# Современные подходы к ведению больных псориазом

Псориаз – один из самых распространенных хронических дерматозов, которым, по данным разных авторов, страдает от 3 до 7% населения планеты. В последнее время все чаще о псориазе говорят, как о системном заболевании из–за вовлечения в процесс не только кожи, но и суставов, почек, печени, называя его «псориатической болезнью». Несмотря на большое количество исследований по изучению псориаза, ***причина заболевания остается до конца невыясненной***. В настоящее время «эту загадочную болезнь» рассматривают, как заболевание мультифакториальной природы с участием генетических, иммунных и средовых факторов. Различают два типа псориаза: I и II типа. ***Псориаз I типа*** связан с системой HLA антигенов (HLA–B13, HLA–B17, HLA–Bw57, HLA–Cw6). Этим типом псориаза страдают 60–65% больных, причем заболевание чаще начинается в возрасте 20–25 лет. ***Псориаз II типа*** не связан с системой HLA антигенов и возникает одинаково часто у мужчин и женщин в среднем и пожилом возрасте.



Гипсовидный псориаз.



Вульгарный псориаз.



Псориатическая эритродермия.



Экссудативный псориаз.

Являясь генетически детерминированным заболеванием, псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов, нарушением иммунной системы с образованием иммунозависимых цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию в дерме. Одним из основных патогенетических звеньев в иммунных изменениях является девиация цитокинового профиля по пути Th1–типа, при этом наряду с повышением уровня Il–1, 2, 6, 7, 8, INF ведущую роль играет повышение уровня фактора некроза опухоли- (ФНО-).

Среди пусковых механизмов прежде всего имеет значение эмоциональный стресс и психоэмоциональный статус пациента. Однако наличие инфекционных заболеваний, очагов хронической инфекции, таких как тонзиллит, гайморит, мочеполовые заболевания, также может спровоцировать появление первых признаков псориаза. Достаточно часто псориаз возникает в местах механического повреждения кожи, а именно в области порезов, царапин, уколов, расчесывания, потертостей, ожогов или после приема лекарственных препаратов (-блокаторов, нестероидных противовоспалительных средств, интерферона). Нельзя не учитывать влияния климатических факторов. Практически все больные псориазом отмечают благотворное влияние солнца на течение псориаза. Американский писатель Джон Апдайк так описывал течение псориаза у главного героя романа «Кентавр»: «Летнее солнце растапливало струпья; к сентябрю грудь и ноги у меня были чисты, не считая едва видных зернышек, бледных, почти незаметных, которые под холодным, суровым дыханием осени и зимы снова давали всходы. К весне они бывали в пышном цвету, но солнце, пригревая, уже сулило избавление. А в январе надеяться было не на что».

Лечение псориаза до сих пор остается актуальной и сложной задачей. В последние годы разработаны и предложены новые высокоэффективные и патогенетически обоснованные методы лечения псориаза, которые если и не позволяют добиться полного излечения заболевания, то избавляют больных от шелушащихся высыпаний, т.к. именно они являются главным виновником в снижении показателей качества жизни больных. Тот же писатель Джон Апдайк очень точно подметил психологическое состояние, развивающееся у больных псориазом: «Сначала вы замечаете, что людям неловко на вас смотреть. Потом вы сами опасаетесь взглянуть на себя в зеркало».

***Лечение псориаза*** чаще всего является комплексным и ***включает общую, местную терапию и физиотерапевтические процедуры***, однако нередко такие методы лечения, как фотохимиотерапия или селективная фототерапия, могут быть в виде монотерапии. При назначении того или иного метода лечения учитываются стадия (прогрессирующая, стационарная, регрессивная), клиническая форма (вульгарная, экссудативная, пустулезная, артропатическая, эритродермическая), тип заболевания (летний, зимний), распространенность процесса, сопутствующие болезни и возраст.

Независимо от стадии заболевания и клинической формы больные псориазом должны соблюдать определенные рекомендации по питанию и уходу за кожей. Учитывая то, что имеются сообщения о развитии жировой дистрофии печени при этом заболевании, следует отказаться от алкоголя, жирной и острой пищи. Кроме того, содержание легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, варенье) необходимо ограничить. Вместе с тем полезны полноценные белки в молочных продуктах, рыбе, мясе, а также овощи, фрукты, ягоды и морепродукты.

Больным следует бережно относиться к своим кожным покровам: не пользоваться жесткими мочалками и щетками во время душа и принятия ванн, не расчесывать пораженные места, не растираться полотенцем, а промокать им тело, не подвергать кожу механическим травмам и т.д. При прогрессировании процесса принятие ванн и ультрафиолетовых облучений необходимо отменить. Вообще в прогрессирующей стадии заболевания исключаются все раздражающие местные процедуры.

Среди всех современных эффективных методов лечения в мире по–прежнему ведущее место занимает светолечение. Для лечения псориаза используются: ***фотохимиотерапия (ПУВА)*** – сочетание длинноволнового ультрафиолетового облучения и фотосенсибилизатора внутрь; ***селективная фототерапия*** – комбинация средневолнового излучения ( 295–330 нм) и длинноволнового ультрафиолетового облучения и ***узковолновая УФБ–терапия с пиком эмиссии на длине волны 311 нм***. Фотоиммунологический эффект светолечения обусловлен глубиной проникновения ультрафиолетовых лучей. УФБ–лучи воздействуют в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, а УФА–лучи проникают в более глубокие слои кожи и оказывают действие на дермальные фибробласты, дентрические клетки и клетки воспалительного инфильтрата. Ультрафиолетовые лучи оказывают влияние на продукцию цитокинов, обладающих иммуносупрессивным действием, экспрессию молекул на клеточной поверхности и индукцию апоптоза клеток, что, возможно, объясняет терапевтический эффект ультрафиолетового излучения.

Наиболее эффективной в лечении псориаза является ***ПУВА***. Эффективность данного метода, по нашим наблюдениям и опыту других авторов, составляет от 90 до 97% (О.Ю. Олисова и соавт., 1993; В.В. Владимиров, 2003) [1,2]. Механизм действия фотохимиотерапии сложный и пока до конца не выяснен, но непрекращающиеся исследования в этом направлении позволили выявить тормозящее влияние фотосенсибилизатора и УФА на синтез ДНК в клетках эпидермиса. Считают, что кванты длинноволнового УФ–излучения нарушают целостность нуклеиновых кислот, свободные радикалы которых вступают в ковалентную связь с препаратами псораленового ряда. Образующиеся соединения значительно тормозят репликацию ДНК и, следовательно, пролиферацию эпидермальных клеток.

Чаще всего ПУВА–терапия применяется при лечении распространенного вульгарного и экссудативного псориаза, в том числе при ладонно–подошвенной локализации и поражении волосистой части головы, для чего используются специальные установки для локального облучения. Вместе с тем этот метод успешно применяется при тяжелых формах псориаза – эритродермической и пустулезной. В качестве фотосенсибилизатора используются метоксален, выпускающийся в капсулах, и аммифурин в виде таблеток и 0,3% раствора. Лечение проводится по методике 3–х или 4–х разового облучения в неделю до полного исчезновения всех высыпаний. Начальная доза облучения определяется с учетом типа кожи и составляет 0,25–1 Дж/см2. Постепенно доза УФА увеличивается – через каждые две процедуры на 0,5–1 Дж/см2. В среднем для достижения клинического излечения требуется около 15–25 процедур. При замедленном разрешении высыпаний на нижних конечностях после 7–10 процедур дополнительно назначают локальное облучение на эти места (25–50% от разовой дозы).

***Селективная фототерапия (СФТ)*** применяется в основном при вульгарном и экссудативном псориазе с не очень инфильтрированными высыпаниями, причем прогрессирующая стадия не является противопоказанием. Проводят ее 5 раз в неделю, начиная с дозы УФБ, равной 0,05–0,1 Дж/см2. При отсутствии эритемы дозу УФБ постоянно увеличивают в каждой последующей процедуре на 0,05–0,1 Дж/см2. Курс лечения составляет 20–30 процедур, при этом терапевтическая эффективность достигает 85–90%. При СФТ нет необходимости приема фотосенсибилизатора, который может вызывать нежелательные побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения и чувства дискомфорта.

Научные работы последних лет показали, что ***фототерапия УФБ–лучами спектра 311 нм*** обладает максимальной терапевтической эффективностью при минимальной эритемности и сопоставима по результатам лечения с ПУВА–терапией. Показания к проведению подобной терапии те же, что и при СФТ. К сожалению, этот метод лечения из–за недостаточной оснащенности кабинами с таким спектром в нашей стране распространен не очень широко, а именно он в скором времени по прогнозам ученых заменит селективную терапию, т.к. по скорости достижения ремиссии превосходит таковую. Фототерапия УФБ лучами узкого спектра 311 нм проводится 3–5 раз в неделю с начальной дозы 0,1 Дж/см2. Следующая процедура проводится при отсутствии эритемы на 0,1–0,2 Дж/см2 больше, чем предшествующая. Курс лечения состоит обычно из 20–30 процедур.

Как и при любом методе лечения, светолечение имеет нежелательные побочные эффекты, которые можно условно разделить на ранние и отдаленные. Ранние осложнения возникают во время проведения процедур, и к ним относятся фототоксическая эритема, кожный зуд и сухость кожных покровов. Отдаленные побочные явления появляются гораздо позже в виде актинических повреждений (фотостарения) и стойких пигментационных изменений кожи. Кроме того, псоралены в состоянии проникнуть в хрусталик и образовать под воздействием УФА фотоаддитивные продукты с аминокислотами протеина хрусталика. Так как эти продукты представляют собой прочные соединения и не подлежат репарации, часто повторяющиеся экспозиции ПУВА могут привести к накоплению измененного белка хрусталика, однако это происходит в том случае, если больные не пользуются специальными фотозащитными очками. Наконец, нельзя не считаться с мнением о том, что светолечение может повышать риск возникновения злокачественных заболеваний кожи, хотя мутагенное влияние фотохимиовоздействия в виде увеличения случаев хромосомных аббераций доказаны только в опытах. По–видимому, следует считать правильным мнение, что ПУВА может играть роль псевдостимулятора, то есть фактора, подавляющего механизмы иммунологического надзора, тем самым давая возможность проявиться эффектам, вызванным более сильными факторами риска (рентгеновское облучение, инсоляция, лечение в прошлом дегтем и т.д.).

Если говорить о других методах лечения псориаза, то следует отметить значительные перемены в тактике ведения больных этим заболеванием за последние годы. В настоящее время значительно сократилось применение цитостатиков (метотрексат) и кортикостероидных препаратов (внутрь и парентерально – преднизолон, дексаметазон) из–за их серьезных побочных явлений. Однако появившийся сравнительно недавно в дерматологической практике комбинированный глюкокортикоидный препарат, состоящий из дипропината и динатрия фосфата бетаметазона, нашел широкое применение в купировании острых состояний, в том числе и при псориазе. Особенно он показан при эритродермическом, экссудативном и артропатическом варианте течения для снятия явлений экссудации, купирования «псориатического криза» при эритродермии, уменьшения скованности и болезненности суставов при артропатии. Препарат тормозит высвобождение интелейкинов 1 и 2, -интерферона из лимфоцитов и макрофагов, медиаторов воспаления, индуцирует образование липокорпинов, обладающих противоотечной активностью, и снижает метаболизм арахидоновой кислоты; вводится внутримышечно в дозе 1–2 мл 1 раз в неделю в виде короткого курса (1–3 инъекции). Одноразовое введение препарата или непродолжительный курс лечения позволяют избегать значительных побочных явлений. Вместе с тем, как все кортикостероиды, Препарат имеет ряд противопоказаний – туберкулез, пептические язвы, глаукома, тромбофлебит, психозы, почечная недостаточность, синдром Кушинга, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Наши клинические наблюдения показали высокую эффективность комбинации дипропионата и бетаметазона при различных формах псориаза, особенно для устранения острых клинических проявлений (Н.С. Потекаев и соавт., 1996, О.Л. Иванов и соавт., 1998) [3,4].

В течение 25 лет дерматологами всего мира успешно применяются ароматизированные ретиноиды (синтетические производные витамина А) для лечения псориаза, особенно его рефрактерных форм (псориатической эритродермии и артропатии, пустулезного псориаза, упорно протекающего вульгарного псориаза). На смену всем хорошо известному этретинату пришел более современный препарат ***ацетритин***, преимуществом которого является значительно более короткий период полувыведения (около 50 часов) по сравнению с предшественником, что не позволяет ему накапливаться в организме и тем самым вызывать достаточно тяжелые побочные явления. Механизм действия ретиноидов окончательно не установлен, однако известно, что они тормозят пролиферацию клеток эпидермиса, особенно шиповатого слоя, нормализуют процесс ороговения, который нарушен при псориазе, оказывают иммуномодулирующее действие на дермальные клетки и стабилизируют мембранные структуры клеток. Ацетритин применяют в зависимости от клинической формы, тяжести процесса и эффективности в дозе 25–30–50 мг в сутки в первые 2–4 недели, а затем переводят на поддерживающую индивидуальную дозу в течение последующих 4–8 недель. В особо тяжелых случаях ацетритин назначают в комбинации с другими методами лечения, чаще всего с ПУВА (Ре–ПУВА), СФТ и местными средствами. По нашим наблюдениям и данным Института псориаза (Москва), клиническое излечение при комбинированном применении ацетритина достигается у 84–92% больных (В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова, 2001) [5].

Несмотря на то, что ацетритин не кумулируется в организме, он имеет ряд побочных явлений, к которым можно отнести сухость ладоней и подошв, слизистой губ и глаз, паронихии, повышенную ломкость ногтевых пластинок и онихолизис. Одним из серьезных побочных эффектов ретиноидов является их тератогенное действие, в связи с чем их нельзя применять во время беременности, а женщинам детородного возраста во время лечения этими препаратами и по окончании в течение еще 2 лет необходимо пользоваться противозачаточными средствами. Все исследователи подчеркивают, что риск возникновения побочных явлений при лечении ретиноидами связан с дозой препарата, продолжительностью его приема и наличием сопутствующей патологии. В процессе лечения следует ежемесячно определять уровень АлАТ, АсАТ, триглицеридов и холестерина в крови, а при увеличении какого–либо показателя необходимо сделать перерыв в лечении.

Одним из новых препаратов для лечения тяжелых форм псориаза, в том числе с поражением суставов, резистентных к различным видам терапии, появившимся недавно на отечественном фармацевтическом рынке, является ***инфликсимаб***. Препарат относится к самым современным высоким биотехнологиям в области создания моноклональных антител и представляет собой химерические IgG моноклональные антитела к ФНО-. Первоначально инфликсимаб был предложен и хорошо себя зарекомендовал для лечения болезни Крона и ревматоидного артрита, при которых наблюдается гиперпродукция ФНО-. Но поскольку цитокин ФНО- сегодня признан ведущим звеном и в патогенезе псориаза, то целесообразно было его применение при этом заболевании. По свидетельству большинства исследователей, инфликсимаб при трехкратном введении с интервалом в 2–4 недели оказался очень эффективным как по скорости регресса симптомов, так и по продолжительности ремиссии. Терапия инфликсимабом проводится в виде внутривенных вливаний в дозе 5 мг/кг или 300 мг препарата, разведенного в 250 мл физиологического раствора, в течение 2 часов (на курс от 1 до 3 в/в инфузий в начале лечения, по истечении 2–й и 6–й недель). К сожалению, мы имеем небольшой опыт применения этого препарата в нашей клинике, но полученные результаты лечения больного крупнобляшечным псориазом, резистентного к разным видам терапии (циклоспорин А, метотрексат, ПУВА, плазмаферез), очень впечатляют: общая редукция PASI через 4 недели после однократного вливания составила 97,5%, что соответствует клинической ремиссии (Н.Г. Кочергин и соавт., 2003) [6].

К концу 90–х годов прошлого столетия в литературе появились сообщения о побочных явлениях (вторичная инфекция, сепсис, туберкулез, листериоз, риск развития опухолей) при лечении инфликсимабом, которые, однако, были ожидаемы, учитывая механизм действия такого мощного системного иммуносупрессора.

По–прежнему большие надежды возлагаются на иммуносупрессивный препарат – ***циклоспорин А*** в терапии псориаза, представляющий собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Циклоспорин А показан больным с тяжелыми формами псориаза, в том числе пустулезным и эритродермическим, если другие методы не эффективны или их применение невозможно. Главным в механизме терапевтического эффекта этого препарата является подавление активности Т–клеток и снижение их антигенной чувствительности за счет блокирования интерлейкинового механизма. Другим важным компонентом действия циклоспорина А можно назвать его противовоспалительный эффект, опосредуемый через блокирование дегрануляции тучных клеток и подавление их лейкотриенового синтеза, снижение синтеза простагландинов и других медиаторов воспаления. С другой стороны, циклоспорин А не оказывает ингибирующего воздействия на Т–супрессоры. Поэтому, будучи избирательным иммуносупрессором, он свободен от многих побочных эффектов, свойственных системным цитостатикам и кортикостероидам, не подавляя защиту от вторичной инфекции и не вызывая зависимости. В большинстве случаев применяют разовую дозу 5 мг/кг в сутки; в настоящее время она считается оптимальной, т.к. ее увеличение может привести к частым побочным явлениям – нефротоксичности и гипертензии. Курс лечения составляет 8–12 недель, после чего при необходимости может проводиться поддерживающая терапия в течение 1–1,5 месяцев под контролем сывороточного креатинина и артериального давления. Циклоспорин А применяется в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами (плазмаферез, кортикостероиды, метотрексат). Под наблюдением в нашей клинике находилось 45 больных рефрактерными формами псориаза, которым проводили лечение циклоспорином А. При монотерапии этим препаратом исходный показатель PASI у больных составлял от 30 до 50%, а Дерматологический индекс качества жизни – 19,7±5,3%. После лечения редукция PASI составила 79,3%±8,5%, а Дерматологический индекс качества жизни – 4,1±1,1%, что соответствует клиническому излечению (Л.М. Смирнова, 2003) [7].

Выбор средств для наружной терапии псориаза обширен и зависит от стадии и клинической формы заболевания. Наряду с традиционными мазями, содержащими салициловую кислоту, серу, деготь, нафталан, ихтиол, мочевину, которые остаются востребованными больными, активно применяются ***кортикостероидные препараты***. Их широкое использование объясняется высокой и быстрой эффективностью за счет выраженного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия основных компонентов. Все кортикостероидные средства выпускаются в виде мазей, кремов и лосьонов, что позволяет их применять в разных стадиях псориаза и при различной локализации. Среди этих средств наиболее часто назначают комбинированные препараты, содержащие высокоактивный кортикостероид и салициловую кислоту с ее кератолитическим действием – -метазона дипропионат или негалогенизированные препараты: метилпреднизолона ацетонат, мометазона фуорат, алклометазона дипропионат. При всей высокой эффективности наружных кортикостероидных препаратов они имеют ряд нежелательных побочных проявлений при длительном применении (атрофия кожи, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне, подавление функции надпочечников), хотя отсутствие фтора и хлора в негалогенизированных лекарственных формах значительно снизило риск их возникновения.

Несколько лет назад внимание российских дерматологов привлек представитель нового класса антипсориатических средств – ***кальципотриол***, синтетический аналог наиболее активного природного витамина Д. Взаимодействуя со специфическими рецепторами в кератиноцитах, он тормозит их пролиферацию, уменьшает их повышенное созревание и блокирует специфический медиатор интерлейкин–1 в моноцитах и макрофагах, отвечающий за регулирование пролиферативных процессов в эпидермисе при псориазе. В нашей клинике было проведено изучение эффективности кальципотриола у 30 больных вульгарным псориазом в стационарной стадии, которое показало по истечении 6 недель монотерапии полное излечение у 15, значительное улучшение – у 12 и улучшение – у остальных 3 больных, что говорит о высокой эффективности препарата. По наблюдениям В.В. Владимирова и соавторов (1999), наилучшие результаты отмечаются при сочетании кальципотриола с ретиноидами, селективной фототерапией или ПУВА. Важно отметить отсутствие побочных явлений даже при длительном применении кальципотриола и его стойкий терапевтический эффект [8].

Большое значение отводится лечению и уходу за волосистой частью головы, т.к. наихудшее значение индекса качества жизни отмечается у больных псориазом именно такой локализации. Одним из новых и очень эффективных средств для этой цели является g ***Нодэ К***, состоящая из эмульсии и шампуня с кератолитическими и кераторегулирующими свойствами. В состав эмульсии, помимо 2% салициловой кислоты, 10% гликолевой кислоты, масла каритэ и вазелина, входит зантален – активная субстанция экстракта китайского растения *Zanthoxylum bungeanum*, используемого в китайской медицине с давних пор для лечения экземы. Зантален ингибирует выработку медиатора воспаления – оксида азота (в активированных макрофагах), содержание которого при псориазе повышено в 10 раз по сравнению с непораженной кожей, и таким образом уменьшает зуд. Противовоспалительное действие шампуня связано с содержанием в его составе форсколина – экстракта гималайского растения *Coleus barbatus* из семейства детериенов, известного своей «успокаивающей способностью для кожных покровов». Действие форсколина *in vitro* продемонстрировало активацию аденилатциклазы и накопление циркулирующего аденазинмонофосфата в клетке. Кроме того, форсколин снижает протеинкиназу и угнетает Т–клеточную аттракцию (притяжение), способствуя уменьшению лейкотриена С4, уровень которого повышен при псориазе. Кератолитический и редуцирующий эффект шампуня обусловлен 10% салициловой кислотой и маслом красного можжевельника. Курс лечения для достижения хороших результатов (исчезновение покраснения, инфильтрации, шелушения, зуда) составляет в среднем около 8 недель, при этом эмульсия наносится 3 раза в неделю на 15 минут, после чего голову моют шампунем, предварительно оставив его на 3–4 минуты. Наш пока еще незначительный опыт применения Нодэ К (монотерапия у 5 больных вульгарным псориазом с поражением волосистой части головы привела к клиническому излечению у 4 и значительному улучшению – у одного больного) позволяет сделать вывод о высокой терапевтической эффективности этой гаммы. Преимуществом данного метода лечения являются отсутствие побочных проявлений, удобство в применении и высокие косметические качества.

Таким образом, для лечения псориаза и профилактики обострений в последнее время разработано и внедрено много эффективных современных средств, которые могут значимо повысить качество жизни пациентов, а иногда и вовсе заставить на долгие годы забыть об этой болезни.

**Литература:**

1. Олисова О.Ю., Пестерева Е.П., Атькова Е.О. Отдаленные результаты лечения больных методом ПУВА// Тезисы докладов к 70–летию Тульского ОКВД, Тула, 1993, с.10.

2. Владимиров В.В. Светотерапия в лечении кожных болезней// Les nouvelles esthetiques, 2003, 2, с.90 – 96.

3. Потекаев Н.С., Олисова О.Ю., Потекаев Н.Н. Дипроспан в терапии эритродермических состояний// В сб.:Актуальные вопросы клинической медицины. МЦ УДК РФ, 1996, с.90.

4. Иванов О.Л., Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю., Белоусова Т.Н. и др. Опыт лечения тяжелых форм псориаза современными методами// В сб.: Современные вопросы патогенеза и терапии псориаза и распространенных аллергодерматозов, Москва, 1998, с. 39.

5. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения// Русский медицинский журнал, 2001, т.6, №20, с.1318 – 1323.

6. Кочергин Н.Г., Кондрашов Г.В., Румянцева Е.Е. Опыт применения инфликсимаба при псориазе// Тезисы научных трудов I Российского конгресса дерматовенерологов, Санкт–Петербург, 2003, с. 54 – 55.

7. Смирнова Л.М. Комбинированная терапия рефрактерных форм псориаза с применением циклоспорина А. Автореф. канд.мед.наук, 2003.

8. Владимиров В.В., Самцов А.В., Герасимова Н.М., Никулин Н.К. Многоцентровое исследование клинической эффективности псоркутана в терапии больных псориазом// Вестник дерматологии и венерологии, 1999, 1, с.