

16 Лечение псориаза

Макурина Г. И., Веретельник К. А.

Псориаз (чешуйчатый лишай) – один из наиболее распространенных хронических дерматозов. Особое внимание к этому заболеванию объясняется не только высоким удельным весом псориаза среди другой кожной патологии (среди дерматологических больных доля пациентов с псориазом составляет, по данным разных авторов, от 12-15 до 30 %), высокой частотой встречаемости в популяции (около 2 %), но и учащением случаев тяжелых форм псориаза, нередко приводящих к инвалидизации, в частности, псориатического полиартрита, псориатической эритродермии, экссудативного и пустулезного псориаза, распространенного бляшечного псориаза с выраженной резистентностью к терапии. Проблема лечения псориаза остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии.

Для назначения эффективной и в то же время адекватной терапии больному псориазом, необходимо учитывать множество факторов; к ним относятся:

- клиническая форма псориатической болезни;
- распространенность поражения;
- степень активности, т. е. стадия заболевания;
- сопутствующая соматическая патология пациента.

Кроме того, следует принимать во внимание и такие моменты, как пол, возраст, род занятий, семейное, социальное положение пациента, его психологический статус, что существенно влияет на эффективность терапии.

Для правильного понимания доктором и, при необходимости, пациентом тактики выбора терапии при псориатической болезни в том или ином случае, можно предложить использовать символическую терапевтическую «пирамиду», представленную на схеме (табл. 16.1). В ее основании – смягчающие средства для наружной терапии; это непреходящий, базовый уход за кожей. Чем тяжелее протекает псориаз, чем более выражена его устойчивость к проводимой терапии, тем выше следует подняться в данной символической пирамиде. Соответственно, чем сложнее назначаемая терапия, тем выше риск развития побочных эффектов, осложнений.

16.1 Методы наружной терапии

16.1.1 Смягчающие средства.

Показания к применению: различные клинические формы псориаза.

Поскольку в местах псориатических высыпаний отсутствует сало- и потоотделение, для большинства пациентов ежедневное использование не раздражающих смягчающих средств в форме мази или крема в качестве базового ухода за кожей, а также после принятия ванны или душа – это неотъемлемая часть терапии. Принципиально важно также применение смягчающих и кератопластических средств для пациентов, получающих тот

Таблица 16.1 – Схема, иллюстрирующая тактику выбора терапии при псориазической болезни

| | |
|--|---|
| Системная медикаментозная супрессивная терапия | Биологическая терапия Глюкокортикостероиды Ароматические ретиноиды Цитостатики Производные витамина D_3 |
| Фотохимиотерапия | Ре-ПУВА-терапия (ретиноиды + ПУВА) ПУВА-терапия (системная и местная) |
| Фототерапия | Селективная фототерапия (УФ-Б), комбинированная |
| Климатотерапия | Гелио-, бальнео-, талассотерапия |
| Системная медикаментозная несупрессивная терапия | Коррекция нарушений микроциркуляции Детоксицирующая Гипосенсибилизирующая терапия |
| Наружная терапия. Гидроксиантроны (антралин, дитранол, цигнолин и т. д.). Разрешающие средства (деготь, нафтаган и т. д.). Препараты, содержащие синтетические аналоги витамина D_3 (кальципотриол, такальцитол). Топические ретиноиды (тазаротен). Топические глюкокортикостероиды: монопрепараты, кортикостероиды в сочетании с антибиотиками, кератопластическими средствами, дегтем и т. д. Средства, содержащие активированный цинк-пиритионат. Смягчающие средства. | |

или иной вид фототерапии. Для больных со стабильным бляшечным ограниченным псориазическим поражением, в том числе, при наличии единичных высыпаний, длительно существующих на одних и тех же местах и не распространяющихся, – так наз. «дежурных бляшек», применение смягчающих средств с добавлением невысоких концентраций кератопластических средств является единственно необходимым вариантом терапии, поскольку назначение более энергичной терапии может привести к прогрессированию кожного процесса. Обычно смягчающие составы содержат невысокие концентрации (1-2 %) салициловой кислоты или более высокие концентрации (от 5 до 12 %) молочной кислоты. Эта группа средств позволяет несколько уменьшить шелушение, восстанавливает эластичность пораженных участков кожи.

16.1.2 Средства, содержащие активированный цинк-пиритионат – это группа не раздражающих кожу средств, которые содержат цинк в ионной форме (активированный цинк пиритионат) и лаурил сульфат.

Показания к применению: вульгарный, себорейный, экссудативный псориаз, включая прогрессирующую стадию.

Лаурил сульфат – поверхностно активное вещество (ПАВ), увеличивающее проницаемость кожи и обеспечивающее быстрое проникновение активного компонента (цинка пиритионата) в эпидермис. В настоящее время имеется также группа препаратов, в которых лаурил сульфат отсутствует, а структура основы представлена так наз. дермомембранной структурой, близкой по строению к ламинарным структурам эпидермиса.

Активированный цинк пиритионат обеспечивает:

- широкий спектр нормализующих воздействий при патологических процессах в коже – антибактериальное и противогрибковое действие, в частности, в отношении малассезий;

- селективное цитостатическое действие на клетки кожи, находящиеся в состоянии гиперпролиферации (при отсутствии подобного действия на нормально функционирующие клетки);

- стабилизацию клеточных мембран путем нормализации активности ряда мембраносвязанных ферментов, определяющую противовоспалительное действие препаратов.

Особенно эффективно использование этих средств при локализации псориазических поражений в области волосистой части головы и других, так наз. «себорейных участков». Средства представлены различными лекарственными формами: кремы, аэрозоли, шампуни, что делает их использование очень удобным:

- крем, аэрозоль, шампунь «Скин-кап»;
- шампунь «Фридерм цинк»;
- крем, шампунь, гель для душа «Физиогель».

16.1.3 Топические глюкокортикостероиды.

16.1.3.1 Моноглюкокортикоиды.

Показания к применению: различные клинические формы псориаза, включая прогрессирующую стадию.

Кортикостероидные средства для наружной терапии широко применяют для лечения псориаза; связано это с тем, что:

- эффект от использования этих препаратов проявляется быстро;
- активность их достаточно высока;
- они лишены косметических (органолептических) недостатков, свойственных многим другим средствам, используемым для лечения псориаза (деготь, дитранол), в частности, у них отсутствует неприятный запах, они не пачкают белье, не окрашивают кожу.

Особый интерес дерматологов к этой группе препаратов для наружной терапии псориаза объясняется их широким спектром нормализующих воздействий на кожу. Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) оказывают мощное противовоспалительное действие, обеспечивая:

- вазоконстрикторный эффект, в наибольшей степени проявляющийся в капиллярах верхнего участка дермы, который обусловлен:

1) стабилизацией/контракцией мембран эндотелиоцитов;

2) уменьшением межклеточных щелей, а, следовательно, значительным сокращением выхода воды в межклеточное пространство и кумулированием ее в сосудистом русле;

- антипролиферативный эффект, который обусловлен подавлением репликации ДНК и ингибированием митоза в фибробластах и кератиноцитах;

- мембраностабилизирующий эффект, который обусловлен стабилизацией мембран, в первую очередь, местных иммунокомпетентных клеток. На субклеточном уровне комплекс «ТГКС – рецептор» запускает каскад расщепления белков теплового шока и иммунофиллина. ТГКС также индуцируют выработку липокортина, который ингибирует фосфолипазу *A2*, высвобождение арахидоновой кислоты и провоспалительных эйкозаноидов.

дов. В целом, глюкокортикоиды играют большую роль в стабилизации клеточных мембран и мембран органелл (микроструктур клеток). В значительной степени противовоспалительные и антитоксические эффекты объясняются стабилизацией лизосомальных мембран, при которой предотвращается выделение ферментов, повреждающих клетки;

- иммуносупрессивный эффект, который так же является крайне значимым при псориазе.
- ТГКС классифицируют по:
- составу действующих веществ;
 - содержанию или отсутствию фтора
 - силе противовоспалительной активности.

Выбор препарата определяется стадией болезни, фазой воспаления, степенью выраженности кожных проявлений и другими факторами.

Согласно Европейской классификации активности, наиболее популярной среди дерматологов Украины, ТГКС по силе действия делятся на 4 класса:

- слабые – I класса:
 - 1) дексаметазон;
 - 2) преднизолон;
 - 3) гидрокортизон;
 - 4) гидрокортизона ацетат и др.;

- средние – II класса:
 - 1) флуоцинолона ацетонид;
 - 2) триамцинолона ацетонид;
 - 3) флуметазона пивалат и др.;

- сильные – III класса:
 - 1) метилпреднизолона ацепонат;
 - 2) предникарбат;
 - 3) гидрокортизон-17 бутират;
 - 4) флютиказона пропионат;
 - 5) мометазона фураат;
 - 6) бетаметазона валерат;
 - 7) флуцинонид и др.;

- очень сильные – IV класса (клобетазола пропионат).

Слабые и средней силы ТГКС в форме лосьонов, гелей и кремов эффективны при лечении экссудативных форм. Препараты этого класса желательно использовать на участках с тонкой кожей, например, в подмышечной области, в области промежности, на волосистой части головы; можно назначать их маленьким детям и пожилым людям.

Сильные и очень сильные ТГКС рекомендованы для лечения гиперкератотических элементов; также их целесообразно использовать на участках с толстой кожей – на ладонях и подошвах. Для увеличения концентрации и степени проникновения препарата можно использовать ТГКС под окклюзионную повязку.

Относительными противопоказаниями для применения ТГКС являются беременность и грудное вскармливание. В таких случаях стероиды назначают, если предпола-

гаемый положительный эффект превосходит риск возникновения побочного действия. Абсолютными противопоказаниями для назначения ТГКС являются:

- туберкулезный или сифилитический процесс в местах нанесения препарата;
- вирусные заболевания кожи;
- первичное бактериальное или грибковое поражение кожи;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ТГКС не всегда используют рационально. У взрослых лечение рекомендуют начинать сильными кортикостероидами. После улучшения состояния становится возможным переход на более слабые средства. Длительное непрерывное использование сильных кортикостероидов нецелесообразно. Не следует длительно наносить на кожу лица средства, которые содержат фторированные кортикостероиды ранних поколений; к тому же, применение подобных средств под окклюзионную повязку может со временем привести к развитию атрофии кожи, появлению телеангиэктазий, угревидных пустулезных высыпаний, гипертрихоза, нарушению пигментации. Кроме этого, кортикостероиды при нерациональном использовании могут активизировать скрытые и обострить клинически выраженные инфекционные процессы, например, грибной этиологии.

Что касается назначения ТГКС у детей, то, согласно стандартам, разработанным Институтом дерматологии и венерологии АМН Украины и Национальной медицинской академии последиplomного образования, рекомендации по применению ТГКС у детей звучат следующим образом:

- назначать стероиды лишь в острой и/или хронической фазе заболевания и не использовать для профилактики;
- предпочтение отдавать средствам с высокой эффективностью и безопасностью, но имеющим пролонгированное действие;
- отдавать предпочтение коротким интермиттирующим курсам, а не длительному непрерывному использованию;
- максимальная длительность курса – до 14 дней;
- максимально допустимая поверхность для лечения ТГКС – не более 20 % поверхности тела;
- нежелательно использовать ТГКС в области промежности и физиологических углублений при опрелостях из-за увеличения всасывания препаратов;
- использовать оптимальные комбинации стероидов с антибактериальными, противогрибковыми и кератопластическими средствами;
- выбирать оптимальные лекарственные формы соответственно локализации и стадии процесса.

Тем не менее, используя глюкокортикостероиды для местной терапии псориаза, не следует забывать о том, что достигнутое клиническое улучшение сохраняется не дольше нескольких месяцев. Продолжительное, а тем более постоянное применение топических кортикостероидов недопустимо ввиду побочных эффектов и осложнений; известны такие осложнения наружной глюкокортикостероидной терапии:

- атрофия кожи;

- стероидный дерматит (телеангиоэктазии, эритема, дисхромия, повышенная чувствительность к УФО);

- атрофия эпидермиса и дермы;

- маскирование и активизация вирусной, бактериальной и грибковой инфекций;

- развитие толерантности к нестероидному противовоспалительному лечению.

Побочное действие ТГКС зависит от:

- степени активности используемого глюкокортикостероида;

- частоты и способа его применения;

- площади обрабатываемых участков кожи.

Так, при применении так наз. сверхсильных глюкокортикостероидных мазей, особенно в виде окклюзионных повязок, уже через 2-3 недели возможно снижение содержания кортизола в плазме, что свидетельствует о развитии системного побочного эффекта.

Неконтролируемое применение глюкокортикостероидов для наружной терапии может способствовать, в ряде случаев, развитию нестабильных, тяжелых клинических форм, вплоть до пустулезного псориаза. Для снижения вероятности нежелательных эффектов ТГКС рекомендуется:

- применять минимально необходимую частоту аппликаций глюкокортикостероидов (1-2 раза в день, оптимально – после 16 часов);

- не назначать препарат в дозах, превышающих для:

- 1) сильных глюкокортикостероидов – 30 г в неделю;

- 2) средних – 50 г в неделю;

- 3) слабых – 200 г в неделю, –

при общей продолжительности лечения более, чем 1 месяц;

- по возможности избегать назначения глюкокортикостероидов на кожу лица, стараться применять нефторированные препараты;

- использовать у детей допустимые по возрасту препараты согласно изложенным выше рекомендациям;

- при длительном применении высокоактивных препаратов, перед отменой постепенно переходить на препараты, содержащие менее активные глюкокортикостероиды;

- при необходимости длительного применения глюкокортикостероидов наружно, использовать возможно более слабые;

- чередовать участки воздействия при использовании высокоактивных препаратов.

16.1.3.2 Кортикостероиды в сочетании с антибиотиками, кератопластическими средствами, дёгтем.

Показания к применению: различные формы псориаза, включая прогрессирующую стадию.

В наружной терапии псориаза используют различные комбинированные составы, в которых одним действующим началом является ТГКС, а другим – кератопластическое средство, деготь, антибиотики, бактерицидные препараты неантибиотического ряда и т. д. Существуют препараты, содержащие помимо кортикостероидов два и более действующих начал. Безусловно, такие комбинации повышают эффективность проводимой на-

ружной терапии. Так, кератопластическое средство (обычно, салициловая кислота в невысоких концентрациях) обеспечивает лучшее проникновение кортикостероида внутрь кожи, затрудненное у больных псориазом из-за патологически измененного, утолщенного рогового слоя. Антибиотики или бактерицидные препараты неантибиотического ряда в комбинации с кортикостероидами – это, с одной стороны, профилактика возможных инфекционных осложнений в местах аппликаций кортикостероидных средств в случае длительной топической кортикостероидной терапии, а, с другой стороны, достаточно эффективное наружное лечение не только псориазического поражения, но и имеющегося там же инфекционного процесса.

16.1.4. Топические ретиноиды.

Показания к применению: ограниченный вульгарный бляшечный псориаз.

Тазаротен – первый представитель нового, мало изученного класса ацетиленовых ретиноидов. Это новый синтетический ретиноид в форме геля (0,05 % и 0,1 %) для наружного использования.

Эффективность при псориазе синтетических ретиноидов, применяемых в качестве системной терапии, не вызывает сомнений. Однако широкое использование их ограничено из-за серьезных побочных эффектов, основными из которых являются:

- тератогенность;
- гепатотоксичность;
- гиперлипидемия;
- поражения слизистых;
- гиперостозы.

Активность ретиноида при наружном применении ниже, чем в случае системной терапии, но это практически исключает побочные эффекты. Тазаротену свойственна слабая абсорбция препарата через кожу (при использовании под окклюзию 0,1-процентного геля в течение 10 часов абсорбируется только 6 % от количества нанесенного препарата), быстрое выведение. В месте аппликации данного ретиноида кумуляции препарата в коже не происходит. В процессе лечения тазаротеном не выявлено достоверных изменений основных лабораторных параметров (гематологических, биохимических, анализов мочи).

Тазаротен действует на основные патогенетические звенья заболевания:

- нормализует нарушенную дифференциацию кератиноцитов;
- потенцирует антипролиферативные эффекты в коже;
- ингибирует экспрессию маркеров воспаления.

Препарат хорошо переносится (разрешено его использование на лицо и волосистую часть головы). Топический ретиноид не вызывает мутагенного эффекта, не тератогенен, не влияет на фертильность и репродуктивную функцию, не фототоксичен и не фотоаллергичен, не вызывает сенсibilизации. Возможно дозозависимое локальное раздражение кожи в местах аппликации высоких доз тазаротена, быстро разрешающееся после отмены препарата.

Гель наносят на очаги 1 раз в день. Ограничений по срокам использования данного ретиноида не существует. Рекомендовано его непрерывное применение, в среднем, до 8 недель. Терапевтический эффект по прекращении лечения, по данным некоторых авто-

ров, сохраняется в течение 12 недель.

Терапия тазаротеном эффективна и возможна как монотерапия ограниченного бляшечного псориаза.

Возможны комбинации тазаротена с ТГКС, кальципотриолом. Такие варианты сочетанного лечения могут быть либо альтернативой терапии системными ретиноидами, либо возможностью снизить, в случае сочетанного использования, кумулятивную дозу системных ретиноидов.

16.1.5. Препараты, содержащие синтетические аналоги витамина D_3 .

Показания к применению: вульгарный псориаз в стационарной и стационарно-регрессирующей стадиях.

Синтетический аналог 1,25-дигидрооксихолекальциферола $1,25(OH)_2D_3$ – наиболее активного метаболита витамина D_3 – **кальципотриол** является представителем нового класса антипсориазных средств, препаратом «первой линии» для лечения вульгарного псориаза.

Взаимодействуя со специфическими рецепторами в кератиноцитах, кальципотриол вызывает дозозависимое торможение пролиферации этих клеток, ускоряет их морфологическую дифференциацию. Кроме того, кальципотриол, возможно, блокирует специфические иммунные медиаторы, в частности, интерлейкины, которые, как известно, играют существенную роль в патогенезе псориаза.

В отличие от других аналогов витамина D_3 , кальципотриол оказывает меньшее влияние на метаболизм кальция в организме. В связи с особенностями мазевой лекарственной формы, он плохо проникает через кожу (всасывание составляет менее 1%), что также предупреждает развитие системных побочных эффектов. Незначительное количество всосавшегося кальципотриола подвергается быстрой метаболизации в печени с образованием малоактивных метаболитов, выделяющихся с мочой и калом.

По данным ряда авторов, средства с кальципотриолом («Псоркутан», «Дайвонекс», «Форкал») близки по эффективности топическим кортикостероидам умеренной силы.

Препараты с кальципотриолом наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день. У некоторых пациентов терапевтический эффект наблюдается при более редком применении препарата. Максимальная суточная доза кальципотриола не должна превышать 15 г, а недельная доза – 100 г мази. Обычно терапевтический эффект развивается в течение 1-2 недель лечения. Курс терапии не должен превышать 6 недель; необходимо контролировать уровень кальция в плазме крови каждые 3 недели во избежание гиперкальциемии. Средства с кальципотриолом удобны в применении: не пачкают белье, не имеют неприятного запаха.

Препараты с кальципотриолом удачно комбинируются с ТГКС. Применение подобной комбинации 1 раз в день более эффективно, чем только кальципотриола 2 раза в день.

Препараты с кальципотриолом хорошо сочетаются с любыми формами светолечения (селективной фототерапией, ПУВА-терапией), причем комбинация кальципотриола с фототерапией более эффективна, нежели монотерапия кальципотриолом или терапия только ультрафиолетовыми лучами спектра В или ПУВА.

Средства с кальципотриолом можно сочетать с любыми формами системной терапии (цитостатиками, ретиноидами), что значительно повышает ее эффективность. Не рекомендуется:

- наносить препарат на кожу лица, в области складок;
- использовать препарат в прогрессирующей стадии псориаза и при таких клинических формах как:

- 1) псориагическая эритродермия;
- 2) пустулезный псориаз;

- применять препарат у беременных и кормящих грудью женщин, а также у детей в возрасте до 15 лет.

Менее известен дерматологам новый препарат данной группы – **такальцитол**. Механизм его действия и основные качественные характеристики аналогичны кальципотриолу. Однако, по данным авторов, проводивших сравнительные исследования активности такальцитола и кальципотриола, эффективность второго существенно выше.

16.1.6. Разрешающие средства.

Показания к применению: бляшечный псориаз в стационарной и прогрессирующей стадиях.

Препараты дёгтя издавна (уже около 100 лет) применялись в народной терапии псориаза. В нашей стране для лечения псориаза традиционно использовались и используются составы с древесным (березовым, сосновым) дегтем, за рубежом – с каменноугольным; последний считается более активным, но обладает более выраженными канцерогенными свойствами.

Древесный деготь содержит фенол, толуол, ксилол, смолы и другие вещества. Препараты дегтя оказывают антимиотическое, кератопластическое, противовоспалительное, дезинфицирующее и, в высоких концентрациях, местнораздражающее действие.

Лечебный эффект препаратов дегтя является результатом не только местного действия (за счет улучшения кровоснабжения тканей; нормализации регенерации эпидермиса; усиления процессов, способствующих разрешению инфильтратов и т. д.), но и рефлекторного действия, возникающего при раздражении рецепторов кожи.

Деготь используется в различных лекарственных формах (мазь, крем, лосьон, паста, гель, шампунь) в различных концентрациях (от 1-2 % до чистого дегтя). Чистый деготь имеет резкий специфический запах, окрашивает кожу и белье. Иногда отмечается развитие местной реакции раздражения кожи в месте аппликации средств с дегтем. Деготь может индуцировать развитие фолликулитов, угреподобных высыпаний, редко – рак кожи (в случае сочетанного применения препаратов дегтя и фототерапии, особенно УФЛ спектра А).

Не следует назначать деготь на лицо, в области складок, а также при:

- псориазе в прогрессирующей стадии;
- псориагической эритродермии;
- генерализованном пустулезном псориазе;
- нарушении функции почек.

16.1.7 Гидроксиантроны.

Показания к применению: вульгарный бляшечный псориаз в стационарной и регрессирующей стадии.

В первой половине 20 века для лечения заболеваний кожи применялись мази с естественным продуктом – хризаробинном, получаемым из стволов бразильского дерева *Vonacopia Araroba* семейства бобовых. В настоящее время применяют синтетические аналоги хризаробина – **дитранол** и его аналоги, гидроксиантроны. Дитранол оказывает цитотоксическое и цитостатическое действие, в результате которого уменьшаются явления гиперкератоза, паракератоза, усиленной митотической активности эпидермоцитов. Дитранол обладает высокой активностью, но оказывает выраженное местнораздражающее действие. В месте аппликации могут возникнуть резкая гиперемия, зуд; кожа в очагах и вокруг них, а также одежда больного окрашиваются в желто-коричневый цвет. При попадании дитранола в глаза развивается химический кератит.

На фармакологическом рынке дитранол представлен препаратами:

- цигнодерм;
- дитрастик;
- псоракс;
- миканол.

Применение препарата начинают с малых концентраций (от 0,05-0,1 %), повышая, в зависимости от переносимости, на 0,1 % каждые 7-10 дней (до 0,8-0,9 %). Для уменьшения местнораздражающего эффекта разработан метод «минутной терапии» – лечение высококонцентрированным (1-2-процентным, максимально – 4-процентным) препаратом, который наносится на короткий период времени – 30 мин., а затем смывается.

Гидроксиантроны не наносятся на лицо, шею, волосистую часть головы, складки, гениталии. Не используются эти средства в прогрессирующей стадии псориаза, при тяжелых формах псориаза.

Перспективным можно считать совместное использование дитранола и мази с кальципотриолом, в силу чего достигается мощное разрешающее действие.

16.2 Системная медикаментозная несупрессивная терапия

16.2.1 Гипосенсибилизирующая терапия и детоксицирующая терапия.

Показания к применению: прогрессирующая стадия вульгарного псориаза, тяжелые формы псориаза.

В эту группу входят:

- препараты кальция (хлорид, глюконат, пантотенат кальция);
- тиосульфат натрия;
- препараты для инфузионной терапии.

Препараты кальция обеспечивают противовоспалительный эффект, гипосенсибилизирующее действие, уплотняют клеточные мембраны, нормализуют активность аденилатциклазы, уменьшают проницаемость капилляров дермы. Внутривенное введение солей кальция вызывает возбуждение симпатической нервной системы и усиление выделения надпочечниками адреналина. При псориазе целесообразно парентеральное введение 10-процент-

ного раствора кальция хлорида (внутривенно) или 10-процентного раствора кальция глюконата (внутривенно или внутримышечно) по 10 мл ежедневно или через день, на курс – 10-15 инъекций. В ряде случаев, препараты кальция – глицерофосфат, пантотенат, лактат кальция, обладающие седативным, противовоспалительным, уплотняющим сосудистую стенку действием, используют перорально – по 0,5-1,0 г на прием, 2-3 раза в день.

Натрия тиосульфат оказывает противовоспалительное, детоксицирующее, десенсибилизирующее действие. Препарат наиболее активен при внутривенном введении. Назначают его в виде 30-процентного раствора по 10 мл ежедневно или через день, 10-15 инъекций на курс. Возможно, но менее эффективно его пероральное применение – по 0,5-1 г на прием в порошках трижды в день.

Антигистаминные вещества не считаются основными препаратами; больным псориазом они назначаются только при наличии зуда или в тех случаях, когда псориаз протекает остро, с гиперергическими симптомами. Наиболее часто используют:

- димедрол;
- дипразин (пипольфен);
- супрастин;
- диазолин;
- тавегил;
- фенкарол.

Названные средства также устраняют повышенную сосудистую проницаемость, снижают воспалительную реакцию тканей. Их гипосенсибилизирующее действие основано на нейтрализации гистамина, серотонина, брадикинина и ацетилхолина. Эти препараты, обладая способностью снижать возбуждение центральной нервной системы, облегчают наступление сна.

Антисеротониновым действием обладают также новокаин и аминазин, которые улучшают терапевтический эффект. В организме новокаин относительно быстро гидролизуеться, образуя вещества, принимающие участие в образовании фолиевой кислоты, обмен которой нарушен при псориазе. Новокаин вводят различными путями: внутрь, внутривенно, подкожно, внутримышечно и электрофоретически. Для перорального применения назначают 1-3-процентный раствор по 1 столовой ложке 3 раза в день после еды на протяжении 3-4 недель. Внутримышечно и подкожно новокаин применяют по различным схемам и в разных дозах. Чаще используют 2-процентный раствор, вводимый по 1-2 мл ежедневно или через день в течение 1-1,5 месяца. Затем следует перерыв на 1-1,5 месяца, после чего курс лечения повторяют. Для лучшей переносимости новокаина рекомендуется к нему добавлять в одном шприце 5-7 мл 25-процентного раствора магния сульфата. Новокаин назначают при любой клинической форме и стадии псориаза, но особенно он показан при прогрессирующем течении дерматоза.

Для инфузионной детоксицирующей терапии используют такие препараты:

- Реосорбилакт;
- Реамберин.

Реосорбилакт оказывает реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное дей-

ствие, устраняет ацидоз. Основными фармакологически активными веществами препарата являются сорбитол и натрия лактат. При введении в сосудистое русло из натрия лактата высвобождаются натрий, CO_2 и H_2O , образуя гидрокарбонат натрия, который приводит к увеличению щелочного резерва крови. Сорбитол быстро включается в метаболизм, 80-90 % его утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена. Часть сорбитола расходуется для экстренных энергетических нужд, остальная – депонируется в виде гликогена. Изотонический раствор сорбитола дает дезагрегантный эффект и таким образом улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием

Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток.

Оба препарата вводят внутривенно капельно из расчета – 6-10 мл/кг массы тела 1 раз в сутки со скоростью 3-4 мл/мин. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мл. На курс – 3-6 введений.

В настоящее время разработаны такие перспективные методы детоксикации, как:

- гемодиализ;
- гемосорбция;
- гемофильтрация;
- плазмаферез.

16.2.2 Коррекция нарушений микроциркуляции.

Показания к применению: тяжелые, распространенные формы псориаза.

Исследования показали, что у больных псориазом, особенно тяжелыми формами, имеют место серьезные гемореологические нарушения, полностью соответствующие синдрому «гипервязкости», характеризующемуся повышением вязкости крови, усилением агрегации эритроцитов и ослаблением их деформируемости. Эта типичная комбинация изменений реологических свойств крови, являясь неспецифичной при любых патологических процессах, считается неблагоприятной и часто приводит к различным осложнениям, в связи с чем необходима ее целенаправленная коррекция. С этой целью используют комплексную терапию, включающую:

- Реополиглюкин;
- пентоксифиллин;
- дипиридамол;
- Солкосерил;
- гепарин (последний – кроме вульгарного торпидного псориаза).

Реополиглюкин – 10-процентный раствор декстрана (молекулярная масса – от 30000 до 40000) в изотоническом растворе натрия хлорида во флаконах для кровезаменителей по 100, 200 или 400 мл; препарат:

- способствует перемещению жидкости из тканей в кровеносное русло;

- повышает суспензионные свойства крови, снижает ее вязкость;
- способствует восстановлению кровотока в мелких капиллярах;
- предупреждает и уменьшает агрегацию форменных элементов.

Оказывая активное гипокоагулемическое влияние на гемостаз, Реополиглюкин является базисным средством терапии ДВС-синдрома. Вводится Реополиглюкин внутривенно капельно медленно (40 капель в минуту) по 400 мл, с интервалом введения не более, чем 2 дня, до 6-8 инфузий на курс.

Пентоксифиллин:

- оказывает сосудорасширяющее действие;
- увеличивает количество функционирующих капилляров;
- улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови;
- увеличивает деформируемость эритроцитов, уменьшает их адгезию;
- уменьшает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови.

Вводится в виде инфузионного раствора – 100 мг пентоксифиллина на 400 мл физиологического раствора, 5-процентного раствора глюкозы медленно (в течение 90-180 минут). На курс – 6-8-10 введений, через день. В дальнейшем можно продолжить прием пентоксифиллина в пероральной форме в суточной дозе 800-1200 мг в 2-3 приема в течение 6 недель.

Эффективна и целесообразна комбинация введения реополиглюкина с пентоксифиллином и вазоактивным средством, например, но-шпой. В таком сочетании препараты взаимно усиливают эффективность друг друга. Оптимальным вариантом является введение 100 мг пентоксифиллина, 4 мл но-шпы в 400 мл реополиглюкина; на курс – 6-8 инфузий.

Солкосерил – стандартный депротеинизированный экстракт из крови телят с высокой активностью ретикулоэндотелиальной системы; препарат:

- стимулирует аэробный энергетический метаболизм, окислительное фосфорилирование;
- способствует выработке богатых энергией фосфатов (АТФ) в клетках;
- повышает потребление кислорода (более, чем на 200 %) и транспорт глюкозы в тканях при гипоксии и нарушении обмена веществ;
- улучшает реологические свойства крови, в частности, уменьшает вязкость крови;
- стимулирует ангиогенез, способствует васкуляризации ишемизированных тканей.

Препарат назначают внутривенно капельно (20-40 капель в минуту) 4 мл в 250 мл изотонического раствора или 5-процентного раствора глюкозы через день, на курс – 6-8 инфузий. Солкосерил может быть назначен внутримышечно; при этом одномоментно вводят не более 5 мл неразбавленного препарата. Курс лечения в этом случае может длиться до 6 недель.

Гепарин – антикоагулянт прямого действия; препарат:

- нарушает переход протромбина в тромбин, уменьшает агрегацию тромбоцитов;
- угнетает активность гиалуронидазы, в некоторой степени активизирует фибринолитические свойства крови;
- обладает также гиполипидемическими свойствами.

Оптимальным вариантом применения гепарина (в случае лечения тяжелых форм) явля-

ется метод лечения микродозами (по Е. В. Вербенко). Назначается по 5000 МЕ гепарина 4 раза в сутки подкожно в область живота до достижения положительного, четкого клинического эффекта (в среднем через 2-3 недели), с последующим снижением до 5000 МЕ 2 раза в сутки (в среднем на 2 недели), после чего препарат отменяют. Примечательно, что лечение микродозами гепарина по такой схеме не требует контроля за свертываемостью крови.

16.3 Климатотерапия

16.3.1 Гелио-, бальнео-, талассотерапия.

Показания к применению: гелиотерапия назначается в стационарной и регрессирующей стадии заболевания.

Воздействие ультрафиолетовых лучей оказывает на организм широкое биологическое воздействие. Под их влиянием восстанавливается обмен веществ, организм начинает эффективнее сопротивляться воздействию внешних и внутренних неблагоприятных факторов. Проведение гелиотерапии осуществляется не только летом, но и в холодное время года – на открытых площадках с применением экранированных топчанов со светопроницаемой пленкой и каркасом или в закрытых аэросоляриях. При псориазе продолжительность облучения каждой стороны тела при отсутствии противопоказаний составляет 3-4 минуты. Ежедневно продолжительность облучения увеличивается на 2-3 минуты. После каждых 20-25 минут делается 5-10-минутный перерыв, на время которого больного помещают в тень.

16.3.2 Аэротерапия. Лечение воздухом (аэротерапия) назначается в комплексе с гелиотерапией. Целебное действие воздушных ванн на организм заключается в повышении его сопротивляемости, в тренировке нервно-сосудистого аппарата. Сон при открытых окнах, пребывание на свежем воздухе, воздушные ванны под тентом в тени – дополнительные процедуры лечения и закаливания организма.

16.3.3 Талассотерапия – совокупность проводимых на берегу моря лечебных мероприятий (обтирания морской водой, морские купания), которые рекомендованы больным псориазом зимней формы. Эти процедуры в холодное время года заменяются гидротерапией (лечебные ванны, купание в бассейнах). Гидро- и талассотерапия приводят к регрессу псориаза. Посещение сауны рекомендуется при всех формах заболевания (чаще – в стационарной и регрессивной стадиях). Также в комплекс профилактического лечения входит и бальнеотерапия – использование при лечении минеральных вод, ванн, грязей; различают:

- искусственные ванны (лекарственные);
- природные (радоновые, сероводородные, щелочные, кремнистые, йодобромные, углекислые).

По многочисленным наблюдениям, благоприятный эффект дают сульфидные ванны с разной концентрацией сероводорода на курортах Горный Ключ, Сочи, Немиров, Пятигорск, Талги.

При склонности к частым рецидивам больным псориазом назначаются радоновые ванны, которые имеют успокаивающее, противовоспалительное действие. Они эффективны при сочетании псориаза на фоне психоэмоциональной нестабильности пациента. Радо-

новыми ваннами лечат на курортах Цхалтубо, Сочи, Белокурихи. На больных псориазом также оказывают лечебное действие хлоридно-натриевые грязи и ванны курортов Кемери (Латвия), Евпатории, Пятигорска, Старой Руссы (Новгородская обл.), Саки (Крым).

Кроме того, стоит обратить внимание на местные курорты, поскольку некоторым больным противопоказана смена климата – это лица преклонного и пожилого возраста, у которых имеются выраженные заболевания печени, сердца, почек, легких, диабет. Таковыми, в частности, являются зоны отдыха и лечения в Приазовье.

Имеется многолетний опыт лечения и реабилитации пациентов с псориазом в Приазовье. Пациенты получают комплексную терапию – грязи Ботиевского лимана, морские ванны Азовского моря, солнечные ванны на берегу моря. В результате сочетания таких процедур происходит вычленение необходимого УФ-спектра, наиболее благоприятного для лечения псориаза. Продолжительность лечения составляет 3-4 недели. Эффективность лечения выражается в длительной, стойкой ремиссии, которая, кстати говоря, более выражена в сравнении с результатами пребывания тех же пациентов на более отдаленных курортах (Мёртвое море и т. п.).

16.4 Фототерапия

Ультрафиолетовые лучи – основной компонент фототерапии. Методы фототерапии можно разделить на две основные группы:

- естественные (гелиотерапия)
- искусственные (с использованием УФ источников, терапевтический спектр которых находится в диапазоне 280-400 нм).

К наиболее распространенным искусственным видам фототерапии, применяемым в терапии псориаза, относятся:

- УФ-Б излучение (селективная фототерапия – СФТ) с диапазоном длины волны 280-320 нм;
- УФ-А излучение с диапазоном длины волны 320-400 нм, которое в комбинации с фотосенсибилизаторами используется в качестве ПУВА-терапии.

16.4.1 Селективная фототерапия.

Показания к применению: различные формы вульгарного псориаза, себорейный псориаз.

Селективная фототерапия проводится при помощи аппаратов, дающих излучение средней длины волны – от 280 до 320 нм. Назначение фотосенсибилизаторов для этого вида терапии не требуется. Выпускаются различные аппараты для СФТ, в том числе и для домашнего использования, аппараты в виде расчесок – для лечения поражения волосистой части головы. Однако эффективность домашних аппаратов для СФТ ниже, чем у используемых в лечебных учреждениях.

Известно, что спектр УФ лучей с длиной волны до 296 нм главным образом ответственен за развитие эритемы, зуда в месте облучения; при этом антипсориазный эффект в этой части спектра незначительный. В связи с этим, перспективным и целесообразным для лечения псориаза следует считать использование диапазона УФ-излучений

от 295 до 313 нм, на который приходится пик антипсориазической активности, а также практически исключается развитие эритемы, зуда. Клиническая эффективность сравнима в этом случае с эффективностью ПУВА-терапии; при этом, как правило, удлиняется время ремиссии.

Механизм действия УФ-Б лучей считается недостаточно изученным; известно, однако, что этот диапазон лучей:

- приводит к снижению синтеза ДНК;
- уменьшает пролиферацию эпидермоцитов;
- действует на фактор роста эпидермоцитов;
- оказывает эффект на метаболизм витамина *D* в коже;
- корригирует иммунные процессы в коже;
- вызывает «фотодеградацию» медиаторов воспаления.

Доза СФТ подбирается индивидуально. Обычно через 24 часа после экспозиции пробных доз УФ-Б на непораженной коже, выбирается доза, вызвавшая минимальную эритему. В большинстве случаев лечение начинается с дозы, равной 0,05-0,1 Дж/см² по методике 4-6 разовых облучений в неделю с постепенным наращиванием дозы УФ-Б на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру. Курс лечения включает обычно 25-30 процедур. Ремиссия в таких случаях обычно длится 2-3 месяца; она может подерживаться аналогичными сеансами селективной фототерапии.

Селективная фототерапия может быть использована как вариант монотерапии. Единственное необходимое добавление в этом случае – наружные препараты: смягчающие, увлажняющие; средства с легким кератолитическим действием.

Местные побочные эффекты селективной фототерапии:

- ранние – зуд, эритема, сухость кожи;
- отдаленные – рак кожи.

Лицо, кисти, гениталии не рекомендуется подвергать воздействию УФ-Б лучей в случае отсутствия в этих локализациях очагов поражения. Нельзя использовать селективную фототерапию при псориазической эритродермии, генерализованном пустулезном псориазе.

16.4.2 Комбинированная терапия. Селективная фототерапия может сочетаться с такими методами системного лечения как терапия метотрексатом, синтетическими ретиноидами (этретинатом, ацитретином); ПУВА-терапия.

В случае сочетания селективной фототерапии с метотрексатом используют следующую схему:

- в течение трёх недель проводят параллельно терапию цитостатиком и УФ-Б лучами;
- затем терапию метотрексатом заканчивают и продолжают только селективную фототерапию – до достижения достаточного клинического эффекта.

Такое сочетание позволяет на 50 % уменьшить кумулятивные дозы УФ-Б и метотрексата.

Сочетанное применение этретината или ацитретина с УФ-Б назначается на короткий период времени (обычно 2 недели). Это позволяет уменьшить кумулятивную дозу УФ-Б более, чем на 50 %.

ПУВА-терапия может назначаться совместно с селективной фототерапией УФ-Б, и это

ведет к значительному повышению эффективности, почти вдвое сокращая сроки лечения. Однако, поскольку у ПУВА-терапии существуют серьезные отдаленные побочные эффекты, рекомендация подобного сочетания не оправдана.

Селективная фототерапия может комбинироваться с такими наружными средствами как: деготь, дитранол, кальципотриол, ТГКС.

16.5 Фотохимиотерапия

Фотохимиотерапия – сочетанное применение псораленов и УФ-А излучения в диапазоне 320-400 нм. Исследования последних лет показали, что пик эффективности для лечения псориаза находится между 330 и 340 нм.

16.5.1. ПУВА-терапия (системная и местная)

Показания к применению:

- торпидный распространенный бляшечный псориаз;
- псориатический артрит;
- ладанно-подошвенный пустулезный псориаз.

Установки, предназначенные для ПУВА-терапии, представляют собой кабину или ширму, на внутренней стенке которых смонтированы специальные люминесцентные лампы, дающие длинноволновое излучение УФ-А. Аппараты ПУВА имеют различные модификации, позволяющие проводить процедуры больным в положении лежа или стоя, облучать отдельно голову, ладони, подошвы и т. д.

При фотохимиотерапии основное значение придается взаимодействию активированного длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами фотосенсибилизатора с ДНК, с образованием моно- и бифункциональных связей, приводящих к торможению клеточной пролиферации за счет подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка. Действие фотохимиотерапии также может быть связано с:

- иммуномодулирующим эффектом с нормализацией клеточного звена иммунитета;
- непосредственным воздействием на иммунокомпетентные клетки в коже;
- влиянием на биосинтез и метаболизм простагландинов;
- изменением проницаемости клеточных мембран, приводящих к выводу протеолитических ферментов, разрушающих клетки;
- повышением активности лизосомальных эффектов;
- снижением повышенного хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов.

В настоящее время для фотохимиотерапии используются, в основном, следующие препараты из группы псораленов:

- для перорального приема – 8-метоксипсорален (*8-methoxypsoralen*, 8-МОР) и 5-метоксипсорален (*5-methoxypsoralen*, 5-МОР);
- для местного применения – 1-процентная масляная эмульсия 8-метоксипсоралена (*Oxsoralen-Ultra*) и синтетический препарат 4,5',8-триметилпсорален (*4,5',8-trimethylpsoralen*, ТМР); последний используется в виде ванн.

Основное преимущество местного применения псораленов – исключение тошноты, других диспептических расстройств, головных болей, обычно имеющих место у значи-

тельной части больных, принимающих псоралены перорально. Если при этом и УФ-А излучение применяется локально – это значительно уменьшает риск канцерогенных эффектов на коже. Однако, возможность развития серьезных локальных фототоксических реакций в этих случаях, тем не менее, высока, особенно при использовании ТМР.

Обязательные лабораторные параметры:

- клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов;
- определение содержания сахара, билирубина, холестерина, общего белка, остаточного азота, мочевины, протромбина;
- общий анализ мочи.

Необходимы заключения об отсутствии противопоказаний к проведению ФТХ следующих специалистов: терапевта, эндокринолога, окулиста, гинеколога.

Противопоказанием для проведения ПУВА-терапии является:

- индивидуальная непереносимость препаратов (псораленов);
- острые желудочно-кишечные заболевания;
- сахарный диабет;
- тиреотоксикоз;
- гипертоническая болезнь;
- острые и хронические заболевания печени и почек, крови, сердца, центральной нервной системы;
- опухоли (злокачественные и доброкачественные);
- туберкулёз;
- беременность;
- кахексия;
- катаракта;
- повышенная фоточувствительность.

Во время менструации, при острых респираторных заболеваниях, воспалительных заболеваниях внутренних органов следует сделать перерыв в проводимой фотохимиотерапии. Нецелесообразно проводить фотохимиотерапию детям и лицам моложе 18 лет, пациентам старше 55 лет и продолжать ее в случае появления крапчатой пигментации.

Когда кумулятивная доза УФ-А облучения достигнет величины около 2000 Дж/см², фотохимиотерапию далее не назначают, т. к. риск развития одного из самых серьезных побочных эффектов ПУВА-терапии – рака кожи после высоких суммарных доз облучения существенно возрастает (приблизительно в 13 раз).

16.5.2 Комбинированное лечение с ПУВА-терапией. Для снижения кумулятивной дозы и повышения эффективности, фотохимиотерапию можно комбинировать с:

- топическими кортикостероидами;
- антралином (но не с каменноугольным дегтем);
- кальципотриолом
- ароматическими ретиноидами.

Кортикостероиды для наружного использования могут применяться совместно с ПУВА-терапией, особенно на участки, которые не рекомендуется подвергать УФ-А об-

лучению (крупные естественные складки, гениталии, волосистую часть головы).

Антралин, препараты с кальципотриолом хорошо сочетаются с фотохимиотерапией, причем комбинации эти более эффективны, чем монотерапия антралином, средствами с кальципотриолом или только ПУВА-терапия.

Использование ПУВА-терапии совместно с УФ-Б облучением значительно повышает эффективность терапии. Такая комбинация, по данным некоторых авторов, приводит к сокращению почти наполовину курса фотолечения, необходимого для достижения достаточного клинического эффекта. Однако, учитывая возможность серьезных отдаленных побочных эффектов фотохимиотерапии, а также то, что сочетанное применение УФ-Б облучения вполне вероятно увеличит риск их развития, такая комбинация не может быть оправдана. Использование же пероральных псораленов и узкого (311-312 нм) спектра УФ-Б облучения считается на сегодняшний день целесообразной и перспективной комбинацией.

Не следует сочетать ПУВА-терапию с назначением цитостатиков – в связи с высоким риском развития опухолевых процессов.

16.5.3 Ре-ПУВА-терапия (ретиноиды + ПУВА). Наиболее значительное повышение эффективности ПУВА-терапии отмечается при ее сочетании с ароматическими ретиноидами (ацитретином). Такой сочетанный вариант лечения называется Ре-ПУВА-терапией. Ароматический ретиноид в этом случае назначается в течение 5-14 дней до начала ПУВА-терапии в дозе 2 мг/кг и затем в процессе фотохимиотерапии принимается в той же дозе вплоть до клинического разрешения процесса.

Данные исследований свидетельствуют, что добавление ретиноидов к ПУВА-терапии способствует увеличению ее лечебного потенциала за счет двух основных моментов:

- суммирование терапевтических эффектов ретиноидов и фотохимиотерапии;
- снижение ретиноидами побочных фототоксических эффектов псораленов, в частности, ослабление их повреждающего действия на мембраны эритроцитов.

Особенно перспективной считают комбинацию: ПУВА-терапии с топическими псораленами (8-MOP *Oxsoralen-Ultra*, TMP) и ароматическими ретиноидами.

При Ре-ПУВА-терапии удастся значительно уменьшить число сеансов облучения УФ-А и тем самым уменьшить кумулятивную дозу ультрафиолетового облучения.

16.6 Системная медикаментозная супрессивная терапия

16.6. 1 Производные витамина D_3 .

Показания к применению: различные формы вульгарного псориаза, артропатический псориаз.

Витамин D_3 оказывает активное антипролиферативное действие на кожу; это связано с наличием ядерных рецепторов к 1,25-дигидрооксивитамину D_3 в различных тканях, включая и кожу; витамин D_3 также:

- нормализует дифференцировку эпителиоцитов;
- повышает секрецию в организме простагландина E_2 , интерлейкина и цитотоксичности макрофагов;
- снижает интерлейкин-зависимую пролиферацию T -лимфоцитов;

- уменьшает выработку В-лимфоцитами иммуноглобулинов класса G и M;
- снижает высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты нейтрофильными гранулоцитами, – что в совокупности способствует разрешению псориатического очага.

Для перорального приема используется предшественник витамина D_3 и природный активный метаболит витамина D_3 – кальцитриол. Кроме того, особый интерес в последнее время вызывает новый препарат – аналог витамина D_3 – MC 903. Его активность сравнима с активностью кальцитриола, но он оказывает гораздо меньшее влияние на метаболизм кальция в организме (почти в 100 раз).

Витамин D_3 применяется внутрь длительно по 1,5-2,5 мг в день перед сном. Начинают лечение с 0,5 мкг, повышая дозу по 0,25 мкг каждые две недели. При этом необходим контроль содержания кальция в крови, ввиду возможного риска развития гиперкальциемии. Гиперкальциемия быстро устраняется при снижении дозы витамина D_3 или его отмене.

16.6.2 Цитостатики.

Показания к применению:

- псориатическая эритродермия;
- артропатический псориаз;
- пустулезный псориаз;
- распространенный вульгарный псориаз, резистентный к вышеперечисленным методам терапии.

За последние 25 лет цитостатики стали неотъемлемой частью лечения многих аутоиммунных заболеваний. Благодаря своей способности оказывать иммунодепрессивное действие эти препараты стали широко использоваться и в терапии псориаза. Применение цитостатиков дает возможность получить достаточно хороший, но непродолжительный клинический результат. Эти препараты во многих случаях не способны предотвращать рецидивирование болезни и обладают различными побочными эффектами. Тревогу вызывает то, что неспецифическое подавление иммунитета при приеме этих препаратов сопровождается ростом заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. Несмотря на это, применение цитостатиков позволяет в ряде случаев снизить дозу кортикостероидов и добиться лучших клинических результатов.

Основные цитостатики, применяющиеся в терапии псориаза:

- азатиоприн;
- 6-меркаптопурин;
- циклофосфан;
- метотрексат;
- фторафур;
- циклоспорин А.

16.6.2.1 Азатиоприн (Имуран) – синтетическое имидозольное производное 6-меркаптопурина. Это антиметаболит, для которого мишенью служат активно делящиеся клетки. Большая специфичность азатиоприна, как иммунодепрессанта, в сравнении с меркаптопурином объясняется тем, что в лимфоидной ткани процесс его расщепления

идет активнее, чем в других тканях. Иммунодепрессивный эффект азатиоприна направлен на клеточное и гуморальное звено иммунитета, хотя препарат оказывает большее действие на *T*-клеточноопосредованные реакции:

- нарушается активность *T*-супрессорных лимфоцитов, т. к. они более чувствительны к препарату, чем *T*-хелперы;
- происходит нарушение распределения *T*-клеточных субпопуляций.

Действие азатиоприна на гуморальный иммунитет опосредованное. Снижение пролиферации *B*-лимфоцитов происходит вследствие угнетения выработки медиаторных факторов *T*-хелперными клетками, поэтому в основном редуцируются *T*-клеточнозависимые ответы антител. Характерной особенностью азатиоприна является то, что он не меняет соотношение *B*- и *T*-клеток в крови.

Побочные реакции при применении азатиоприна типичны для большинства цитостатических препаратов:

- в больших дозах препарат угнетает гемопоэз, особенно миелоциты;
- в крови наблюдаются лейкопения, тромбоцитопения и анемия.

Лечение азатиоприном должно проводиться под тщательным контролем картины крови. При уменьшении количества лейкоцитов до 4000 в 1 мкл крови дозу уменьшают, а при 3000 в 1 мкл препарат отменяют и назначают заместительную терапию и стимуляторы лейкопоэза.

16.6.2.2 6-меркаптопурин (Леупурин, Меркалейкин, Микаптин). Применение меркаптопурина резко снизилось после введения в клиническую практику азатиоприна. Его механизм действия и побочные реакции сходны с азатиоприном. При применении меркаптопурина могут наблюдаться общая слабость, поражение слизистой оболочки полости рта, диспептические явления с рвотой и поносом; могут развиваться лейкопения и тромбоцитопения.

16.6.2.3 Циклофосфан (Циклофосфамид, Митоксан, Цитоксан, Эндоксан) относится к синтетическим хлорэтиламинам. Циклофосфан является иммунодепрессантом, проявляющим супрессорную активность как в отношении пролиферирующих, так и «покоящихся» иммунокомпетентных клеток. В дозах 2-5 мг/кг/сут. препарат является цитотоксичным для *B*-лимфоцитов и угнетает их стимулированную пролиферацию; истощаются *B*-клеточнозависимые пулы в селезенке и лимфоузлах без нарушения *T*-клеточнозависимых регионов. Нормализация функции *B*-клеток в ходе иммунного ответа после отмены циклофосфана происходит более медленно, чем восстановление *T*-клеточных функций. Общепринятым является факт, что в средних и высоких дозах циклофосфан отщепляет ион хлора с образованием электрофильного карбониевого иона, взаимодействующего с нуклеофильными структурами ДНК. В результате образования ковалентной связи (алкилирование) имидазольное кольцо раскрывается и по освободившейся связи образуется соединение гуанина с тимином ДНК. В месте образования такой связи не функционирует ДНК-зависимая ДНК-полимераза, происходит нарушение правильной редупликации и остановка деления клетки. Согласно этому механизму циклофосфан будет останавливать пролиферацию любых быстро делящихся клеток, в том

числе и иммунокомпетентных.

Высокие терапевтические дозы циклофосфана вызывают снижение числа и ослабление функции макрофагов и моноцитов. Побочные эффекты циклофосфана такие же, как и для других цитостатиков:

- панцитопения;
- частичная или полная алопеция;
- повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта за счет ингибирования регенеративных процессов;
- оссалгии.

Нельзя начинать лечение циклофосфаном при количестве лейкоцитов менее 3500 и тромбоцитов – менее 100000 в 1 мкл.

16.6.2.4 Метотрексат (Аметоптерин, Метиламиноптерин) является синтетическим антагонистом фолиевой кислоты. По принципу действия, как и азатиоприн и 6-меркаптопурин, метотрексат относится к группе цитостатических антиметаболитов, нарушающих пролиферацию быстро делящихся клеток.

Препарат необратимо конкурентно блокирует фермент дигидрофолатредуктазу, вследствие чего не образуется достаточного количества фолиевой кислоты, являющейся универсальным внутриклеточным переносчиком метильных групп. В результате происходит блок ключевой реакции синтеза ДНК на этапе метилирования уридина в тимидин. Считается также, что метотрексат может обратимо конкурентно ингибировать тимидинсинтазу.

Выбор пути введения метотрексата зависит от дозы: при дозах менее 20 мг/м² метотрексат полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Поэтому оральный путь потенциально эквивалентен парентеральному пути введения, что имеет значение в педиатрии. Однако при более высоких дозах гастроэнтеральная абсорбция крайне вариабельна. Побочные эффекты:

- угнетение кроветворения (особенно нейтрофилов и тромбоцитов);
- желудочно-кишечные расстройства;
- гепатонекротоксичность.

Отмечаются и другие побочные эффекты: выпадение волос, кожные реакции (зуд, крапивница), головные боли, сонливость, отиты, конъюнктивиты. Метотрексат также противопоказан при беременности, заболеваниях печени и костного мозга, при язвенной болезни.

Назначение больным псориазом различных цитостатиков и иммунодепрессантов в большей степени направлено на подавление пролиферации кератиноцитов и в меньшей – на нормализацию их дифференцировки за счет коррекции иммунологических, биохимических и других процессов, развивающихся в коже у больных этим дерматозом. К этим средствам относятся такие цитостатики, как метотрексат, циклоsporин А, кортикостероидные гормоны, ПУВА-терапия, а также применяемые наружно препараты дегтя и дитранола. Цитостатики и иммунодепрессанты не являются препаратами выбора для лечения псориаза, т. к. их длительное и повторное применение может сильно изменять биологию кожи, приводить к утяжелению течения псориаза, вплоть до развития генерализованных пустулезных форм, что уже наблюдалось при широком использовании мето-

трексата и кортикостероидных гормонов.

В случаях, когда заболевание протекает тяжело, плохо поддается обычным методам лечения, прогрессирует, показано применение цитостатических препаратов. 6-меркаптопурин применяется по 0,05 г 2-3 раза в день 1-дневными циклами с интервалом в 3 дня. Всего проводят 3-4 цикла. С осторожностью следует применять препарат при заболеваниях печени и почек. Могут наблюдаться лейкопения, диспепсия, рвота, понос.

Чаще при псориазе назначают метотрексат. Ежедневную дозу метотрексата можно принимать за один раз, но предпочтительнее разделить ее на три приема с интервалом в 12 ч. Лечение начинают с определения чувствительности к метотрексату: принимают 2 раза по 2,5 мг (1 табл.) с интервалом в 24 ч. Через неделю проводят общий анализ крови. Если он в норме, в дальнейшем препарат принимают ежедневно, 3 раза по 2,5 мг с интервалом в 12 ч (схема 1/1/1, недельная доза – 7,5 мг). При неэффективности лечения через 2 недели недельную дозу увеличивают до 10 мг (схема 2/1/1). Если и этого недостаточно, через 2 недели назначают максимальную дозу – 15 мг (схема 2/2/2). Общий анализ крови проводят каждую неделю, а после того как подбор дозы закончен – 1 раз в месяц. При ремиссии – перерыв в лечении.

Метотрексат противопоказан истощенным больным, беременным и детям. Лечение необходимо проводить под строгим врачебным контролем, в частности за состоянием печени и костного мозга. Возможны побочные явления:

- стоматит, рвота, боли в желудке, головные боли;
- пиодермия, язвы голеней;
- тяжелые токсические изменения печеночной ткани и костного мозга;
- выпадение волос;
- при беременности – угроза выкидыша, врожденные уродства и др.

16.6.2.5 Фторафур используется в основном для лечения больных псориазом артритом (С. И. Довжанский, 1977), т. к. препарат обладает анальгезирующим и местноанестезирующим действием. Из побочных эффектов наблюдаются головокружение, рвота, стоматит, лейкопения. Противопоказан при заболеваниях печени и почек, острых кровотечениях, анемии и др.

16.6.2.6 Циклоспорин А (Неорал, Сандиммун) – лекарственное средство, мощный иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты. Представляет собой циклический нерибосомный полипептид, состоящий из 11 аминокислот; продуцируется почвенными грибами вида *Beauveria nivea*. Используется для профилактики отторжения трансплантата при трансплантации органов и тканей.

Циклоспорин А является сильнодействующим иммуносупрессивным препаратом, который у животных увеличивает время жизни аллогенных трансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкой кишки, легких. Циклоспорин подавляет развитие:

- клеточных реакций в отношении аллотрансплантата;
- реакции гиперчувствительности замедленного типа;

- экспериментального аллергического энцефаломиелита;
- артрита, обусловленного адьювантом Фройнда;
- болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ), –

а также зависимое от *T*-лимфоцитов образование антител. На клеточном уровне он подавляет образование и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин 2 (фактор роста *T*-лимфоцитов). Циклоспорин подавляет антиген-зависимое высвобождение лимфокинов активированными *T*-лимфоцитами. Все полученные данные свидетельствуют, что циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков, он не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

Циклоспорин А для лечения больных псориазом применяют в комплексе с кортикостероидными препаратами, причем суточная доза кортикостероидов при этом уменьшается в 3-4 раза и соответствует 25-50 мг преднизолонового эквивалента. Суточная доза циклоспорина в комплексной терапии больных псориазом в стадии обострения не должна превышать 5 мг/кг и в среднем составляет 3-5 мг/кг в день. При этом учитывают клиническую картину, тяжесть и распространенность заболевания, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний. Первые 2 дня для оценки переносимости препарата циклоспорин А назначают в половинной дозе, в последующем суточную дозу разделяют на 2 приема – утром и вечером с интервалом 12 ч. Снижение суточной дозы циклоспорина А начинают после достижения выраженного терапевтического эффекта. Обычно ударную дозу принимают в среднем в течение 14-20 дней с последующим постепенным снижением суточной дозы препарата до 2-2,5 мг/кг. Полное очищение кожных покровов не должно считаться окончательной целью лечения. После достижения ремиссии больному далее следует принимать минимальную эффективную поддерживающую дозу циклоспорина А, которая должна подбираться индивидуально. В такой дозировке препарат можно длительно (2-4 месяца) использовать в качестве поддерживающей терапии. Снижение дозы кортикостероидных препаратов проводят по общепринятой схеме.

16.6.3 Ароматические ретиноиды – это синтетические аналоги витамина А, применяющиеся более 20 лет в дерматологической практике для лечения ряда кожных болезней; они заняли ведущее место в терапии больных псориазом. Наиболее востребованными из них являются **этретинат** и его модификация – **ацитретин (неотигазон)**; они обладают широким спектром действия:

- оказывают иммуномодуляторный и противовоспалительный эффект;
- регулируют рост и дифференциацию клеток эпидермиса;
- за счет активизации деятельности ферментов угнетают процессы клеточного деления.

Показаниями к их применению являются тяжелые формы болезни – эритродермии, пустулезный псориаз, а также генерализованные формы обычного псориаза. Монотерапия данными препаратами приводит к улучшению почти у 50 % пациентов. Известно, что биологические эффекты ретиноидов обусловлены их взаимодействием с цитоплазматическими ретиноидсвязывающими протеинами (*CRABP*) и нуклеарными ретиноидными рецепторами (*RAR-α*, $-\beta$, $-\gamma$, *RXR*).

Дозировка составляет от 10 до 75 мг/сутки, но не более 1 мг на 1 кг массы тела в день.

После наступления улучшения дозу снижают в два раза, что оказывает поддерживающий эффект. Продолжительность лечения не должна превышать 8-10 недель. Противопоказаниями к приему ретиноидов являются:

- беременность и период грудного вскармливания;
- заболевания печени и почек;
- повышенное количество в плазме крови витамина А;
- гиперлипидемия.

Препараты обладают некоторой токсичностью, поэтому побочными эффектами приема могут стать: сухость слизистых оболочек и кожи, зуд и шелушение кожи, различные виды алопеции.

Терапия ретиноидами нередко вызывает носовые кровотечения, блефароконъюнктивит, нарушения зрения в условиях отсутствия освещения (куриная слепота). Она способствует ломкости ногтей, возникновению болей в мышцах и суставах, повышению мышечного тонуса и появлению судорог. Этретинат и ацитретин токсичны для печени, вызывают повышение уровня холестерина в крови, увеличивают внутричерепное давление, что выражается в головной боли и тошноте. Они провоцируют кальцинирование сухожилий и связок, развитие остеопороза и гиперостоза позвоночника.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей, т. к. окостенение межкостных связок и нарушения в морфологии эпифиза могут вызвать замедление роста. Кроме того, специального внимания требуют пациенты, перенесшие гепатит, сахарный диабет, атеросклероз, панкреатит. Дозы препаратов, способные вызвать перечисленные осложнения, очень близки к среднесуточным. Они составляют 1 мг/сутки на 1 кг массы тела или немного выше. Употребление алкоголя во время лечения противопоказано, т. к. сильно увеличивает нагрузку на печень.

В связи с тем, что ретиноиды оказывают выраженный тератогенный эффект, их не рекомендуется принимать в детородном возрасте, т. к. после окончания лечения женщина не должна беременеть в течение как минимум двух лет (иначе велика вероятность врожденных патологий у ребенка). Терапевтический эффект этретината и ацитретина сохраняется на протяжении всего периода лечения, но после отмены препаратов быстро возникает рецидив болезни. Для его предупреждения необходимо сочетать прием ретиноидов с другими методами лечения – фототерапией или препаратами для местного применения (кальципотриол, дитранол).

Для сравнения можно привести следующие данные:

- монотерапия ароматическими ретиноидами дает:
 - 1) клиническое излечение – в 12 % наблюдений;
 - 2) значительное улучшение – в 41 %;
 - 3) улучшение – в 47 %;
- комбинированная терапия дает
 - 1) клиническое излечение – в 84 % наблюдений;
 - 2) значительное улучшение – в 12 %;
 - 3) улучшение – в 4 %.

16.6.4 Глюкокортикостероиды

Показания к применению:

- псориатическая эритродермия;
- острый генерализованный пустулезный псориаз;
- артропатический псориаз.

Механизм действия глюкокортикостероидных препаратов при псориазе заключается в их мощном противовоспалительном влиянии – подавление всех фаз воспаления, активный иммуносупрессивный эффект (снижение количества *T*-лимфоцитов, циркулирующих в крови, чем ограничивается влияние *T*-хелперов на *B*-лимфоциты и продукцию иммуноглобулинов; снижение образования фиксированных иммунных комплексов), антитоксическом действии. Не исключается возможность непосредственного участия глюкокортикостероидных препаратов в процессах регуляции эпидермального гомеостаза, пролиферации и дифференцировки эпидермоцитов.

Для системной глюкокортикоидной терапии используются структурные аналоги глюкокортикоидов, у которых нежелательная минералокортикордная активность значительно снижена:

- преднизолон (Апо-Преднизон, Декортин Н, Теднисол, Шеризолон);
- метилпреднизолон (Медрол, Метипред, Урбазон);
- дексаметазон (Даксин, Дексазон, Кордитекс, Фортекортин);
- триамцинолон (Берликорт, Делфикорт, Кеналог, Полькортолон);
- бетаметазон (Целестон).

Снижение минералокортикоидной активности, кроме того, было достигнуто дополнительным гидроксигированием (преднизолон) и метилированием (метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) стераринового кольца, что, кстати, способствовало значительному усилению противовоспалительного эффекта. Дополнительное фторирование глюкокортикоидов еще больше усилило их противовоспалительное действие (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

При системном назначении глюкокортикостероидов при псориазе следует отдать предпочтение триамцинолону, дексаметазону, бетаметазону.

Системные глюкокортикостероиды при псориазе назначаются редко, в случаях, резистентных к другим видам терапии, осложняющихся метаболическими нарушениями и тяжелым общим состоянием:

- торпидная псориатическая эритродермия;
- острый генерализованный пустулезный псориаз типа Цумбуша;
- злокачественное течение псориатического полиартрита.

Дозы глюкокортикоидов, в большинстве случаев, составляют 40- 50 мг в день в пересчете на преднизолон. После достижения положительного клинического результата (не обязательно полного клинического регресса!) – начинают постепенную отмену препарата. Общая продолжительность лечения глюкокортикостероидами обычно небольшая (в среднем, не более 2-3 недель). Препараты пролонгированного действия, например, Дипроспан, применяются внутримышечно в дозе от 1,0 до 2,0 мл каждые 2-4 недели.

Некоторые авторы, в случае быстро прогрессирующего деформирующего псориаза-

тического полиартрита, рекомендуют назначение малых доз глюкокортикостероидов (в пересчете на преднизолон, менее 7,5 мг в день) длительным курсом (месяцы и годы). Попытка уменьшения дозы глюкокортикостероида в этом случае может привести к обострению кожного процесса.

Лечение глюкокортикостероидами проводится с периодическим контролем:

- артериального давления;
- электрокардиограммы;
- клинического и биохимического анализа крови⁴
- электролитного баланса;
- показателей коагулограммы;
- диуреза;
- массы тела больного;

при необходимости проводится фиброгастроскопия.

Глюкокортикостероиды в значительной мере изменяют характер течения псориаза, обычно повышая его резистентность к иным видам терапии. Уменьшение дозы или отмена кортикостероидов может вести к достаточно быстрым рецидивам болезни, нередко более тяжелым и распространенным, чем предыдущие (синдром «отмены»). Описаны случаи развития в подобных ситуациях псориазической эритродермии и генерализованного пустулезного псориаза.

Частота и тяжесть побочных эффектов системной глюкокортикостероидной терапии обычно пропорциональны длительности их применения и величине применявшейся дозы.

К побочным эффектам глюкокортикостероидной терапии относят:

- задержку натрия и воды (отёки);
- потерю калия (мышечная слабость, судороги, аритмии);
- остеопороз;
- потерю кальция (боли в позвоночнике, компрессионные переломы);
- миопатию (атрофия скелетной мускулатуры);
- стероидную язву желудка;
- стероидный диабет;
- активацию инфекций;
- изменение массы тела (повышение массы, похудание);
- изменение психики (бессонница, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, психоз);
- развитие кушингоидного синдрома;
- супрессию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Противопоказания для глюкокортикостероидной терапии:

- туберкулез;
- остеопороз;
- различные психозы;
- пептические язвы желудка;
- дивертикулиты;
- свежие кишечные анастомозы;
- глаукома;
- сахарный диабет;
- тромбофлебит;

- бактериальные, грибковые или вирусные инфекции;
- почечная недостаточность;
- синдром Кушинга;
- беременность (особенно, третий триместр).

16.6.5 Биологическая терапия. В биологических методах лечения псориатического артрита и тяжелых форм псориаза применяются препараты, действие которых направлено непосредственно на клетки, которые участвуют в развитии болезни; к числу таких препаратов относятся:

- этанерсепт (Энбрел);
- адалимумаб (Хумира);
- эфализумаб (Раптив);
- инфликсимаб (Ремикейд).

Эти препараты еще недостаточно изучены.

Инфликсимаб представляет собой химерное соединение на основе гибридных мышинных и человеческих *IgG1*-моноклональных антител. Этот препарат обладает высоким сходством с ФНО- α , который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, в том числе является посредником воспалительной реакции и участвует в реакциях иммунной системы. ФНО- α играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Инфликсимаб связывается и таким образом нейтрализует обе формы ФНО- α – как трансмембранной, так и растворимой. Сочетание в одной молекуле участков, присущих различным биологическим видам, обуславливает специфичность его действия. Мышинный фрагмент содержит место связывания, в то время как человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции.

Ремикейд при псориазе и псориатическом артрите применяется внутривенно, капельно, в течение 2 ч в дозе 5 мг/кг. Повторно препарат в той же дозе вводят через 2 недели, затем через 6 недель после первого введения и далее каждые 6-8 недель. При отсутствии эффекта в течение 14 недель после введения четырех доз продолжать лечение не рекомендуется.

Через 10 недель применения Ремикейда у 80 % больных псориазом наблюдается значительный эффект от проводимой терапии, у 26 % из них отмечен полный регресс псориатических высыпаний.

В процессе лечения Ремикейдом у 60 % больных наблюдаются побочные реакции (одышка, крапивница, головная боль), а также присоединение инфекций (грипп, герпес), изменения в крови и кроветворении (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения), анафилактические реакции и другие побочные эффекты.

Таким образом, терапия псориаза является многогранным и сложным трудом, требующим всестороннего, внимательного, кропотливого подхода к терапии того или иного пациента.