

М.Е. Запольський¹, М.М. Лебедюк², С.В. Нерубашенко²,
А.В. Добровольська³, Д.М. Запольська³

¹Обласний шкірно-венерологічний диспансер, Одеса

²Одеський національний медичний університет

³Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса

Поєднана патологія при псоріазі. Огляд сучасних методів лікування дерматозів

Проведено аналіз і клінічний розбір захворювань, що протікають у поєднанні з псоріазом. При цьому лікування псоріазу видозмінено, а лікування таких хворих вимагає індивідуального підходу. Проведено огляд сучасних методів лікування псоріазу залежно від ступеня тяжкості захворювань і патологій. Незважаючи на високу ефективність лікування псоріазу, існує небезпека розвитку серйозних побічних реакцій у вигляді імуносупресії, астенізації, анаболічних порушень.

Ключові слова

Псоріаз, астенізація, гепатотоксичність, імуносупресія, детоксиканти, «Гепаргін».

Псоріаз — генетично детерміноване аутоімунне захворювання, пов'язане з порушенням процесів проліферації та апоптозу епідермоцитів, запально-дегенеративними змінами в суглобах і метаболічними порушеннями.

Поширеність псоріазу в загальній популяції варіює в межах 0,5—5 % зі збільшенням частоти в регіонах з холодним континентальним кліматом. Захворюваність на псоріаз в середньому становить 60 випадків на 100 000 населення. Гендерне співвідношення чоловіків і жінок перебуває в межах 1,1 : 1 [1, 10, 11, 13].

До основних етіологічних чинників псоріазу зараховують генетичну детермінованість, стрес, несприятливий вплив зовнішнього середовища (клімат, полюенти, екзотоксини), вплив вірусних і бактеріальних агентів, гострі й хронічні інтоксикації [3, 5, 17].

Спадкову концепцію розвитку псоріазу підтверджено виявленням 9 генних локусів у різних хромосомах (PSORS1—9). При цьому 35—50 % спадкового компонента локалізується в генах PSORS-1: HLA, CCHCR1, CDSN. Високий ризик розвитку патології у носіїв антигенів гістосумісності HLA-A1, -9, -11, -28, -31; середній — HLA-13, -17, -21, -27, -38, -39; HLA-Cw2, -3, -4, -6 [8, 15]. Експресія окремих антигенів комплексу гістосумісності HLA має причинно-наслідковий зв'язок з клінічними маніфестаціями псоріазу та

його коморбідністю. Так, експресія HLA-Ax, B17, Bx, CW2 пов'язана з розвитком стійких форм вульгарного псоріазу; експресія HLA-B13 і A-11; HLA-A9 і B17 нерідко поєднується з псоріатичною еритродермією; при псоріатичній артропатії спостерігається експресія HLA-A1, B13, B17, Bx, Cw2, Cw6, Dr 4. Поєднання псоріазу з цирозом печінки пов'язують з експресією HLA-A8, B17 [15].

До 60 % пацієнтів, які мають псоріаз, пов'язують маніфестацію процесу з психоемоційним стресом. Важливу роль у реалізації стресового механізму активізації псоріазу відводять нейромедіаторам: адреналіну, серотоніну, семафорину-3A, плексину тощо, рівень яких змінюється під час стресу.

До основних вірусно-бактеріальних тригерних чинників належать віруси гепатитів С і В, імунodefіциту людини, Коксакі, стрептококи та ін. Механізми активізації псоріазу під впливом вірусів і бактерій до кінця не вивчено, розглядають вірус-індуковану аутоімунну реакцію, гострі й хронічні вірусно-бактеріальні інтоксикації та ін. [4, 12].

Псоріаз нерідко розглядають як псоріатичну хворобу, коморбідну з такими захворюваннями, як цукровий діабет 1—2-го типів, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, хвороба Крона та ін. У пацієнтів, які хворіють на псоріаз, часто-

та розвитку метаболічних порушень збільшується і залежить від віку пацієнта та його способу життя. Так, у пацієнтів віком понад 45 років ризик розвитку цукрового діабету 1-го типу зростає в 3,99 разу, цукрового діабету 2-го типу — в 2,48 разу, гіпертонічної хвороби — в 3,27 разу, серцево-судинної патології — в 1,77 разу, метаболічного синдрому — в 5,92 разу [5, 14].

Спостерігається також збільшення ризику паранеопластичних трансформацій у хворих на псоріаз. Широке використання цитостатичної терапії, ПУВА-терапії, біологічних препаратів при лікуванні середніх та тяжких форм псоріазу сприяє збільшенню (хоча й незначному — в 1,2 разу) карциноми печінки, немеланоцитарних раків шкіри.

Власні спостереження. У деяких випадках виникають діагностичні труднощі, зумовлені поєднанням псоріазу з іншими дерматозами. Нам доводилося спостерігати незвичайні вияви псоріатичного процесу у пацієнтів, які потерпають від іхтіозу, атопічного дерматиту, вітиліго, токсидермії та інших захворювань. При цьому перебіг псоріазу дещо змінювався, а лікування вимагало індивідуального підходу (рис. 1–4).

ВІЛ-інфекція й гепатит С видозмінюють перебіг псоріазу, спричинюючи імунну дисфункцію і хронічну інтоксикацію. Дерматоз стає стійкішим до традиційних методів терапії, колір псоріатичних елементів набуває синюшно-червоного відтінку, можливі поява пустул, приєднання вторинної інфекції (рис. 5–6).

Триває пошук ефективних методів лікування псоріазу залежно від ступеня тяжкості захворювання й супутньої патології.

З огляду на зв'язок псоріазу з психоемоційним станом хворого великої уваги надають створенню атмосфери довіри між лікарем і пацієнтом, максимально обмежують вплив емоційних тригерів (перегляд «агресивних» телесюжетів, зайвий контакт із відвідувачами, активне спілкування по телефону та ін.).

Важливим компонентом лікування псоріазу є топічні засоби. З них найбільший інтерес становлять емоменти з м'якими кератолітичними і кератопластичними ефектами: ультразволожуючі емульсії і креми (за типом «Ліпікар АР+»). Перевагами зазначеної групи препаратів є швидкий пом'якшувальний ефект, можливість застосування в прогресивну стадію захворювання, хороше поєднання з іншими засобами, відсутність обмеження щодо тривалості використання [11, 17].

До найефективнішої групи топічних засобів належать інгібітори кальціневрину, що забезпечують пригнічення фосфатазної активності

кальціневрину і процесів дефосфорилування. У деяких випадках їх поєднують з кератолітичними і зволожувальними засобами.

У стаціонарну стадію захворювання, згідно з наявними протоколами, рекомендують використовувати топічні кортикостероїди короткими курсами (до 10–15 діб). Однак топічні кортикостероїди забезпечують лише короткочасний позитивний ефект, при цьому значно збільшують ризик рецидивів і дисемінації псоріазу в подальшому.

Клінічний досвід більшості вітчизняних і зарубіжних дерматологів засвідчує необхідність пошуку і ефективної корекції супутньої патології та вогнищ ендогенної інтоксикації у разі стійких форм псоріазу [1, 3, 8, 9, 14].

Лікування хворих починають із дезінтоксикаційних заходів: ентеросорбенти, інфузійна терапія, гепаргін, плазмаферез, зниження калорійності їжі та ін.

Після переходу захворювання в стаціонарну стадію рекомендують додавати фототерапію, найефективнішою визнано УФВ-терапію з довжиною хвилі 311 нм. Стартова доза залежить від фототипу шкіри і в середньому становить 300 мкДж, за хорошої переносності її інтенсивність збільшують на 50–100 мкДж з кожним наступним сеансом. Частота проведення — 2–3 рази в тиждень протягом кількох місяців. Їхня кількість індивідуальна для кожного пацієнта (в середньому від 15 до 25 процедур), світлова енергія одного сеансу зазвичай не перевищує 2000 мкДж.

До початку використання світлових методів потрібно визначити біодозу ультрафіолетового випромінювання (УФО). Літні форми псоріазу з високою чутливістю до ультрафіолетового спектра лікують без фототерапії (рис. 7).

Високу терапевтичну ефективність за тяжких форм псоріазу мають цитостатики (ЦС) — препарати, що блокують поділ клітин. Однак велика кількість побічних ефектів, пов'язаних із дерегуляцією процесів клітинного циклу (мітозу, апоптозу), небезпекою розвитку гепатотоксичних реакцій, астенизація хворого вимагають особливої обережності та індивідуального підходу під час згаданої терапії.

Виділяють кілька груп ЦС, які використовують для лікування тяжких форм псоріазу і псоріатичного артриту:

- антиметаболіти (блокатори розбіжності хромосом) — метотрексат, азатіоприн;
- алкілюючі (конкурують з попередниками нуклеїнових кислот) — циклофосфан;
- інгібітори дигідрооротатдегідрогенази — лефлуномід.

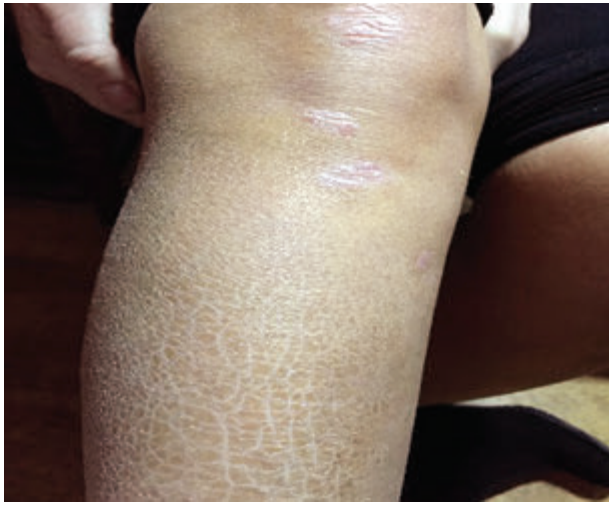


Рис. 1. Іхтіоз вульгарний і псоріаз



Рис. 2. Поєднання псоріазу та atopічного дерматиту

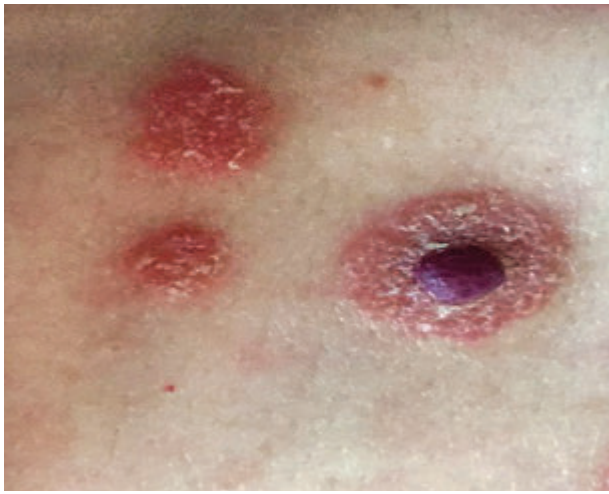


Рис. 3. Псоріатична бляшка навколо ангіопапіломи



Рис. 4. Псоріатична бляшка на тлі множинних закупорок сальних залоз



Рис. 5. Поєднання псоріазу з гепатитом С. Характерна зміна кольору папул на вишнево-червоний, місцями синюшний відтінок



Рис. 6. Псоріаз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Ускладнення у вигляді множинних білянігтьових вірусних бородавок

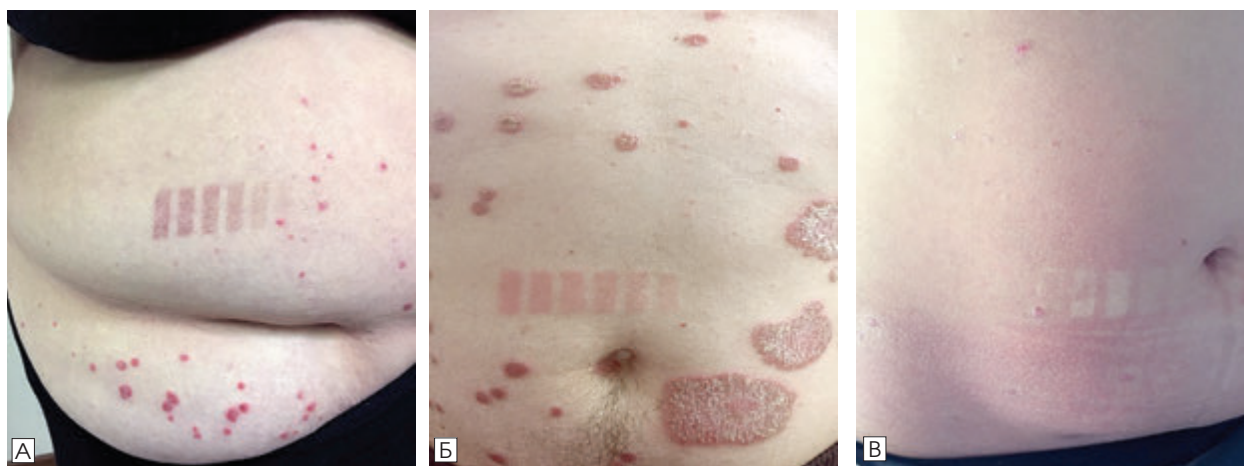


Рис. 7. Чутливість до УФВ: А — нормальна; Б — підвищена; В — аномальна

Найліпших результатів під час лікування тяжких форм псоріазу досягли в разі застосування біологічних агентів (БА). Їх поділяють на моноклональні антитіла і розчинні рецептори.

Механізм дії БА заснований на інгібуванні суворо визначених прозапальних цитокінів за рахунок конкурентного блокування специфічних рецепторів (Fc-фрагмента), що містяться на поверхні клітини господаря. Таким чином блокується передача сигналу, що активізує запальний каскад.

В Україні найчастіше застосовують для лікування псоріазу такі біологічні препарати: етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб, устекинумаб («Стелара»), голімумаб («Симпоні»).

Показання до використання БА при псоріазі: тривалість захворювання на тяжку форму псоріазу понад 6 міс (PASI > 10); наявність одного з критеріїв: стійкість до УФВ-терапії, фотохіміо-терапії (ПУВА) і/або до системного лікування (циклоспорин, метотрексат), поява небажаних побічних реакцій; прогресування псоріатичної поліартропатії.

Труднощі у використанні БА (особливо перших поколінь) було пов'язано з високим антигенним навантаженням за рахунок використання тваринних протеїнів, формуванням посттерапевтичних антитіл, імуносупресивними станами (загострення латентних інфекцій), неопластичними трансформаціями (рідко), гепатотоксичністю. Найбільша імуногенність спостерігається в препаратів із химерними молекулами, що містять мишачі білки і Fc-фрагмент людського імуноглобуліну G, найменша — в інфузійних протеїнів, що складаються з нативних трансмембранних екстрацелюлярних доменів [11].

Таким чином, попри високу ефективність методів лікування псоріазу, існує небезпека роз-

витку серйозних побічних реакцій у вигляді анаболічних порушень, гепатотоксичності, імуносупресії, астенизації та ін. Хронічний перебіг псоріазу супроводжується підвищенням в організмі рівня патологічних циркулюючих імунних комплексів, нагромадженням проміжних і кінцевих продуктів метаболізму.

Отже, введення в схему лікування псоріазу засобів, що посилюють процеси фізіологічної детоксикації, є етіопатогенетично обґрунтованим. Саме до таких засобів належить «Гепаргін», до складу якого входять амінокислоти аргінін і бетаїн. Саме вони забезпечують кілька клінічних ефектів: анаболічний, детоксикаційний, гепатопротекторний. Анаболічний — пов'язаний зі здатністю аргініну і бетаїну збільшувати синтез білка в організмі. Крім того, за рахунок продукції азоту оксиду аргінін виявляє вазодилатуючий і антиоксидантний ефекти. Детоксикаційні властивості «Гепаргину» зумовлені універсальним осмопротекторним ефектом бетаїну, його здатністю підтримувати водно-основний баланс, знешкоджувати токсини і вільнорадикальні комплекси, а також здатністю аргініну підвищувати детоксикаційну функцію печінки.

Мета роботи — аналіз ефективності використання «Гепаргину» в комплексному лікуванні середньотяжких форм псоріазу.

Матеріали та методи

Протягом 2016 р. й 3 міс 2017 р. під нашим спостереженням перебували 80 пацієнтів (40 чоловіків і 40 жінок), які потерпали від псоріазу з середньотяжкою формою. Значення індексу PASI — в діапазоні 25–45. Всі вони умовно розподілені на дві групи: основну — 50 хворих (25 чоловіків і 25 жінок) і контрольну — 30 (15 чоловіків та 15 жінок). Пацієнти контроль-

Таблиця. Динаміка індексу PASI, ЦІК, ЛТІ під час лікування псоріазу

Показник	Основна група		Контрольна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PASI	38,9	19,8	39,7	23,5
ЦІК (у. о.)	14,2	9,6	13,7	10,4
ЛТІ	7,3	6,1	6,9	6,5

ної групи отримували традиційну терапію, тобто гепатопротектори, ентеросорбенти, індиферентні топічні засоби, УФВ-промені (311 нм) у стандартних дозах. Пацієнтам основної групи додатково до традиційної терапії призначали «Гепаргін»: по 1 флакону двічі на добу протягом 10 діб, потім по 1 флакону раз на добу 20 діб після їди.

Результати лікування оцінювали через 1 міс терапії. Як основні критерії оцінки використовували: індекс PASI, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), лейкотоксичний індекс (ЛТІ).

Результати та обговорення

Через 1 міс лікування у хворих обох груп спостерігалася позитивна динаміка досліджуваних показників. Проте у пацієнтів основної групи середнє значення індексу PASI знизилося від 38,9 до 19,8 (поліпшення на 49,1 %), тоді як у групі контролю – від 39,7 до 23,5, тобто на 40,8 %. Середній рівень ЦІК у основній групі знизився від 14,2 до 9,6 у.о., тобто на 32,4 %, у групі контролю – на 24,1 % (від 13,7 до 10,4 у.о.). Показники лейкотоксичного індексу, що характеризують рівень ендогенної інтоксикації, зменшилися в основній групі від 7,3 до 6,1 (на 16,4 %), а в групі контролю – від 6,9 до 6,5, тобто на 5,7 % (таблиця).

Лікування псоріазу із застосуванням «Гепаргину» добре переносили пацієнти, значущих побічних ефектів не спостерігалось. У хворих основної групи поліпшився загальний стан, нормалізувався сон, зменшилися слабкість, стомлюваність, підвищилася фізична і розумова працездатність.

Таким чином, введення в схему лікування псоріазу засобу «Гепаргін» дає змогу підвищити ефективність терапії, поліпшити динаміку індексу PASI, ЦІК, ЛТІ, знизити рівень ендогенної інтоксикації.

Висновки

1. Зміни типової клінічної картини при псоріазі можуть бути зумовлені його поєднанням з іншими дерматозами.
2. Хронічні вірусні інфекції (гепатит С, ВІЛ-інфекція) видозмінюють клінічні вияви псоріазу, що потрібно враховувати під час вибору діагностичного алгоритму стійких і атипичних форм дерматозу.
3. Застосування засобу «Гепаргін» у комплексному лікуванні псоріазу є етіопатогенетично обґрунтованим, добре переноситься пацієнтами, дає змогу прискорити терапію за рахунок дезінтоксикаційного, анаболічного, гепатопротекторного ефектів.

Список літератури

1. Адашкевич В.П. Неотложная дерматология. – М.: Медицина. – 2003. – С. 41–42.
2. Каламкарян А.А. и др. Редкие атипичные дерматозы // Клиническая дерматология. – Ереван: Айастан, 1989. – С. 174–175.
3. Молчанов Е.В., Михайлова М.Б. Об отношении герпетического импетиго Гебры к пустулезному псоріазу // Вестн. дерматол. и венерол. – 1990. – № 1. – С. 63–66.
4. Самсонов В.А., Чистякова И.А. Эффективность тигазона у больных различными дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол. – 2002. – № 26. – С. 29–33.
5. Сизон О.О. Эпидемиология и взаимосвязь коморбидности псоріаза и клинического течения болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2014. – № 1 (52). – С. 14–23.
6. Степаненко В.И. Дерматология, венерология. – К.: КИМ, 2012. – С. 167–184.
7. Степаненко Р.Л., Гичка С.Г. Новые данные пато- и морфогенеза псоріаза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2014. – № 4 (55). – С. 9–11.
8. Чистякова И.А., Болтачева В.В. Применение ароматических ретиноидов при пустулезных дерматозах / IX Всерос. съезд дерматовенерологов. – М., 2005. – Т. 1. – 43 с.
9. Чистякова И.А., Прядкина Е.В. Клинические формы пустулезного псоріаза Цумбуша / Всерос. конф. дерматовенерологов. «Современные направления диагностики, лечения и профилактика ИППП и дерматозов». – Нижний Новгород, 2004. – 52 с.
10. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Панченко М.А. О пустулезном псоріазе // Вестн. дерматол. и венерол. – 1983. – № 9. – С. 35–38.
11. Kyriakou A., Patsatsi A., Sotiriadis D. Anti-TNFagents and nail psoriasis: a single-center, retrospective, comparative study // J. Dermatol. Treatment. – 2013. – Vol. 24 (3). – P. 162.
12. Mohammad K.A. Basra, Mahbub Chowdhury M.U., Smith Emma V. Nick Freemantle, Vincent Piguet, A Review of the Use of the Dermatology Life Quality In dexasa Criterion in Clinical

- Guidelines and Health Technology Assessments in Psoriasis and Chronic Hand Eczema, *Dermatologic Clinics*. — 2012. — Vol. 30 (2). — P. 237.
13. Ricotti C., Kerdel F.A. Treatment of pustular psoriasis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 23–25.
 14. Sakkas L., Ioannis A., Simopoulou T., Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2013. — Vol. 43 (3). — P. 32.
 15. Sánchez-Regaña M., Aldunce Soto M.J., Belinchón Romero I. et al. Directrices del grupo español de psoriasis (GEP) basadas en la evidencia para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas) // *Actas Dermo-Sifiligráficas*. — 2014. — P. 105.
 16. Sánchez-Regaña M., Aldunce Soto M.J., Belinchón Romero I. et al. Evidence-Based Guidelines of the Spanish Psoriasis Group on the Use of Biologic Therapy in Patients With Psoriasis in Difficult-to-Treat Sites (Nails, Scalp, Palms, and Soles) // *Actas Dermo-Sifiligráficas (English Edition)*. — 2014. — Vol. 105 (10). — P. 923.
 17. Weisenseel P., Prinz J.C. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis // *Cutis*. — 2006. — Vol. 78 (3). — P. 197–199.

М.Э. Запольский¹, М.Н. Лебедюк², С.В. Нерубашченко¹, А.В. Добровольская³,
Д.М. Запольская³

¹ *Областной кожно-венерологический диспансер, Одесса*

² *Одесский национальный медицинский университет*

³ *Клиника «Ренессанс-Медикал», Одесса*

Сочетанная патология при псориазе. Обзор современных методов лечения дерматозов

Проведен анализ и клинический разбор заболеваний, протекающих сочетанно с псориазом. При этом лечение псориаза видоизменено, а лечение таких больных требует индивидуального подхода. Проведен обзор современных методов лечения псориаза в зависимости от степени тяжести заболеваний и патологий. Несмотря на высокую эффективность лечения псориаза, существует опасность развития серьезных побочных реакций в виде иммуносупрессии, астенизации, анаболических нарушений.

Ключевые слова: псориаз, астенизация, гепатотоксичность, иммуносупрессия, детоксиканты, «Гепаргин».

М.Е. Zapolskiy¹, М.М. Lebediuk², S.V. Nerubaschenko¹, A.V. Dobrovolska³, D.M. Zapolska³

¹ *Regional Dermatovenerologic Dispensary, Odesa*

² *Odesa National Medical University*

³ *Clinic «Renaissance-Medical», Odesa*

Psoriasis combined pathology. Overview of advanced treatment methods for dermatosis

The article presents the analysis and clinical cases observation results of psoriasis combined pathologies. In such combined cases, treatment for psoriasis should be altered and patients require individual management. Authors outline modern psoriasis treatment approaches depending on disease severity and pathologies. Despite of high efficiency, there is a risk of unfavorable reactions: immune suppression, asthenization, anabolic disorders.

Key words: psoriasis, asthenization, hepatotoxicity, immune suppression, detoxicant, «Hepargin». □

Дані про авторів:

Запольський Максим Едуардович, д. мед. н., зав. шкірним відділенням Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, член Європейської академії дерматології та венерології
65006, м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 5

Тел. (048)237-07-28. Факс (048) 237-07-23. E-mail: maksimz@3g.ua

Лебедюк Михайло Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету

Нерубашченко Світлана Вікторівна, лікар-дерматовенеролог шкірного відділення Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру

Добровольська Анастасія В'ячеславівна, лікар-дерматовенеролог клініки «Ренессанс-Медикал», Одеса

Запольська Діана Максимівна, лікар-дерматовенеролог клініки «Ренессанс-Медикал», Одеса