

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

К ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

В статье представлен обзор современных методов лечения псориаза. Приведены результаты исследования, направленного на оптимизацию терапии тяжелых форм псориаза. Представлен разработанный алгоритм назначения процедур плазмафереза в зависимости от формы и клинических проявлений заболевания, а также разработанные практические рекомендации по комбинированному назначению плазмафереза и инъекций метотрексата при тяжелом псориазе.

Ключевые слова: псориаз, плазмаферез, метотрексат.

O.O. MELNICHENKO, Center of Theoretic Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow Scientific and Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department
MODERN APPROACHES TO THERAPY OF GRAVE PSORIASIS FORMS

The article provides an overview of modern methods of psoriasis therapy. Presents the results of a study aimed at optimizing therapy for severe forms of psoriasis. Presents the developed algorithm for assigning plasmapheresis procedures depending on the form and clinical manifestations of the disease, as well as the developed practical recommendations of combined appointment of plasmapheresis and injections of methotrexate for severe psoriasis.

Keywords: psoriasis, plasmapheresis, methotrexate.

Псориаз – это распространенный хронический воспалительный дерматоз, поражающий от 0,91% (население США) до 8,5% (жители Норвегии) популяции земного шара [1]. Известно, что пациенты с псориазом средней и тяжелой степени страдают от повышенного риска смертности, в значительной мере связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вне зависимости от традиционных факторов риска [2].

За многовековую историю исследования данного дерматоза разработаны и многосторонне изучены различные теории происхождения заболевания: инфекционная, вирусная, аллергическая, иммунная, обменная, эндокринная (гормональная), генетическая (наследственная), нейрогенная, интоксикационная, антиокислительная и др. В разные периоды развития дерматологии как науки приоритет признавался за той или иной гипотезой.

В настоящее время большинство ученых ведущую роль в развитии псориаза отводят наследственности, а в качестве разрешающих факторов рассматривают средовые, эндогенные, инфекционные, лекарственные и другие, наслаивающиеся на генетическую предрасположенность [3, 4]. Механизмы, ответственные за формирование патологического процесса при псориазе, на сегодняшний день изучены недостаточно. Первенство в патогенезе заболевания принадлежит иммунной теории [5, 6]. Концепция была подтверждена успехом антицитокиновой терапии и получила последующее развитие. Несмотря на то что иммунологические процессы, происходящие в коже при участии skin-associated lymphoid tissue, уже не первое десятилетие являются предметом углубленного изучения, дерматологи говорят об отсутствии полноценного понимания дермато-иммунологических событий. В то же время иммунологи отмечают, что псориаз является доступным для исследования и достаточно изученным заболеванием, опосредованным активным участием Т-клеточного звена и дендритных клеток [7].

Наиболее часто встречающейся формой является вульгарный бляшечный псориаз, охватывающий до 85–90% больных [8]. Встречаются следующие разновидности вульгарного псориаза: каплевидный, себорейный, ладонно-подошвенный, псориаз складок. К тяжелым формам заболевания относятся пустулезный псориаз с его клиническими вариантами (ладонно-подошвенный – тип Барбера; генерализованный – тип Цумбуша), эритродермический, артропатический псориаз [9].

Говоря о методах лечения заболевания, необходимо отметить, что терапия должна быть направлена не только на устранение настоящего обострения псориатического процесса на коже, но и на пролонгацию ремиссии в будущем, а также предупреждение развития коморбидных состояний. Подход к терапии псориаза определяется степенью тяжести дерматоза.

На сегодняшний день разработано несколько шкал, оценивающих степень и тяжесть псориатического процесса на коже, поражение ногтевых пластин, суставов, влияние болезни на качество жизни и т. д.: индекс PASI, BSA, NAPS, PGA, DLQI и др. Согласно классификации Национального фонда псориаза США, степень тяжести псориаза оценивается с определением BSA (Body surface area) – общей площади поражения тела [10]. 1% площади поверхности тела соответствует площади ладони пациента: при значении BSA < 3 диагностируется легкая степень тяжести псориаза, при 3 < BSA < 10 – средняя степень, при BSA > 10 – тяжелый псориаз. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза – отражает площадь поражения с учетом интенсивности таких признаков, как эритема, шелушение и инфильтрация, полученный показатель составляет от 0 до 72 баллов. Индекс DLQI – Dermatology Life Quality Index – Дерматологический индекс качества жизни – позволяет оценить степень влияния заболевания на качество жизни больного; вычисляется с помощью опросника,

содержащего 10 вопросов, значение индекса варьирует от 0 до 30 баллов [11].

В 2011 г. мировым дерматологическим сообществом были разработаны комплексные критерии оценки тяжести псориаза и, исходя из их значений, рекомендации по выбору терапии [12]. Так, при полученных значениях BSA \leq 10, PASI \leq 10 и DLQI \leq 10 степень псориаза оценивается как «легкая» и назначаются лишь топические лекарственные средства. При BSA \leq 10 и PASI \leq 10, но DLQI $>$ 10 (т. е. в ситуациях, когда заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни больного) при неэффективности наружного лечения назначается системная терапия. Кроме того, необходимость в назначении системных препаратов при легкой степени псориаза возникает при поражении видимых участков тела, большей части кожи головы, гениталий, ладоней и/или подошв, поражении ногтевых пластин как минимум двух пальцев, при сопровождении заболевания биопсирующим зудом, а также при наличии отдельных, устойчивых к топическим препаратам бляшек. При показателях BSA $>$ 10 или PASI $>$ 10 и DLQI $>$ 10 псориаз считается умеренным/тяжелым, необходимо назначение системной терапии. Однако если BSA $>$ 10 или PASI $>$ 10, но DLQI \leq 10, указывая на слабое влияние заболевания на качество жизни, псориаз может быть определен как заболевание легкой степени тяжести.

В настоящее время большинство ученых ведущую роль в развитии псориаза отводят наследственности, а в качестве разрешающих факторов рассматривают средовые, эндогенные, инфекционные, лекарственные и другие, наслаивающиеся на генетическую предрасположенность

При выборе топической терапии следует учитывать стадию заболевания. В прогрессирующей стадии необходимо исключить применение раздражающих препаратов и высоких концентраций действующих веществ, отдавая предпочтение кератопластическим и противовоспалительным средствам: ланолиновый крем, 5–10%-ный нафталановый линимент или паста, 0,5–2%-ная салициловая кислота, 3–5%-ная паста АСД, фенол 1%-ный, кортикостероидные мази, кремы, лосьоны, комбинированный препарат кальципотриол и бетаметазон, цинк пиритион активированный [13]. В стационарную и регрессирующую стадии псориаза назначают кератолитические мази или жирные пасты, содержащие 3–5% салициловой кислоты, 10–30% нафталана, 5–10% ихтиола, березового дегтя, серы, мочевины; кальципотриол, топические кортикостероиды. При интенсивном зуде, а также с целью смягчения кожи назначают лечебные ванны с последующим применением питательных, увлажняющих, смягчающих средств.

Выбор системной терапии определяется формой заболевания, распространенностью и тяжестью процесса, опытом лечащего врача, анамнезом пациента (успех или

неудача назначенного ранее лечения), а также наличием сопутствующих заболеваний.

В России традиционно применяются дезинтоксикационная терапия (гемодез, полиоксидоний, реамберин, раствор натрия хлорида 0,9% и др.), гипосенсибилизирующие средства (растворы натрия тиосульфата 30%, кальция глюконата 10%, магния сульфата 25%), при наличии выраженного зуда назначаются антигистаминные лекарственные препараты (клемастин, мебгидролин, хлоропирамин и др.), гепатопротекторы (фосфолипиды эссенциальные) и др. [14].

Метотрексат является «золотым стандартом» в лечении псориаза, а также широко применяется в терапии псориатического артрита. Препарат относится к группе антиметаболитов, обладает противоопухолевым, цитостатическим, иммунодепрессивным действием. Основным ограничением в применении метотрексата является его гепатотоксичность. Также ограничивают применение анемия, иммунодефицитные состояния, инфекционные заболевания, печеночная и почечная недостаточность и др. Препарат может назначаться перорально или внутримышечно. Ежедневная доза при псориазе, как правило, составляет 10–15 мг, максимальная ежедневная доза – 30 мг. Перед началом лечения препарат должен быть назначен в тестовой дозе 2,5–5 мг для определения эффективности и безопасности применения у данного больного. Возможна комбинация низких доз метотрексата с узкополосной средневолновой фототерапией [15]. Метотрексат может быть рекомендован к применению в сочетании с биологическими агентами, системными глюкокортикостероидами – использование небольших дозировок снижает риск побочных эффектов и токсичности при сохранении высокой терапевтической эффективности лечения.

Назначения системных кортикостероидов при псориазе по возможности следует избегать [16], поскольку имеются данные об усугублении тяжести псориаза при последующих рецидивах, а также в силу многочисленных нежелательных побочных явлений. Показаниями к применению данной группы препаратов служат острые и крайне тяжелые состояния, в частности псориатическая эритродермия, генерализованный пустулезный псориаз, а также псориатический артрит.

Системные ретиноиды назначают при тяжелых распространенных формах заболевания (в том числе тяжелый распространенный бляшечный псориаз, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз) при неэффективности других методов лечения [17]. Ацитретин применяют по 10–50 мг 1 р/сут в течение 4–12 недель, возможна длительная поддерживающая терапия в низких дозировках. Есть практика комбинаторного применения ретиноидов с циклоспорином, а также с фототерапией.

Циклоспорин, относящийся к группе иммунодепрессантов, также используется в терапии псориаза в случаях упорного течения и недостаточного ответа на другие системные препараты [18]. Препарат назначают в дозировке 2,5–5 мг/кг 1 р/сут коротким курсом в течение

6–12 недель, однако есть данные об эффективности и безопасности применения малых доз в течение длительного периода [19]. Ограничивают применение артериальная гипертензия, тяжелое нарушение функции почек, злокачественные новообразования. В ходе терапии необходимо контролировать показатели биохимического анализа крови, артериальное давление, функциональное состояние почек и печени.

Системные ретиноиды назначают при тяжелых распространенных формах заболевания (в том числе тяжелый распространенный бляшечный псориаз, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз) при неэффективности других методов лечения

Биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб и др.) – это белки, созданные методами генной инженерии, механизм действия которых заключается в присоединении к рецепторам Т-клеток и цитокинам, блокировании их активации и воспалительного каскада. Данные препараты назначают при среднетяжелом и тяжелом псориазе, псориатическом артрите, неэффективности применяемой ранее терапии. Ввиду того, что данные лекарственные средства являются иммуномодуляторами, есть риск повышенной чувствительности пациента к инфекциям, потенциальная вероятность малигнизации. Ограничивают применение таких препаратов злокачественные новообразования, тяжелые иммунодефицитные состояния, демиелинизирующие заболевания нервной системы, сердечная недостаточность средней или тяжелой степени, инфекции, беременность и лактация [20].

Широкое применение при псориазе находят физиотерапевтические методики: ПУВА-терапия, селективная фототерапия, магнитотерапия и др.

За рубежом при лечении псориаза, а также многих других дерматозов широкое применение нашли экстракорпоральные методы, в частности мембранный плазмаферез, относящийся к методам эфферентной терапии, направленной на выведение из организма различных патологических продуктов. В странах Европы и США плазмаферез входит в комплексную терапию дерматомиозита, склеродермии, буллезных дерматозов, волчанки, хронической крапивницы, токсического эпидермального некролиза, гангренозной пиодермии, тяжелого, не поддающегося лечению псориаза и др. [21]. Для мембранного плазмафереза используются плоские и половолоконные фильтры с размером отверстий 0,2–0,77 мкм, которые препятствуют прохождению клеток крови, в то время как плазма проходит свободно. Элиминации подлежат экзогенные токсины, иммунные комплексы, нормальные метаболиты. При псориазе плазмаферез показан больным с эритродермией, а также пациентам с экссудативными проявлениями дерматоза; имеются данные об эффективности метода в качестве дополнительного лечения при псориатическом артрите [22, 23].

Курс лечения состоит из 3–10 процедур с интервалом 1–3 дня с удалением до 1 000 мл плазмы (как правило, 300–800 мл) за одну процедуру. Возможно разделение терапии на два этапа: на первом этапе проводят курс плазмафереза, а в последующем, при стабилизации патологического процесса и отсутствии свежих высыпаний, переходят ко второму этапу – назначению ультрафиолетового облучения, фотохимиотерапии, цитостатиков или синтетических ретиноидов.

Целью нашего исследования была оптимизация терапии тяжелых, распространенных форм псориаза (при значениях индексов PASI > 30 баллов и DLQI > 10 баллов) с включением в комплексное лечение плазмафереза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 127 пациентов с вульгарным псориазом тяжелой степени, экссудативным псориазом тяжелой степени, псориатической эритродермией, псориатическим артритом. Все больные получали стационарное лечение в ГКБ №14 им. В.Г. Короленко, в филиалах ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ «Вешняковский» и «Клиника им. В.Г. Короленко» в период с 2012 по 2016 г., в том числе 59 женщин и 68 мужчин.

Всем пациентам было назначено комплексное лечение, включающее в себя внутривенные капельные инфузии, инъекционные препараты, препараты для приема внутрь, наружное лечение и физиотерапевтические методики.

В комплексную терапию 78 пациентов был включен мембранный плазмаферез, часть пациентов (25 человек) сочетали применение плазмафереза с еженедельными инъекциями препарата метотрексат в дозировке 10 мг. За одну процедуру плазмафереза проводилось удаление 300–800 мл объема циркулирующей плазмы, что составляло 20–30% ОЦП. Замещение удаленной плазмы проводилось раствором натрия хлорида 0,9% в соответствующем объеме. Процедура занимала в среднем около 1,5–3 ч. Курс лечения состоял из 4–6 процедур, которые выполнялись с интервалом от 1 до 3 дней. В ходе курса мембранного плазмафереза удалялось 1–1,5 объема циркулирующей плазмы.

На основании сравнительного анализа динамики патологического процесса на коже и сроков достижения клинического улучшения наибольшую эффективность показала комбинированная терапия, включающая инъекции препарата метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза

Оценка результатов лечения проводилась на основании клинической оценки регресса высыпаний, динамики индексов PASI и DLQI, изменений данных лабораторных методов исследований: основных показателей клинического, биохимического анализов крови. Кроме того, была проведена оценка отдаленных результатов лечения.

Таблица. Клинические рекомендации по включению в комплексную фармакотерапию тяжелых распространенных форм псориаза процедур плазмафереза

Диагноз	Рекомендации по проведению процедур плазмафереза
Вульгарный псориаз	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме нормоволемии, через 2 дня на третий, длительность процедуры 1,5–2 ч, на курс 4 процедуры
Экссудативный псориаз	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме нормоволемии, через 3 дня на четвертый, длительность процедуры 1,5–2 ч, на курс 4–6 процедур
Псориатическая эритродермия	Рекомендовано проведение процедур плазмафереза в режиме умеренной гипероволемии (объем вводимого раствора NaCl 0,9% на 200–400 мл больше объема удаленной из кровотока плазмы), через день, на курс 4–6 процедур

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании сравнительного анализа динамики патологического процесса на коже и сроков достижения клинического улучшения наибольшую эффективность показала комбинированная терапия, включающая инъекции препарата метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов, получавших плазмаферез, были достоверно ниже.

Кроме того, было показано, что метотрексат в сочетании с процедурами плазмафереза не оказал токсического действия на печень.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что плазмаферез способствует удлинению ремиссии заболевания, однако наибольшая пролонгация межрецидивного периода была достигнута у пациентов, получавших плазмаферез в сочетании с инъекциями метотрексата.

ВЫВОДЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По результатам исследования нами были разработаны практические рекомендации по включению в комплексную фармакотерапию тяжелых распространенных форм псориаза процедур плазмафереза (табл.).

После проведения 2–4 сеансов плазмафереза по данной схеме и нормализации печеночных трансаминаз, при отсутствии или недостаточном клиническом улучшении целесообразно дополнительное назначение инъекций препарата метотрексат в низких дозировках. Инъекции и процедуры плазмафереза необходимо выполнять еженедельно по следующей методике: 10 мг метотрексата вводится внутримышечно непосредственно после сеанса плазмафереза или на следующий день после него.

Широкое внедрение данных методик в клиническую практику позволит достигать регресса высыпаний в более короткие сроки и, как следствие, сократить период госпитализации, а также удлинить межрецидивный период. 

ЛИТЕРАТУРА

- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 2013 Feb, 133(2): 377-85.
- Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Brod BA, Schleicher SM, Bebo BF, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate-to-severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2013 Jan, 68(1): 64-72.
- Gupta R, Debbanah M, Wilson Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*, 2014 Mar, 3(1): 61-78.
- Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*, 2016, 38: 11-27.
- Roh NK, Han SH, Youn HJ, Kim YR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Tissue and Serum Inflammatory Cytokine Levels in Korean Psoriasis Patients: A Comparison between Plaque and Guttate Psoriasis. *Ann Dermatol*, 2015 Dec, 27(6): 738-743.
- Zhang H, Hou W, Henrot L, Schnebert S, Dumas M, Heusèle C, Yang J. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J R Soc Interface*, 2015 Feb 6, 12(103): 20141071.
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 227-255.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*, 2009, 361: 496-509.
- Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 482-496.
- Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF et al. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(6): 963-971.
- Бакулев А.Л., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазическим артритом. М., 2013. 37 с.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2011 Jan, 303(1): 1-10.
- Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Сидоренко О.А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «Экзамен», 2007. 703 с.
- Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А., Вавилов А.М. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. Кубановой А.А., Кисиной В.И. М.: Литтерра, 2005, 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей, т. 8).
- Шарапова Е.Н., Круглова Л.С., Жукова О.В. Применение малых доз метотрексата и узкополосной средневолновой терапии в лечении больных вульгарным псориазом. *Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии*, 2013: 123-126.
- Walton R, Farber E. Systemic use of corticosteroids in dermatology. *Calif Med*, 1961 Apr, 94(4): 209-210.
- Liu P, Kuang Y, Zhang J, Li J, Su J, Chen X, Zhu W. Effect of acitretin and methotrexate on treatment of severe plaque psoriasis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016 Aug, 41(8): 804-8.
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2003 Aug 14, 349(7): 658-65.
- Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*, 2005 Mar, 64(Suppl 2): ii18-ii23.
- Laws PM, Young HS. Update of the management of chronic psoriasis: new approaches and emerging treatment options. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 2010, 3: 25-37.
- Aboud Al Kh, Hawsawi Al Kh, Aboud Al A, Ramesh V and Jain N. Blood transfusion and dermatology. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 2006 Mar, 15(1): 20-4.
- Потекаев Н.Н., Рагимов А.А., Смирнова Л.М. Плазмаферез в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2001, 4: 9-14.
- Grivet V, Carli M, MacDonald F, Cancelli M, Prierà G. Plasmapheresis. An additional treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1989, 146: 130-1.