

17 Пустульозний псоріаз

Резніченко Н. Ю.

На сьогоднішній день псоріаз являє собою одну з найбільш актуальних медико-соціальних проблем. Значне зниження якості життя, непрацездатність та інвалідизація хворих, труднощі у створенні сім'ї та погіршення стосунків у родині, значний психологічний дискомфорт – усе це є наслідком захворювання на псоріаз.

Поширеність псоріазу в популяції досить висока і складає 1-3 %; при цьому найбільшою терапевтичною проблемою є тяжкі атипові форми псоріазу, такі як:

- артропатичний псоріаз;
- псоріатична еритродермія;
- пустульозний псоріаз.

Ці форми характеризуються тяжким перебігом з наявністю соматичних уражень і резистентністю до традиційного лікування. Якщо сучасною медичною наукою запропоновано широкий арсенал засобів лікування артропатичного псоріазу та псоріатичної еритродермії, то питання особливостей етіопатогенезу, діагностичної тактики та комплексного підходу до терапії пустульозного псоріазу залишаються недостатньо вирішеними.

Вітчизняні автори В. Є. Ткач, О. В. Ткач-Мотуляк, Р. В. Куцик пов'язують виникнення пустульозного псоріазу з аденовірусною інфекцією, грипом, ангінами, стресами. У тих випадках, коли пустульозний псоріаз розвивається вторинно на фоні звичайного псоріазу, найбільш частими провокативними факторами вважаються:

- нераціональна терапія (особливо у прогресуючій стадії);
- лікування антималярійними препаратами, глюкокортикоїдами (як системної, так і топічної дії), цитостатиками (особливо метотрексатом), ретиноїдами;
- застосування гормональних контрацептивів.

У світовій літературі (роботи *M. Brenner, S. Molin, K. Ruebsam, P. Weisenseel, T. Ruzicka, J. C. Prinz, A. M. Tobin, S. M. Langan, P. Collins, B. Kirby*) описані також випадки виникнення пустульозного псоріазу на фоні інших тригерних факторів, таких як:

- відміна глюкокортикостероїдів системної дії;
- застосування подразнюючої топічної терапії (дьюгтю, антраліну, глюкокортикостероїдних препаратів під оклюзійні пов'язки);
- ультрафіолетове опромінення або фототерапія;
- холестатична жовтяниця;
- гіпокальціємія;
- вагітність.

Важливу роль перерахованих вище тригерних факторів підтверджують і наші власні спостереження за хворими на пустульозну форму псоріазу. Проте в більшості випадків у практичній діяльності зустрічається ідіопатичний пустульозний псоріаз.

Крім того, в етіопатогенезі пустульозного псоріазу, як і його класичних форм, велика увага приділяється асоціації псоріазу з метаболічним синдромом і його складовими – ожи-

рінням, цукровим діабетом, гіпертензією. Так, дослідження, проведені *Gisondi et al.*, показали, що хворі на псоріаз, які не отримували системної терапії, достовірно частіше мали метаболічний синдром, порівняно з загальною популяцією дерматологічних пацієнтів (враховуючи статеві та вікові особливості). Однак, при розгляді окремих складових метаболічного синдрому виявилось, що саме гіпертригліцеридемія та ожиріння мали вищу кореляцію з псоріатичними ураженнями (дослідження *D. M. Sommer, S. Jenisch, M. Suchan et al.*). Дослідження, проведені *Clalit Health Services* (Ізраїль), в яких приймали участь 16851 хворих на псоріаз та 48681 особи, які склали контрольну групу, продемонстрували достовірно вищий рівень загального холестерину та тригліцеридів у пацієнтів з псоріазом порівняно з контрольною групою. Аналогічні дослідження, проведені в Ірані та Туреччині, показали кореляцію між псоріазом і дисліпідемією. Крім того, у ході досліджень було відзначено наявність слабкої кореляції між псоріазом і маркерами інсулінорезистентності, такими як секреція інсуліну й резистин сироватки (роботи *S. Boehncke, D. Thaci, H. Beschmann et al.*).

Однак, пустульозний псоріаз має певні патофізіологічні та патогістологічні відмінності від класичного вульгарного псоріазу. Перш за все, при пустульозному псоріазі відзначається значний хемотаксис поліморфноядерних лейкоцитів, що пов'язують або з внутрішнім дефектом лейкоцитів, або з присутністю хемоатрактантів в епідермісі, хоча остаточна причина цього феномена до кінця не вивчена. Крім того, за даними *Carlos Ricotti*, при пустульозному псоріазі має місце протрузія базальних кератиноцитів у дерму через щілини в базальній мембрані, що є результатом підвищеної продукції протеолітичних ферментів у дермі хворих.

Особливістю етіопатогенезу генералізованого пустульозного псоріазу є його асоціація з антигеном *HLA-B27* та недостатністю *T*-системи імунітету, а саме зниженою активністю натуральних кілерів. При цьому гістологічні зміни в епідермісі при різних варіантах пустульозного псоріазу аналогічні змінам у хворих на вульгарний псоріаз – спостерігається паракератоз. У дермі відзначається мононуклеарна інфільтрація з міграцією нейтрофілів з сосочкового шару до епідермісу. Це в комбінації з дегенерацією кератиноцитів призводить до формування спонгіформних пустул Когоя.

Пустульозний псоріаз, як атипична форма захворювання, має також клінічні відмінності й проявляється у вигляді двох варіантів:

1) генералізований (розповсюджений) Цумбуша – надтяжкий варіант з загальносоматичними проявами, явищами вираженої інтоксикації, лихоманкою, тотальним ураженням шкіри, наявністю гіперемії та набряку, численних пустул, відчуттям болю та печії шкіри, частим телогеновим ефлувіумом і ураженням нігтьових пластин, можливістю летального кінця за відсутності терапевтичних заходів;

2) обмежений Барбера – з локалізацією на долонях і підшвах, частим ураженням нігтьових пластин, проте з незначними системними проявами або повною їх відсутністю.

Крім того, відокремлюють рідкісний варіант пустульозного псоріазу – ювенільний або дитячий; а як окрему форму обмеженого пустульозного псоріазу виділяють пустульозний акродерматит з ураженням дистальних фаланг пальців рук і ніг, а також нігтьових пластин.

За клінічним перебігом пустульозний псоріаз поділяють на гострий, підгострий та хронічний.

Лікування хворих на різні варіанти пустульозного псоріазу має певні складнощі, що пов'язано з:

- особливостями етіопатогенезу захворювання;
- необхідністю ретельної диференційної діагностики;
- тяжкістю перебігу та резистентністю хвороби до терапії;
- частим загостренням у відповідь на призначення стандартної терапії класичного псоріазу;
- можливістю виникнення ускладнень.

Тому хворі на пустульозний псоріаз потребують, перш за все, ретельного обстеження для виявлення тригерних факторів, консультацій суміжних спеціалістів і обов'язкового проведення адекватного лікування супутньої (а часто і тригерної) патології, призначення комбінованої дерматологічної терапії з урахуванням клінічної картини та перебігу захворювання, їх змін протягом лікування.

Лікування гострого пустульозного псоріазу потребує госпіталізації хворих і дотримання ними ліжкового режиму з наступним продовженням терапії в амбулаторних умовах. Лікування пустульозного псоріазу має три базові складові:

- зовнішні засоби;
- системна терапія;
- фототерапія.

Ці різновиди лікування можуть використовуватись в якості комплексної терапії або окремо. Так, наприклад, у дітей, хворих на ювенільний варіант пустульозного псоріазу, системні засоби використовуються рідко, оскільки медикаменти зовнішньої дії у вигляді монотерапії мають позитивний ефект. Проте у більшості хворих на пустульозний псоріаз виникає необхідність призначення саме комплексного лікування.

Численними багатоцентровими дослідженнями була доведена ефективність використання пероральних ретиноїдів, метотрексата, циклоспорина в лікуванні пустульозного псоріазу. Новітні дослідження в цій сфері показали позитивний вплив біологічної терапії (інфліксимаб та інші препарати) на перебіг пустульозного псоріазу. Можливість використання системних кортикостероїдів досить суперечлива, оскільки кортикостероїди самі по собі можуть виступати тригерним фактором виникнення пустульозного псоріазу, а їх відміна або навіть зниження добової дози можуть стимулювати погіршення атипового псоріатичного процесу. Саме тому їх призначення має бути обґрунтовано або тяжким станом пацієнта, або відсутністю ефекту від інших видів системного лікування. Щодо використання фототерапії, то вона показана лише по завершенню гострої стадії захворювання, за умов стабілізації загального стану пацієнта, відсутності еритродермії та явищ інтоксикації, і використовується після курсу лікування хворого препаратами системної дії.

Однак, перераховані вище засоби лікування мають досить багато протипоказань, а також можливих побічних дій, що значно обмежує їх призначення хворим. Це викликає необхідність пошуку нових методів лікування, які б могли використовуватись за наявності обмежень до застосування ретиноїдів, цитостатичних та імунобіологічних препаратів, особливо у хворих похилого віку та за умов супутньої патології (особливо серцево-судинної, мета-

болічного синдрому тощо), а також лікарських препаратів, які могли б використовуватись у комплексній терапії псоріазу з метою підвищення ефективності лікування та усунення небажаних побічних дій інших системних препаратів (у т. ч. відновлення росту волосся у випадках ефлувіуму та структури нігтьових пластин при їх ураженні).

І серед таких перспективних напрямків лікування хворих на псоріаз важливе місце посідає використання вітаміну біотину, який є життєво необхідним для нормального росту та розвитку клітин, відіграє значну роль у всіх видах обміну речовин – вуглеводному, білковому, жировому. Перш за все, механізм дії біотину щодо лікування псоріазу полягає в нормалізації повноцінного кератоутворення та функціонального стану шкіри. Біотин діє в якості кофермента карбоксилаз, має інсуліноподібну дію, приймає участь у процесі глюконеогенеза (завдяки участі в синтезі глюкокінази), що сприяє стабілізації рівня цукру в крові. При цьому біотин зменшує експресію печінкової фосфоенолпіруват карбоксикінази – ферменту, що стимулює синтез глюкози в печінці. Завдяки цьому біотин впливає на один з етіопатогенетичних чинників псоріазу (в тому числі і пустульозного) – метаболічний синдром. Біотин також сприяє зниженню вмісту загального холестерину та β -ліпопротеїдів, а у хворих на псоріаз значно частіше виявляється гіперліпідемія з підвищеною концентрацією тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Крім того, біотин покращує функціональний стан нервової системи, покращує трофіку тканин, стимулює репаративно-відновні процеси організму.

В організм людини біотин поступає з продуктами харчування, а також синтезується мікрофлорою кишечника; тобто недостатність біотину обумовлена певними патологічними причинами. Доведено, що недостатність біотину може виникати:

- при незбалансованому харчуванні, тривалих дієтах, вживанні сирого яєчного жовтка;
- при парентеральному харчуванні;
- при синдромі мальабсорбції;
- після резекції тонкого кишечника;
- при асоційованій з біотином множинній недостатності карбоксилаз;
- у хворих, які знаходяться на гемодіалізі.

Отже, виникає питання, чи насправді при псоріазі присутня недостатність біотину і, відповідно, наскільки застосування пероральних препаратів біотину для лікування псоріазу є доцільним.

А. Л. Тищенко в своїх роботах ретельно описує розроблену та апробовану Е. М. Рахмалевич і Л. Д. Тищенко в клінічних умовах унікальну мікробіологічну методику визначення в крові біотину. А. Л. Тищенко цим методом було обстежено 83 хворих на екзему та псоріаз, у тому числі хворих, які зловживали алкоголем. У ході дослідження було виявлено, що у хворих на псоріаз, які не зловживали алкоголем, рівень вільної форми біотину в крові був знижений у 2 рази порівняно з нормою. Рівень загального біотину був знижений в незначних межах. У той же час зловживання алкоголем хворими на псоріаз призводило до значного (у 4,2 разу) зменшення зв'язаної з білками форми біотину. Результати дослідження доводять наявність біотинової недостатності у хворих на псоріаз і, відповідно, відображають доцільність призначення даного вітаміну в комплексному лікуванні пацієнтів. Важливим позитивним ефектом біотину при лікуванні псоріазу є

його вплив на придатки шкіри, оскільки біотин сприяє відновленню росту та структури волосся та нігтьових пластин, попереджує випадіння волосся.

Крім біотину, важливе значення для лікування хворих на псоріаз має використання пантотенової кислоти (пантенолу) в якості системної терапії. Пантенол має неоцінене значення як для організму здорової людини, так і для пацієнтів з дерматологічними та соматичними захворюваннями, що пов'язано з широким спектром його метаболічної дії. Пантотенова кислота є незамінною складовою коензиму ацетил-КоА, а отже значним чином впливає на функціонування циклу Кребса. І саме тому недостатність пантотенової кислоти в організмі людини призводить до змін у клітинному метаболізмі, тканинному диханні. Пантотенова кислота чинить вплив на всі види обміну – вуглеводний, білковий і ліпідний, приймає участь у реакціях ацетилювання та окислення.

У лікуванні хворих на різні форми псоріазу важливим є те, що Пантенол має виражену протизапальну, імуномодулюючу дію, нейротропні властивості, нормалізує ліпідний обмін (стимулює ферментні системи, що розщеплюють ліпіди в крові, сприяє зниженню рівню холестерину крові), зменшує свербіж шкіри. У хворих на пустульозний псоріаз за наявності ерозій прискорює їх епітелізацію. Пантенол забезпечує нормалізацію функціонування кори надниркових залоз і стимулює синтез кортизону, що робить його альтернативним засобом щодо використання нестероїдних протизапальних засобів, а в деяких випадках – і глюкокортикостероїдної терапії. Саме тому вибір Пантенолу може бути пріоритетним щодо лікування хворих на пустульозний псоріаз, оскільки при цій формі захворювання призначення глюкокортикостероїдів має певні обмеження. А гіполіпідемічні та ліпотропні властивості роблять можливим застосування Пантенолу за наявності метаболічного синдрому (у тому числі й ожиріння), що є частою супутньою патологією у хворих на псоріаз.

Завдяки широкому спектру дії пантотенова кислота використовується не лише для лікування дерматологічної патології, але й за наявності захворювань печінки (печінкової недостатності, гепатитів і цирозів різної етіології), надниркових залоз (функціональної недостатності кори надниркових залоз, хвороби Аддісона), цукрового діабету, виснаження організму в результаті тривалих нервових і фізичних навантажень.

Отже, пантотенова кислота та її похідні мають широкий спектр клінічних ефектів. Проте в клінічній практиці декспантенол має певні переваги перед використанням пантотенової кислоти. Так, за даними С. М. Дорогозов та співав., у молекулі декспантенолу, як похідного пантотенової кислоти, кислотна група замінена на спиртову. В організмі людини Пантенол легко перетворюється на пантотенову кислоту, тому їх активність аналогічна. Однак, патогенні мікроорганізми не здатні окислювати декспантенол, а отже, по відношенню до них він виявляє токсичні властивості, що сприяє нормалізації мікробіоценозу кишечника, піхви, шкіри та попереджує розвиток вторинної інфекції за наявності хронічних дерматозів. Такі позитивні характеристики має Пантенол, добова доза якого складає 100 мг.

Зовнішнє лікування пустульозного псоріазу також має певні особливості порівняно з вульгарним псоріазом. Так, дьоготь, антралін, топічні кортикостероїди можуть стимулювати загострення пустульозної форми захворювання, а отже пацієнтам слід бути дуже обережними при їх використанні. Крім того, топічна клінічна картина пустульозного

псоріазу змінюється досить швидко:

- на шкірі виникають численні пустули, що зливаються між собою і формують великі «гнійні озера»;

- пустули можуть розтинатись з утворенням ранової поверхні, на якій формуються кірки;
- відзначається інтенсивна десквамація епідермісу.

Це потребує швидкої зміни топічних медикаментів з урахуванням локального статусу, а також використання, здавалося б, нетипового для псоріазу зовнішнього лікування у вигляді засобів, що прискорюють загоєння ранової поверхні.

Серед оптимальних кератолітичних засобів для лікування псоріазу слід виділити мазь «Уреотоп». Багатогранні механізми дії мазі «Уреотоп» стають можливими завдяки її складу – вона містить:

- сечовину – 12 %;
- молочну кислоту – 2 %;
- вітамін *E* – 0,5 %;
- вітамін *A* – 0,4 %.

Вміст вітамінів *A* і *E* у складі мазі чинить надзвичайно позитивний вплив на стан ураженої псоріатичною висипкою шкіри. Вітамін *E* регулює процеси кератинізації та диференціації епідермісу, пригнічує канцерогенез. Крім того, вітамін *E* має протизапальну дію, стимулює біосинтез колагену, сприяє пластичним процесам у шкірі, пригнічує імуносупресивну дію ультрафіолетового опромінення та зменшує ефекти фотостаріння. Також доведена здатність вітаміну *E* захищати клітини шкіри від активних форм кисню, що має надзвичайно важливе значення не лише в лікуванні псоріазу, але й онкопатології шкіри, дискоїдного червоного вовчаку, кільцевидної гранульоми, atopічного дерматиту та ін. Вітамін *A* нормалізує процеси кератинізації в шкірі, проте не має численних протипоказань і тяжких побічних впливів на відміну від своїх похідних – ретиноїдів. Вітамін *A* чинить протизапальну, антиоксидантну та фотозахисну дію, регулює проникність судинної стінки, сприяє пластичним процесам у шкірі, приймає участь в утворенні внутрішньо- та міжмолекулярних зв'язків колагену.

Але в лікуванні пустульозного псоріазу постає проблема топічної терапії пустульозних висипань та еродованих поверхонь, не типових для класичного перебігу захворювання. У таких випадках на перший план виступає використання антисептичних і ранозагоювальних засобів (крем «Вульностимулін»).

Отже, у ході наших власних досліджень була розроблена схема комплексної терапії вульгарного псоріазу з застосуванням:

- біотину перорально – протягом 1 місяця;
- Пантенолу – протягом 1,5 місяця;
- топічних засобів «Вульностимулін» і «Уреотоп» – у залежності від клінічної картини захворювання.

Дана схема лікування є патогенетично обґрунтованою та забезпечує швидкий клінічний ефект, що проявляється зниженням індексу *PASI*, скороченням термінів стабілізації патологічного шкірного процесу та настання клінічної ремісії, покращенням якості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бочаров В. А. Регуляторні фактори запально-репаративного процесу при хронічних рецидивних дерматозах / В. А. Бочаров, Алавніх Муат, С. М. Тарнопольська // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2003. - № 1. - С. 18-21.
2. Резниченко Ю. Г. Коррекция метаболических нарушений при патологических состояниях / Ю. Г. Резниченко, Г. И. Резниченко, Н. И. Литвин, Н. Ю. Резниченко - Запоріжжя: Просвіта, 2008. - 96 с.
3. Тищенко А. Л. Содержание биотина в сыворотке крови у больных экземой и псориазом / А. Л. Тищенко // Вестник дерматологии и венерологии. - 1998. - № 5. - С. 37-40.
4. Ткач В. С. Випадки пустульозного псоріазу / В. С. Ткач, О. В. Ткач-Мотуляк, Р. В. Куцик // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2007. - № 1-4 (10). - С. 356-359.
5. Фиданца А. Терапевтическое воздействие пантотеновой кислоты / А. Фиданца // Acta Vitaminol. - 1956. - № 10. - С. 11.
6. Akhyani M., Ehsani A.H., Robati R.M., Robati A.M. The lipid profile in psoriasis: a controlled study // J Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2007. - Vol. 21. - P. 1330-1332.
7. Boehncke S. S., Thaci D. D., Beschmann H. H., Ludwig R. J. R.J., Ackermann H. H., Badenhoop K. K., Boehncke W-H. W.H. Psoriasis patients show signs of insulin resistance // Br. J. Dermatol. - 2007. - Vol. 157, No 6. - P. 1249-1251.
8. Brenner M., Molin S., Ruebsam K., Weisenseel P., Ruzicka T., Prinz J. C. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment // Br. J. Dermatol. - 2009. - Vol. 161, No 4. - P. 964-966.
9. Cohen A. D., Sherf M., Vidavsky L. et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome // Dermatol. - 2008. - Vol. 216. - P. 152-155.
10. Heng M. C., Heng J. A., Allen S. G. Electron microscopic features in generalized pustular psoriasis // J. Invest. Dermatol. - 1987. - Vol. 89, No 2. - P. 187-191.
11. Lee C. S., Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis // Expert Opin. Pharmacother. - 2005. - Vol. 6, No 10. - P. 1725-1734.
12. Solak Tekin N., Tekin I. O., Barut F., Sipahi E. Y. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients // Mediators Inflamm. - 2007. - Vol. 2. - Issue 1. - Special section. - P. 1.
13. Sommer D. M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // Arch. Dermatol. Res. - 2006. - Vol. 298, No 7. - P. 321-328.
14. Tobin A. M., Langan S. M., Collins P., Kirby B. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following the use of calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment: a report of two cases // Clin. Exp. Dermatol. - 2009. - Vol. 34, No 5. - P. 629-630.
15. Zelickson B. D., Pittelkow M. R., Muller S. A., Johnson C. M. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in generalized pustular psoriasis // Acta Derm. Venereol. - 1987. - Vol. 67, No 4. - P. 326-330.