ощущения при псориазе, как правило, отсутствуют или выражены незначительно.

Больные псориазом испытывают дискомфорт, обусловленный болью и зудом, ограничением подвижности суставов, и постоянный эмоциональный дистресс.

Формы и стадии псориаза

Наиболее частая клиническая форма заболевания – **обычный** (вульгарный) **псориаз** – начинается с мелких папул розово-красного цвета, с четкими границами, округлой формы, склонных к слиянию в бляшки (вплоть до эритродермии). Поверхность папул покрыта мелкими серыми рыхлыми чешуйками, легко отделяющимися при поскабливании.

Экссудативный псориаз отличается значительной экссудацией, в связи с чем на поверхности папул и бляшек образуются пластинчатые корко-чешуйки желтоватого цвета. При их удалении обнажается мокнущая, слегка кровоточащая поверхность. Высыпания могут сопровождаться зудом и покрываться гнойно-геморрагическими корками.

Псориагическая эритродермия чаще возникает в результате обострения уже существующего псориаза под влиянием различных раздражающих факторов, но может начинаться и первично. Весь кожный покров становится ярко-красным, отечным, горячим на ощупь, покрывается большим количеством крупных и мелких сухих белых чешуек, которые на нем едва держатся и опадают даже при снятии одежды; беспокоят жжение и зуд различной интенсивности; нарушение общего состояния сопровождается повышением температуры тела до 38–39 °С, увеличением лимфатических узлов всех групп, нередко – выпадением волос и ногтей.

Пустулезный псориаз проявляется в двух разновидностях: 1) в виде *пустулезного псориаза Барбера*, ограниченного ладонями и подошвами и характеризующегося мелкими внутридермальными пустулами, при слиянии которых образуются «гнойные озера», может ассоциироваться с проявлениями вульгарного псориаза; 2) в виде *генерализованного псориаза (тип Цумбуша)*, встречающегося реже и характеризующегося пузырьками, превращающимися в пустулы, которые быстро вскрываются и засыхают коркой; эта разновидность протекает тяжело, с лихорадкой, недомоганием, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов, сопровождается жжением и болезненностью элементов.

Псориагический артрит – одна из наиболее тяжелых форм псориаза. Характеризуется олиго- или полиартритом, который протекает параллельно с кожными высыпаниями или возникает несколько позже,

реже предшествует кожным поражениям. Поражение начинается с дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, постепенно в процесс вовлекаются средние и крупные сочленения, включая позвоночник, с развитием анкилозирующего спондилоартрита. К рентгенологическим признакам относят остеопороз, равномерное сужение суставных щелей, очаги деструкции; процесс нередко приводит к анкилозированию и инвалидности больного.

Гистологически при псориазе выявляют резкий акантоз с наличием удлиненных тонких эпидермальных выростов в сочетании с папилломатозом. Над вершинами сосочков дермы эпидермис истончен, иногда состоит из 2–3 слоев клеток. Типичен паракератоз, а в старых очагах гиперкератоз, роговой слой может быть частично или полностью отшелушен. В период прогрессирования в шиповатом слое отмечается меж- и внутриклеточный отек, экзоцитоз с образованием очаговых скоплений нейтрофильных гранулоцитов, которые, мигрируя в роговой слой, образуют микроабсцессы Мунро. В сосочковом слое дермы отмечают расширение капилляров и воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью нейтрофильных гранулоцитов.

В течении псориаза выделяют три стадии.

Прогрессирующая стадия характеризуется появлением новых элементов, их ростом и слиянием в бляшки. Элементы покрыты чешуйками не полностью – по периферии остается зона, свободная от чешуек (ободок Пильнова), свидетельствующая о росте элемента; для этой стадии псориаза типичен феномен Кебнера (изоморфная реакция), при которой на месте мелких травм кожи, расчесов появляются псориазные папулы.

В **стационарной стадии** новых высыпаний обычно нет, элементы полностью покрыты чешуйками, что свидетельствует о прекращении их роста. В конце этой стадии при боковом освещении вокруг элементов можно увидеть узкий ободок псевдоатрофии (ободок Воронова).

Для **стадии регресса** свойственно постепенное исчезновение клинических симптомов, начиная с центра элементов по направлению к их периферии. Сначала исчезает шелушение, затем нормализуется окраска, следом рассасывается инфильтрат, часто оставляя временную гипопигментацию. При псориазе могут поражаться ногти, что обычно проявляется точечными вдавлениями на поверхности ногтевых пластинок (симптом «наперстка»), явлениями подногтевого гиперкератоза (симптом «масляного пятна»).

Диагностика

Диагноз псориаза устанавливается на основании клинической картины, наличия диагностических феноменов (псориатическая триада) и результатов патогистологического исследования в атипичных случаях.

Для оценки тяжести псориатического процесса используется PASI (Psoriatic area and severity index) – индекс охвата и тяжести псориаза, позволяющий стандартизировать полученные результаты и учитывать как площадь вовлеченной в патологический процесс кожи, так и степень выраженности основных клинических проявлений псориаза – эритемы, инфильтрации, шелушения, зуда. Его определяют с помощью формулы Fredriksson – Petersson (1978):

$$\text{PASI} = 0,1 (E_h + I_h + D_h) A_h + 0,2 (E_u + I_u + D_u) A_u + 0,3 (E_t + I_t + D_t) A_t + 0,4 (E_i + I_i + D_i) A_i,$$

где h – голова и шея; t – туловище; u – верхние конечности; i – нижние конечности; E – эритема; D – десквамация; I – инфильтрация; A – площадь пораженной кожи. Результат выражается в баллах: «0 баллов» означает, что поражение отсутствует; «1 балл» – поражение менее 10%; «2 балла» – от 10 до 30%; «4 балла» – от 50 до 70%; «5 баллов» – от 70 до 90%; «6 баллов» – от 90 до 100%.

При индексе PASI менее 10 баллов речь идет об ограниченном псориазе, при значениях от 10 до 20 баллов – об умеренном, а более 20 баллов – о распространенном псориазе.

Диагностические критерии псориатического артрита, определяемые на основе комплексного клинико-рентгенологического, морфологического и лабораторного обследования больных, представлены в таблице.

Приведем пример формулировки диагноза: «Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Псориатический артрит, тяжелая форма, полиартритический вариант, с системными проявлениями (амилоидоз почек, неспецифический реактивный гепатит), активность – максимальная, стадия III, функциональная недостаточность II степени».

Дифференциальный диагноз псориаза проводится с красным плоским лишаем, себорейной экземой, нейродермитом, розовым лишаем, парапсориазом, папулезным сифилидом; псориатического артрита – с ревматизмом, ревматоидным артритом, болезнью Рейтера, подагрой.

Диагностические критерии псориазического артрита

Клиническая форма	Клинико-анатомический вариант суставного синдрома	Системные проявления	Фаза и степень активности	Рентгенологические данные	Функциональная способность
1. Тяжелая 2. Обычная (средней тяжести и легкая) 3. Злокачественная 4. Псориазический артрит в сочетании с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ревматоидном, ревматоидным артритом, подагрой	1. Дистальный 2. Оligo-артритический 3. Поли-артритический 4. Osteолитический 5. Спондило-артропатический	А. Без системных проявлений Б. С системными проявлениями: - трофические нарушения, генерализованная амиотрофия - полиадения, аортит, кардит, пороки сердца, неспецифический реактивный гепатит, цирроз печени, амилоидоз внутренних органов, кожи и суставов, диффузный гломерулонефрит, подострый конъюнктивит, острый передний увеит, неспецифический уретрит, полиневрит, синдром Рейно и др.	А. Активный 1. Минимальная 2. Умеренная 3. Максимальная Б. Ремиссия	А. Периферические и корневые суставы I. Околосуставной остеопороз II А. То же + сужение суставной щели, костистовидные просветления костной ткани II Б. То же + единичные поверхностные узурры III. То же + множественные узурры, внутрисуставной остеолит IV. То же + костные анкилозы Б. Крестцово-подвздошные суставы I. Нечеткость суставной щели, слабо выраженный остеопороз II. Сужение или расширение суставной щели, субхондральный остеосклероз III. То же + частичное анкилозирование IV. То же + полное анкилозирование V. Анкилозирующий спондилоартрит с: 1) синдесмофитами или параспинальными оссификатами 2) анкилозами межпозвоночных суставов	А. Сохранена Б. Нарушена: 1) профессиональная способность сохранена 2) профессиональная способность утрачена 3) утрачена способность к самообслуживанию

Лечение

Лечение псориаза зависит от клинической формы, стадии и распространенности патологического процесса.

При *ограниченном вульгарном псориазе* (PASI < 10 баллов) и элиминации основных провоцирующих факторов достаточно наружной терапии. При *распространенном псориазе* (PASI > 10 баллов) и *тяжелых клинических формах* проводится комплексная – наружная и системная – терапия.

Системная медикаментозная иммуносупрессивная терапия при псориазе проводится следующими средствами: иммуносупрессивными препаратами (циклоспорином, метотрексатом, лефлуномидом, эфирами фумаровой кислоты); синтетическими ретиноидами (производными ацитретина); антицитокиновыми препаратами (инфликсимабом, адалимумабом); глюкокортикостероидами (в исключительных случаях – при острой псориатической эритродермии и генерализованном пустулезном псориазе – на короткое время (не более 2–3 недель)).

Практически все иммуносупрессивные средства метаболизируются в печени и в ряде случаев (обычно при длительном приеме или высоких дозах) могут приводить к изменениям состояния и функции этого органа. Так, например, метотрексат в высоких дозах вызывает острые поражения гепатоцитов, а длительная терапия низкими дозами препарата приводит к развитию фиброза печени.

Гепатотоксичность выступает одной из главных причин снижения доз иммуносупрессивных препаратов, а иногда и отказа от терапии этими средствами. Однако гепатотоксичный препарат не всегда можно отменить и заменить другим, более безопасным. Рациональный выход – в назначении гепатопротекторов, предшествующем применению потенциально гепатотоксического средства или сопровождающем его.

При проведении иммуносупрессивного лечения сопроводительная терапия в виде гепатопротекторов безусловно целесообразна. Во-первых, печень – главный орган метаболизма человеческого организма, функциональный барьер между кишечником и кровотоком, что делает ее особенно подверженной повреждениям, в том числе медикаментозным. Учитывая, что у пациентов с псориазом весьма часто исходно имеет место патология гепатобилиарной системы, это приобретает особую значимость. Во-вторых, печень участвует в метаболизме и выведении большинства иммуносупрессивных средств, а гепатотоксические поражения печени и снижение эффективности ферментных

систем (монооксидаз) приводят к нарушениям и увеличению токсичности последних.

В связи с тем, что поражение печени иммуносупрессивными препаратами, так же как и в случае большинства других этиологических факторов, связано с окислительным стрессом, воспалением и фиброгенезом, именно на эти процессы должно быть направлено действие гепатопротекторов, назначаемых в комплексной терапии псориаза. При этом в качестве терапевтических мишеней следует рассматривать вещества и клетки, инициирующие и поддерживающие развитие этих процессов, такие как свободные кислородные радикалы, провоспалительные цитокины, а также звездчатые клетки печени, продуцирующие коллаген. В этом контексте особого внимания заслуживает глицирризиновая кислота (препарат Фосфоглив), которую справедливо можно назвать препаратом для специфической гепатопротективной терапии при данном заболевании. Специфичность обусловлена тем, что Фосфоглив воздействует не только на патологический процесс в печени, но и непосредственно на патогенетические звенья псориаза.

Эффекты препарата обусловлены его способностью оказывать антиоксидантное действие, связывая свободные кислородные радикалы, противовоспалительное действие, угнетая продукцию провоспалительных цитокинов и стимулируя высвобождение противовоспалительных, а также тормозить процесс фиброгенеза, подавляя синтез коллагена звездчатыми клетками печени. Кроме того, присутствующие в составе Фосфоглива фосфолипиды за счет мембраностабилизирующего действия ускоряют процесс регенерации гепатоцитов, восстанавливая структуру и функции печени.

Эффективность и безопасность препарата как гепатопротектора были убедительно доказаны в многочисленных клинических исследованиях (включая рандомизированные контролируемые) при лекарственной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, алкогольной болезни печени, хроническом гепатите С. Было продемонстрировано достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), являющихся маркерами воспалительного процесса, и уменьшение воспалительно-некротических и фибротических изменений непосредственно в ткани печени.

Способность Фосфоглива уменьшать воспалительный процесс в дерме связана с двойным противовоспалительным действием. С одной стороны, препарат подавляет выработку цитокинов, играющих

ключевую роль в развитии воспалительной реакции, – ФНО- α и ИЛ-1. С другой стороны, глицирризиновая кислота, имеющая молекулярное строение, схожее с кортикостероидами, способна оказывать псевдокортикостероидный эффект. В его основе лежит ингибирование фермента 11 β -оксистероиддегидрогеназы и накопление в организме эндогенного кортизола, а также прямое стимулирующее влияние на кортикостероидные рецепторы. Тем самым противовоспалительное действие препарата Фосфоглив при псориазе в определенной степени можно сравнить с применением кортикостероидов, но при этом его можно назвать более мягким и безопасным.

Перечисленные эффекты Фосфоглива при псориазе подтверждены результатами клинических исследований. В одном из них пациентам с распространенным вульгарным папулезно-бляшечным псориазом и уровнем АЛТ и АСТ, повышенным более чем в 1,5 раза, препарат Фосфоглив был назначен в составе комплексной терапии по схеме 5 г/сут внутривенно в течение первых 10 дней, затем – по 2 капсулы 3 раза в сутки (общая продолжительность лечения составила 4–6 недель). Это позволило статистически значимо снизить уровень АЛТ и АСТ почти вдвое ($p=0,003$) и общего билирубина – почти на 20% ($p=0,002$). Кроме того, к окончанию курса лечения было зафиксировано статистически значимое снижение PASI в 6,6 раза – на 85% ($p=0,003$) и дерматологического индекса качества жизни в 2,5 раза – на 59,8% ($p=0,004$).

В другом исследовании две группы больных с псориазом и патологией гепатобилиарной системы получали Фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 2–3 месяцев в комплексе со стандартной терапией (дексран, витамины группы В, кальция глюконат, антигистаминные препараты, салициловая мазь, топические кортикостероиды) или только стандартную терапию. В группе приема Фосфоглива отмечалось статистически более значимое снижение PASI, составившее к концу лечения 5,3 балла против 7,1 балла исходно. Кроме того, на фоне Фосфоглива практически у всех пациентов была достигнута нормализация или, по крайней мере, снижение уровня АЛТ или АСТ, в то время как подобная динамика в контрольной группе была зафиксирована в единичных случаях.

Таким образом, препарат Фосфоглив является не только элементом сопроводительной терапии псориаза для купирования явлений гепатотоксичности, связанных с приемом иммуносупрессивных препаратов, но и звеном патогенетической терапии собственно псориаза.

Выделим особенности лечения при различных стадиях вульгарного псориаза.

В прогрессирующей стадии вульгарного, экссудативного псориаза, при псориагической эритродермии лечение начинают с **дезинтоксикационной** (Фосфоглив) и **гипосенсибилизирующей** терапии:

- кальция глюконат, 10% р-р, в/м 10 мл ежедневно или через день, на курс 10 инъекций;
- натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 10 мл ежедневно или через день, на курс 10 инъекций;
- магния сульфат, 25% р-р, в/м 10 мл ежедневно или через день, на курс 10 инъекций.

При выраженном зуде назначают **антигистаминные** препараты:

- лоратадин (Кларитин, Кларотадин, Кларифер, Кларисенс, Кларидол, Клавористин, Клаллергин, Кларготил, Кларфаст) внутрь 10 мг/сут в течение 10 суток или
- хифенадин (Фенкарол) внутрь 25 мг × 3 р/сут в течение 10 суток или
- хлоропирамин (Супрастин) внутрь 25 мг × 2 р/сут в течение 10 суток или
- клемастин (Тавегил, Ривтагил, Бравегил) внутрь 1 мг 2 р/сут в течение 10 суток.

Системная медикаментозная **иммуносупрессивная** терапия про-

Фосфоглив назначают как средство сопроводительной терапии для профилактики и/или лечения гепатотоксичности на фоне основной терапии. Кроме того, препарат может быть назначен как один из элементов основного лечения для оптимизации его результатов.

Схема назначения препарата Фосфоглив:

- при интенсивной терапии (в условиях круглосуточного или дневного стационара) вводят внутривенно струйно медленно по 2,5 г (10 мл) 2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием. При необходимости возможно одномоментное введение 5 г (20 мл) (20 флаконов на курс лечения);
- при поддерживающей терапии внутрь – по 70 мг глицирризиновой кислоты (2 капсулы) или 65–130 мг глицирризиновой кислоты (1–2 капсулы форте) 3 раза в сутки в течение 2–3 месяцев.

В отсутствие показаний для интенсивной терапии лечение может включать только назначение пероральных форм. Продолжительность его не ограничена и может варьировать в зависимости от клинической ситуации, но в целом не должна составлять менее 2 месяцев.

водится при индексе PASI > 10 баллов. При этом назначаются *ароматические ретиноиды*: ацитретин (Неотигазон) внутрь по 10–50 мг 1 раз в сутки в течение 4–12 недель, в дальнейшем возможно проведение поддерживающей терапии в течение 6–8 месяцев; *иммуносупрессивные препараты* (при неэффективности других методов терапии и тяжелом течении псориаза; лечение проводится под контролем общего анализа крови с определением общего количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов крови, функциональных проб печени).

Метотрексат назначают внутрь по 2,5–5 мг трехкратно с интервалом 12 часов еженедельно на протяжении 4–5 недель или в/м 25 мг 1 раз в неделю в течение 3–5 недель. При индексе PASI от 30 до 40 баллов применяют циклоспорин А (Сандимун Неорал, Консупрен) внутрь или в/в 2,5–5 мг/кг 1 р/сут в течение 6 недель.

При псориатической эритродермии в крайне тяжелых случаях проводят терапию *глюкокортикоидами* (в частности, бетаметазоном по 2 мл в/м 1 раз в 10 дней, на курс 1–3 инъекции).

Фототерапия псориаза с применением ультрафиолетового (УФ) излучения используется в любой стадии обычного, экссудативного псориаза, псориаза ладоней и подошв, при псориатической эритродермии. *Ультрафиолетовое излучение* обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами, при этом УФ спектра В (УФ-В) в основном воздействует на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, а УФ спектра А (УФ-А) – на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты, клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты) и усиливает апоптоз.

При псориазе применяют следующие методы фототерапии:

- *селективная фототерапия* (280–320 нм); процедуры проводят 3–5 р/нед, на курс 20–25 процедур;
- *узкополосная УФ-В-терапия* (311–313 нм); процедуры проводят 3–5 р/нед, на курс 20–25 процедур;
- *ПУВА-терапия* (320–400 нм) с применением фурукумариновых фотосенсибилизаторов (оксорален)/в сочетании с ретиноидами (Ре-ПУВА-терапия)/в сочетании с метотрексатом (Ме-ПУВА-терапия); процедуры проводят 4 р/нед, на курс 20–25 процедур;
- *УФ-А–УФ-А-В-терапия* (сочетанная средне-длинноволновая УФ-терапия); процедуры проводят 5 р/нед, на курс 20–25 процедур;
- *БФХТ (бальнеофотохимиотерапия)* (320–400 нм) с применением

фурокумариновых фотосенсибилизаторов в виде ванн; процедуры проводят 3–4 р/нед, на курс 15–20 процедур.

Фототерапия противопоказана при глаукоме, катаракте, гипертонической болезни (II и III стадий), эндокринопатиях, доброкачественных и злокачественных опухолях. ПУВА-терапия также противопоказана при острых и хронических заболеваниях печени и почек, беременности и кормлении грудью. Именно поэтому перед проведением процедур необходимы консультации терапевта, офтальмолога, гинеколога, эндокринолога.

Побочные явления при фотохимиотерапии подразделяют на ближайшие – легкая тошнота, слабость и головокружение (появляются после приема оксоралена или аммифурина через 30–40 минут и держатся в течение 2–3 часов), фотодерматит, зуд; на отдаленные (связаны с фотостарением кожи) – утолщение кожи, снижение ее тургора, эластичности, морщины, приобретение кожей желтого цвета, появление неравномерной пигментации, лентиго, телеангиэктазий. В профилактических целях до проведения фототерапии следует смазывать участки здоровой кожи солнцезащитными средствами с фильтрами к УФ-А- и УФ-В-спектрам – SPF 50+.

Во время лечения и после его окончания рекомендуется проводить интенсивное и целенаправленное увлажнение гидратирующими средствами, восстанавливающими гидролипидную мантию кожи. В их состав могут входить активные увлажняющие ингредиенты (масло карите, глицерин, линолевая кислота и другие), вещества, ускоряющие процессы регенерации кожи (аллантоин, экстракт алоэ), противовоспалительные агенты (α -бисаболол), а также антиоксиданты (витамин Е, витамин С, биофлавоноиды).

Фотоферез (экстракорпоральная фотохимиотерапия) – метод терапии, включающий в себя биологические действия 8-метоксипсоралена и УФ-А на мононуклеарные клетки, отобранные с помощью афереза с последующей реинфузией пациенту. Клиническая эффективность фотофереза при псориазе обусловлена модуляцией антигенов, определяющих надзор над тканевой совместимостью, с восстановлением функции естественной иммунотолерантности.

Показанием для фотофереза являются прогрессирующая и стационарная стадии вульгарного, экссудативного, ладонно-подошвенного псориаза, псориагическая эритродермия, псориагический артрит.

Фотоферез противопоказан при индивидуальной непереносимости

фотосенсибилизаторов, содержащих метоксипсорален, а также тяжелой сопутствующей патологии (острых психических расстройствах, нарушении сердечного ритма, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушении мозгового кровообращения).

Результатом совершенствования существующих подходов к лечению псориаза стало применение новых технологий с использованием низкоинтенсивных лазеров – **фотодинамической терапии (ФДТ)**. Суть метода заключается в использовании свойства ряда биологических объектов (раковые клетки, воспалительные ткани, бактерии) накапливать некоторые красители с макроциклической химической структурой (фотосенсибилизаторов) в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в сенсибилизированных клетках и тканях развивается фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов – высокоактивных биологических окислителей, которые являются цитотоксичными для большинства биологических объектов и приводят к гибели и разрушению патологических клеток.

Наиболее перспективным представляется метод ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизатора Фотодитазина в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела и одновременным проведением внутривенного лазерного облучения крови лазерным светом на аппарате «Укол-01-ВЛОК» (длина волны 661 нм, мощность на выходе 15 мВт). Перспективность его обусловлена патогенетической направленностью на иммунные механизмы заболевания, в частности на нормализацию Т-клеточного звена иммунитета. Лечение может проводиться амбулаторно, но требует соблюдения светового режима в течение 2 суток после введения фотосенсибилизатора.

При псориазе тяжелой и средней степени тяжести в случае неэффективности или наличия противопоказаний к фотохимиотерапии, а также при псориазическом артрите с успехом проводится **антицитокиновая терапия** инфликсимабом (Ремикейд) – препаратом, являющимся химерным соединением на основе гибридных мышинных и человеческих IgG1 моноклональных антител, обладающим высоким аффинитетом к ФНО- α – цитокину, играющему ключевую роль в патогенезе псориаза (осуществляющему индукцию продукции ИЛ-1, ИЛ-8, молекул адгезии, пролиферации кератиноцитов). Эффективно связываясь и образуя устойчивое соединение с растворимой и трансмембранной

формами ФНО- α , препарат снижает функциональную активность этого цитокина, быстро приводя к уменьшению воспалительных явлений в коже и нормализации процесса дифференциации кератиноцитов.

Первоначальная доза препарата (внутривенные инфузии) составляет 5 мг/кг, затем он вводится в той же дозе через 2 и 6 недель и далее – каждые 8 недель. В отсутствие эффекта в течение 14 недель продолжать лечение не рекомендуется.

Противопоказаниями к назначению инфликсимаба служат реакции повышенной чувствительности на препарат или другие мышинные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата; тяжелый инфекционный процесс (сепсис, туберкулез, абсцесс или иная оппортунистическая инфекция); сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести; беременность и грудное вскармливание; возраст менее 18 лет.

Другой препарат из группы блокаторов ФНО – адалимумаб (Хумира). Это антитело к ФНО- α , полностью идентичное человеческому, что обуславливает низкий уровень образования аутоиммунных антител. В России препарат зарегистрирован для лечения псориатического артрита. Применение адалимумаба подкожно в дозе 40 мг 2 раза в неделю эффективно при лечении псориатического артрита и связанных с ним псориатических поражений кожи.

В последние годы в лечении псориаза и псориатического артрита с успехом применяется устекинумаб (Стелара) – моноклональное антитело к ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат вводится подкожно 1 раз в 3 месяца и не вызывает свойственных препаратам анти-ФНО- α активизации латентного туберкулеза и повышения частоты висцеральной злокачественности.

Одним из важных направлений лечения псориаза является **гомеопатия**, что обусловлено не только ее клинической эффективностью как в монотерапии, так и в комплексе с другими методами, но и безопасностью даже при длительном применении. Однако в последнее время все актуальнее становится более широкое использование при псориазе безопасных и относительно дешевых комплексных гомеопатических препаратов, для назначения которых не требуется детального знания гомеопатического метода. *Комплексные гомеопатические препараты* создаются с использованием часто употребляемых прописей на основе хорошо изученных однокомпонентных гомеопатических средств.

Гомеопатический препарат Лома Люкс Псориасис (Loma Lux Laboratories, США) является природным минеральным средством, в состав которого входят сульфат никеля, сульфат калия, бромид натрия, бромид калия, бромид цинка. Это бесцветная прозрачная жидкость, в 5 мл которой содержатся около 1,1 мг никеля и 23,4 мг бромидов, а также неактивные ингредиенты – очищенная вода, 2% этиловый спирт, 0,15% метилпарабен и 0,03% пропилпарабен. Препарат предназначен для лечения псориаза и выпускается в виде раствора во флаконах по 237 мл для приема внутрь. Точный механизм действия Лома Люкс Псориасиса пока не известен. В то же время предполагается, что входящие в его состав минеральные соли помогают компенсировать первичный генетический биохимический дефект. Считается, что в его основе лежит нарушение зависимой от никеля металлоферментной системы, которая становится более эффективной в обогащенной никелем среде. Другой важный компонент препарата – бромид – известен как антипролиферативное и противозудное средство.

Лома Люкс Псориасис применяется при индексе PASI от 5 до 30 баллов и рекомендован для лечения больных распространенным псориазом в прогрессирующей и стационарной стадиях, особенно при длительных и частых обострениях, соматической отягощенности, а также при неэффективности и непереносимости стандартной антипсориазической терапии.

Рекомендована следующая схема применения препарата Лома Люкс Псориасис:

- ежедневно однократно натощак за 1 час до еды;
- дозировка препарата зависит от массы тела:
 - ✓ 22–45 кг – 0,5 чайной ложки (2,5 мл);
 - ✓ 45–68 кг – 1 чайная ложка (5 мл);
 - ✓ 68–90 кг – 1,5 чайной ложки (7,5 мл);
 - ✓ свыше 90 кг – 2 чайные ложки (10 мл);
- курс лечения – 12 недель.

Мы изучили эффективность, переносимость и безопасность средства Лома Люкс Псориасис при лечении 45 (26 мужчин, 19 женщин) больных распространенным псориазом в возрасте от 18 до 67 лет. У 33 из них был вульгарный, у 7 экссудативный, у 5 артропатический псориаз. У 17 больных была прогрессирующая, у 28 стационарная стадия болезни. Индекс PASI варьировал от 5 до 30 (в среднем 17,3), срок заболевания составлял от 1 года до 39 лет (в среднем 10,5 года). У 5 пациентов

псориаз был выявлен впервые; остальные ранее получали различную терапию, в том числе 8 пациентов получали терапию циклоспорином, 3 – системными глюкокортикостероидами, 5 – метотрексатом с длительностью ремиссии менее 6 месяцев. Терапию препаратом Лома Люкс Псориасис пациенты начинали как минимум через 2 недели после прекращения применения других методов лечения. Во время его приема рекомендовалось исключить употребление спиртных напитков, избегать употребления кофе, красного мяса и предварительно обработанных мясopодуlктов, животных жиров, арахиса и содержащих его продуктов, специй; ограничить употребление в пищу острых, сладких, жареных блюд, продуктов, вызывающих аллергические реакции (цитрусовые, шоколад, газированные напитки). Рекомендовалась пища, богатая фолиевой кислотой и другими витаминами группы В, витаминами С, А, Е, а также зеленые овощи, пища, богатая железом; рыба, мясо индейки, в качестве приправ допустимы лук, чеснок, травы, петрушка, перец-горошек; допустимы также сыры, оливковое, кукурузное, соевое, подсолнечное масло, маргарин, сливочное масло. На фоне лечения рекомендовалось применение в течение месяца желчегонных препаратов (бессмертник, зверобой, ромашка и т.д.) или гомеопатических желчегонных средств, а также настоя валерианы, настоя пустырника – по 15–25 капель в одной четверти стакана воды 2 раза в день (утром и вечером).

В результате после 12-недельного курса приема Лома Люкс Псориасиса у 18 (40%) больных наступило заметное улучшение, у 26 (57,8%) – умеренное улучшение и лишь у 1 больного было незначительное улучшение, в связи с чем прием препарата был продлен еще на 4 недели, что привело к значительному улучшению со стороны кожного процесса. Переносимость лечения в каждом случае была хорошей, без побочных явлений и осложнений. В сроки наблюдения до 6 месяцев рецидивы заболевания были отмечены у 17 из 45 пациентов (у 1 – через 4 месяца, у 6 – через 5 месяцев, у 10 – через 6 месяцев); через 12 месяцев после лечения рецидивы возникли у 24 из 45 пациентов, через 18 месяцев – также у 24. Таким образом, гомеопатический препарат «Лома Люкс Псориасис» является эффективным лекарственным средством для лечения больных псориазом и может быть рекомендован к более широкому использованию при лечении псориаза.

Важное значение в лечении псориаза имеет **наружная терапия**, которая проводится в зависимости от формы и стадии заболевания. В про-

грессирующей стадии вульгарного, экссудативного псориаза, в остром периоде псориатической эритродермии, при ладонно-подошвенном пустулезном псориазе применяют следующие индифферентные, увлажняющие, кератопластические средства и наружные препараты, содержащие глюкокортикостероиды:

- салициловая кислота, 2% мазь, местно 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- цинк пиритион активированный (Скин-кап), 0,2% аэрозоль или 2% крем, местно 2–3 раза в день в течение 5 недель;
- бетаметазон (Акридерм, Белодерм, Целестодерм-В) 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- бетаметазон/салициловая кислота (Акридерм СК, Белосалик, Бетновейт-С, дипросалик) местно 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- гидрокортизона бутират (Латикорт, Локоид) местно 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- клобетазол (Дермовейт) местно 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- мометазона фураат (Элоком – единственный топический стероид с внегеномным механизмом действия) или мометазон/салициловая кислота (Элоком С) – местно 2 раза в день в течение 2–4 недель; оба препарата характеризуются отсутствием в молекуле фтора и отличаются минимальной системной абсорбцией (0,4–0,7%) и, таким образом, высоким профилем системной и местной безопасности;
- триамцинолон (Фторокорт) – местно 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- флуоцинолона ацетонид (Синафлан, Флуцинар) местно 2 раза в день в течение 2–4 недель;
- флутиказона пропионат (Кутивейт) местно 2 раза в день в течение 2–4 недель.

В стационарную и регрессирующую стадии применяют наружные средства, обладающие кератолитическим и рассасывающим свойствами, но в более высокой концентрации:

- березовый деготь, 5–10% мазь, местно 2 р/сут в течение 2–4 недель;
- салициловая кислота, 2–10% мазь, местно 2 р/сут в течение 2–4 недель;
- нафталанская нефть (Нафтадерм), 5–10% мазь, местно 2 р/сут в течение 2–4 недель;

- препараты витамина D: Дайвобет (кальципотриол + бетаметазон) мазь или крем местно 1 раз в день в течение 4–8 недель или в течение 1 недели, затем Дайвонекс (кальципотриол) 0,005% мазь, 0,005% крем или 0,005% лосьон (на волосистую часть головы) 2 раза в день в течение 1 недели (не более 100 г/нед), затем в качестве поддерживающей терапии до наступления улучшения – Дайвонекс 2 раза в неделю в течение 2 месяцев.

При локализации процесса на волосистой части головы применяют:

- лосьоны – бетаметазон/салициловая кислота (Белосалик, Дипросалик), лосьон, местно 1–2 р/сут до наступления клинического улучшения;
- шампуни – цинк пиритион активированный (Скин-кап) 1% шампунь, 1–2 р/сут, до наступления клинического улучшения, или деготь каменноугольный (Фридерм с дегтем), 0,5% шампунь, 1–2 р/сут до наступления клинического улучшения;
- аэрозоли – цинк пиритион активированный (Скин-кап) 0,2% аэрозоль, 1–2 р/сут, до наступления клинического улучшения.

При экссудативной форме псориаза, осложнившейся пиодермией, эффективны триамцинолон/тетрациклин (Полькортолон) аэрозоль, 1–2 р/сут, до наступления клинического улучшения.

Профилактический курс лечения должен включать седативную терапию, витаминотерапию, лечение имеющихся соматических и нервно-психических заболеваний, физиотерапевтические процедуры, повторные курсы санаторно-курортного лечения и др.

Литература

- Буеверов А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2014. № 4. С. 3–8.
- Владимиров В.В. Кальципотриол (даивонекс) в терапии больных псориазом // Клин. дерматол. и венерол. 2002. № 2. С. 41–43.
- Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6, № 20. С. 1318–1323.
- Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2010. № 3. С. 3–11.
- Знаменская Л.Ф. Псориаз: клиника и лечение // Лечащий врач. 2002. № 12. С. 12–16.
- Инструкция по применению препарата Фосфоглив (капсулы) в России: от 10.09.2014.
- Инструкция по применению препарата Фосфоглив (лиофилизат) в России: от 10.08.2011.
- Инструкция по применению препарата Фосфоглив форте в России: от 24.08.2011.
- Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Дворникова Т.В. Современные подходы к лечению псориагической эритродермии // Рос. журн. кожн. и венер. бол. 2001. № 1. С. 7–11.
- Котельникова А.Б., Фролова О.И., Раева Т.В., Ишутина Н.П. Клинико-метаболическая эффективность Гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. № 5. С. 103–111.
- Мехтиев С.Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза // Эффект. фармакотер. 2011. № 6. С. 15–22.
- Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клин. фармакол. и тер. 2005. № 1. С. 10–15.
- Молочков В.А. Лечение псориаза гомеопатическими препаратами // Альм. клин. мед. 2014. Т. 34. С. 20–25.
- Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориагический артрит. М.: КМК, Авторская академия, 2007.
- Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предположением. Махачкала: Изд-во типографии ДНЦ РАН, 2002.
- Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И., Самойлов М.В., Волюнкина В.М., Прушковская М.П. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения фосфогливом // Лечебное дело. 2009. № 3. С. 66–74.
- Олисова О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 4. С. 182–185.
- Орлов Е.В., Коннов П.Е., Котельникова Е.В. Оценка эффективности применения препарата фосфоглив в комплексной терапии больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. 2010. № 4. С. 69–72.
- Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства // Соц. и клин. психиатрия. 1997. № 1. С. 5–18.
- Филимонкова Н.Н., Воробьева Ю.В., Топычканова Е.В. Гепатопротекторы и пирицион цинка в комплексной терапии больных псориазом // Клин. дерматол. и венерол. 2013. Т. 11, № 5. С. 79–83.
- Хобейш М.М. Гептрал в терапии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. № 3. С. 84–86.

Lebwohl M.G., Heymann W.R., Berth-Jones J., Coulson I. Treatment of Skin Diseases, 2nd ed. London: Mosby, 2006.

Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review // *BioMed Res. Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/872139.

Neri S., Signorelli S., Ierna D., Mauceri B., Abate G., Bordonaro F., Cilio D., Malaguarnera M. Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporin-induced cholestasis // *Clin. Drug Invest.* 2002. Vol. 22. P. 191–195.

Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., Liuzzi G., La Cesa A., Rocci L., Marcucci F., Montesarchio V., Groeger A.M., Bonsignori M., Tonini G. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // *Anticancer Res.* 2003. Vol. 23. P. 5173–5179.

Van de Kerkhof P.C.M., Van de Kerkhof P. Textbook of psoriasis. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2003.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

ПСОРИАЗ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Пособие для врачей

Редактор: Л.Ю. Заранкина

Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-285-6



9 785985 112856 >

Подписано в печать 16.09.2015. Тираж 200 экз. Заказ № 11/15.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского