

# ПСОРИАЗ Стратегия терапии псориазической болезни

*И.М.Корсунская, М.М.Резникова*

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ГКБ№14 им.  
В.Г.Короленко, Москва*

**П**сориазическая болезнь – этот термин наиболее полно отражает процесс, происходящий с пациентом, больным псориазом, так как кожные проявления являются лишь небольшой, как бы “надводной частью айсберга”, поразившей организм болезни, а за ними скрыто: нарушение функции внутренних органов, обмена веществ, патология суставов, нарушение работы ряда систем организма. Оставаясь самым распространенным в настоящий момент дерматозом, псориаз заставляет врачей искать новые способы его терапии с учетом того, что процесс, происходящий в коже, отражает процессы, происходящие во всем организме.

В многочисленных работах по определению роли иммунных нарушений в патогенезе псориаза у взрослых (Ю.К.Скрипкин и соавт., 1999; А.Л.Машкиллейсон и соавт., 1982; A.Rubins, A.Merson, 1992) выявлены нарушения в клеточном звене иммунитета, с преимущественными изменениями в Т-клеточной системе. При гистохимическом исследовании биоптатов кожи с очагов псориаза с помощью моноклональных антител установлено, что основным клеточным компонентом дермальных инфильтратов являются Т-лимфоциты. Большая часть Т-лимфоцитов, инфильтрирующих дерму, относится к субпопуляции Т-хелперных клеток. Эти наблюдения дают основание предположить, что наблюдаемый в периферической крови дефицит Т-лимфоцитов, особенно хелперной субпопуляции, связан с их выходом из кровяного русла в кожу. Рядом авторов высказывается предположение, что псориаз может быть Т-опосредованным аутоиммунным заболеванием, в патогенезе которого основная роль отводится НК- и НК-Т-клеткам (А.Cameron, В.Kirby, W.Fei, C.Griffiths, 2002). Точная роль НК- и НК-Т-клеток при псориазе неизвестна, но они могут вызывать аутоиммунное воспаление и быть источником Th1-цитокинов (А.Cameron, В.Kirby, W.Fei, C.Griffiths, 2002).

Анализ метаболических нарушений у больных псориазом по контрольному профилю биохимических тестов крови показал, что при экссудативном псориазе, псориазической эритродермии и артропатическом псориазе не менее чем в 80% случаев выявляется воспалительный биохимический сывороточный синдром; напротив, синдромы гепатоцитолита и гепатоцеллюлярной недостаточности по результатам клинико-биохимических тестов сыровотки крови обнаруживаются более чем в 10% случаев только при псориазической эритродермии, а холецистобилиарный – только при артропатическом псориазе.

В связи с этим пациентам разных типов течения псориаза требуется подбор разных терапевтических методов лечения псориаза. Особенностью клинического течения псориаза в современных условиях стала частая регистрация экссудативной и внесезонных форм дерматоза, формирование эритродермии.

В традиционной терапии псориаза используются средства, эффект которых направлен на дезинтоксикацию организма, снижение неспецифического воспалительного процесса в коже,

нормализацию пролиферативных изменений. В лечении используются антигистаминные препараты, цитостатики, системные кортикостероиды и т.д. Однако прием этих препаратов в свою очередь вызывает ряд побочных эффектов: снижение иммунитета, нарушение функций печени, а так как в большинстве случаев у больных псориазом имеется ряд сопутствующей соматической патологии, подобрать адекватную и эффективную терапию очень сложно. Многие из препаратов для лечения псориаза не сочетаются в комплексной терапии и при одновременном назначении могут вызвать обострение процесса или переход его в более тяжелую форму.

Хотя за последние два десятилетия знания относительно патогенеза псориаза значительно продвинулись, остаются неясными механизмы формирования того или иного течения патологии в коже или суставах, что не может не сказаться на подборе терапии. В процессе исследований было выявлено развитие заболевания по разным типам: тип 1 – это пациенты с ранним проявлением заболевания (пик 16 и 21 год). Для них характерны большая площадь поражения, торпидность течения и частота рецидивов в течение заболевания; тип 2 представляют пациенты с поздним проявлением (пик в пятом десятке).

В типе 1 четко прослеживается ассоциация с наследственностью (44%) и частота аллелей HLA составляет: Cw6 – 85%; DR7 – 70%, тогда как при типе 2 связь с наследственностью составляет 1%, а частота аллелей: Cw6 – 14%; DR 7–30%.

Кроме того, при обоих типах течения псориаза наблюдаются биохимические изменения в крови и бляшках.

В очагах поражения имеются повышение уровня общего и свободного холестерина, снижение его эстерификации, накопление липопротеидов низкой плотности в клетках эпидермиса, за исключением роговых клеток, а также в дерме, вокруг кровеносных сосудов. Значительное накопление липидов происходит не только в очаге поражения, но и в неизменной на вид коже. Даже в тех случаях, когда уровень холестерина в сыворотке крови оставался в пределах нормы, индекс фосфолипиды/холестерин указывал на наличие относительной гиперхолестеринемии (А.В.Никепелова, 1999). Нарушения липидного обмена могут быть одним из факторов, оказывающих негативное влияние на состояние микроциркуляции, на патогенетическую роль изменений которой указывали многие авторы. Следует также отметить, что даже при нормальном содержании общего холестерина у больных псориазом повышен коэффициент атерогенности.

Было проведено комплексное изучение липидов эпидермиса, плазмы крови и мембран эритроцитов у больных псориазом, в ходе которого выявилось значительное преобладание свободного холестерина: коэффициент эстерификации (отношение этерифицированного холестерина к общему холестерину) достоверно ниже для разных групп больных, чем у здоровых, что особенно выражено при тяжелых проявлениях заболевания, а также у лиц, страдающих псориазом длительный срок (15 лет и более) и имевших поражения печени (Е.С.Фортинская, Т.И.Торховская и соавт., 1996).

Изучалась активность АСТ и АЛТ у больных псориазом. Наряду с сообщениями об увеличении активности трансаминаз в пораженной коже и крови имеются и противоположные сведения. Большинство исследователей отмечают, что у больных псориазом в прогрессирующей стадии повышена активность АСТ и АЛТ в пораженной, клинически неизменной коже и чешуйках. В пораженной коже больных псориазом на всех этапах развития заболевания выявлена высокая активность АСТ и АЛТ, в то время как в паракератотических чешуйках определялся низкий уровень этих ферментов. В сыворотке крови активность АСТ была снижена, а АЛТ – повышена. Отмеченная высокая активность АСТ и АЛТ в ткани папулы в остром периоде псориаза может быть одной из причин высокого содержания аминокислот в коже. Уменьшение же активности трансаминаз в псориазических чешуйках затрудняет взаимное превращение и взаимозаменяемость аминокислот (М.В.Маевская, 2003).

Выявлены достоверные связи между содержанием общих липидов, холестерина и течением кожного процесса у больных старческого возраста, в частности длительностью периода обострений и укорочения продолжительности ремиссий, а также торпидностью клинических симптомов (Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber, 2002).

Системная терапия зависит от формы и стадии течения заболевания.

В прогрессирующей стадии вульгарного псориаза, эксудативного псориаза и при псориазической эритродермии назначают неспецифические противовоспалительные препараты (препараты кальция внутримышечно, внутривенно); антимицитарные препараты, дезинтоксикационную терапию – 30% раствор тиосульфата натрия 10,0 мл внутривенно № 10, гемодез внутривенно капельно по 400,0 мл через день 5–7 вливаний, реамберин по 400,0 мл внутривенно капельно ежедневно 10 вливаний, гепатопротекторы (силибинин, метионин,

эссенциале форте Н), седативные препараты.

В стационарной стадии – витамины группы В внутримышечно, гепатопротекторы, при торпидном течении экссудативного псориаза и псориагической эритродермии – иммуносупрессоры. В этой стадии мы присоединяли физиотерапевтическое лечение (УФО, ПУВА-терапия).

В регрессирующей стадии продолжают витаминотерапию, применение гепатопротекторов, гомеопатические препараты, физиотерапевтическое лечение.

Практически на каждом этапе лечения псориагической болезни мы назначаем гепатопротекторы. Лучший результат получен при применении гепатопротектора эссенциале форте Н.

Это связано с тем, что в ряде работ зарубежных и отечественных авторов имеются данные о нормализации процессов метаболической активности в клетках печени под воздействием данного препарата, что способствует более эффективной связи лекарственных препаратов с системой цитохрома Р-450. Также недавно было отмечено, что различные противовоспалительные цитокины играют роль в алкогольном поражении печени, в частности TNF- $\alpha$  и индуцибельные им цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-8). Более того, уровни TNF- $\alpha$  и растворимых рецепторов к TNF- $\alpha$  в плазме крови коррелируют с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания печени. Так как активным веществом эссенциале форте Н являются "эссенциальные" фосфолипиды (субстанция EPL), являющиеся основными составляющими клеточной мембраны и органелл клеток печени, то, попадая в организм, они оказывают нормализующее действие на метаболическую деятельность печени (метаболизм липидов, белков), дезинтоксикационную функцию, а также восстанавливают и сохраняют фосфолипидозависимые энзиматические системы печени и структуру ее клеток.

При назначении препарата учитывали следующие параметры: наличие высыпаний, носящих характер эритродермии, торпидность течения заболевания на обычной терапии, а также изменения биохимических показателей крови (АСТ, АЛТ, ГГТ), чаще выявляемых у мужчин, что прежде всего связано со злоупотреблением алкоголем, а также на фоне супрессивной терапии (Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber, 2002).

Больные получали стандартную терапию в виде дезинтоксикационных, гипосенсибилизирующих средств (реополиглюкин капельно, тиосульфат натрия внутривенно, глюконат кальция внутримышечно), комбинированный стероид с салициловой кислотой местно. На фоне данной терапии назначали эссенциале форте Н внутривенно 10–15 инъекций, а затем по 2 капсулы 3 раза в день длительностью курса до 1 мес. У всех пациентов на фоне лечения заметно уменьшился зуд, уже на 10–12-й день терапии значительно снизились инфильтрация, отечность кожи в очагах поражения, а к окончанию курса инфильтрация сохранялась лишь на периферии бляшек. По данным повторных биохимических исследований крови, у больных с изменениями в биохимическом анализе показатели трансаминаз пришли к норме или снизились довольно существенно, заметно уменьшились повышенные значения мочево́й кислоты, общего билирубина и щелочной фосфатазы у некоторых пациентов. Препарат можно применять на фоне назначения метотрексата у больных артропатическим псориазом или ПУВА-терапии.

Ряд зарубежных авторов отмечают также связь дисфункции гепатобилиарной системы с нарушением металлоферментной функции организма, зависимой от недостатка в организме микроэлементов (в частности, никеля). В качестве антипролиферативного, седативного средства для активации обменных процессов в организме в стационарной и регрессирующей стадиях псориаза мы ввели в схему лечения гомеопатический препарат "Лома-псориаз", активными компонентами которого являются бромиды натрия, калия, цинка и сульфаты никеля и калия. Работа металлоферментной системы организма под воздействием никеля активизируется, а активация выведения токсинов из организма под воздействием никеля определяет его дезинтоксикационную эффективность. Соли брома обладают антипролиферативными свойствами, оказывают седативное действие на пациента, что важно для больных псориазом, часто страдающих невропатией, бессонницей, эмоционально лабильных (H.Roenigk, 1991; A.Fidarov, 1968; A.Donadini, A.Pazzaglia, G.Desirello и соавт., 1980; Leaman R.Some 1985; Steven A.Smith, Farah Aamir, M.V.B.S., Michael P.V.Otis 1994). Препарат применяется в стационарной и регрессивной стадиях заболевания на фоне приема препаратов кальция, метотрексата и пролонгированных глюкокортикостероидов у больных с артропатическим псориазом и витаминами группы В внутримышечно. Лома-псориаз назначается 1 раз в день натошак в зависимости от массы тела больного: 54–68 кг – 1 чайная ложка (5 мл), 68–90 кг – 1,5 чайной ложки (7,5 мл), свыше 90 кг – 2 чайные ложки (10 мл). Длительность курса составила от 8 до 12 нед. Важно отметить, что включение препарата "Лома-псориаз" в комплексную терапию псориаза

в течение 12 нед значительно удлиняет межрецидивный период. В регрессивной стадии препарат можно применять и как монотерапию.

При приеме этого препарата у больных отмечено значительное улучшение общего самочувствия, настроения, сна, что положительно сказывается на общем ходе лечения, ни у одного больного за время приема препарата не было отмечено обострения или каких-либо побочных эффектов.

Важная роль в лечении псориаза отводится местной терапии.

Мы активно используем слабоконцентрированные салициловые мази, вазелин с добавлением кортикостероидных мазей, рассасывающие мази (дегтярно-нафталановые 2–10%, ихтиоловые 2–5%). На наш взгляд, особенно эффективными являются комбинированные кортикостероиды, содержащие 2% салициловую кислоту. Они удобны в применении, не обладают неприятным запахом и могут быть использованы на всех стадиях течения псориаза. При наличии изолированных, плохо разрешающихся бляшек мы применяли кальципотриол с УФО.

Кальципотриол – оригинальный аналог 1,25-дигидроксихолекальциферола – активного метаболита природного витамина D<sub>3</sub>. Оказывая воздействие на специфические рецепторы кератиноцитов, кальципотриол тормозит процесс пролиферации в этих клетках и ускоряет их морфологическую дифференциацию. Ряд зарубежных авторов указывают также на антипролиферативное действие кальципотриола в отношении Т-лимфоцитов (M.Lebwohl, M.Freidrich и соавт., 2000). Продолжительность курса лечения кальципотриолом не должна превышать 6–8 нед (недельная доза не более 100 г). Назначение мази в комбинации с УФО оказывает более быстрый лечебный эффект. Проведенные зарубежные исследования по применению кальципотриола с бетаметазоном в течение 4 нед показали более высокую эффективность этой комбинации в терапии псориаза, чем раздельное применение этих препаратов (S.Murray, K.Kragballe, J.Traulsen и соавт., 2004).

Наш опыт комплексной терапии псориаза позволяет добиться более быстрого регресса высыпаний при распространенных формах псориаза и удлинить ремиссию в среднем на 3–6 мес. Подобную тактику ведения больных можно использовать не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях.

#### Литература

1. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. *Кожные и венерические болезни*. Т. 2. М.: Медицина, 1999.
2. Косухин А.Б. *Связь клинических проявлений и течения псориаза с метаболическими нарушениями, их распространенность, распознавание и коррекция*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
3. Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., Алиева П.М. *Генетические исследования при псориазе*. *Сов. мед.* 1981; 12: 81–5.
4. Rubins AY, Merson AG. *Subpopulation of T-lymphocytes in psoriasis patients and their changes during immunotherapy*. *J Am Acad Dermatol* 1992; 21 (4): 618–23.
5. Шейнкман В.Л. *Иммунологическая характеристика больных псориазом при традиционном лечении*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
6. Довжанский С.И. *Псориаз*. Изд-во Саратовского университета, 1976.
7. Джетписбаева З.С. *Связь степени выраженности кожного процесса и отдельных биохимических показателей сыворотки крови у больных псориазом старческого возраста*. *Астана медициналык журналы*. 2000; 2: 50–2.
8. Некипелова А.В. *Комплексный метод лечения больных псориазом, страдающих нарушениями липидного обмена*. Дис. ... кан. мед. наук. Хабаровск, 1999.
9. Буровик Е.П. *Комплексный метод лечения экземы и псориаза с использованием рибофлавина-мононуклеотида у алкогользависимых больных*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
10. Murray S, Kragballe K, Douglas WS и соавт. *Consistent responses from 4 weeks topical treatment of psoriasis with a two-compound product (calcipotriene/ betamethasone dipropionate), regardless of baseline severity*. *Post. 62 AAD meet.* 2004.
11. Маевская М.В. *Новое в изучении патогенеза и лечении алкогольной болезни печени*. VIII Российская конференция "Гепатология сегодня", М., 17–19 марта 2003; 15 с.
12. Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber *Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases acetaldehyde-induced TNF- $\alpha$  generation in Kupffer cells of ethanol-fed rats* *Biochem and Biophysic Research Communications* 2002; 299: 459–64.
13. Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber *DLPC decreases TGF- $\beta$ 1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MAPK in hepatic stellate cells* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1051–61.
14. Roenigk H.Jr. *Skin manifestations of psoriasis*. In: Roenigk H.Jr., Maibach H., eds. *Psoriasis*. 2nd Ed. New York: Marsel Dekker. 1991; 3.
15. Fidarov AA. *Nickel and cobalt levels in blood serum of psoriatic patients*. *Vestn Dermatol Venereol* 1968; 42: 46–8.
16. Donadini A, Pazzaglia A, Desirello G et al. *Plasma levels of zink, copper and nickel in healthy controls and in psoriatic patients*. *Acta Vitaminol Enzymol* 1980; 2: 9–16
17. Leaman R. *Some clinical observations on the therapeutic uses of bromide of nickel*. *Med. News* 1885; 46: 427–9.
18. Steven A. Smith, Farah Aamir, M.B.B.S., Michael P.B. Otis. *Elevated serum nickel concentration in psoriasis vulgaris*. *J. Dermatol* 1994; 33: 11.