

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «КУБАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра дерматовенерологии



Возможности терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза.

Учебно-методическое пособие для клинических ординаторов и слушателей циклов
ПК и НМО по специальности «Дерматовенерология».

г. Краснодар, 2020 г.

УДК 616.5-085.262
ББК 55.83

Составители:

сотрудники кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: зав. кафедрой, д.м.н., профессор Тлиш М.М., доценты: к.м.н. Кузнецова Т.Г., к.м.н. Наатыж Ж.Ю., ассистенты: к.м.н. Сорокина Н.В., Шавилова М.Е.

«Возможности терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза»: учебно-методическое пособие для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК и НМО по специальности «Дерматовенерология» – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2020. – 101 с.

Рецензенты:

Зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н. профессор Пономарева А.И.

Зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения России, профессор, д.м.н. Елисеева Л.Н.

Учебно-методическое пособие «Возможности терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза» для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК и НМО составлено в соответствии с основной образовательной программой высшего профессионального образования в ординатуре 31.08.32 «Дерматовенерология», дополнительной профессиональной программой повышения квалификации по специальности 31.08.32 «Дерматовенерология».

Рекомендовано к изданию ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
протокол № 11 от "29" июня 2020 г.

УДК. 616.5-085.262
ББК 55.83

Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Сорокина Н.В., Осмоловская П.С.
Шавилова М.Е.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты

БПВП – Базисные противовоспалительные препараты.

ФНО – фактор некроза опухоли

ПсА-псориатический артрит

мАТ –моноклональные антитела

МТ–метотрексат

ИЛ–интерлейкины

РЗ– ревматоидные заболевания

РА – ревматоидный артрит

АТП – антитела к биологическим препаратам

АДА –адализумаб

ИНФ –инфлексимаб

УСТ –устекинамаб

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цели изучения учебно-методического пособия:

Сформировать у ординаторов и слушателей ФПК системные знания по вопросам терапии тяжелых и среднетяжелых форм псориаза, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами, для создания представления, знания, умения и навыков на основе содержания раздела, а также целостное отношение к приобретенным знаниям и умениям как профессионально ориентированным.

Учебно-методическое пособие «Возможности терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза» содержит следующие разделы:

Глава 1. ПСОРИАЗ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Глава 2. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Глава 3. ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА

Глава 4. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ НЕБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Глава 5. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Глава 6. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Освещены основные группы препаратов, применяющиеся при различных формах псориаза, особенности их назначения, показания и противопоказания к их применению, в том числе генно-инженерных биологических препаратов. Представлены вопросы классификации, назначения и отмены ГИБП, длительности терапии, приведена подробная характеристика представителей различных групп ГИБП. Данное методическое пособие создано на основе актуальных клинических рекомендаций, собственного клинического опыта лечения пациентов с псориазом, содержит наиболее современные данные относительно генно-инженерных биологических препаратов, рутинное применение которых в настоящее время ограничено в связи с недостаточным количеством русскоязычных классических монографий, учебных пособий и периодических изданий, посвященных этой группе препаратов.

Врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны получить и самостоятельно использовать приобретенные знания:

- о критериях оценки тяжести течения псориаза у пациентов
- об основных принципах и методах лечения псориаза, в том числе - современными генно-инженерными биологическими препаратами.

Врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны самостоятельно использовать приобретенные умения и навыки:

- выписка рецептов на основные лекарственные формы, используемые для лечения псориаза
- оценка и способность предположить возможные проявления нежелательного побочного действия препаратов применяемых при псориазе

Учебно-методическое пособие рекомендуется для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК и НМО по специальности «Дерматовенерология».

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание. Согласно современным клинико-эпидемиологическим данным, псориазом страдает от 1 до 4% населения планеты, при этом по сведениям ВОЗ в 2015 г. на планете было зарегистрировано 125 млн больных псориазом [International Federation of Psoriasis Associations, 2015].

В настоящее время нет единого универсального подхода к терапии псориаза. Широко используются препараты, обладающие противовоспалительным и антипролиферативным действием: кортикостероиды, цитостатики, биологические препараты и др.

Поиск новых путей повышения эффективности лечения больных псориазом продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной дерматологии. В Российской Федерации за последние годы отмечается рост заболеваемости псориазом с изменением структуры его клинических проявлений: нарастает удельный вес тяжелых, инвалидизирующих форм, резистентных к традиционным методам лечения.

Псориаз поражает, как правило, лиц трудоспособного возраста, причем ежегодно число впервые выявленного псориаза растет как в Российской Федерации, так и за рубежом. В настоящее время не вызывает сомнений, что псориаз ассоциируется с длительно текущим хроническим воспалением как в коже, так и в структурах костно-суставного аппарата, печени, стенках крупных сосудов. В результате этого у больных отмечается прогрессирующее повреждение суставов, что часто приводит к утрате трудоспособности, снижению качества жизни и социальной адаптации, а также повышению риска смерти от сердечно-сосудистых патологий.

Ухудшение качества жизни у пациентов с псориазом во многом связано с чередующимися в течении заболевания ремиссиями и рецидивами.

В настоящее время отмечается тенденция к росту числа больных тяжелыми формами псориаза, в связи с чем применение генно-инженерных биологических препаратов в терапии данного заболевания является более чем актуальным.

Термин генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) используют только в России. На Западе же исторически сложилось название biologicsresponsemodifiers (модификаторы биологического ответа), или в сокращенном виде –biologicdrugs, biologicmedications (биологические препараты). ГИБП – это созданные методом генной инженерии биологически активные молекулы (например, антитела), действие которых направлено против конкретных структур, участвующих в сложных взаимодействиях, связанных с активацией иммунных клеток. ГИБП относятся к препаратам таргетной терапии, которые оказывают целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам. Также имеют свойства, характерные базисным противовоспалительным препаратам (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможно индуцирование ремиссии), но эффект как правило, развивается значительно быстрее (иногда сразу после инфузии).

Идея, что антитела можно использовать в лечебных целях, существовала с момента их открытия в конце XIX – начале XX в. Один из примеров такого использования – антисыворотки к змеиному яду, которые помогли спасти большое количество жизней. Когда стало известно, что существует целый ряд иммунных клеток, которые вырабатывают белки, участвующие в процессе хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) и других заболеваниях, была предпринята попытка создать препараты, воздействующие на эти иммунные клетки либо на вещества-регуляторы

воспаления. Такие работы проводились еще в 1960-х гг. прошлого века, но, к сожалению, из-за низкого уровня технологий они не стали успешными. Препараты были высокоаллергенными, обладали неспецифическим действием и могли оказывать токсический эффект. И только в конце прошлого века появились технологии создания моноклональных антител, а также искусственных регуляторных молекул на базе этих антител, которые стали успешно использоваться в лечении иммуноопосредованных заболеваний. Начиная с 1998 г., когда в США были зарегистрированы первые биологические препараты – этанерцепт и инфликсимаб, ГИБП стали очень широко применяться и сразу показали свою высокую эффективность.

В России генно-инженерные биологические препараты применяются с начала 21 века. Основными показаниями для их применения являются ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит), псориатический артрит, крапивница, бронхиальная астма. Внедрены в практику препараты для лечения системной красной волчанки, системных васкулитов.

Первыми препаратами из группы генно-инженерных биологических препаратов стали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа которые появились на рынке более 20 лет назад. Это препараты первой линии, которые относятся к числу наиболее эффективных.

Круг лекарственных средств, относящихся к генно-инженерным биологическим препаратам, продолжает расширяться. Появились так называемые препараты второй линии с другими механизмами действия, они назначаются как в дерматологической, так и в ревматологической практике.

Глава 1. ПСОРИАЗ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

В развитии псориаза важное значение имеют наследственная предрасположенность, нарушения функции иммунной, эндокринной, нервной систем, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды и др.

Описан ряд генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания. В частности, у больных псориазом чаще выявляют антигены HLA-Cw6 и HLA-DR7. К числу провоцирующих факторов относят психоэмоциональное перенапряжение, хронические инфекции (чаще стрептококковые), злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств (соли лития, бета-адреноблокаторы, хлорохин/гидроксихлорохин, пероральные контрацептивы, интерферон и его индукторы и др.).

Псориаз нередко сочетается с системными заболеваниями, включая метаболический синдром, сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, патологию гепатобилиарной системы.

МКБ-10:

L40.0 Псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный)

L40.1 Генерализованный пустулезный псориаз

L40.2 Акродерматит стойкий Аллопо

Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша

L40.3 Пустулез ладонный и подошвенный

L40.4 Псориаз каплевидный

L40.5+ Псориаз артропатический (M07.0-M07.3*, M09.0*)

L40.8 Другой псориаз

Сгибательный инверсный псориаз

Себорейный псориаз

Экссудативный псориаз

Псориатическая эритродермия

Вульгарный (обыкновенный) псориаз (Рис. 1-2) характеризуется появлением на коже папулезных элементов розово-красного цвета с четкими границами, склонных к слиянию и образованию бляшек различных очертаний и величины, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Бляшки локализуются на волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, в области поясницы, крестца или на любых других участках кожного покрова. Больных может беспокоить зуд различной степени интенсивности. Высыпания характеризуются наличием псориатической триады, которая представляет собой последовательно возникающие при поскабливании папулезных высыпаний феномены: стеаринового пятна (при легком поскабливании папулы наблюдается усиление шелушения, придающего поверхности папул сходство с растертой каплей стеарина); терминальной пленки (появление после полного удаления чешуек влажной, тонкой, блестящей, просвечивающей поверхности элементов); точечного кровотечения (появление после осторожного соскабливания терминальной пленки точечных, не сливающихся между собой капелек крови).



Рис. 1. Милиарные, лентикулярные, нумулярные папулы розово-красного цвета правильной округлой формы с четкими границами, покрытые серебристо-белыми чешуйками.



Рис. 2. Множественные лентикулярные и нумулярные папулы розово-красного цвета, с четкими границами, покрытые серебристо-белыми чешуйками.

У больных с ожирением, сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы отмечается повышенная экссудация в очагах поражения, при этом появляются серовато-желтые чешуе-корки, плотно прилегающие к поверхности бляшек, в связи с чем псориазная триада выявляется с трудом (**экссудативный псориаз**) (Рис. 3-5).



Рис.3-4. На коже бедер, в области коленных суставов, передней поверхности голени располагаются крупные бляшки неправильной формы с выраженной инфильтрацией, покрытые наложением чешуйко-корок.



Рис. 5. На коже передней поверхности туловища, занимая практически всю анатомическую область, визуализируются нумулярные папулы и бляшки, покрытые чешуйко-корками и местами геморрагическими корками.

При локализации высыпаний только на себорейных участках кожи (волосистая часть головы, носогубные и заушные складки, грудь и межлопаточная область) диагностируется **себорейный псориаз** (Рис. 6). При себорейном псориазе чешуйки обычно имеют желтоватый оттенок, при этом на голове шелушение может быть очень выраженным, а высыпания могут переходить с волосистой части головы на кожу лба, образуя так называемую «псориатическую корону». Экссудативный и себорейный псориаз сопровождаются зудом, нередко мучительным.



Рис. 6. Поражение себорейной зоны кожи волосистой части головы псориатическими высыпаниями.

Каплевидный псориаз (Рис. 7) является острой формой заболевания, характеризуется появлением на коже многочисленных каплевидных папул ярко-красного цвета с небольшим шелушением и инфильтрацией. Часто возникает в детском или подростковом возрасте и развивается после перенесенных инфекционных заболеваний стрептококковой этиологии. Каплевидный псориаз может трансформироваться в вульгарный псориаз.



Рис. 7. На коже спины располагаются множественные милиарные и лентикулярные папулы розово-красного цвета, покрытые серебристо-белыми чешуйками.

Пустулезный псориаз проявляется в виде генерализованных или ограниченных высыпаний, чаще располагающихся в области ладоней и подошв, представленных поверхностными гнойничковыми элементами. Возникновению пустулезного псориаза способствуют инфекции, сильные стрессовые ситуации, гормональные нарушения, в том числе вызванные пероральными контрацептивами, быстрая отмена кортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов, нерациональная наружная терапия.

Генерализованный псориаз Цумбуша (Рис. 8) протекает тяжело, с лихорадкой и недомоганием. Приступообразно на фоне яркой эритемы появляются мелкие поверхностные стерильные пустулы, сопровождающиеся жжением и болезненностью, расположенные как в зоне типичных псориатических бляшек, так и на ранее неизменной коже. Эритематозные очаги с пустулизацией быстро увеличиваются в размерах, сливаются, захватывая обширные участки кожного покрова, так что псориатические бляшки перестают быть различимыми. Слившиеся пустулы отслаивают эпидермис, образуя «гнойные озера». Часто отмечаются дистрофические изменения ногтей, поражение суставов, иногда почек. В крови определяются лейкоцитоз, повышенная СОЭ. После прекращения появления пустул состояние больных улучшается, температура снижается, однако новый приступ развивается, как правило, внезапно.



Рис. 8. На коже спины на эритематозном фоне располагается множество мелких пустул, местами сливающихся в «гнойные озера» (Изображение взято с сайта www.logoderm.ru)

Акродерматитстойкий гнойный Аллопо(Рис. 9) проявляется эритематозно-сквамозными и везикуло-пустулезными высыпаниями на дистальных фалангах пальцев. На пораженных участках пальцев отмечаются яркая эритема, отек, множественные пустулы, сливающиеся в «гнойные озера». Дистальные фаланги утолщены, ногтевые пластинки дистрофически изменены.



Рис. 9. На коже дистальной фаланги I пальца правой стопы на фоне яркой эритемы визуализируются пустулы, сливающиеся в «гнойные озера», крупно-пластинчатое шелушение. Ониходистрофия I пальца правой стопы. (Изображение взято с сайта www.logoderm.ru)

Пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера (Рис. 10-11) встречается чаще, чем генерализованный псориаз Цумбуша. Высыпания располагаются преимущественно в области тенара и гипотенара, а также свода стоп. Характерна резкая очерченность эритематозно-сквамозных бляшек, на фоне которых имеются множественные пустулезные высыпания. Пустулы могут образовываться как в области бляшек, так и на других участках кожного покрова.



Рис. 10. На коже свода стопы эритематозно-сквамозные бляшки, на фоне которых локализуются множественные пустулезные высыпания (Изображение взято с сайта www.logoderm.ru)



Рис.11. На коже ладонной поверхности кистей на фоне эритемы визуализируются множественные пустулы, геморрагические корки. (Изображение взято с сайта www.logoderm.ru)

Псориагическая эригродермия(Рис. 12.) чаще возникает в результате обострения уже существующего вульгарного псориаза под влиянием раздражающих факторов или нерационального лечения (прием ванн в прогрессирующей стадии, избыточная инсоляция или передозировка ультрафиолетовых лучей, использование высоких концентраций разрешающих мазей при обострении). Также эригродермия может развиваться первично у здорового человека при слиянии высыпаний быстро прогрессирующего псориаза. Процесс распространяется на все кожные покровы, занимая более 90% кожных покровов. Кожа становится ярко красной, отечной, инфильтрированной, местами лихенифицированной, горячей на ощупь, покрывается большим количеством крупных и мелких сухих белых чешуек, легко отпадающих при снятии одежды. Больных беспокоит зуд, иногда сильный, жжение и чувство стягивания кожи, болезненность. Нарушается общее состояние больного: появляется слабость, недомогание, потеря аппетита, температура тела повышается до 38-39°, увеличиваются лимфатические узлы (в первую очередь паховые и бедренные), снижается потоотделение. При длительном существовании подобного состояния могут выпадать волосы и поражаться ногти.



Рис. 12. На коже спины визуализируется разлитая эритема ярко-красного цвета с наличием инфильтрации и мелко-пластинчатым шелушением (пациент в процесса терапии).

Инверсный псориаз(Рис. 13) проявляется типичными для обыкновенного псориаза высыпаниями, его особенностью является преимущественная локализация на сгибательных поверхностях конечностей.

Локализация высыпаний при инверсном псориазе.

Схема 1.

Паховая область (95,8%)	Подмышечные впадины (87,5%)	Гениталии (79,2%)	Пупок (62,5 %)
Область ануса (54,2%)	Шея (33,3%)	Подколенные ямки (33,3%)	Локтевые ямки (18,8%)



Рис. 13. На коже паховой области бляшка розово-красного цвета, с четкими границами, со скудным шелушением, линейные трещины в глубине складок.

Псориазический артрит (Рис. 14). Поражение суставов может развиваться одновременно с псориазическими высыпаниями на коже или предшествовать им. В дальнейшем может наблюдаться синхронность в развитии обострений псориазического артрита и поражения кожи. Суставной процесс сопровождается покраснением кожи над пораженными суставами, отеком, болезненностью, ограничением их подвижности, наличием утренней скованности. Могут наблюдаться деформации суставов, анкилозы, энтезиты (воспаление сухожилий в области их прикрепления к костям), дактилиты, спондилит.



Рис. 14. На ладонной поверхности кистей, пальцев типичные псориатические высыпания ладонно-подошвенного псориаза, сопровождающиеся деформацией межфаланговых суставов пальцев кистей, ониходистрофией.

ПсА диагностируется на основании критериев CASPAR, которые были разработаны W. Taylor et al. в 2006 г. Данные критерии показали высокую чувствительность и специфичность на ранней и поздней стадиях. В соответствии с ними у больных должны быть признаки воспалительного заболевания суставов, к которым относятся артрит, энтезит, спондилит, а также 3 или более баллов из пяти категорий, представленных в таблице 1.

Таблица 1. Критерии CASPAR (2006 г.)

Критерий	Баллов
1. Псориаз: в момент осмотра	2
в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит: в момент осмотра	1
в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Предикторы развития псориатического артрита.**Схема 2.**

При периферическом псориатическом артрите первоначальный участок воспаления – энтезит сгибательного сухожилия пальцев, постепенно воспаление распространяется на дистальные межфаланговые суставы и ногтевую пластинку, поэтому при оценке кистей пациента с псориазом необходимо определить признаки периферического артрита.

Основные клинические проявления псориатического артрита.**Схема 3.**

Периферический артрит

- Боль, припухлость, ограничение подвижности сустава
- Характерные признаки: артрит дистальных межфаланговых суставов кистей/стоп и "дискообразная" деформация, осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца), дактилит и "сосискообразная" деформация кистей и стоп

Дактилит

- Результат одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов
- Боль, цианотично-багровое окрашивание кожных покровов, плотный отек всего пальца, болевое ограничение сгибания. формируется характерная для псориатического артрита "сосискообразная" деформация пальца

Энтезит

- Боль, иногда припухлость в точках энтезов
- Локализация - верхний край надколенника, крылья подвздошных костей, трохантеры, место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости.

Теносиновит

- Воспаление сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев кистей и стоп
- Боль, припухлость по ходу сухожилий, ограничение функции (сгибание пальцев)

Спондилит

- Клинически проявляется болью в спине

У пациентов с псориатическим артритом целесообразно ежегодно контролировать индекс массы тела, липидный профиль, артериальное давление, выполнять ЭКГ, скрининг на наличие сахарного диабета, снижение потребления алкоголя и отказ от курения.

Наиболее часто встречающейся формой является вульгарный бляшечный псориаз, охватывающий до 85–90% больных.

К тяжелым формам заболевания относятся пустулезный псориаз с его клиническими вариантами (ладонно-подошвенный – тип Барбера; генерализованный – тип Цумбуша), эритродермический, артропатический псориаз.

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.

Глава 2. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА.

На сегодняшний день разработано несколько шкал, оценивающих степень и тяжесть псориатического процесса на коже, поражение ногтей, суставов, влияние болезни на качество жизни и т. д.: индекс PASI, BSA, NAPSI, PGA, DLQI и др.

2.1. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Индекс распространенности и тяжести псориаза, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориаза.

Индекс был предложен Т. Frederiksson и U. Pettersson в 1978 г. и в настоящее время широко используется в клинических исследованиях.

При определении PASI учитывается выраженность поражения кожи отдельно в каждой из анатомических областей тела — головы, верхних конечностей, туловища, нижних конечностей, так что общее значение PASI представляет собой сумму PASI этих четырех областей кожного покрова. Расчеты проводятся исходя из того, что площадь кожного покрова головы составляет 10%, верхних конечностей — 20%, туловища — 30%, нижних конечностей — 40% от общей поверхности кожи человека. Для подсчета индекса PASI каждой области в формуле используется определенный коэффициент: 0,1 — для головы, 0,2 — для верхних конечностей, 0,3 — для туловища, 0,4 — для нижних конечностей.

При расчете PASI площадь каждой из четырех областей кожного покрова принимают за 100%. Площадь поверхности кожи, вовлеченной в патологический процесс, обозначается буквой А и оценивается в каждой области (Аголова, А туловище, А верхние конечности, А нижние конечности) по специальной шкале от 0 до 6: 0 — отсутствие поражения кожи, 0% поражения кожи определенной области; 1 — поражение от 1 до 9% поверхности кожи анатомической области; 2 — от 10 до 29%; 3 — от 30 до 49%; 4 — от 50 до 69%; 5 — от 70 до 89%; 6 — от 90 до 100%.

При определении распространенности поражения кожи у больных псориазом в области головы следует учитывать площадь поражения кожи лица, волосистой части головы и шеи; в области туловища — площадь поражения кожи груди, спины, подмышечных складок, паховых складок; в области верхних конечностей — площадь поражения кожи кистей, предплечий, плеч; в области нижних конечностей — площадь поражения кожи ягодиц, бедер, голеней, стоп.

Для определения площади поражения каждой области применимо правило «ладони». На коже головы площадь поражения размером в одну ладонь принимается равной 10%, туловища — 3,3%, верхних конечностей — 5%, нижних конечностей — 2,5% площади анатомической области тела.

Степень выраженности псориатических изменений: эритемы, инфильтрации, шелушения — оценивается по шкале от 0 до 4, где 0 — отсутствие изменений, 1 — незначительно выраженные, 2 — умеренно выраженные, 3 — выраженные, 4 — очень выраженные изменения.

Выраженность признака оценивается врачом визуально и пальпаторно индивидуально у конкретного больного.

2.2. Индекс BSA (Body Surface Area)

При его расчете можно применять правило «девяткок», в соответствии с которым площадь ладони пациента составляет примерно 1% от всей площади кожного покрова. При $BSA < 10$ диагностируют легкую степень тяжести псориаза, при $10 < BSA < 20$ – среднетяжелую, при $BSA > 20$ – тяжелый псориаз.

Площадь поражения (%) от общего BSA:

Голова - 10

Туловище - 30

Верхние конечности - 20

Нижние конечности - 40

2.3. Индекс псориаза Salford (Salford Psoriasis Index - SPI)

Используется для оценки степени тяжести псориаза, основываясь на индексе тяжести (PASI), показателях психосоциальной инвалидности и результатах предшествующей терапии. Авторы из Манчестерского университета в Солфорде, Англия.

Изучаемые параметры:

- ✓ оценка степени тяжести, на основе PASI;
- ✓ психосоциальное воздействие, оцениваемое 10-бальной визуальной аналоговой шкале;
- ✓ анамнестическая шкала тяжести заболевания.

Специальности, в которых применяется: дерматология, детская дерматология.

Задача: оценить степень тяжести, стадию и прогноз псориаза.

Анкета

- 1) Значение PASI у пациента ____
- 2) Количество индивидуальных системных методов лечения псориаза ____
- 3) Количество периодов лечения, продолжительностью более 1 года ____
- 4) Общая ПУВА-терапия ____ Дж на см²
- 5) Количество госпитализаций с целью терапии псориаза ____
- 6) Количество эпизодов эритродермии ____
- 7) Психосоциальное воздействие: 0 (никакого воздействия вообще); 1; 2 (очень слабое); 3; 4 (незначительное); 5; 6 (легкое); 7; 8 (от легкого до умеренного); 9; 10 (умеренное); 11; 12 (от умеренного до заметного); 13; 14 (заметное); 15; 16 (тяжелое); 17; 18 (очень тяжелое); 19; 20 (крайне тяжелое, не может быть хуже).

Шкала оценки

I. Бальная оценка индекса PASI

Значение PASI	0	0,1-3	3,1-5	5,1-8	8,1-11	11,1-14	14,1-18	18,1-23	23,1-29	29,1-36	36,1 - 72
Баллы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

II. Психосоциальное воздействие представляет собой визуальную аналоговую шкалу от 0 (не влияет) до 10 (полностью отражается).

III. Анамнестический показатель тяжести заболевания равен сумме баллов.

Параметры анамнестической шкалы тяжести заболевания	Баллы
Индивидуальное системное лечение, включая PUVA	1 балл за лечение
Количество периодов лечения, продолжительностью более 1 года	1 дополнительный балл за лечение
Если общее количество обработок > 200 или лечение PUVA > 1000 Дж на см ²	1 дополнительный балл
Госпитализация для лечения псориаза	1 балл за каждые 5 посещений
Эпизод эритродермии	1 балл за каждый эпизод

Примечание:

- Баллы для системной терапии не объединяют общее количество и количество лечения PUVA.
- Баллы для приема в больницу являются целыми числами, назначенными после каждого 5 посещения в больнице.
- Госпитализация не является важной, так как большой объем терапии был переведен на амбулаторном этапе

Интерпретация

- ✓ Индекс указывается как степень воздействия: анамнестическая шкала тяжести болезни (например, 2:3:1);
- ✓ Легкое течение заболевания будет иметь индекс 1:1:0;
- ✓ Тяжелое, хроническое и изнурительное течение заболевания - 10:10:100+.

2.4. Индекс тяжести поражения ногтей при псориазе Baran (Nail Psoriasis Severity Index of Baran)

Индекс разработан для оценки тяжести поражения ногтей при псориазе. Автор: Baran (Центр заболеваний ногтей в Каннах, Франция).

Изучаемые параметры:

- ✓ вовлеченность проксимальной зоны: ямки, линии Бо, онихомадезис, трахионихия;
 - ✓ вовлеченность промежуточной зоны: лейконихия;
 - ✓ вовлеченность подногтевых тканей дистальнее лунки: подногтевой гиперкератоз, онихолизис, точечные кровоизлияния, масляные пятна.
- Каждый палец и ноготь оцениваются отдельно.

Оцениваемые изменения ногтя:

- 1) ямки;
- 2) «линии Бо» (поперечные борозды);
- 3) подногтевой гиперкератоз (измеренный с помощью штангенциркуля);
- 4) процент онихолизиса;

- 5) процент трахионихии(шероховатость);
- 6) процент лейконихии;
- 7) процент масляных пятен.

Точечные кровоизлияния и потеря ногтей не оцениваются.

Специальности, в которых применяется: дерматология, детская дерматология, дерматологическая хирургия

Задача: оценить степень тяжести, стадию и прогноз поражения ногтей при псориазе.

Анкета

- 1) Количество ямок на ногте _____;
- 2) Количество поперечных борозд (линии Бо) _____;
- 3) Толщина подногтевого гиперкератоза _____ мм;
- 4) Процент онихолизиса ногтя (от 0 до 100) _____;
- 5) Процент трахионихии ногтя (от 0 до 100) _____;
- 6) Процент лейконихии ногтя (от 0 до 100) _____;
- 7) Процент масляных пятен на ногте (от 0 до 100) _____.

Шкала оценки

Параметр	Характеристика	Баллы
Ямки	нет	0
	1 - 9 (незначительный)	1
	10 - 20 (умеренный)	2
	≥ 21 (тяжелый)	3
Поперечные борозды	нет	0
	1	1
	2 или 3	2
	4 или более	3
Подногтевой гиперкератоз	нет	0
	От 0,01 до 1,99 мм	1
	2,00 - 3,00 мм	2
	$\geq 3,01$ мм	3
Онихолизис	нет	0
	0,1 - 24,9%	1
	25 - 50%	2
	$\geq 50,1\%$	3
Трахионихия	нет	0
	0,1 - 24,9%	1
	25 - 50%	2

	$\geq 50,1\%$	3
Лейконихия	нет	0
	0,1 - 24,9%	1
	25 - 50%	2
	$\geq 50,1\%$	3
«Масляные пятна»	нет	0
	0,1 - 24,9%	1
	25 - 50%	2
	$\geq 50,1\%$	3

Примечание:

- Область вовлеченности может быть измерена путем деления ногтя на 8 секторов (линия проводится вниз по центру ногтя, а затем производится разделение на четверти). Каждый сектор будет составлять 12,5% площади ногтя.
- Индекс равен сумме баллов всех параметров

Интерпретация

- ✓ Минимальный балл: 0.
- ✓ Максимальный балл: 21.
- ✓ Чем выше оценка, тем больше вовлеченность ногтей.

2.5. Копенгагенский индекс тяжести псориаза (Copenhagen Psoriasis Severity Index - CPSI)

CPSI используется для оценки степени тяжести псориазом, контроля в динамике. Авторы из больницы Ковентри и Уорикшир (университет Лестера) члены независимого копенгагенской рабочей группы по псориазу.

С помощью CPSI можно дифференцировать более легкие случаи псориаза. CPSI не требует оценки процента вовлеченности кожи.

Изучаемые параметры:

- ✓ эритема
- ✓ толщина бляшки
- ✓ шелушение

Оценка производится по каждой из следующих областей:

1.	лицо;	6.	спина;
2.	кожа головы;	7.	ягодицы и крестцовая область;
3.	верхние конечности выше запястья;	8.	гениталии;
4.	руки и запястья;	9.	нижние конечности, выше лодыжек;

5.	грудь и живот;	10.	лодыжки и стопы.
----	----------------	-----	------------------

Специальности, в которых применяется: дерматология, детская дерматология, дерматологическая хирургия

Задача: оценить степень тяжести, стадию и прогноз поражения ногтей при псориазе.

Анкета

- 1) Эритема лица: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 2) Толщина лицевой бляшки: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 3) Шелушение лица: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 4) Эритема кожи головы: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 5) Толщина бляшки на коже головы: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 6) Шелушение кожи головы: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 7) Эритема верхних конечностей: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 8) Толщина бляшки на верхней конечности: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 9) Шелушение верхних конечностей: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 10) Эритема рук и запястий: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 11) Толщина бляшки руки и запястья: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 12) Шелушение рук и запястий: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 13) Эритема груди и живота: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 14) Толщина бляшки на груди и животе: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 15) Шелушение груди и живота: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 16) Эритема кожи спины: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 17) Толщина бляшки на спине: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 18) Шелушение на спине: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 19) Эритема ягодиц и крестцовой области: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 20) Толщина бляшки на ягодицах и крестцовой области: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 21) Шелушение ягодиц и крестцовой области: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 22) Эритема гениталий: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 23) Толщина бляшки на гениталиях: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 24) Шелушение гениталий: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 25) Эритема нижних конечностей: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 26) Толщина бляшки на нижних конечностях: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 27) Шелушение нижних конечностей: нет, легкое, умеренное, тяжелое;
- 28) Эритема лодыжек и стоп: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 29) Толщина бляшки на лодыжках и стопах: нет, легкая, умеренная, тяжелая;
- 30) Шелушение лодыжек и стоп: нет, легкое, умеренное, тяжелое.

Шкала оценки

Параметр	Степень	Баллы
Эритема	нет	0
	легкая	1
	умеренная	2
	тяжелая	3

Толщина бляшки	нет	0
	легкая	1
	умеренная	2
	тяжелая	3
Шелушение	нет	0
	легкая	1
	умеренная	2
	тяжелая	3

Значение для каждой области равно сумме баллов за все 3 параметра;
CPSI равен сумме баллов всех областей

Интерпретация:

- ✓ Минимальный CPSI: 0.
- ✓ Максимальный CPSI: 90.
- ✓ Чем выше CPSI, тем тяжелее псориаз.

2.6.

Индекс национального фонда псориаза (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score - NPF-PS)

Национальный фонд псориаза разработал балльную оценку клинических проявлений псориаза. *NPF-PS* можно использовать для оценки впервые выявленного псориаза и для наблюдения за пациентом в динамике.

Изучаемые параметры:

- ✓ оценка уплотнения в бляшке А;
- ✓ оценка уплотнения в бляшке В;
- ✓ площадь поверхности тела (BSA);
- ✓ общая оценка врача (на основе общей оценки эритемы, уплотнения, шелушения, усредненной по всем поражениям);
- ✓ общая оценка пациента;
- ✓ оценка пациентом зуд.

Специальности, в которых применяется: дерматология, детская дерматология, дерматологическая хирургия.

Задача: оценка псориазического процесса с учетом генетического анамнеза, тяжести, стадии, ответа на терапию и прогноза.

Анкета

- 1) Процент площади поверхности тела (от 0 до 100) _____;
- 2) Уплотнение в бляшке А:
 - ☐ нет;
 - ☐ минимальное (0,25 мм);
 - ☐ легкое, умеренное (0,75 мм);
 - ☐ выраженное, тяжелое ($\geq 1,25$ мм).
- 3) Уплотнение в бляшке В:
 - ☐ нет;

- ☐ минимальное (0,25 мм);
- ☐ легкое, умеренное (0,75 мм);
- ☐ выраженное, тяжелое ($\geq 1,25$ мм).
- 4) Общая оценка врача:
 - ☐ нет(может быть остаточное изменение пигментации);
 - ☐ незначительный;
 - ☐ легкий;
 - ☐ умеренный;
 - ☐ выраженный;
 - ☐ тяжелый.
- 5) Общая оценка пациента:
 - ☐ нет псориаза;
 - ☐ на 20% хуже обычного;
 - ☐ на 40% хуже обычного;
 - ☐ на 60% хуже обычного;
 - ☐ на 80% хуже обычного;
 - ☐ хуже, чем когда-либо было.
- 6) Оценка пациентом зуда:
 - ☐ нет;
 - ☐ легкий(заметен во время отдыха и не заметен, если сосредоточиться на других действиях);
 - ☐ от легкого до умеренного;
 - ☐ умеренный(часто заметный зуд, раздражающий, иногда беспокоит);
 - ☐ от умеренного до тяжелого;
 - ☐ тяжелый(постоянный, тревожный, мешает сну, мешает деятельности).

Шкала оценки

Параметр	Характеристика	Баллы
Уплотнение в бляшке А	не возвышается над нормальной кожей	0
	минимальная (0,25 мм)	1
	легкая (0,50 мм)	2
	умеренная (0,75 мм)	3
	выраженная (1,0 мм)	4
	тяжелая ($\geq 1,25$ мм)	5
Уплотнение в бляшке В	не возвышается над нормальной кожей	0
	минимальная (0,25 мм)	1
	легкая (0,50 мм)	2
	умеренная (0,75 мм)	3
	выраженная (1,0 мм)	4
	тяжелая ($\geq 1,25$ мм)	5
Площадь поверхности тела	0%	0
	От 1 до 20%	1

	От 21 до 40%	2
	От 41 до 60%	3
	От 61 до 80%	4
	От 81 до 100%	5
Общая оценка врача	нет	0
	Незначительный	1
	Легкий	2
	Умеренный	3
	Выраженный	4
	Тяжелый	5
Общая оценка пациента	нет псориаза	0
	на 20% хуже обычного	1
	на 40% хуже обычного	2
	на 60% хуже обычного	3
	на 80% хуже обычного	4
	хуже, чем когда-либо было	5
Оценка пациентом зуда	Нет	0
	легкий	1
	от легкого до умеренного	2
	умеренный	3
	от умеренного до тяжелого	4
	тяжелый	5

Общий балл равен сумме баллов всех параметров.

Интерпретация:

- ✓ Минимальный балл: 0.
- ✓ Максимальный балл: 30.
- ✓ Чем выше NPF-PS, тем тяжелее псориаз.

Оценка факторов риска развития псориатического артрита.

Gladmanetal. определили факторы риска, которые могут быть использованы для распознавания пациента с псориатическим артритом, который подвержен риску прогрессирования заболевания. Таким пациентам показано раннее началоагрессивной системной терапии псориаза. Авторы из университетов Торонто и Ватерлоо в Канаде.

Специальности, в которых применяется: дерматология, клиническая лабораторная иммунология и аллергия, ревматология, клиническая фармакология.

Задача: оценить факторы риска развития псориатического артрита, с учетом лабораторных анализов; определить тяжесть и прогноз заболевания и на основе этого подобрать терапию.

Анкета

- 1) Количество суставов с выпотом ____.
- 2) Имеет ли пациент в анамнезе лечение стероидами или другими подавляющими иммунитет препаратами?
☐ да ☐ нет;
- 3) СОЭ в первый час ____ мм.

Интерпретация

Факторы риска, связанные с прогрессированием заболевания:

- ✓ высокое число (≥ 5) суставов с выпотом;
- ✓ прошлая история терапии стероидами или средством, модифицирующим болезнь (золото, хлорохин, метотрексат, азатиоприн и т. Д.).

Факторы риска, связанные с низкой вероятностью прогрессирования заболевания:

- ✓ скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

2.7. Критерии псориатического артрита(Vasey F.B. и Espinoza L.R.)

Vasey F.B. и Espinoza L.R. предложили 3 критерия для диагностики псориатического артрита:

- ✓ Критерий 1: псориатические изменения кожи и/или ногтей;
- ✓ Критерий 2: периферические артриты;
- ✓ Критерий 3: центральное поражение;

Точный диагноз псориатического артрита включает в себя критерий 1 и любой вывод по критерию 2 или 3.

Специальности, в которых применяется: дерматология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология и аллергология, ревматология

Задачи: клиническая диагностика псориатического артрита с учетом семейного анамнеза, лабораторных данных.

Анкета

Есть ли у пациента?

- 1) псориатические высыпания на коже:
☐ да ☐ нет;
- 2) псориатические изменения ногтей:
☐ да ☐ нет;
- 3) боль и припухлость мягких тканей над дистальными межфаланговыми суставами продолжительностью более 4 недель?
☐ да ☐ нет;
- 4) боль и припухлость мягких тканей над периферическими суставами с асимметричной локализацией продолжительностью более 4 недель («сосискообразная» деформация пальцев стоп):
☐ да ☐ нет;
- 5) симметричный периферический артрит продолжительностью более 4 недель:
☐ да ☐ нет;
- 6) ревматоидный фактор или подкожные (ревматоидные) узлы:
☐ да ☐ нет;

- 7) рентгенологические изменения в периферических суставах («карандаш в стакане», «укутывание» концевых фаланг, «пушистый периостит», «костный анкилоз»):
☐ да ☐ нет;
- 8) боль в позвоночнике, скованность и ограничение подвижности продолжительностью более 4 недель:
☐ да ☐ нет;
- 9) рентгенологические доказательства сакроилиита (Нью-Йоркские критерии):
☐ II степень – симметричный сакроилеит, класс;
☐ степень III или IV - односторонний сакроилеит.

Интерпретация и описание.

Симптомы периферического артрита:

- ✓ боль и отек мягких тканей над дистальным межфаланговым суставом с или без ограничения движения и продолжительностью более 4 недель;
- ✓ боль и припухлость мягких тканей над периферическими суставами с асимметричной локализацией и продолжительностью более 4 недель;
- ✓ симметричный периферический артрит продолжительностью более 4 недель при отсутствии ревматоидного фактора или подкожные (ревматоидные) узелки;
- ✓ рентгенологические находки в периферических суставах («карандаш в стакане», «укутывание» концевых фаланг, «пушистый периостит», «костный анкилоз»).

Симптомы центрального поражения:

- ✓ боль в позвоночнике, скованность и ограничение движений продолжительностью более 4 недель;
- ✓ симметричный сакроилеит II степени;
- ✓ односторонний сакроилеит III или IV степени.

2.8. Модифицированные критерии псориатического артрита (Mc.Gonagle et al.)

Критерии разработаны Mc. Gonagle et al. Диагноз псориатического артрита выставляется на основании определения основных и дополнительных критериев.

Основные критерии:

- ✓ псориаз
- ✓ положительный семейный анамнез псориаза

Дополнительные критерии:

- ✓ клинические признаки энтезита;
- ✓ рентгенографические признаки энтезита (при необходимости полученные с помощью МРТ);
- ✓ дистальное поражение межфаланговых суставов;
- ✓ воспаление крестцово-подвздошного сочленения и/или позвоночника;
- ✓ наличие необычной артропатии (SAPHO, спондилодит, мутилирующие артриты, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит);
- ✓ дактилиты;
- ✓ моноартрит или олигоартрит (от 2 до 4 опухших суставов);

Специальности, в которых применяется: дерматология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология и аллергология, ревматология, генетика.

Задачи: клиническая диагностика псориатического артрита с учетом семейного анамнеза, лабораторных данных.

Анкета

- 1) Количество пораженных суставов ____;
Есть ли у пациента?
- 2) псориаз?
☐ да ☐ нет;
- 3) псориаз в семейном анамнезе?
☐ да ☐ нет;
- 4) клинические признаки энтезита?
☐ да ☐ нет;
- 5) рентгенологические признаки энтезита?
☐ да ☐ нет;
- 6) дистальное поражение межфаланговых суставов?
☐ да ☐ нет;
- 7) сакроилиит и/или воспаление позвоночника?
☐ да ☐ нет;
- 8) необычная форма артропатии?
☐ да ☐ нет;
- 9) дактилит?
☐ да ☐ нет;

Интерпретация

Диагноз псориатического артрита выставляется при наличии по крайней мере 1-го основного критерия и 1-годополнительного критерий

2.9. Критерии псориатического артрита (*Fournieetal.*)

Разработаны авторами из Учебной больницы Purpan в Тулузе, Франция. Для диагностики псориатического артрита предложены следующие критерии.

Клинические критерии:

- ✓ псориаз;
- ✓ семейный анамнез псориаза;
- ✓ артрит дистального межфалангового сустава;
- ✓ моноартрит или асимметричный олигоартрит;
- ✓ боль в ягодицах, пятке, передней стенке грудной клетки;
- ✓ рентгенологические критерии (см. ниже);
- ✓ положительный тест на человеческий лейкоцитарный антиген (HLA);
- ✓ положительный тест на ревматоидный фактор.

Рентгенологические критерии:

- ✓ эрозия дистального межфалангового сустава;
- ✓ остеолит;
- ✓ анкилоз;
- ✓ юкта-суставной перистит;
- ✓ регенерация фалангиальных пучков;

Специальности, в которых применяется: дерматология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология и аллергология, ревматология.

Задачи: постановка клинического диагноза псориатического артрита на основании семейного анамнеза, лабораторных данных.

Анкета

Есть ли у пациента?

- 1) псориазического артрит присутствует в семейном анамнезе?
☐ да ☐ нет;
- 2) артрит дистального межфалангового сустава?
☐ да ☐ нет;
- 3) HLA B16 или B17?
☐ да ☐ нет;
- 4) ревматоидный фактор?
☐ да ☐ нет;
- 5) боль в ягодицах?
☐ да ☐ нет;
- 6) боль в пятке?
☐ да ☐ нет;
- 7) спонтанная боль в груди?
☐ да ☐ нет;
- 8) диффузная воспалительная энтезов?
☐ да ☐ нет;

Проявляется ли на рентгенограмме?

- 9) эрозия дистального межфалангового сустава?
☐ да ☐ нет;
- 10) остеолит?
☐ да ☐ нет;
- 11) анкилоз?
☐ да ☐ нет;
- 12) юкта-суставной периостит?
☐ да ☐ нет;
- 13) резорбция фалангиальных пучков?
☐ да ☐ нет;

Выберите подходящий ответ:

- 14) Клинические проявления псориаза были:
☐ до появления артрита;
☐ появились одновременно с артритом;
☐ развились после артрита;
☐ отсутствуют.
- 15) Распространенность артрита:
☐ отсутствует;
☐ моноартрит;
☐ асимметричный олигоартрит;
☐ симметричный олигоартрит;
☐ полиартрит.

Шкала оценки

Параметр	Обнаружение	Баллы
Псориаз и семейный анамнез	проявления псориаза были до появления артрита	6
	проявления псориаза развились одновременно с артритом	6
	проявления псориаза развились после артрита	3

	наличие псориаза в семейном анамнезе	3
	ни одно из вышеперечисленного	0
Артрит дистального межфалангового сустава	нет	0
	Да	3
Распространенность артрита	Моноартрит	1
	асимметричный олигоартрит	1
	симметричный олигоартрит	0
	Полиартрит	0
Боль	боль в ягодице, пятке или самопроизвольная боль в передней грудной стенке	2
	Диффузная воспалительная боль в энтезах	2
	другие виды боли	0
	нет боли	0
Рентгенологические критерии	нет	0
	один или несколько	5
HLA	B16 или B17	6
	нет	0
Ревматоидный фактор	да	0
	нет	4

Общий балл равен сумме баллов всех параметров.

Интерпретация

- ✓ Минимальный балл: 0.
- ✓ Максимальный балл: 27.

✓ Результат > = 11 баллов характерен для наличия у пациента псориатического артрита.

2.10. Классификация тяжести псориатического артрита на основе терапевтических потребностей и инвалидности (Gottlieb A, Korman NJ и др.)

Группа дерматологов Американской академии классифицировала тяжесть псориатического артрита учитывая его влияние на жизнь пациента и необходимые способы терапии.

Изучаемые параметры:

- ✓ терапевтические требования;
- ✓ инвалидность.

Специальности, в которых применяется: дерматология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология и аллергология, ревматология, клиническая фармакология.

Задачи: определить факторы риска, лабораторные изменения, тяжесть, прогноз и ответ на терапию, характерные для псориатического артрита.

Анкета оценки

- 1) Вы оцениваете пациента с псориатическим артритом?
☐ да ☐ нет;

Выберите подходящий ответ для каждого пункта:

- 2) Физические/умственные нарушения:
☐ нет;

- ☐ минимальные;
- ☐ легкие;
- ☐ умеренные;
- ☐ от умеренного до тяжелого;
- ☐ серьезные.

3) Необходимая терапия:

- ☐ нет;
- ☐ монотерапия НПВС;
- ☐ монотерапия «базисными» иммуносупрессивными препаратами;
- ☐ монотерапия блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО);
- ☐ комбинированная терапия;
- ☐ неконтролируемая максимальная терапия.

Интерпретация

Терапия	Инвалидность	Степень тяжести псориатического артрита
Адекватный ответ на НПВС	Нет	легкая
Ответ на терапию «базисными» иммуносупрессивными препаратами или блокаторами ФНО; нет эффекта от НПВС	Влияет на повседневную жизнь; отмечено некоторое ухудшение умственной и/или физической функции	умеренная
Комбинированная (блокаторы ФНО или другие биологические методы лечения); не реагирует на монотерапию	неспособность выполнять повседневную деятельность; значительное нарушение психической и / или физической функции	тяжелая

2.11. Оценка критериев ответа на терапию псориатического артрита (Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC)

Clegg et al. разработали критерии оценки ответа на терапию у пациентов с псориатическим артритом. Данные критерии могут помочь контролировать эффективность лечения.

Исследуемые параметры:

- ✓ оценка пациента по шкале от 1 до 5;
- ✓ оценка врача по шкале от 1 до 5;
- ✓ процентное изменение боли в суставах;
- ✓ процентное изменение суставной опухоли;

Специальности, в которых применяется: дерматология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология и аллергология, ревматология, клиническая фармакология.

Задачи: определить лабораторные изменения, тяжесть, прогноз и ответ на терапию, характерные для псориатического артрита.

Анкета

1) Вы оцениваете пациента с псориатическим артритом?

- ☐ да ☐ нет;

Выберите подходящий ответ для каждого пункта:

2) Оценка пациентом эффективности предшествующей терапии:

- ☐ отлично;
- ☐ хорошо;
- ☐ средне;
- ☐ низкая;
- ☐ очень низкая.
- 3) Оценка пациентом эффективности настоящей терапии:
 - ☐ отлично;
 - ☐ хорошо;
 - ☐ средне;
 - ☐ низкая;
 - ☐ очень низкая.
- 4) Оценка врачом эффективности предшествующей терапии:
 - ☐ отлично;
 - ☐ хорошо;
 - ☐ средне;
 - ☐ низкая;
 - ☐ очень низкая.
- 5) Оценка врачом эффективности настоящей терапии:
 - ☐ отлично;
 - ☐ хорошо;
 - ☐ средне;
 - ☐ низкая;
 - ☐ очень низкая.
- 6) Изменение ощущений боли в суставах и/или болезненность в ходе терапии:
 - ☐ лучше;
 - ☐ без изменений;
 - ☐ хуже.
- 7) Изменение припухлости суставов в ходе терапии:
 - ☐ лучше;
 - ☐ без изменений;
 - ☐ хуже.
- 8) Процент ухудшения суставной боли (от 0 до 100) ____;
- 9) Процент улучшения боли в суставах (от 0 до 100) ____.

Шкала оценки

Параметр	Лучше	Без изменений	Хуже
Самооценка пациента	- 1 балл	без изменений	+ 1 балл
Оценка врача	- 1 балл	без изменений	+ 1 балл
Боль в суставах	снижение на 30% и более	снижение на 29% до 29%	увеличение на 30% и более
Припухлость суставов	снижение на 30% и более	снижение на 29% до 29%	увеличение на 30% и более

Интерпретация

- Ответ на терапию положительный при:
- ✓ значении «лучше» в 2-х или более параметрах;
 - ✓ значении «лучше» в параметрах «боль в суставах» или «припухлость суставов»;

- ✓ ни один из параметров не равен значению «хуже».

2.12. Критерии выявления псориаза, индуцированного терапией антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО)

Несмотря на то, что антагонисты ФНО- α можно использовать для лечения псориаза, они также могут спровоцировать ухудшение течения заболевания. Этот парадоксальный эффект может быть связан с изменением иммунного статуса в ответ на введение этих препаратов. Данный индекс применяется для оценки состояния пациента с псориатическими высыпаниями, индуцированными терапией антагонистами ФНО.

Специальности, в которых применяется: дерматология, иммунология и аллергология.

Задача: выяснить побочные эффекты препаратов ФНО при лечении ими псориаза.

Анкета

- 1) Болеет ли пациент псориазом?
☐ да ☐ нет;
- 2) Произошло увеличение количества псориатических высыпаний после начала терапии антагонистами ФНО- α ?
☐ да ☐ нет;
- 3) Ухудшились ли псориатические высыпания после прекращения терапии антагонистами ФНО- α ?
☐ да ☐ нет;
- 4) Есть ли другой диагноз, который может помочь лучше объяснить результат?
☐ да ☐ нет;

Интерпретация

Псориатические высыпания, индуцированы терапией антагонистами ФНО, если отмечено:

- ✓ наличие терапии антагонистом ФНО в данный момент;
- ✓ после начала терапии антагонистами ФНО отмечено увеличение количества высыпаний у пациента с псориазом или появление псориатических высыпаний у пациента без псориаза.
- ✓ отмечена ремиссия псориаза при прекращении терапии антагонистом ФНО.

Возникновение поражений кожи при приеме препаратов ФНО усиливает вероятность диагноза. Тяжесть псориаза, вызванного лекарственными средствами, варьируется, при этом в некоторых случаях изменения могут потребовать прекращения терапии антагонистом ФНО.

2.13. Оценка факторов, влияющих на приверженность к терапии псориаза (Zaghloul и др.)

Проводится с целью определения факторов, влияющих на соблюдение терапии пациентом с псориазом. Zaghloul и соавт выявили факторы, влияющие на соблюдение терапии пациентом с псориазом. При этом пациенты с более высоким комплаенсом, как правило, имеют лучшее качество жизни.

Специальности, в которых применяется: дерматология, ревматология.

Задачи: определить факторы влияющие на соблюдение/соблюдение режима терапии псориаза.

Анкета

1) Пол пациента

☐ мужчина ☐ женщина

Выберите ответ, который характеризует вашего пациента:

2) в браке?

☐ да ☐ нет;

3) работает?

☐ да ☐ нет;

4) самостоятельно оплачивает лечение?

☐ да ☐ нет;

5) регулярно употребляет алкоголь?

☐ да ☐ нет;

6) забывчивый?

☐ да ☐ нет;

7) "слишком занят"?

☐ да ☐ нет;

8) «сыт по горло» псориазом?

☐ да ☐ нет;

9) курит?

☐ да ☐ нет;

Выберите ответ, который характеризует проводимую терапию псориаза:

10) терапия комбинированная (системная и местная)?

☐ да ☐ нет;

11) требуется один раз в день?

☐ да ☐ нет;

12) вызывает у пациента побочные эффекты?

☐ да ☐ нет;

13) используется в первый раз?

☐ да ☐ нет;

Интерпретация

Высокая приверженность к терапии наблюдается при следующих параметрах в анкете:

- ✓ женщины;
- ✓ статус замужних;
- ✓ работает;
- ✓ не оплачивает лекарственные средства;
- ✓ наличие комбинированной терапии;
- ✓ терапия один раз в день;
- ✓ первый раз использовалась (против продолжения).

Снижение приверженности к терапии наблюдается при следующих параметрах в анкете:

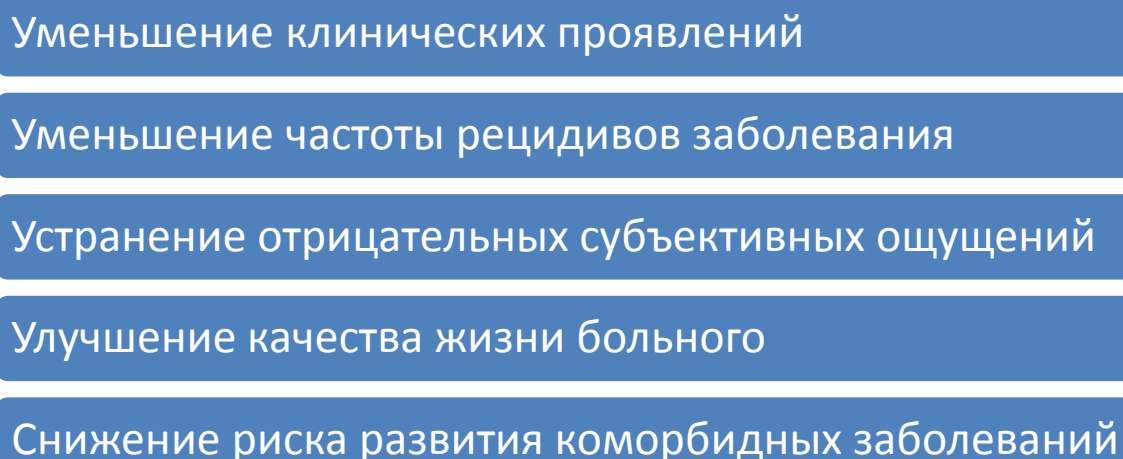
- ✓ наличие побочных эффектов от терапии;
- ✓ употребление алкоголя;
- ✓ забывание;
- ✓ «слишком занят»;

- ✓ «сыт по горло» псориазом;
- ✓ курение.

В 2011 г. мировым дерматологическим сообществом были разработаны комплексные критерии оценки тяжести псориаза и, исходя из их значений, рекомендации по выбору терапии. 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.

Основные цели терапии псориаза.

Схема 4.



Терапия псориаза в зависимости от тяжести клинических проявлений

Схема 5.



Глава 3. ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА.

Современная терапия псориаза направлена на подавление пролиферативных процессов в эпидермисе и купирование воспалительных явлений в области очагов поражения. Оптимальное лечение псориаза должно, с одной стороны, достаточно быстро купировать обострения, а с другой — поддерживать длительность ремиссии.

3.1. Наружная терапия

Ведущую роль в комплексном лечении больных псориазом играет наружная медикаментозная терапия. Повышение эффективности местного лечения требует дифференцированного подхода и рационального использования наружных лекарственных препаратов и их различных форм с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса. Наружная терапия псориаза предполагает регулярное использование увлажняющих и восполняющих липиды средств, так как в местах псориатических высыпаний отсутствуют пото- и салоотделение. Кроме того, традиционно используют мази и/или кремы, содержащие редуцирующие (ихтиол, деготь, нафталанская нефть) и кератолические (салициловая кислота) компоненты.

Основными задачами местной терапии псориаза являются: подавление пролиферации кератиноцитов; ликвидация воспалительной реакции в дерме; нормализация дифференцировки кератиноцитов; восстановление функции эпидермального барьера.

К средствам наружной терапии псориаза относятся: топические глюкокортикостероидные средства; препараты для наружной терапии, содержащие аналоги витамина D3; препараты, содержащие цинк пиритион активированный; препараты, содержащие салициловую кислоту, нафталанскую нефть, ихтиол, деготь березовый.

Общий алгоритм топической терапии псориаза

Схема 6



Топические глюкокортикостероиды.

В 1952 г. Sulzberger и Witten впервые сообщили об успешном применении 2,5% гидрокортизоновой мази для наружного лечения кожного дерматоза. Природный гидрокортизон — исторически первый глюкокортикоид, примененный в дерматологической практике, впоследствии он стал стандартом для сравнения силы разных глюкокортикоидов. Гидрокортизон, однако, недостаточно эффективен, особенно при тяжелых дерматозах, вследствие относительно слабого связывания со стероидными рецепторами клеток кожи и медленного проникновения через эпидермис.

Развитие наиболее важных местных биологических эффектов, отмечаемых в результате использования ТГКС, происходит за счет известных их механизмов действия:

- механизм противовоспалительного эффекта ТГКС многоплановый, но до настоящего времени все еще недостаточно исследованный на молекулярном уровне. Согласно упрощенной теории, он осуществляется благодаря диффузии свободных кортикостероидов через клеточную мембрану и связыванию их с цитоплазматическими рецепторами, которые транслоцируются в ядро. Комплекс «гормонрецептор» соединяется с рецепторным участком одной нити ДНК, относящимся к конкретному гену, и активирует транскрипцию данного гена. Специфическая мРНК доставляется из ядра к рибосомам. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует активность фермента фосфолипазы А₂ циклооксигеназы-2 и приводит к угнетению синтеза эйкозаноидов, подавлению синтеза простагландинов, тромбоцитарного фактора и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Вместе с тем новейшие исследования показывают, что механизм их действия гораздо более сложен и в нем помимо рецепторов участвуют различные молекулы, передающие сигналы, а также транскрипционные молекулы, например, AP-1, NF-κB и I-κB. Кроме того, противовоспалительное действие поддерживается и за счет стабилизации клеточных мембран;

- противоаллергическое действие проявляется в результате подавления синтеза и секреции медиаторов аллергии, дегрануляции тучных клеток, базофилов и эозинофилов; — иммуносупрессивное действие заключается в индукции апоптоза Т- и В-лимфоцитов, угнетении их пролиферации, снижении продукции антител и ряда цитокинов, супрессии функциональной активности гранулоцитов и макрофагов. Непосредственно иммунодепрессивное воздействие ТКСГ объясняют прежде всего предотвращением миграции лейкоцитов в зону воспаления за счет подавления экспрессии молекул адгезии и транскрипции генов провоспалительных цитокинов с усилением их влияния на экспрессию генов ряда веществ, участвующих в развитии воспаления с подавлением активности прежде всего IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF-α, ИФН-γ;

- антипролиферативное действие выражается в ингибировании синтеза коллагена, мукополисахаридов, снижении миграционной активности клеток, что может быть причиной нежелательной лекарственной реакции, проявляющейся в варианте атрофии кожи.

Топические глюкокортикостероидные препараты

Слабой степени активности	
Нефторированные	Фторированные
Гидрокортизона ацетат	

Преднизолон	
Умеренной степени активности	
Алклометазона дипропионат	Флуметазона пивалат Триамцинолона ацетонид
Высокой степени активности	
Мометазона фураат Метилпреднизолона ацепонат Гидрокортизона бутират	Бетаметазона валерат Флуоцинолона ацетонид Флутиказона пропионат Бетаметазона дипропионат
Очень высокой степени активности	
	Клобетазола пропионат

Создание галогенированных соединений (включение в молекулу галогенов — фтора или хлора) позволило увеличить противовоспалительный эффект и уменьшить системное побочное действие при местном применении вследствие меньшей абсорбции ЛС. Наиболее низкой всасываемостью при аппликации на кожу отличаются соединения, содержащие в своей структуре два атома фтора — флуметазон, флуоцинолона ацетонид и др.

Наряду с повышением терапевтического действия при использовании фторированных глюкокортикоидов увеличивается и частота развития побочных явлений.

В последние годы путем модификации молекулы стероида получены местные глюкокортикоиды нового поколения, которые не содержат атомов фтора, но при этом характеризуются высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности (например мометазон в виде фураата — синтетический стероид, который начал выпускаться с 1987 г. в США, метилпреднизолона ацепонат, который применяется в практике с 1994 г.).

Чувствительность к ТГКС зависит от клинической формы и локализации псориаза: высокочувствителен к ним интертригинозный псориаз, менее чувствителен обычный псориаз с локализацией на туловище и конечностях, малочувствителен псориаз ладоней, подошв, ногтевых пластин. При высокочувствительных к ТГКС разновидностях псориаза эффективны слабодействующие, при менее чувствительных — умеренно действующие, при малочувствительных — сильные и очень сильные ТГКС.

С целью стандартизации количества нанесенного препарата на пораженный участок кожи было предложено его дозировать, что позволит избежать ситуаций, при которых лечение может оказаться неэффективным в результате использования слишком малых доз препарата либо привести к развитию побочных эффектов при избыточном его нанесении. За одну единицу принимают количество препарата, нанесенное на концевую фалангу указательного пальца (ЕКП) взрослого человека, что составляет 0,5 г мази или крема. Нанесение ТГКС производится из расчета количества единиц в зависимости от локализации поражения: на лицо и шею; одну руку и кисть; одну ногу и стопу; туловище спереди; туловище сзади, включая ягодицы, для ребенка 3-6 месяцев рекомендуется 1; 1; 1,5; 1 и 1,5 ЕКП соответственно. В возрасте 1-2 года — 1,5; 1,5; 2; 2; 3; от 3 до 5 лет — 1,5; 2; 3; 3 и 3,5; от 6 до 10 — 2; 2,5; 4,5; 3,5; 5 ЕКП соответственно. Старше 10 лет ЕКП на лицо и шею, одну руку, одну кисть, одну ногу, одну стопу, туловище спереди; туловище сзади, соответственно, составит: 2,5; 3; 1; 6; 2; 7 и 7 ЕКП.

В зависимости от характера и локализации псориазных высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты применяются в виде различных лекарственных форм — мазей, кремов или лосьонов.

Комбинированная терапия глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с салициловой кислотой назначается при выраженном шелушении кожи. Добавление салициловой кислоты способствует значительному повышению эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов.

Чувствительность к топическим глюкокортикостероидам зависит от формы и локализации псориаза.

Схема 7.



Правила использования топических глюкокортикостероидных препаратов

Топические глюкокортикостероидные препараты рекомендуется назначать короткими интермиттирующими курсами, избегая длительного применения.

– В детском возрасте лечение следует начинать с топических глюкокортикостероидных препаратов слабой или средней степени активности.

– Детям первых лет жизни не рекомендуется применять топические глюкокортикостероидные препараты на кожу лица, шеи и естественных складок, а также назначать фторсодержащие препараты.

– При наличии проявлений вторичной инфекции необходимо использовать топические комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и противогрибковые средства.

Дозы и схемы применения.

Лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами предполагает их ежедневные аппликации 1—2 раза в день в течение 3—4 недель. При уменьшении выраженности симптомов можно сократить кратность их

применения или назначить лечение другими средствами наружной терапии.

Побочные реакции.

При лечении топическими глюкокортикостероидными препаратами могут наблюдаться такие побочные реакции, как жжение, зуд, эритема, фолликулит, угревидные высыпания, потница, вторичные инфекции, гипертрихоз, периоральный дерматит, гипопигментация, стрии, атрофия кожи.

В области кожных складок возможно развитие вторичной инфекции.

Нанесение глюкокортикостероидных препаратов на кожу лица может также привести к развитию розацеа, периорального дерматита и акне.

Использование нефторированных топических глюкокортикостероидных препаратов, обладающих преимущественно негеномным механизмом действия, позволяет уменьшить риск развития местных побочных реакций.

При длительном применении глюкокортикостероидных препаратов или нанесении их на большую поверхность кожи может наблюдаться системное действие препаратов, которое приводит к подавлению функции коры надпочечников. В связи с этим предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной системной биодоступностью.

К факторам, ограничивающим применение тГКС, относятся:

- Противопоказания к применению тГКС - повышенная чувствительность к стероидам; бактериальная, вирусная или грибковая инфекции; детский возраст до 6 месяцев жизни.
- Резистентность к тГКС-влияние стафилококковых суперантигенов, увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов типа β (мощного ингибитора глюкокортикоидов), дефицит антимикробных пептидов.
- Отношение пациента к тГКС - кортикофобия, кортикофилия.

Препараты, содержащие аналоги витамина D3.

Для лечения псориаза широко используется синтетический аналог 1,25-дигидроксихоликальциферола (витамина D3) — кальцитриол, разработанный исключительно для топического применения. Кальцитриол дает минимальные побочные эффекты и оказывает интенсивное противопсориатическое действие. Механизм действия кальцитриола основан на взаимодействии со специфическими рецепторами в кератиноцитах, что вызывает торможение пролиферации, ускоряет морфологическую дифференцировку псориазных клеток, ингибирует активность интерлейкина-1, снижает продукцию интерлейкина-2, то есть оказывает влияние на патогенетические механизмы возникновения псориаза.

Препараты, содержащие аналог витамина D3, наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 6—8 недель. При длительном лечении суточная доза не должна превышать 15 г, а еженедельная — 100 г крема или мази. Не рекомендуется наносить препарат на обширные участки кожи, площадь которых превышает 30% поверхности тела. Возможно проведение повторных курсов лечения при последующих обострениях.

Применение комбинированного препарата кальцитриола и кортикостероида бетаметазона дипропионата позволяет ускорить достижение клинического эффекта. Препарат в лекарственной форме мази назначают взрослым 1 раз в день на срок не более 4 недель. Максимальная суточная доза составляет не более 15 г, максимальная недельная доза — 100 г. Препарат в форме геля назначается взрослым 1 раз в день. Рекомендуются продолжительность курса лечения 4 недели при псориазе волосистой части головы и 8 недель при поражении кожи других частей тела. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. Препарат должен оставаться на коже в течение ночи или дня для достижения оптимального терапевтического эффекта. Возможно повторное применение препарата под наблюдением врача.

Побочные реакции.

Препараты, содержащие аналоги витамина D3, хорошо переносятся больными. Основными побочными реакциями являются локальное раздражение кожи в местах нанесения препаратов с развитием эритемы, высыпаний, зуда и чувства жжения.

К редким побочным реакциям относится обострение псориаза.

При адекватном применении аналоги витамина D3 не вызывают нарушения метаболизма кальция. Если их назначать в дозах, превышающих максимальные, или на длительный срок, могут наблюдаться повышение всасывания кальция в кишечнике, резорбция костной ткани, образование мочеислых камней в почках и почечная недостаточность. При применении комбинированного препарата, содержащего кальцитриол и бетаметазон, могут возникнуть реакции, характерные для топических глюкокортикостероидных препаратов.

Препараты, содержащие цинк пиритион активированный.

К фармакологическим действиям и фармакодинамическим эффектам цинк пиритион активированный относится:

- Противовоспалительная активность - активация апоптоза, снижение количества нейтрофилов в дерме эпидермисе, уменьшение лимфоцитарной инфильтрации, угнетение синтеза цитокинов.
- Противогрибковая активность в отношении *Malassezia* spp - связь с фосфолипидами мембран клеток и хелатирование катионов металлов.
- Антибактериальная активность - связь с фосфолипидами мембран клеток и хелатирование катионов металлов.

Препарат лекарственной форме аэрозоль распыляют с расстояния 15 см на пораженные участки кожи 2–3 раза в день. Для достижения стойкого эффекта применение препарата рекомендуется продолжить в течение 1 недели после исчезновения клинических симптомов.

Препарат в лекарственной форме крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1–1,5 месяцев.

Препарат лекарственной форме шампунь наносят на влажные волосы с последующим массажем кожи головы, далее необходимо промыть волосы, повторно нанести и оставить шампунь на голове в течение 5 минут, затем тщательно промыть волосы большим количеством воды. Применять 2–3 раза в неделю; курс лечения – 1–5 недель. В период ремиссии шампунь может использоваться 1–2 раза в неделю в качестве средства профилактики рецидивов.

Побочные реакции.

Аллергические реакции.

Препараты, обладающие кератолитическим действием.

Салициловая кислота оказывает антисептическое, противовоспалительное, отвлекающее, кератолитическое (в высокой концентрации) и кератопластическое (в низкой концентрации) действие. Подавляет секрецию сальных и потовых желез.

Рекомендовано назначение как самостоятельных форм:

салициловая кислота 2–5% мазь на очаги поражения кожи с выраженным шелушением

так и в сочетании с топическими глюкокортикостероидными препаратами:

бетаметазон + салициловая кислота мазь, крем, лосьон для наружного применения наносить на пораженные участки кожи 2 раза в сутки или

мометазон 0,1% + салициловая кислота 5% мазь наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки.

В прогрессирующую стадию псориаза рекомендуется применение наружных средств, содержащих салициловую кислоту в низкой концентрации – 2%. В

стационарную и регрессирующую стадии возможно назначение средств с более высокой концентрацией салициловой кислоты – 3% и 5%.

Противопоказания

Гиперчувствительность, почечная недостаточность, младенческий возраст.

Побочные действия:

Местное раздражение (зуд, жжение в месте нанесения), аллергические реакции.

Препараты, обладающие кератопластическим действием.

В стационарную стадию больным с плотными инфильтрированными бляшками рекомендуются:

5-10% мазь, содержащая ихтиол; наносить на очаги поражения 1–2 раза в сутки или

нафталанская нефть 5-10% мазь наносить на очаги поражения 1–2 раза в сутки или

деготь березовый мазь 5-10% наносить на очаги поражения 1–2 раза в сутки.

Ихтиол, нафталан, деготь березовый относят к традиционным средствам рассасывающей терапии.

Нафталан (Naphthalanum) – густая сиропообразная жидкость черного цвета с зеленоватой флюоресценцией. Деготь березовый (Oleum Rusci) – продукт сухой перегонки бересты березы – густая маслянистая жидкость черного цвета со специфическим запахом.

Несмотря на то что при применении дегтярных препаратов терапевтический эффект наступает не очень быстро, он сохраняется длительно, также отсутствуют привыкание и синдром «отмены». В процессе лечения хронических кожных заболеваний

данными препаратами восстанавливаются защитные

свойства кожи, что особенно важно при псориазе. Однако

при использовании дегтярных препаратов (особенно в завышенных концентрациях, длительно, на большие площади, у маленьких детей) был отмечен ряд побочных эффектов: токсическое воздействие на почки (нефриты), комедогенный эффект, фотосенсибилизация.

Также негативным аспектом использования дегтя является низкая комплаентность пациентов из-за неприятного запаха дегтя, его маслянистой консистенции способности окрашивать кожу и пачкать одежду.

Средства базового ухода, эмоленты.

Индифферентные топические средства (например, ланолиновый крем) больным псориазом, особенно в фазе прогрессирования дерматоза, способствуют смягчению кожи, уменьшению явлений сухости и зуда, а также оказывают антиирритантное действие.

При псориазе нарушения кожного барьера характеризуются дисбалансом ключевых компонентов натурального увлажняющего фактора в виде недостаточного содержания свободных керамидов C3 и C5b, а также повышения количества связанных керамидов на фоне избытка гидрокислот и свободных керамидов C2, C3a, C4. В результате нарушаются сцепление между корнеоцитами рогового слоя эпидермиса и процессы десквамации верхних слоев эпидермиса.

Эмоленты ограничивают трансэпидермальную потерю воды из более глубоких слоев кожи и позволяют увлажнить верхние слои эпидермиса, поддерживая влагосвязывающую способность рогового слоя.

В связи с этим в межприступный период больным в качестве второстепенного элемента общей терапии рекомендовано систематическое увлажнение кожи гидратирующими средствами. Из средств поверхностного увлажнения при псориазе широко применяются разнообразные косметические продукты на основе термальной воды. Их можно найти в линейках практически всех известных брендов лечебной косметики – Vichy, La Roche-Posay, Avene, Uriage и др. Регулярное нанесение на кожу данных средств уменьшает ее огрубленность, снижает воспаление и улучшает внешний вид.

Более глубокому смягчению кожи, повышению ее пластичности способствуют средства, содержащие мочевины, молочную кислоту, глицерин, которые обладают способностью проникать в глубокие слои эпидермиса и удерживать там влагу (Топикрем для тела 10, Дардиа Липо бальзам, Uriage Кератозан, La Roche-Posay Исо-Уреа и т.п.). При этом мочевина обладает и кератолическими свойствами, снижая чрезмерное ороговение эпидермиса.

Большого внимания заслуживают также препараты, которые ослабляют шелушение, покраснение, иссушение кожи за счет восстановления липидных пластов ее рогового слоя. Примером такого средства может служить та же линия Дардиа, в состав которой, помимо мочевины и молочной кислоты, входят триглицериды средней длины цепи, стабилизирующие липидный баланс эпидермиса (эффект «липидной мантии»). Хороший регенерирующее-увлажняющий эффект присущ и такому средству, как Локобейз Рипеа и Липокрем, которое содержит основные строительные компоненты эпидермиса - церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты – в физиологическом соотношении. Входящие, помимо них, в состав средства глицерин и жидкий парафин оказывают выраженное гидратирующее действие, увлажняя кожу и препятствуя трансдермальной потере влаги. Из других комплексных смягчающе-увлажняющих средств следует упомянуть термальное молочко Псориан Merck, в котором церамид, глицерин, термальная вода дополнены экстрактом карите.

Глава 4. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ НЕБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ.

На сегодняшний день в России системная иммуносупрессивная небиологическая терапия среднетяжелой и тяжелой формы псориаза включает иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), системную фотохимиотерапию (ПУВА-терапия).

4.1. Метотрексат

«Золотой стандарт» в лечении псориаза, широко применяется в терапии псориатического артрита. МТ (аминоптерин) был синтезирован в конце 40-х годов прошлого века и впервые с успехом был применен в 1948 году для лечения лейкоза у детей (Farbers и др.). Препарат относится к группе антиметаболитов, обладает противоопухолевым, цитостатическим, иммунодепрессивным действием.

В официальной инструкции представлены следующие **показания** к применению МТ:

- острый лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы;
- трофобластические опухоли;
- грибовидный микоз в далеко зашедших стадиях;
- тяжелые формы псориаза;
- ревматоидный артрит (при неэффективности других методов терапии).

Фармакокинетика.

- Возможно как пероральное, так и парентеральное введение препарата;
- При пероральном приеме биодоступность около 60% (может варьировать от 20% до 70%)
- Максимальной концентрации при приеме внутрь достигает через 1-2 часа; прием пищи может замедлять всасывание препарата;
- 50-60% в плазме связано с альбуминами;
- 10% метаболизируется в печени с образованием полиглутаматов, 90% выводится почками в неизмененном виде;
- Период полувыведения: 3-10 часов при введении низких доз, 8-15 часов – высоких (>30 мг)

Метотрексат активен в отношении быстро пролиферирующих клеток (в том числе клеток кожи), находящихся в S-фазе клеточного цикла. Но с этим связано и его губительное действие на костный мозг, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. Универсальный механизм его работы таков. Для синтеза ДНК организму необходима тетрагидрофолиевая кислота, которая образуется с помощью фермента дигидрофолатредуктазы. Метотрексат блокирует работу этого фермента, притворяясь его субстратом, дигидрофолатом. Кроме того, он ингибирует и другие ферменты, необходимые для синтеза нуклеотидов. В результате подавляются синтез и репарация ДНК, нарушается митоз.

Метотрексат эффективен при обыкновенном псориазе, псориатической эритродермии, пустулезном и артропатическом псориазе. Перед назначением метотрексата и во время лечения метотрексатом проводится контроль состояния больного. С целью своевременного выявления побочных явлений необходимо контролировать состояние периферической крови, для чего 1 раз в неделю проводится общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Необходимо контролировать активность печеночных трансаминаз, функцию почек, по необходимости проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Терапию метотрексатом прекращают, если число лейкоцитов в крови составляет менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов — менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов менее

75х109/л. Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания требует повторного измерения уровня креатинина. Возрастание уровня билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии. При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать. При появлении признаков пульмональной токсичности (особенно сухой кашель без мокроты) лечение метотрексатом следует прекратить. Появление признаков угнетения функции костного мозга, необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже требует немедленной консультации врача. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции, чтобы избежать зачатия. Больным, получающим метотрексат, необходимо отказаться от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 мес. до 1 года после приема препарата.

Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение метотрексатом должно сопровождаться терапией препаратом фолиевой кислоты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 1–3 дня после приема метотрексата.

После достижения терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе (не более 22,5 мг в неделю).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2017 года, МТ назначается в дозе 10-15–20 мг перорально, внутримышечно или подкожно, при необходимости – до 25-30 мг, 1 раз в неделю. Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение МТ должно сопровождаться терапией препаратом фолиевой кислоты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 1–3 дня после приема МТ.

К побочным действиям МТ следует относиться:

- со стороны ЖКТ: очень часто (1/10) – стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита; часто (1/100) – язвы в ротовой полости, диарея, иногда фарингит, язвы ЖКТ, редко (1/10000) – рвота с примесью крови, кровотечение из ЖКТ.
- со стороны печени: очень часто – повышение трансаминаз, иногда цирроз, жировое перерождение, острая гепатотоксичность.
- со стороны кожи: часто – экзантема, эритема, зуд, иногда – фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узелков, васкулит, герпес зостер, крапивница, повышение пигментации кожи, синдром Стивенса-Джонсона, Лайелла. При псориазе – ощущения жжения кожи, болезненные эрозивные бляшки.

Возможны: аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, инфекции, в том числе герпес зостер, цитомегаловирусная, пневмоцистная, ухудшение заживления ран, панкреатит, сахарный диабет, перикардит, снижение АД, тромбозы (артериальные и венозные), головная боль, депрессия, миалгии, металлический привкус, судороги, конъюнктивит, нарушение зрения, интерстициальный альвеолит, легочный фиброз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, циститы, вагиниты, почечная недостаточность, острая и хроническая, импотенция, олигоспермия, нарушение менструального цикла, артралгия, остеопороз. Если почечная функция в норме, то частота побочных эффектов, особенно депрессия кроветворения, уменьшается через 2 недели.

Важным достоинством лечения МТ, отличающим его от других БПВП, является антиатерогенное (выводит холестерин из пенистых клеток в атеросклеротической бляшке) действие, что приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда. Этому же способствует противовоспалительное действие МТ.

Контроль лабораторных показателей во время лечения метотрексатом

Методы исследования	До лечения	1-й месяц 1 раз/нед.	2–3-й месяцы каждые 2 недели	После 4-го месяца каждые 2–3 месяца
Общий анализ крови	X	X	X	X
Показатели функции печени	X	X	X	X
Креатинин/мочевина	X	X	X	X
Осадок мочи	X	X	X	X
Анализ мочи на беременность	X			
Ультразвуковое исследование печени	X			
Рентгенография грудной клетки				
Определение антител к гепатитам В, С	X			

(Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.Л. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом//Москва. – 2015)

4.2. Циклоспорин А

Циклоспорин А- препарат, обладающий мощной иммуносупрессивной активностью, был выделен в 1969 г. из мицелия двух видов грибов (*Cilindocarpon lucidum* и *Tolypocladium inflatum*). Первоначально его применяли в трансплантологии для подавления реакции отторжения трансплантата. Вскоре появились наблюдения о его терапевтическом эффекте при дерматологических аутоиммунных процессах, в частности при псориазе. Первое применение ЦсА при чешуйчатом лишае относится к 1979 г. В мировой дерматологии этот препарат с успехом назначают при обычном псориазе, артропатическом псориазе, генерализованном пустулезном псориазе, пустулезном псориазе ладоней и подошв и др.

Механизм действия ЦсА называют «избирательной иммуносупрессией», что дает ему преимущество перед другими препаратами с цитотоксическим и иммуносупрессивным действием. В отличие от глюкокортикоидов ЦсА не подавляет функцию коры надпочечников, не вызывает зависимости, нарушения минерального обмена. При лечении ЦсА не повышается уровень липидов, не наблюдается выпадения волос, как при терапии системными ретиноидами, а также выраженной гепатотоксичности и легочных осложнений, как при терапии МТ.

Главным показанием к назначению ЦсА больным псориазом является упорное, рефрактерное к другим видам терапии течение дерматоза.

Побочные эффекты. Нарушения функции почек, тремор, гирсутизм, артериальная гипертензия гиперлипидотенемия, гиперплазия десен, при сочетании с ГКС – более часто сахарный диабет. Нефротоксическое действие – самая частая причина отмены препарата.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2017 года, препарат назначается в начальной дозе 2,5–3 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема (утром и

вечером). Если после 4 недель лечения улучшения не отмечается, дозу можно увеличить до 5 мг на кг массы тела в сутки при отсутствии клинически значимых отклонений лабораторных показателей. Перед назначением циклоспорина и во время лечения циклоспорином следует контролировать состояния больного. Необходим регулярный контроль концентрации креатинина плазмы – повышение может свидетельствовать о нефротоксическом действии и потребовать снижения дозы: на 25% при возрастании уровня креатинина более чем на 30% от исходного, и на 50%, если уровень его повышается вдвое. Если уменьшение дозы в течение 4 недель не приводит к снижению уровня креатинина, циклоспорин отменяют. Рекомендуется мониторинг артериального давления, содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, липидного профиля. При достижении удовлетворительного клинического результата циклоспорин отменяют, а при последующем обострении назначают в предыдущей эффективной дозе. Препарат следует отменять постепенно, снижая его дозу на 1 мг/кг в неделю в течение 4 недель или на 0,5–1 мг/кг каждые 2 нед. Применение препарата должно быть прекращено, если не достигнут удовлетворительный ответ после 6 недель лечения в дозе 5 мг/кг в сутки. При лечении циклоспорином повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Применение живых ослабленных вакцин во время лечения циклоспорином не рекомендуется. Пациенты, применяющие циклоспорин, не должны одновременно получать ПУВА-терапию или средневолновую УФ-терапию.

4.3. Ацитретин

Ацитретин — это синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Показан к применению для лечения тяжелых форм псориаза, в том числе псориатической эритродермии, локализованного или генерализованного пустулезного псориаза.

Витамин А (ретинол) играет важную роль в пролиферации и дифференцировке эпителиальных структур. Мегадозы витамина А (2–4 млн МЕ) приводят лишь к незначительному улучшению псориаза и выраженным симптомам витаминной интоксикации. Недостаточная эффективность витамина А и полностью транс-ретиноевой кислоты при псориазе, поиск синтетических аналогов с большей эффективностью и профилем безопасности привели к синтезу моноароматических ретиноидов – этретинату и его фармакологически активному метаболиту – ацитретину. Хорошо известно, что псориаз является ретиноид чувствительным заболеванием. На протяжении десятилетий как топические так и системные ретиноиды широко используются в терапии псориаза. При этом топические чаще используются в лечении легких и умеренных форм псориаза, в то время как системные ретиноиды способствуют достижению терапевтического эффекта у пациентов с тяжелыми и резистентными формами. Первым ретиноидом, применяемым для лечения тяжелых форм псориаза, был этретинат (1980 г.). Этретинат и ацитретин в равной степени эффективны в системной терапии псориаза, а побочные эффекты подобны по тяжести и частоте встречаемости. Ацитретин применяется с 1988 года и на сегодняшний день является предпочтительным из системных ретиноидов для лечения псориаза благодаря его лучшему фармакокинетическому профилю. Ацитретин может использоваться в качестве монотерапии, но чаще применяется в комбинации с другими средствами. При псориазе и других нарушениях кератинизации ацитретин нормализует эпидермальную пролиферацию клетки, процессы дифференцировки и ороговения, оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Данные эффекты осуществляются посредством влияния ацитретина на экспрессию генов эпидермального фактора роста. Кроме того доказано иммуномодулирующее действие

ациtretина, что выражается в подавлении миграции нейтрофилов и микроваскулярных эндотелиальных клеток. Механизм активности – эффективность ацитретина при псориазе объясняется угнетением пролиферации и стимуляцией процессов дифференциации клеток, а также противовоспалительной активностью, благодаря участию в каскаде цитокиновых реакций. Это также уменьшает воспаление в эпидермисе и дерме, вмешиваясь в различных цитокинов. В отличие от большинства других системных препаратов, применяющихся при псориазе, ацитретин не обладает цитотоксической и иммуносупрессивной активностью. Средний период полувыведения ацитретина составляет около двух дней. В организме человека ацитретин может этерифицироваться с образованием этретината, средний период полувыведения которого составляет 120 дней.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2017 года, ацитретин в начальной дозе 0,3–0,5 мг на кг массы тела в сутки; препарат принимают 1–2 раза в сутки; длительность приема – 6–8 недель, оптимальную дозу препарата подбирают с учетом достигнутого результата.

0,3-0,5 мг/кг массы тела в сутки во время еды
или с молоком

Длительность приема - 6-8 недель

Поддерживающая терапия обычно не
рекомендуется

Препарат принимают во время еды или с молоком. Перед назначением ацитретина и во время терапии ацитретином необходимо проводить контроль состояния больных. Следует контролировать функцию печени перед началом лечения ацитретином, каждые 1–2 недели в течение первого месяца после начала лечения, а затем – через каждые 3 месяца. Если результаты анализов указывают на патологию, контроль следует проводить еженедельно. Если функция печени не нормализуется или ухудшается, препарат следует отменить. В этом случае рекомендуется продолжать контролировать функцию печени на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев.

Необходимо контролировать уровень холестерина и триглицеридов сыворотки натощак.

У больных сахарным диабетом ацитретин может ухудшить толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения концентрацию глюкозы в крови следует проверять чаще обычного.

Из-за возможности нарушения ночного зрения необходим тщательный мониторинг за нарушением зрения.

В связи с высокой тератогенностью ацитретина за 2 недели до начала лечения должен быть получен отрицательный результат обследования на беременность. Во время лечения рекомендуется проводить дополнительные обследования на беременность не реже 1 раза в месяц. Абсолютно необходимо, чтобы каждая женщина, способная к деторождению, применяла эффективные противозачаточные средства без перерывов в течение 4 недель до начала лечения, в процессе лечения и в течение двух лет после завершения лечения ацитретином. Ацитретин нельзя назначать кормящим

матерям. Детям ацитретин назначают только при неэффективности всех других методов лечения.

Показания:

- тяжелые формы псориаза, торпидные к наружному лечению или фототерапии;
- псориаз, сопровождающийся выраженными нарушениями качества жизни, торпидный к наружному лечению или фототерапии;
- ладонно-подошвенный пустулез;
- эритродермический или пустулезный псориаз.

Побочные эффекты:

Симптомы гипервитаминоза А: сухость слизистых оболочек, хейлит, трещины в углах рта, конъюнктивит; истончение и шелушение кожи, алоpecia, хрупкость ногтей, паронихия, фотосенсибилизация, головная боль, нарушение сумеречного зрения, обратимое повышение активности трансаминаз и ЩФ в плазме крови, гиперкальциемия, повышение концентрации триглицеридов и холестерина плазмы крови, боли в костях и мышцах, гиперостоз и кальциноз тканей в т.ч. позвоночных связок с последующей компрессией спинного мозга.

Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к витамину А и другим ретиноидам), выраженные нарушения функции почек и печени, терапия тетрациклинами, витамином А и другими ретиноидами, метотрексатом, беременность, грудное вскармливание.

Ограничения к применению: Сахарный диабет, панкреатит в анамнезе.

4.4. Фототерапия.

Ультрафиолетовое излучение подразделяют на три области: длинноволновые лучи (400—320 нм) - УФА, средневолновые (320—280 нм) - УФБ и коротковолновые - УФЦ. В длинноволновом диапазоне выделяют спектр УФА-1 (340-400 нм) и УФА-2 (320-340 нм).

Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Т.Б. Фитцпатрика) и степени загара (таблица 2).

Типы кожи по классификации Т.Б. Фитцпатрика

Тип кожи	Данные анамнеза ¹	Цвет необлученной кожи
I	Всегда обгорает, никогда не загорает ²	Белый
II	Обычно обгорает, загорает минимально (с трудом) ³	Белый
III	Иногда умеренно обгорает, загорает умеренно	Белый
IV	Обгорает минимально, загорает всегда хорошо	светло-коричневый
V	Обгорает редко, загорает всегда хорошо ⁴	Коричневый

VI	Никогда не обгорает, загорает всегда хорошо ⁴	темно-коричневый или черный
----	--	-----------------------------

Примечание.

¹Указание больного на реакцию кожи (солнечный ожог и загар) при первом облучении солнцем в начале летнего периода примерно 45–60 мин.

² Больные с голубыми или карими глазами, светлыми или рыжими (иногда темными) волосами; на коже нередко имеются веснушки.

³ Больные с голубыми, зелеными или карими глазами, светлыми, рыжими или темными волосами; на коже нередко имеются веснушки.

⁴При наличии указаний на солнечные ожоги тип кожи таких больных следует классифицировать более низкой категорией. Тип кожи больных с эритродермической формой псориаза классифицируют как I тип кожи.

УФБ облучение.

Основным показанием для УФ-Б облучения является псориаз. УФ-Б облучение может быть широко- и узкоспектральным.

УФ-Б облучение с длиной волны 311—313 нм, как правило, наиболее эффективно в отношении псориаза. При использовании широкого спектра возникает эритема кожи, и пациент получает лишь небольшую часть полезной энергии. Узкоспектральные лампы производят только облучение с длиной волны 311—313 нм, что обеспечивает их избирательное действие.

УФ-Б волны поглощаются нуклеиновыми кислотами, изменяют антиген-представляющую активность клеток. При псориазе уменьшается активность естественных киллеров, пролиферация Т-лимфоцитов, выработка цитокинов. Через 4—6 часов после сеанса УФ-Б облучения возникает эритема, которая достигает максимума через 12—18 часов и держится в среднем 48 часов.

Курс терапии считается эффективным при уменьшении высыпаний на 90%. Эффект может быть достигнут быстрее при лечении совместно с метотрексатом, кальципотриолом, увлажняющими средствами. Если у пациента отмечается выраженная сухость кожи, то перед началом процедуры УФ-Б облучения рекомендуется смазывать кожу увлажняющими средствами, которые, однако, не должны обладать фотосенсибилизирующими свойствами.

УФА облучение.

Простое УФ-А излучение не вызывает лечебного эффекта. В настоящее время имеются УФ-А-1 лампы, которые обладают более узким спектром и максимальной длиной волны 370 нм.

УФ-А облучение становится эффективным методом лечения псориаза и других заболеваний кожи при одновременном применении псоралена. Комбинация фотосенсибилизирующих препаратов и УФ-А известна как ПУВА, или фотохимиотерапия. ПУВА рекомендуется при хроническом длительно существующем псориазе или хронической экземе. Дополнительные показания: распространенный красный плоский лишай, гнездная алопеция, некоторые виды Т-клеточных лимфом, другие воспалительные заболевания. Вследствие повышенного риска фотоповреждения кожи и развития злокачественных новообразований кожи ПУВА не применяется у детей.

Псоралены – группа натуральных фотокумаринов, получаемых из *Ammi majus* – растения, произрастающего в Египте. Основные представители – метоксален (оксорален, пувапсорален), бергаптен (псорадерм), триметилпсорален (трипсор).

В коже псорален взаимодействует с УФ-А излучением и вызывает замедление пролиферации кератиноцитов, подавляет иммунные реакции. Применение ПУВА вызывает воспаление кожи (фототоксичность) и меланогенез, проявляющийся загаром. Воспалительная реакция достигает пика через 48—96 часов, длится от нескольких дней до нескольких недель и затрагивает как эпидермис, так и дерму.

Местно псорален применяется наружно на кожу, которая будет подвергаться облучению, в виде крема, лосьона или ванны (3 мг/л). При бальнео-ПУВА-терапии псорален распределяется равномерно по поверхности кожи. При этом виде ПУВА-терапии отмечается меньше побочных эффектов, таких как тошнота или рвота. Ванна применяется в течение 15 минут, затем производится УФ-А облучение.

Общий курс составляет 25—30 облучений в течение 2—3 месяцев. Общее количество процедур ПУВА не должно превышать 300.

При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- в течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом;
- во время сеанса фототерапии (при ПУВА-терапии – в течение всего дня) необходимо защищать глаза фотозащитными очками с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты;
- губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей), в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами;
- следует исключить использование других фотосенсибилизирующих препаратов и косметических средств: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, толуидинового синего, бенгальского розового, метилового оранжевого, антралина, каменноугольного дегтя, антибактериальных и дезодорантных мыл, ароматических масел и др.;
- в процессе курса лечения, а также в течение 1–2 месяцев после его окончания целесообразно интенсивное увлажнение кожи наружными средствами.

Не рекомендуется:

- назначение более 1–2 курсов в год или большого количества сеансов за короткий период;
- облучение половых органов у мужчин.

Всем больным, получающим длительную многокурсовую ПУВА-терапию, необходимо проведение регулярных осмотров дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

Абсолютные противопоказания к фототерапии:

- непереносимость УФ-излучения;
- непереносимость псораленовых фотосенсибилизаторов (для ПУВА-терапии).
- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм; дерматомиозит; пигментная ксеродерма; красная волчанка; синдром Горлина; синдром Блюма; синдром Кокейна; трихотилодистрофия; порфирии; меланома в анамнезе или на момент лечения; плоскоклеточный или базально-клеточный рак кожи в анамнезе или на момент лечения; диспластические меланоцитарные невусы;
- детский возраст (для ПУВА-терапии);

- беременность и лактация (для ПУВА-терапии).

Относительные противопоказания к фототерапии

- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе, циклоспорином);
- предраковые заболевания кожи;
- применение других фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе, пищевых продуктов и косметических средств);
- тяжелые повреждения кожи солнечным светом или УФ-излучением;
- возраст менее 7 лет;
- пузырчатка, буллезный пемфигоид;
- катаракта или отсутствие хрусталика (для ПУВА-терапии);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;
- выраженная дисфункция печени и почек (для ПУВА-терапии);
- состояния заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии;
- низкая комплаентность.

При длительной многокурсовой ПУВА-терапии увеличивается риск развития плоскоклеточного рака кожи.

Факторы, повышающие риск канцерогенного действия ПУВА-терапии:

- общее количество сеансов более 200;
- кумулятивная доза УФА более 1100 Дж/см^2 ;
- облучение половых органов у мужчин;
- большое количество сеансов за короткий период;
- I и II типы кожи;
- предшествующие опухолевые процессы кожи;
- терапия ионизирующим и рентгеновским излучением;
- лечение препаратами мышьяка;
- другие канцерогенные факторы (курение, инсоляция, лечение циклоспорином, метотрексатом и др.).

Осложнения ПУВА-терапии и способы их предотвращения и лечения:

1. Анорексия, тошнота, рвота, головокружение – принимать метоксален вместе с пищей, разделить дозу метоксалена на три приема и применять через 15 минут, снизить дозу метоксалена на 10 мг, заменить 8-МОР на 5-МОР.
2. Острая фототоксическая реакция (эритема, выраженный зуд в течение нескольких недель) – аспирин или индометацин для уменьшения воспаления после облучения, местные кортикостероиды, увлажняющие средства.
3. Поражения глаз (фотокератит, фотофобия, слезотечение) – применение глазных капель.
4. Герпес – лечение противовирусными препаратами.
5. Ухудшение течения заболевания – исключить другие причины ухудшения, отменить процедуры.
6. Астма, гепатит, гипертрихоз, отеки суставов – симптоматическое лечение.

Курсы ПУВА-терапии можно сочетать с приемом ретиноидов (ре-ПУВА-терапия). Это позволяет снизить дозу облучения.

Глава 5. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.

5.1. Классификация ГИБП.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) представляют собой генно-инженерные моноклональные антитела, высокоаффинные к детерминантам лимфоцитов и циркулирующим цитокинам, нейтрализующие их влияние.

Классификация ГИБП в зависимости от мишеней (точек воздействия)

Механизм действия	Мишень	Препараты
Ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)	ФНО-альфа	Инфликсимаб(Ремикейд) Адалимумаб(Хумира) Этанерцепт(Энбрел) Цертолизумабапэгол Голимумаб(Симпони)
Моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов	ИЛ-12, ИЛ-23 ИЛ-1 ИЛ-6	Устекинумаб(Стелара) Анакира(Кинерет) Тоцилизумаб(актемра) Секукинумаб (Козэнтикс)
Анти В-клеточные моноклональные антитела	β-лимфоциты (CD20)	Ритуксимаб(Мабтера) Белимумаб (бенлиста)
Блокатор КО-стимуляции Т-лимфоцитов	Костимуляция (CD80, CD86, CD28)	Абатацепт(Оренсия)
Ингибитор протеинкиназы	Ингибитор протеинкиназ С	Тофацитиниб (яквинус)
Ингибитор фосфодиэстеразы-4	ФДЭ-4	Апремиласт (Отесла)

5.1.1. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)

Общие показания для группы:

1. Ревматоидный артрит.
2. Болезнь Крона у взрослых при неэффективности стандартной терапии.
3. Болезнь Крона у детей, начиная с 6 лет при неэффективности стандартной терапии.
4. Язвенный колит при неэффективности стандартной терапии.
5. Анкилозирующий спондилоартрит.
6. Ювенильный ревматоидный артрит.
7. Псориатический артрит.

Общие нежелательные эффекты:

- Аллергические реакции немедленного и замедленного типов.
- Анафилактический шок – редко.
- Инфекционные осложнения: грипп, герпес, бактериальный и грибковые осложнения.
- ЦНС: депрессии, психозы, амнезия, сонливость, головная боль, головокружения.
- Органы зрения: конъюнктивит, кератоконъюнктивит, эндофтальмит.
- Сердечно-сосудистая система: приливы, гематомы, тромбозы, гипертония, гипотензия, аритмии.
- Депрессии кроветворения.

- Дыхательная система: аллергии и инфекции в дыхательных путях.
- ЖКТ-диспепсии, нарушение функции печени, холецистит.
- Урогенитальные пути-инфекции, вагинит.
- Поражения кожи аллергического характера.
- Иммунные осложнения: миалгия, артралгия, образование антител, волчаночный синдром.
- Другие: повышение холестерина, сахара, мочевой кислоты в крови, изменение массы тела, головная боль, парестезии, депрессия, тревога, бессонница, сонливость, тремор, невропатия, конъюнктивит, глаукома, повышение АД, тахикардия, диспепсии, гингивит, стоматит, артралгии, астения, гриппоподобный синдром, гипертермия, увеличение АЧВТ, триглицеридов, креатинина в крови, снижение калия в крови.

Инфликсимаб (ремикейд)

Это химерные IgG - моноклональные антитела, которые на 75 % состоят из человеческого белка и на 25 % из мышинового. Мышиный фрагмент содержит место связывания ФНО- α , а человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции ФНО- α – цитокин с широким биологическим действием, в т. ч. является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунного ответа. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами ФНО- α . Антитела были получены генно-инженерным путем. Для них характерна высокая аффинность и специфичность. Они связывают ФНО- α , не связывают ФНО- β (лимфотоксин- α). Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические процессы.

Препарат оказывает селективное иммуномодулирующее действие.

Взаимодействует с растворимой и трансмембранной формами человеческого ФНО- α (цитокин широкого биологического действия) и блокирует его эффекты вследствие образования устойчивого комплекса. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО- α за счет клеточной цитотоксичности.

Инфликсимаб элиминируется из организма в течение 6 месяцев.

Метотрексат уменьшает образование антител к препарату и повышает его концентрацию. ГКС не влияет на фармакокинетику инфликсимаба.

Назначается взрослым больным псориазом внутривенно капельно в течение не менее 2 ч. со скоростью не более 2 мл/мин. под наблюдением медицинского персонала. Для лечения псориаза начальная доза инфликсимаба составляет 5 мг на кг веса больного. После первого введения препарат вводят в той же дозе через 2, затем – 6 нед. и далее – каждые 8 нед. При отсутствии эффекта в течение 14 нед. (после проведения четырех внутривенных инфузий) продолжать лечение не рекомендуется.

Противопоказания:

- Тяжелые острые инфекции.
- Сердечная недостаточность.
- Беременность и кормление грудью.
- Гиперчувствительность.

Адалimumаб (хумира)

Селективный иммунодепрессант. Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (по пептидной последовательности идентично Ig). Препарат селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО.

Адалimumаб модулирует все биологические ответные реакции индуцируемыми и регулируемым ФНО, включая изменение уровней молекул адгезии, вызывающих

миграцию лейкоцитов. При РА препарат вызывает быстрое снижение уровня острофазовых показателей воспаления (С-реактивный белок и СОЭ) и сывороточных уровней цитокинов (ИЛ-6). Кроме того, снижается сывороточная активность матриксных металлопротеиназ (МПП-1 и ММП-3), вызывающих ремоделирование тканей из-за которых разрушается хрящ. Отличительной чертой адалимумаба является очень

медленное всасывание и распределение. Максимальная концентрация достигается через 5 дней.

Назначается взрослым больным подкожно в область бедра или живота в начальной дозе 80 мг, поддерживающая доза – по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы.

Противопоказания:

- Инфекции, в т. ч. туберкулез.
- Беременность, лактация.
- Дети до 16 лет.
- Гиперчувствительность.
- Осторожно при демиелинизирующих заболеваниях.

Цертолизумабэгол

Ингибитор ФНО α . Цертолизумабэгол обладает высокой специфической активностью в отношении ФНО α человека (IC₉₀ составляет 4 нг/мл для ингибирования ФНО α *in vitro* в процессе цитотоксического анализа клеток мышинной фибросаркомы L929), он не обладает активностью в отношении лимфотоксина-альфа (ФНО β).

Показано, что цертолизумабэгол нейтрализует связанный с мембраной и растворимый человеческий ФНО α дозозависимым способом. Инкубирование человеческих моноцитов с цертолизумабэголом приводило к дозозависимому ингибированию липополисахаридиндуцированного синтеза ФНО α и ИЛ-1 β .

Цертолизумабэгол не содержит кристаллизующего фрагмента (Fc), который обычно содержится в полном антителе, и поэтому не фиксирует комплемент и не приводит к развитию антителозависимой клеточной цитотоксичности *in vitro*.

Цертолизумабэгол не вызывает апоптоза *in vitro* моноцитов и лимфоцитов периферической крови человека, а также не приводит к дегрануляции нейтрофилов.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к цертолизумабэголу; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в т.ч. туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомироз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.), пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта; возраст до 18 лет.

Голимумаб (Симпони)

Ингибитор ФНО- α . Голимумаб – это человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, вырабатываемые клетками мышинной гибридомы по технологии рекомбинантной ДНК. Эти антитела образуют стабильные комплексы «антиген-антитело» как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНО- α , предупреждая тем самым связывание ФНО α с его рецепторами. Это приводит к ингибированию экспрессии молекул адгезии, например, E-селектина (это молекула адгезии сосудистых клеток-VCAM-1 и межклеточной адгезии – 1CAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток).

Кроме того, препарат подавляет индуцированную ФНО- α , секрецию интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8, а также гранулоцитарно-макрофагального

колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками. В результате всего этого у больных с аутоиммунными заболеваниями голимумаб оказывает эффективное модулирующее действие на уровни маркеров воспаления и показатели костного метаболизма:

- снижает С-реактивный белок;
- снижает значительно ИЛ-6, 1СМ-1, матриксную металлопротеиназу-3 (ММП-3), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF);
- у больных с РА и псориатическим артритом уже на 4-ой неделе снижается ФНО и ИЛ-8;
- увеличение остеокальцина и N-терминального пропептидапроколлагена I типа и снижение уровня дезоксиридинолина. Все это ведет к увеличению роста костной ткани и подавление ее резорбции.

Противопоказания. Активный туберкулез, или другие тяжелые инфекции, сердечная недостаточность 3–4 класс по NYHA, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет, аллергии.

5.1.1. Моноклональное антитела к рецепторам интерлейкинов

Устекинумаб (стелара)

Человеческие моноклональные антитела (класса Ig G/к). Обладая высоким сродством и специфичностью к интерлейкинам 12 и 23, блокируют их активность, поэтому ИЛ-12/23 не могут связываться с ИЛ-12R-β1. Именно этот интерлейкин экспрессируется на поверхностях иммунных клеток (макрофаги, киллеры, Т-Лимфоциты), прекращается поток сигналов, инициирующих секрецию цитокинов, играющих важную роль в патогенезе псориаза (ослабляется гиперплазия клеток эпидермиса). При этом на иммунные клетки крови практически не влияет.

Показания.

Лечение **псориаза, псориатического артрита.**

Назначается взрослым больным 45 мг подкожно, вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае, если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель.

Противопоказания. Возраст до 18 лет, острые инфекции, в т. ч. туберкулез, беременность, в т. ч. период 15 недель после терапии устекинумабом, плюс грудное кормление, злокачественные новообразования в настоящее время, если в анамнезе – с осторожностью. Т. к. препарат является иммунодепрессантом, есть риск тяжелых инфекций, особенно после 65 лет.

Секукинумаб (Козэнтикс)

Показания.

Псориаз среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия; **активный псориатический артрит** в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными ЛС; **активный анкилозирующий спондилит** у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Секукинумаб взрослым больным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести назначается подкожно, по возможности в непораженный участок кожи, 300 мг в качестве начальной вводимой дозы на 0, 1, 2 и 3 неделях, с последующим проведением поддерживающей терапии в виде ежемесячного введения, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Противопоказания.

Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу; клинически значимые инфекции в стадии обострения (например активный туберкулез); беременность; кормление грудью; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

Иммуногенность. По данным клинических исследований, в <1% случаев наблюдалось образование антител к секукинумабу, что не отразилось на эффективности терапии и фармакокинетических параметрах.

5.1.2. Анти В-клеточные моноклональные антитела

Ритуксимаб-РТМ (мабтера)

Ритуксимаб – это синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 антигену поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов.

По структуре относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа), его молекула содержит мышинные переменные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент. Ритуксимаб состоит из 2 тяжелых цепей (451 аминокислота) и 2 легких цепи (213 аминокислоты) с молекулярной массой 145 кД. Химерные анти-CD20

антитела продуцируются культурой клеток китайского хомячка, в которые был внедрен полученный путем генной инженерии химерный ген. Главное фармакологическое действие – противоопухолевое, иммунодепрессант.

Препарат специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 поверхности пре- В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, но данный антиген отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, нормальных плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Этот антиген экспрессируется в 90 % В-клеточных неходжкинских лимфом. CD20 антиген регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов, а также регулирует Са-ток через мембрану. После связывания с антителом молекула антигена CD20 не сбрасывается с клеточной мембраны в внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена.

Механизм противоопухолевого действия: Fab-фрагмент Ритуксимаба связывается с CD20 антигеном на лимфоцитах и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают: комплемент зависимую цитотоксичность (КЗЦТ) и антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (АЗЦТ). Также ритуксимаб индуцирует апоптоз в клетках линии DNL-4 человеческой В-клеточной лимфомы.

Ритуксимаб связывается с лимфоидными клетками тимуса, белой пульпы селезенки и большинством В-лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов. Число В-клеток периферической крови снижается ниже нормы уже после первого введения препарата, начинает восстанавливаться к 12 месяцам после окончания лечения.

Помимо главного показания для ритуксимаба **В-клеточных неходжкинских лимфом**, в последние годы препарат рекомендуется при широком

круге аутоиммунных заболеваний, особенно ревматоидного артрита (РА). Дефекты В-клеточной регуляции играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний В-клетки, участвуют в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Дефект В-клеточной толерантности приводит к синтезу аутоантител, которые, активируя эффективные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкции тканей организма. Однако значение В-клеток в аутоиммунных процессах не исчерпывается только синтезом «патогенных» аутоантител.

Установлено, что нарушение В-клеточной стимуляции Т-лимфоцитов играет фундаментальную роль в развитии аутоиммунных реакций с самого начала до клинических манифестаций. Кроме того, при аутоиммунных заболеваниях возрастает риск В-лимфом. Следовательно, В-клетки – это перспективные терапевтические мишени при аутоиммунной патологии. Важно то, что экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, «ранних» пре-В, дендритных и плазматических клеток. Поэтому их истощение не снижает регенерацию пула В-лимфоцитов и не подавляет синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками. Важно то, что истощение В-клеток оказывает существенное влияние на основные аутоиммунные механизмы:

- ослабление антиген-презентирующей функции В-клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+Т-клетками;
- деструкция аберратных ростковых центров, что приводит к снижению образования аутоантиген-специфичных В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител;
- подавление синтеза аутоантител и образования иммунных комплексов;
- модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения Т-клеток;
- активация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+).

Ритуксимаб высокоэффективен у больных **СКВ** с активными внепочечными проявлениями (серозит, полиартрит, поражение кожи, стоматит, лихорадка, анемия), с прогрессирующим волчаночным нефритом. Он может быть препаратом выбора у больных с «критическим» течением СКВ, обусловленным тяжелым поражением ЦНС (кома, судороги, психоз), при мультиорганным тромбозом, связанным с катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Есть случаи успешного применения при **синдроме Шегрена**, полимиозите, дерматомиозите, гранулематозе Вегенера.

Кроме того, имеются теоретические предпосылки применения ритуксимаба при АНЦА – ассоциированных васкулитах (АНЦА – антитела к протеиназе-3 и антитела к миелопероксидазе) в развитии системного поражения сосудов. Допускаются комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом, метотрексатом, азатиоприном и микофенолатом мофетил или иногда с ГКС.

Применение ритуксимаба при смешанной криоглобулинемии (СК). Это системный васкулит, связанный с пролиферацией клонов В-клеток, синтезирующих «патогенный» IgM, обладающий активностью ревматоидного фактора (РФ).

Появились сообщения об успешном применении ритуксимаба при **пузырчатке**, потенциально смертельном аутоиммунном заболевании, в основе которой лежит синтез аутоантител, реагирующих с десмоглеином 1 и 3 и молекулами адгезии эпидермиса, обеспечивающими сцепление между кератиноцитами соответственно в коже и слизистых. Таким образом, ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения РА и других тяжелых аутоиммунных заболеваний. Это крупное достижение медицины XXI века. Фактически, ритуксимаб является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных

заболеваний человека, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета.

Нежелательные эффекты:

1. Инфузионные реакции: озноб, слабость, одышка, диспепсия, колебания АД, синдром лизиса опухоли. Иногда после схемы R-СНОР (ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + винкристин) возможны инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких.

2. Инфекции: респираторные, мочевые, сепсис, герпетические.

3. Кроветворение: лейкопения, нейтропения (через 4 недели), тромбоцитопения, анемия, редко – панцитопения.

4. Дыхательные пути: ринит, бронхит, облитерирующий бронхит, астма.

5. ЖКТ: диспепсия, анорексия, диарея, стоматит, перфорация желудка, кишечника.

6. Сердечно-сосудистая система: колебания АД, аритмия, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность.

7. Нервная система: головокружение, мигрень, нарушения сознания, невропатия, снижение остроты зрения, депрессия, извращение вкуса.

8. Костно-мышечная система: миалгия, артралгия, мышечный гипертонус.

9. Гипергликемия, декомпенсация сахарного диабета.

10. Кожные реакции.

11. Лабораторные показатели: повышение ЛДГ, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия.

Противопоказания. Острые инфекции, выраженный первичный и вторичный иммунодефицит, гиперчувствительность, беременность и кормление грудью.

С осторожностью: при дыхательной недостаточности или опухоли легких, тромбоцитопения (менее 75000/мкл), хронический лимфолейкоз.

Белимумаб (Бенлиста)

Является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG λ , которое специфически связывается с растворимым BlyS человека. BlyS –это стимулятор В-лимфоцитов, известен также под аббревиатурой BAFF и TNSF13, относящийся к лигандам семейства ФНО, подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин. У пациентов с СКВ наблюдается избыточная экспрессия BlyS. Причем, имеется тесная связь между степенью активности СКВ и плазменным уровнем BlyS. Таким образом, Белимумаб подавляет биологическую активность BlyS, за счет этого косвенно подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, особенно его дифференцировку в плазматические клетки. Это первый ГИБП при СКВ, крупнейшее достижение в ревматологии за 50 лет. На создание препарата ушло 10 лет.

Противопоказания:

1. Беременность, необходима контрацепция во время лечения и 4 месяца после последнего введения препарата.

2. Кормление грудью.

3. Гиперчувствительность.

4. Активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний.

5. С осторожностью применять:

– тяжелые волчаночные поражения ЦНС, почек;

– ВИЧ-инфекция;

– гипогаммаглобулинемия (Ig G < 400 мг/мл, Ig A < 10 мг/мл);

– пересадка органа, стволовых клеток, костного мозга.

5.1.3. Блокатор КО-стимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт (Оренсия) (не используется в дерматовенерологии)

Абатацепт (Оренсия) – это блокатор Ко-стимуляции Т-лимфоцитов. Представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого CTLA (cytotoxic T-lymphocyte –associated antigen-4 – антиген-4, связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами), сцепленного с модифицированным Fc (CH2 и CH3 области) фрагментом человеческого Ig G1. Абатацепт продуцируется путем технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичников китайского хомячка. Абатацепт модулирует (блокирует) ключевой ко-стимуляторный сигнал, который требуется для полной активации т-лимфоцитов с экспрессирующимися на них CD28. Т-лимфоциты обнаруживаются в синовиальной оболочке при РА и являются важным звеном в патогенезе: уменьшается продукция Т-зависимых антител, пролиферация цитокинов, в том числе и ИЛ-2, интерферона- γ , ФНО- α . В клинических условиях абатацепт в дозе 10 мг/кг ингибирует активацию Т-лимфоцитов, уменьшает продукцию макрофагов, фибробластоподобных синовицитов и β -клеток. а также подавляет острую фазу реактивации воспаления, уменьшается в сыворотке содержание растворимого рецептора ИЛ-2, являющегося маркером Т-лимфоцитов; уменьшается ревматоидный фактор, антитела продуцируемые плазматическими клетками, С-активный белок, маркеры острой фазы воспаления, сывороточный уровень ФНО- α , сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы-3, вызывающего деструкцию хряща.

Показания. Ревматоидный артрит при неэффективности и непереносимости других средств базисной терапии. Детям при ювенильном артрите с 6 лет.

Нежелательные эффекты. Наиболее часто: инфекции дыхательных путей, мочевые инфекции, челюстно-лицевой области, герпетические, микозы. Достаточно часто: головная боль, депрессия, тревога, парестезия. Возможны тромбоцитопения, лейкопения, снижение остроты зрения, тахикардия, брадикардия, повышение АД, снижение АД, ощущение жара, тошнота, диарея, боли в животе, афтозный стоматит, повышение трансаминаз, нарушение менструального цикла, повышение массы тела, гриппоподобный синдром, аллергические реакции.

Противопоказания: тяжелые инфекции, в том числе туберкулез, сепсис, гепатит, госпитальные инфекции. Беременность и грудное вскармливание. Нарушение функции печени, почек. Старше 65 лет чаще побочные эффекты. При развитии инфекции во время лечения абатацептом – отмена препарата. В период лечения не производить вакцинацию, возможно нарушение иммунного ответа. Не выяснена малигнизующая роль абатацепта. У больных ХОБЛ возможны тяжелые обострения, необходим тщательный контроль. При переходе от ингибиторов ФНО- α к абатацепту необходим строгий контроль для выявления инфекций.

5.1.4. Ингибиторы протеинкиназ

Тофацитиниб (Яквинус – Jаquinus)

Тофацитиниб – мощный избирательный ингибитор янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении янус-кина 1, 2, 3. Тофацитиниб (ТОФА) принципиально отличается от ГИБП, которые осуществляют таргетное (точечное) воздействие на цитокины, их рецепторы или другие биологически активные молекулы, находящиеся снаружи или на поверхности клеток, на которые действуют различные лиганды (провоспалительный цитокин, аутоантиген, иммунный комплекс). При этом происходит конформационные изменения рецептора, активирующие внутриклеточные ферменты, прикрепленные к рецептору. В свою очередь, эти ферменты активируют внутриклеточные молекулы – киназы (от греч. Kineo –двигаю перемещаю). Они являются трансферазами, переносящими фосфатные группы с АТФ на разные

субстраты. Очень важен подкласс протеинкиназ, ферментов, которые изменяют другие белки путем фосфорилирования аминокислот. Протеинкиназы играют важную роль при заболеваниях, сопровождающихся патологической клеточной пролиферацией. Например, ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб) эффективны при онкологических и гематологических заболеваниях.

Протеинкиназы, участвующие в патогенезе РА разнообразны:

- митоген – активированная фосфокиназа p38;
- селезеночная тирозин-киназа;
- Янус-киназы (Januskinase – JAK);
- другие.

JAK – разновидность тирозинкиназ, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, «смотрящих» в разные стороны, наподобие двух лиц римского бога Януса. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK 1, 2, 3 и TYK 2. В целом их функция заключается в передаче сигналов от интерферонов, цитокинов, в частности ИЛ-6. Установлено, что ингибирование JAK 1, 3 возможно блокирует передачу сигналов в отношении ИЛ-2, 4, 7, 9, 15, 21. А ингибирование JAK 1 преимущественно ослабляет ИЛ-6 и ИФН γ . При лечении ТОФА дозозависимо снижаются циркулирующие Т-киллеры (CD16/56+) на 8–10 петле, а В-клетки повышаются. Происходит быстрое снижение СРБ, сохраняющиеся 2 недели после отмены. ТОФА низкомолекулярное вещество, химически напоминает АТФ, обратимо и конкурентно блокирует АТФ, связывающий JAK. Таким образом, сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки и биологические эффекты цитокина не развиваются. Обратимость ингибиции JAK положительно влияет на безопасность препарата.

Показания: умеренный или тяжелый активный РА и взрослых с неадекватным ответом на один или несколько базисных средств.

Нежелательные эффекты ТОФА. Наиболее частые осложнения – инфекционные. В первую очередь – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, диарея, пневмонии, герпетические инфекции. Возможны туберкулез, в т. ч. ЦНС, уросепсис, ЦМВ инфекция.

Другие эффекты: повышения АД, диспепсии, гиперлипидемия, головная боль, депрессия, артралгии, лейкопения, анемия, сыпь, кожный зуд, м. б. рак кожи.

При легкой, умеренной ХПН коррекция дозы не нужна.

Противопоказания:

- тяжелые нарушения функций печени;
- инфицирование гепатитным вирусом В и С;
- КК менее 40 мл/мин;
- одновременное применения живых вакцин;
- тяжелые инфекции;
- беременность, грудное вскармливание;
- возраст до 18 лет;
- одновременное применение базисных средств: ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов – ИЛ-1R, ИЛ-6R, моноклональные анти CD20 антитела, селективные ко-стимуляторы, азатиоприн, циклоспорин, такролимус
- опасность выраженной иммуносупрессии и инфекции – больные с НВ меньше 90 г/л.

5.1.5. Ингибиторы фосфодиэстеразы 4

Апремиласт (Отесла)

Это пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), специфичный для циклического АМФ (цАМФ). Ингибирование ФДЭ4 приводит к повышению

внутриклеточных уровней цАМФ, что, как предполагается, опосредованно модулирует продуцирование медиаторов воспаления.

Показания

Псориатический артрит: лечение активного псориатического артрита у взрослых пациентов; **псориаз:** лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта).

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями являются нарушения со стороны ЖКТ — диарея и тошнота преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно разрешались через 4 недели. Другими частыми нежелательными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль.

Реже — реакции гиперчувствительности,

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — снижение аппетита.

Нарушения психики: часто — бессонница, депрессия; нечасто — суицидальные мысли и поведение.

Со стороны нервной системы: часто — мигрень, головная боль напряжения, головная боль.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — кашель.

Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, тошнота; часто — рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, ГЭРБ; нечасто — желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожная сыпь, крапивница; частота неизвестна — ангионевротический отек.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — снижение массы тела.

5.2. Алгоритм обследования пациента перед назначением ГИБП.

Перед началом терапии биологическими препаратами необходимо оценить степень тяжести псориатического процесса:

- определить распространенность кожного поражения (BSA) и подсчитать индекс PASI;
- в случае псориатического артрита, для исходной оценки состояния опорно-двигательной системы – подсчитать количество болезненных и припухших суставов, осуществить рентгенографическое исследование или МРТ суставов;
- оценить состояние ногтевых пластинок (подсчитать индекс тяжести псориатической ониходистрофии - NAPSИ);
- оценить индекс качества жизни (DLQI или ДИКЖ).

Обязательное обследование перед началом терапии биологическими препаратами:

- 1) исключить активные и латентные инфекции (анализ жалоб и анамнеза пациента);
- 2) исключить активный и латентный туберкулез (эпидемиологический анамнез, рентгенографическое исследование легких в 2-ух проекциях (или компьютерная томография грудной клетки), реакция Манту (при возможности – квантифероновый золотой тест), заключение фтизиатра о возможности терапии генно-инженерным биологическим препаратом - ингибитором ФНО-α;
- 3) исключить демиелинизирующие заболевания;
- 4) исключить опухоли, предраковые состояния, меланому кожи; исключить злокачественные новообразования кожи с повторной оценкой после того, как кожа в достаточной степени очистится от псориатических элементов (особое внимание уделяя пигментным новообразованиям);
- 5) оценить состояние сердечно-сосудистой системы: ЭКГ, при необходимости – заключение кардиолога о возможности проведения терапии ГИБП;
- 6) исключить беременность и кормление грудью;
- 7) сделать исходное лабораторное исследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, глюкоза, АСТ, АЛТ, ГГТП), общий анализ мочи, лабораторные маркеры для исключения активных гепатитов В и С (HbsAg , HCVAb), ВИЧ-инфицированности; определить острофазовую активность процесса (СОЭ, С- реактивный белок);
- 8) собрать аллергологический анамнез.

Рекомендуемые исследования перед началом терапии биологическими препаратами :

- компьютерная томография грудной клетки, квантифероновый золотой тест для исключения латентного туберкулеза;
- УЗИ брюшной полости и малого таза, УЗИ щитовидной железы, ФГДС - для исключения неопластических процессов;
- маммографическое исследование для исключения рака молочной железы;
- мазок на цитологию для исключения рака шейки матки;
- ПСА для исключения рака предстательной железы;
- определение «волчаночных» антител (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, антитела к двухспиральной ДНК);
- определение ревматоидного фактора, фибриногена;
- определение липидного спектра.

Рекомендуемые консультации специалистов для исключения противопоказаний для назначения биологической терапии:

онколога, кардиолога, уролога, гинеколога, отоларинголога и, при необходимости, других специалистов.

В процессе лечения биологическими препаратами пациент должен находиться на диспансерном наблюдении у специалиста дерматовенеролога по месту жительства или в учреждении, где проводятся введения препарата. С целью оценки безопасности и переносимости терапии, перед каждым введением препарата необходимо оценивать нежелательные реакции, возможно возникшие в период между введениями и проводить общеклиническое обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Через каждые 6 месяцев терапии генно-инженерным биологическим препаратом пациенты должны проходить повторный скрининг для исключения: активного или латентного туберкулеза и иных инфекций, неопластических процессов, тяжелой сердечной недостаточности, «волчаночно-подобного» синдрома.

5.3 Иммуногенность.

Факторы, определяющие иммуногенность препаратов. Известно, что реакция иммунной системы на ГИБП представляет собой Т-хелпер-зависимый гуморальный ответ. Это предположение подтверждается природой антител к адалимумабу (АДА) и инфликсимабу (ИНФ), которые представлены высокоаффинными подтипами IgG, в основном IgG1 и IgG4. Иммуногенность каждого препарата зависит от его структуры, индивидуальных характеристик пациента и используемой схемы лечения. При этом ключевыми факторами являются первичная структура ЛС и его посттрансляционные модификации. Ряд антигенных структур может вызвать появление АТП. В частности, причиной гуморальной реакции могут стать мышинные эпитопы, которые имеются в химерных и гуманизированных МАТ и других биологических препаратах, идиотопы и аллотопы, присутствующие во всех МАТ, неоантигены, образующиеся в зоне стыковки гибридных белков, нелинейные эпитопы, присутствующие в агрегированных препаратах, а также чужеродное гликозилирование. Несмотря на то что препараты, состоящие полностью из человеческих МАТ, например АДА и УСТ, по сравнению с химерными МАТ (ИНФ) обладают гораздо меньшей иммуногенностью, тем не менее они также способны вызывать выработку античеловеческих антител. АТП, как правило, представляют собой антиидиотипические антитела, направленные против центра связывания ГИБП, поскольку эти ЛС не входят в иммуноглобулиновый набор организма человека.

При использовании ЛС на основе гибридных белков, в частности ЭТЦ, который представляет собой комбинацию рецептора к ФНО и Fc-участка человеческого иммуноглобулина, иммуногенные эпитопы могут располагаться в области стыковки этих двух фрагментов. Область стыковки не участвует в процессе связывания препарата с мишенью, поэтому, как было отмечено выше, к ЭТЦ вырабатываются только не-нейтрализующие, т. е. не влияющие на эффективность терапии, антитела.

Наиболее иммуногенными являются ГИБП со склонностью к образованию крупных иммунных комплексов с АТП. Крупные иммунные комплексы усиливают иммуногенность за счет активации В-лимфоцитов и последующего интенсивного перекрестного «сшивания», усиления поглощения и переработки препарата, а также презентации препарата, которая активирует Т-хелперы и стимулирует образование высокоаффинных изотипов IgG к препаратам. Кроме того, по мнению специалистов Европейского агентства лекарственных средств, иммуногенный потенциал белка связан с загрязнениями субстанции при производстве и обработке ГИБП.

Иммуногенность препарата зависит и от его стабильности и наличия вспомогательных веществ. Следовательно, даже небольшие изменения в процессе производства могут повлиять на гликозилирование, от которого также зависит иммуногенность препарата. Консервативные углеводные остатки млекопитающих снижают иммуногенность за счет уменьшения степени агрегации продукта и защиты иммуногенных эпитопов, в то время как чужеродные гликоформы, наоборот, повышают иммуногенность. Химические модификации, в частности окисление, дезаминирование, альдегидные модификации, происходящие в ходе производственных процессов, а также *in vivo* (в основном при воспалительной реакции), также могут влиять на иммуногенность.

Иммуногенность ГИБП может быть снижена за счет защиты эпитопов с помощью пэгирования, которое, в частности, используется при производстве ингибитора ФНО цертолизумабапэгола (ЦЗП). Однако недавно получены данные о возможности выработки антител к полиэтиленгликолю, которые могут вызывать неблагоприятные клинические эффекты. Оценивая влияние индивидуальных характеристик больных на иммуногенность АТП, следует отметить, что не у всех пациентов, в одинаковых условиях получающих один и тот же препарат, в сыворотке

появятся антитела к этому ЛС. Однако при появлении антител к первому назначенному ингибитору ФНО вероятность иммунной реакции при введении второго препарата повышается, предположительно, в силу генетической предрасположенности.

Существует мнение о связи между генотипом, определяющим особенности продукции интерлейкина (ИЛ) 10, и появлением антител к АДА. На риск сенситизации (сенсibilизации) могут влиять также доза препарата (в первую очередь концентрация в сыворотке), путь введения и длительность лечения. Показано, что внутривенное введение препаратов сопровождается иммунологическими реакциями реже, чем внутри- и подкожное введение.

Использование большой дозы ИНФ снижает иммуногенность препарата за счет истощения реакции иммунной системы. У пациентов с псориазом, которым проводилась терапия АДА, АТП обычно выявлялись в течение первых 6 мес лечения. Транзиторные антитела обнаруживались у небольшой части пациентов, которым был назначен АДА, несколько чаще – у больных, получавших ЭТЦ. Титр АТП у некоторых больных со временем снижается, что указывает на развитие иммунологической толерантности. При этом для развития стойкой толерантности необходимо постоянное воздействие препарата на организм. В связи с этим эксперты Европейского медицинского агентства подчеркивают, что длительное, постоянное введение препарата сопровождается меньшим риском иммунологических реакций, чем краткосрочное и нерегулярное применение ЛС. Иммунологическая реакция против ГИБП выражена слабее, если параллельно проводится терапия иммуносупрессором, например метотрексатом (МТ), который подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов и снижает активность регуляторных Т-лимфоцитов.

Влияние АТП на клинический эффект препарата. Показано, что нейтрализующие антитела появляются в сыворотке больных в ответ на введение главным образом ИНФ и АДА, в меньшей степени – УСТ. Эти антитела могут привести к снижению терапевтической эффективности ЛС вследствие блокады сайта связывания и ускорения элиминации препарата в связи с формированием иммунных комплексов. Кроме того, полагают, что не-нейтрализующие антитела связываются с эпитопами вне области связывания, поэтому они не влияют на клиническую активность препарата. В частности, в случае с ЭТЦ были обнаружены только такие, ненейтрализующие антитела, и их появление не приводило к снижению эффективности препарата. Иммунные реакции против ГИБП различаются по своим последствиям. Так, умеренный ответ не приводит к каким-либо клиническим проявлениям, в то время как выраженная гуморальная реакция может свести к минимуму эффективность препарата и потенциально явиться причиной таких угрожающих состояний, как инфузионные реакции. При этом, по мнению ряда авторов, сама по себе иммуногенность более важна с точки зрения не первичной неэффективности, а потери ответа на терапию ГИБП.

Иммуногенность и безопасность ГИБП. Показано, что больные с АТП более склонны к развитию анафилактических реакций при введении ГИБП, в число которых входят синдром высвобождения цитокинов, а также гиперчувствительность 3-го типа. Установлено, что у пациентов с антителами к ИНФ чаще возникают системные реакции при введении препарата, а инъекции АДА и ЭТЦ чаще сопровождаются местными реакциями. Имеются данные о повышенном риске тромбозомболических осложнений у пациентов с АТП. Иммунные комплексы также могут влиять на риск развития тромбозомболии, хотя полученные в настоящее время данные указывают на то, что это не единственный фактор, так как у подавляющего большинства пациентов наблюдается хроническая циркуляция малых иммунных комплексов.

5.4. Схемы назначения ГИБП при псориазе, псориатическом артрите.

5.4.1. Псориаз.

В отечественной медицинской практике для лечения псориаза разрешены к медицинскому применению следующие биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт.

Инфликсимаб.

Дозы и схемы применения

Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2 часов со скоростью не более 2 мл/мин под наблюдением медицинского персонала. Для лечения псориаза и псориатического артрита начальная доза инфликсимаба составляет 5 мг на кг веса больного. После первого введения препарат вводят в той же дозе через 2, затем 6 недель и далее — каждые 8 недель. При отсутствии эффекта в течение 14 недель (после проведения четырех внутривенных инфузий) продолжать лечение не рекомендуется. Во время внутривенной инфузии и в течение не менее 1—2 часов после ее окончания пациент должен находиться под наблюдением врача. Во время внутривенного вливания препарата необходимо проводить измерения артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений и температуры тела каждые 30 минут.

Адалимумаб.

Дозы и схема применения

При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы. Препарат вводят подкожно в область бедра или живота.

Устекинумаб.

Дозы и схема применения

Устекинумаб предназначен для подкожных инъекций. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление терапии по предложенной схеме — вторая инъекция через 4 недели после первого применения, а затем каждые 12 недель — было так же эффективно, как и впервые проводимая терапия.

5.4.2. Псориатический артрит.

В настоящее время в Российской Федерации среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумабапегол) и моноклональные антитела к ИЛ-12/23 — устекинумаб.

Рекомендуемые дозы применения ГИБП:

Инфликсимаб 5 мг/кг внутривенно капельно на 0—2—6 неделе, далее каждые 6—8 недель, при отсутствии эффекта в течение 6 недель продолжать лечение нецелесообразно.

Адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

Этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю подкожно.

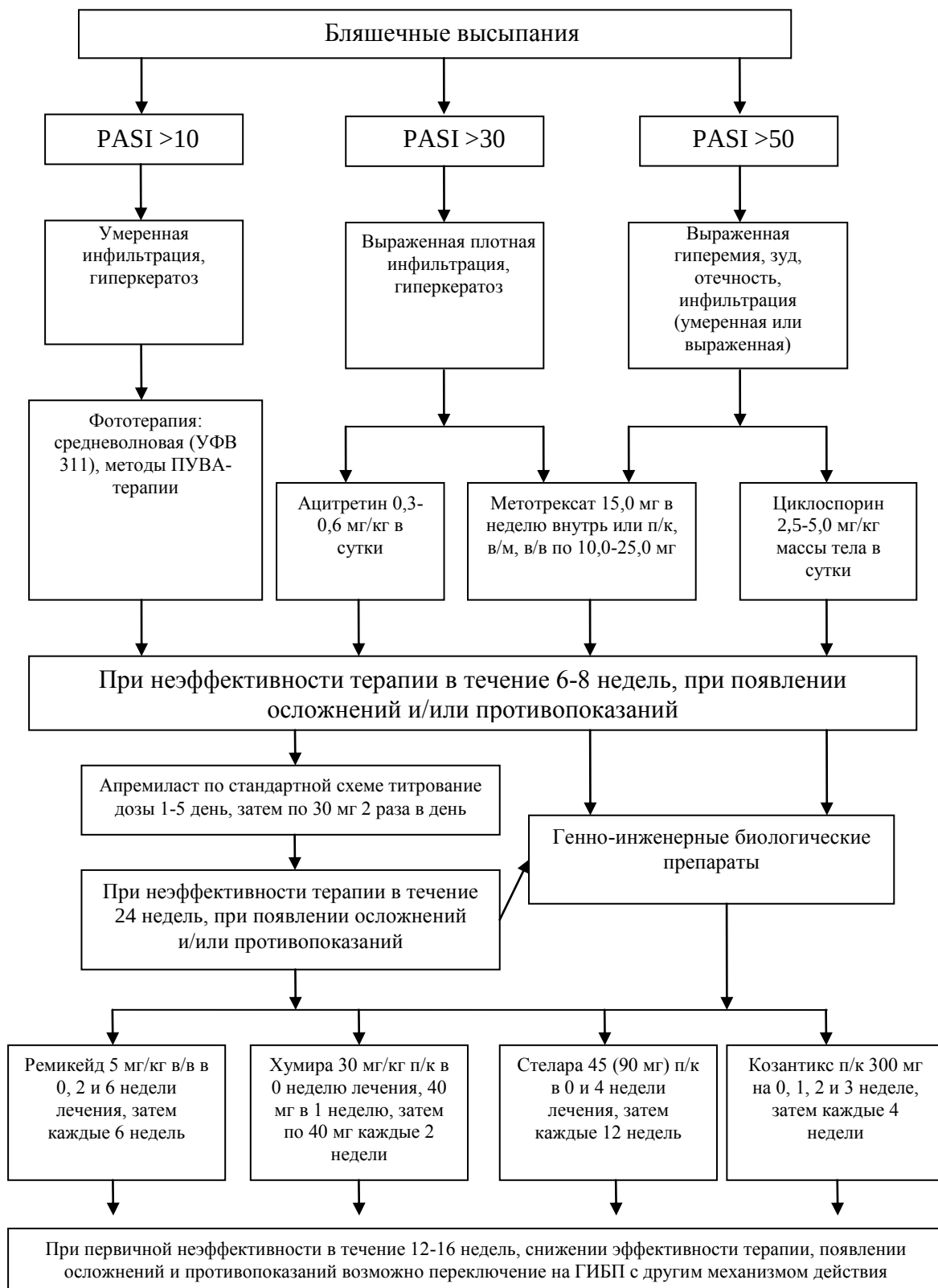
Голимумаб 50 мг 1 раз в 28 дней подкожно. У пациентов с весом более 100 кг голимумаб применяют в дозе 100 мг подкожно с той же частотой.

Цертолизумабпегол используют сначала в индукционной дозе по 400 мг подкожно на 0—2—4-й неделе, далее по 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 400 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

Устекинумаб 45 мг подкожно, второе введение проводят через 4 недели, далее каждые 12 недель. У пациентов с весом более 100 кг устекинумаб применяют в дозе 90 мг подкожно с той же частотой.

Алгоритм выбора терапии у больных псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

Схема 8.



Глава 6. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ.

6.1. Клинический случай 1.

Больной Ч., 36 лет поступил на стационарное лечение в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККВД» МЗ КК) в октябре 2017 года с жалобами на высыпания, располагающиеся на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Субъективно пациента беспокоили периодически возникающий зуд, сухость, чувство стягивания, болезненность при ходьбе. На момент поступления со стороны других органов и систем предъявлял жалобы на слабость, недомогание, периодическое повышение температуры тела от 37 до 37,5 градусов, потерю массы тела на 10кг за последние 6 месяцев.

Анамнез болезни: Считает себя больным с 1998 года, когда впервые без видимых причин, на коже волосистой части головы появились высыпания. Больного беспокоил зуд и косметическое неудобство. Обратился к дерматовенерологу по месту жительства, где был установлен диагноз «Псориаз волосистой части головы». В период с 1998 по 2001 годы высыпания распространились на кожу локтей, коленей. Пациент отмечал обострение 1 раз в год, в зимний период. Находился на диспансерном учете у дерматолога по месту жительства с диагнозом: Псориаз распространенный, вульгарный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Лечился нерегулярно. С 2001 по 2017 год обострения стали возникать чаще, от 4 до 5 раз в год, стали носить распространенный характер. С 2003 года, согласно амбулаторной карте больного псориаз принял экссудативную форму и внесезонный характер течения. В сентябре 2017 года, на фоне мнимого благополучия, появились высыпания на коже туловища, конечностей. Самостоятельно не лечился. Кожный патологический процесс быстро распространился, захватив практически всю площадь кожного покрова.

Из анамнеза жизни: прием наркотических средств с 1998г по 2001 год. В 2000 году пациенту был установлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С. В семье наличие наследственных заболеваний пациент отрицает.

Объективно: При осмотре кожный патологический процесс носил распространенный, симметричный характер. Располагался на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, кистях и стопах. Был представлен: папулами, пустулами, трещинами, чешуйками, корками.

На коже волосистой части головы, выполняя всю анатомическую область, располагалась бляшка, с четкими границами, выраженной инфильтрацией при пальпации (симптом Картамышева), покрытая наслоениями чешуек серебристо-белого цвета, а местами единичными геморрагическими корочками. Волосы при осмотре сухие, тонкие.

На коже туловища: в области груди, живота, спины с переходом на крестец и ягодичную область располагались множественные нуммулярные папулы и бляшки размером от 6 до 8 см, красно-синюшного цвета, правильно округлой формы, покрытые чешуйко-корками, а отдельные геморрагическими корочками. Периферическая зона элементов была свободна от чешуек (симптом Пильнова). (Рис.1.)

На коже верхних и нижних конечностей, преимущественно по разгибательным поверхностям располагались бляшки до 10-15 см, красновато-синюшного цвета с выраженной инфильтрацией. Поверхность указанных элементов была покрыта корко-чешуйками и различными по глубине трещинами. В окружности бляшек визуализировались лентикулярные папулы. Псориагическая триада определялась не в полном объеме, симптом стеаринового пятна был отрицательный. (Рис.2, 3).

На коже тыльной поверхности кистей, симметрично располагались нуммулярные папулы правильно-округлой формы, красновато-синюшного цвета, покрытые наслоениями корко-чешуек. На коже ладоней и подошвенной поверхности стоп очаги ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией и четкими границами. В очагах визуализируются участки гиперкератоза, трещины, а в области тенора кистей и свода обеих стоп множественные пустулы. (Рис.4, 5).

Ногтевые пластинки кистей и стоп желтовато-серого цвета, тусклые с признаками подногтевого гиперкератоза и онихолизиса, симптомом наперстка.

При обследовании:

Общий анализ крови и мочи: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий билирубин -41,1 мкмоль/л; прямой билирубин -8,0 мкмоль/л; глюкоза -5,0 ммоль/л; креатинин -73,33 мкмоль/л; общий белок -77 г/л; холестерин -3,3 ммоль/л; аланинаминотрансфераза (АлАТ) -120 Е/л; аспаратаминотрансфераза (АсАТ) -16 Е/л; глутамилтрансфераза (ГГТ) -15 Е/л.

Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на ВИЧ – Антиген (АГ)/антитела (АТ) ВИЧ обнаружены.

Иммуноблот крови на ВИЧ: АТ к gp120, gp160, p24, p51/67, p31.

Исследование крови на сифилис: микроосадочная реакция преципитации (МРП) -отрицательная, ИФА-отрицательная.

ИФА крови на вирусные гепатиты В и С: HBsAg -0,65; AbHCV – положительный.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной области: ультразвуковые признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы.

После проведенного обследования, совместно с инфекционистом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ "КЦПБ СПИД" МЗ КК), был установлен окончательный клинический диагноз:

Псориаз экссудативный, распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Пустулез ладонный и подошвенный. Хронический вирусный гепатит С, с минимальной степенью активности. ВИЧ-инфекция 4а. Стадия вторичных заболеваний.

За время нахождения в стационарном отделении ГБУЗ «ККВД» МЗ КК пациенту была проведена иммуносупрессивная терапия ацитретинном, дезинтоксикационная и гипосенсибилизирующая терапия, были использованы антигистаминные средства, гепатопротекторы и наружное лечение. В процессе терапии отмечалась выраженная положительная динамика кожного патологического процесса: яркость высыпаний и инфильтрация значительно уменьшились, поверхность элементов очистилась, трещины эпителизовались. (Рис.6,7,8)

В связи с необходимостью начала антиретровирусной терапии пациент был выписан из стационарного отделения ГБУЗ «ККВД» МЗ КК с улучшением и рекомендациями о необходимости продолжения курсовой терапии системными ретиноидами на фоне гепатопротекторов и топических средств.

Следующая госпитализация данного больного была осуществлена через 2 месяца после выписки, когда пациент Ч., поступил в ГБУЗ «ККВД» МЗ КК с очередным обострением. Следует отметить, что обострение наступило спустя две недели после отмены неотигозона врачом инфекционистом ГБУЗ "КЦПБ СПИД" МЗ КК в связи с началом АРВТ (тенофовир, ламивудин, лопинавир, изониазид, пиридоксина гидрохлорид, бисептол). На момент поступления в стационарное отделение кожный патологический процесс характеризовался распространенностью, симметричностью, экссудативным характером, тяжелым течением, но без клинических проявлений пустулизации. (Рис.9,10,11, 12).

Учитывая отмену ацитретина инфекционистами и невозможностью назначения терапии цитостатиками, на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции из-за риска развития осложнений (лейкопении, пневмоцистной пневмонии, сепсиса) стандартная патогенетическая небиологическая терапия не проводилась. Пациенту были назначены: реамберин 200,0 в/в кап 1 раз в сутки №7, раствор хлорида натрия 0,9% -200,0 + раствор тиосульфата натрия 30% -10,0 в/в кап 1 раз в сутки, раствор хлорида натрия 0,9% -200,0 + гептор 400мг в/в кап 1 раз в сутки №10, цетиризин 10 мг 1 раз в сутки, гептор 400 мг 3 раза в сутки. Наружная терапия: мазь Редерм 2 раза в день, крем Белодерм.

К моменту окончания терапии тяжесть кожного патологического процесса значительно уменьшилась, но к моменту выписки пациент стал отмечать появление новых высыпаний. (Рис.13). Учитывая особенности течения заболевания коллегиальным решением смежных специалистов (дерматолога и инфекциониста) был вновь назначен неотидазон.

Анализируя данный клинический случай, следует отметить, что:

- дебют заболевания характеризовался ограниченными высыпаниями и сезонностью обострений с частотой 1 раз в год;
- распространение кожного патологического процесса, трансформация в экссудативную форму с увеличением кратности рецидивов, изменение сезонности течения, строго совпадает по времени с установлением диагноза хронический вирусный гепатит С;
- проявление пустулеза ладонного и подошвенного четко коррелируют с манифестацией ВИЧ-инфекции;
- наличие непрерывно-рецидивирующего течения псориаза свидетельствует о том, что сопутствующая инфекционная патология способствует агрессивному течению дерматоза.

Таким образом, высокая частота обострений, внесезонность, непрерывно – рецидивирующее течение, доминирование тяжелых форм псориаза при сочетании с вирусным гепатитом и ВИЧ-инфекцией свидетельствует о негативном влиянии инфекционной патологии на показатели тяжести и активности псориаза.



Рис.1. Нумулярные папулы и бляшки, покрытые чешуйко-корками на коже спины.



Рис.2. Бляшки с выраженной инфильтрацией, покрытые корко-чешуйками и различными по глубине трещинами на коже разгибательной поверхности колен.



Рис.3. Бляшки с выраженной инфильтрацией, покрытые корко-чешуйками и глубокими трещинами на коже разгибательной поверхности локтей.



Рис.4. Множественные пустулы на инфильтрированном фоне на подошвенной поверхности стопы.



Рис.5. Нумулярные папулы, покрытые наслоениями корко-чешуек на тыльной поверхности кистей.



Рис.6. Множественные вторичные гиперпигментированные пятна на коже спины после терапии ацитретином.



Рис.7. Состояние кожного патологического процесса на коже нижних конечностей на фоне терапии ацитретином.



Рис.8. Состояние кожного патологического процесса на коже ладонных поверхностей кистей на фоне терапии ацитретином.



Рис.9. Нумулярные папулы и бляшки красновато-синюшного цвета, покрытые чешуйко-корками на коже спины.



Рис.10. Бляшки с выраженной инфильтрацией, покрытые чешуйко-корками, трещинами и местами геморрагическими корками на коже нижних конечностей.



Рис.11. Очаги выраженной инфильтрации, гиперкератоза на коже ладонной поверхности кистей.



Рис.12. Очаги выраженной инфильтрации, гиперкератоза на коже подошвенной поверхности стопы.



Рис.13. Множественные миллиарные папулы на фоне практически полностью регрессировавших нуммулярных папул и бляшек.

6.2. Клинический случай 2.

В стационарном отделении ГБУЗ ККВД МЗ КК под нашим наблюдением в ноябре 2017 г. находился пациент З., 30 лет, с жалобами на распространенные высыпания, потерю веса на 8 кг за последние 6 месяцев.

При сборе анамнеза выяснилось, что впервые высыпания появились в 2009 г. на коже волосистой части головы, локтей, в связи с чем больной обратился к дерматологу по месту жительства, где был установлен диагноз «псориаз». С 2009 г. по 2017 г. пациент отмечал относительно спокойное течение заболевания с обострениями 1 раз в год. В июле 2017 г. после длительного пребывания на солнце появились высыпания на коже лица, груди, кистей, которые сопровождались жжением. Несколько позднее пациент стал отмечать легкую ранимость кожи и длительное ее заживление после травматизации, периодическое изменение цвета мочи. За медицинской помощью не обращался. Самолечение отрицает.

В период с сентября по октябрь 2017 г. с диагнозом: «Псориаз вульгарный, распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма» лечился амбулаторно по месту жительства. Получал гипосенсибилизирующую и стандартную наружную терапию (Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с псориазом, 2015 г.), после которой отмечал непродолжительное улучшение. Учитывая распространенность кожного патологического процесса, торпидность течения, отсутствие эффекта от проводимой терапии, больной был направлен на стационарное лечение в ГБУЗ ККВД МЗ КК.

Из анамнеза: частое употребление алкоголя. Состоит с 2017 г. на диспансерном учете у инфекциониста с диагнозом: «Хронический вирусный гепатит С».

Специальный статус при поступлении. На коже лица (в области выступающих областей: лба, щек), плеч, предплечий располагаются множественные гиперпигментированные пятна, неправильной формы, а также участки нежной рубцовой атрофии. В области ушных раковин, лица, разгибательных поверхностей предплечий, плеч на фоне видимо неизменной кожи регистрируются единичные неправильной формы эрозии диаметром до 1,0 см, покрытые по краям серозно-геморрагическими корочками (рис. 1–3).

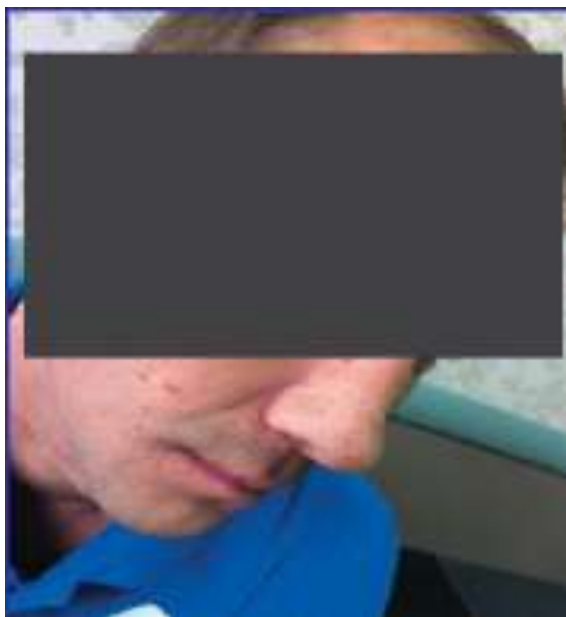


Рис. 1. Множественные гиперпигментированные пятна и единичные эрозии на коже лица.



Рис. 2. Множественные гиперпигментированные пятна и единичные эрозии на коже лица, ушных раковин и множественные лентикулярные папулы ярко-розового цвета на коже шеи.



Рис. 3. Множественные гиперпигментированные пятна и единичные эрозии на коже плеча и предплечья.

На коже шеи, верхних и нижних конечностей симметрично локализуются множественные лентикулярные и нуммулярные папулы ярко-розового цвета правильно округлой и овальной формы, четко отграниченные от окружающей кожи, с признаками умеренной и выраженной инфильтрации. Поверхность элементов покрыта серебристо-белыми чешуйками (рис. 2, 4, 5). Отдельные элементы имеют ободок роста — симптом Пильнова. Псориазическая триада определяется в полном объеме.



Рис. 4. Множественные лентикулярные и нуммулярные папулы с признаками умеренной инфильтрации на коже верхних конечностей.



Рис. 5. Множественные папулы, покрытые серебристо-белыми чешуйками, с признаками выраженной инфильтрации на коже нижних конечностей.



Рис. 6. Очаг выраженной инфильтрации с участками гиперкератоза на коже тыльной поверхности кистей.



Рис. 7. Пустулы в области тенора и гипотенора.

Кожа ладонной поверхности, пальцев обеих кистей с переходом частично на тыльную поверхность инфильтрирована, насыщенного розово-красного цвета, с участками гиперкератоза (рис. 6). В области тенора и гипотенора располагаются пустулы (рис. 7).

Результаты обследования:

1. Общий анализ крови: эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 159 г/л, лейкоциты — $3,6 \times 10^9/л$; палочкоядерные лейкоциты — 4%, сегментоядерные

лейкоциты — 47%; эозинофилы — 13%, лимфоциты — 32%, моноциты — 4%; СОЭ — 25 мм/ч.

2. Биохимический анализ крови: общий белок — 77 г/л; креатинин — 75,26 мкмоль/л; холестерин — 5,1 ммоль/л; билирубин общий — 23,1 мкмоль/л; щелочная фосфатаза — 208 ЕД/л; альфа-амилаза — 128 ЕД/л; глюкоза — 4,7 ммоль/л; гамма-глутамилтрансфераза — 865 ЕД/л; аланинаминотрансфераза — 132 ЕД/л; аспаратаминотрансфераза — 124 ЕД/л.

3. Общий анализ мочи: цвет — темно-коричневый, прозрачность — мутная, удельный вес — 1026, рН — кислая, белок — отсутствует; лейкоциты — 3–4 в поле зрения; соли — оксалаты +++.

4. Анализ мочи на уропорфирин: реакция положительная.

5. Копропорфирин: реакция положительная.

6. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на ВИЧ — антиген (АГ)/антитела (АТ) ВИЧ обнаружены.

7. Кровь на сифилис: реакция микропреципитации (РМП) — отрицательно; ИФА — отрицательно.

8. ИФА крови на вирусные гепатиты В и С: HBsAg — отрицательно; AbHCV (сog) — подтвержденный положительный; AbHCV (ns) — подтвержденный положительный.

9. Соскоб с языка на *Candida albicans* — обнаружены дрожжевые грибы.

10. Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны: признаки спленомегалии, кальцинатов в структуре селезенки, диффузных изменений печени, поджелудочной железы.

11. Консультация инфекциониста ГБУЗ КЦПБ СПИД МЗ КК: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4а, потеря массы тела менее 10%, грибковые поражения слизистых (орофарингеальный кандидоз). Хронический вирусный гепатит С, умеренной степени активности.

На основании жалоб, анамнеза болезни, клинической картины, данных лабораторных и дополнительных методов исследования установлен окончательный клинический диагноз: «Псориаз вульгарный, распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Пустулез ладонный. Поздняя кожная порфирия, стадия обострения. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4а, потеря массы тела менее 10%, грибковые поражения слизистых (орофарингеальный кандидоз). Хронический вирусный гепатит С, умеренной степени активности».

После проведенного обследования и получения заключения инфекциониста пациент направлен на лечение в ГБУЗ КЦПБ СПИД МЗ КК.

Данный случай представляет интерес в том отношении, что:

- описанное наблюдение имеет редкое сочетание коморбидной патологии;
- меланодермия токсическая является редким заболеванием, требующим полноты собранного анамнеза, проведения дифференциального диагноза и патоморфологического исследования;
- дебют клинических проявлений токсической меланодермии был спровоцирован приемом антиретровирусных препаратов.

Таким образом, знание патогенеза и взаимосвязей ассоциированных заболеваний, инфекционная настороженность, углубленный сбор анамнеза и соблюдение полноты диагностического алгоритма позволяют своевременно установить окончательный клинический диагноз и определить тактику адекватной терапии.

6.3. Клинический случай 3

Больная С., 43 лет, консультирована на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ) в феврале 2019 года. Поводом к консультации послужили: распространенные высыпания на коже головы, шеи, туловища и конечностей, сопровождающиеся жжением, сухостью, зудом, невралгией, субфебрильной температурой, слабостью, недомоганием.

Согласно предоставленной медицинской документации болеет с ноября 2018 года, когда был установлен диагноз: Опоясывающий лишай. Пациентке по месту жительства, врачом-дерматологом была проведена терапия: валацикловир 1000мг × 3 раза в день 5 дней, нейромультивит по 1 т. × 3 раза в день, гель панавир 4 раза в день. Высыпания регрессировали. Повторное обращение к дерматологу было зарегистрировано в декабре 2018 года, когда на фоне мнимого благополучия, появились жалобы на впервые возникшие высыпания на коже волосистой части головы, кистей, зуд, сухость, чувство стягивания. Был установлен диагноз: Псориаз, впервые выявленный. Назначена терапия: мазь бетаметазон дипропионат/салициловая кислота, цетиризин. В конце января 2019 года на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), появились пузырьные высыпания на коже лица, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и жжением в области правой глазницы, лба, светобоязнью, слезотечением, отеком правой периорбитальной области, повышением температуры тела до 37,6°C, головной болью, слабостью. По поводу диагноза «Рецидивирующий опоясывающий герпес, пузырьная форма», врачом-неврологом проведен курс терапии: валацикловир, мильгамма, габапентин, эпиген спрей, раствор метиленовый синий. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: высыпания регрессировали, температура тела нормализовалась, субъективные жалобы уменьшились, однако болевой синдром сохранялся в области кожи лица. Внезапно на 7 день терапии у пациентки возникли распространенные высыпания на коже туловища, конечностей, интенсивный зуд, повышение температуры тела 37,4°.

В связи с распространением кожного патологического процесса, ухудшением общего состояния, больная была госпитализирована в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККВД МЗ КК) в феврале 2019 года и представлена на консультативный осмотр на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ.

Из анамнеза жизни известно:

- Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, хронический бронхит, гипертоническая болезнь, сифилис скрытый поздний (2011 год), рак шейки матки (химиотерапия, лучевая терапия, 2006 год), аппендицит (1997 год).
- Наследственный анамнез: неотягощен.
- Аллергологический анамнез: антибактериальные препараты группы пенициллина.
- Вредные привычки: отрицает.
- Гинекологический анамнез: мenses 13 лет, по 5 дней, через 23 дня. Половая жизнь с 16 лет, вне брака. Беременностей - 1, родов - 0, абортов - 1. Не замужем. Постоянного полового партнера нет.

Объективный статус:

Общее состояние тяжелое по основному заболеванию. Рост 170 см, масса - 100кг. В легких дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, ритмичные. АД - 135/100 мм.рт.ст., пульс 77 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Специальный статус:

Кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Располагается на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен пятнами, папулами, чешуйками.

На коже волосистой части головы (по линии роста волос с переходом на кожу лба, шеи), ушных раковин, визуализируются эритематозно-сквамозные очаги с незначительной инфильтрацией (Рис.1).

На коже туловища (груди, живота, спины), верхних и нижних конечностей располагаются множественные пятна красновато-синюшного цвета, с четкими границами, размером около 3см в диаметре, правильно округлой формы, с четкими границами, состоящие из двух отчетливых зон изменения цвета: с более интенсивной темной окраской в центре - симптом "мишени"(Рис.2а,2б,3). В окружности рассеянно визуализируются островоспалительного характера милиарные и лентикулярные папулы, эритематозные очаги.

Кожаладонной поверхности кистей с переходом на боковую поверхность ярко-красного цвета, с наличием выраженной линии инфильтрации и участками отслаивающегося рогового слоя эпидермиса (Рис.4).

Кожа подошвенной поверхности стоп с переходом на боковую поверхность с наличием выраженного гиперкератоза, по периферии которого четко определяется выраженная инфильтрация границ насыщенно красно-синюшного цвета (Рис.5).

На коже пальцев стоп визуализируются отёчные пятна красно-синюшного цвета, с наличием в центре корок, обрывков подрытого рогового слоя эпидермиса. На коже тыльной поверхности стоп располагаются множественные милиарные папулы правильной округлой формы, с центральным характером шелушения (Рис.6). Определяется псориазная триада.

При осмотре слизистой оболочки полости рта язык по всей поверхности покрыт плотным налетом белесовато-желтого цвета, возвышающимся над поверхностью.

Результаты обследования:

1. Общий анализ крови: эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 147г/л; лейкоциты — $6,2 \times 10^9/л$; моноциты - 3,0%; лимфоциты — 22%; тромбоциты - $247 \times 10^9/л$; цветной показатель - 33,10%; гранулоциты - 75,0%; гематокрит - 39,7%; средний объем эритроцитов: 89,0 фл; тромбокрит: 0,160%; анизоцитоз эритроцитов: 12,0млн/мкл; анизоцитоз тромбоцитов: 18,0 млн/мкл.
2. Биохимический анализ крови: общий белок – 79 г/л; альбумин – 42 г/л; глюкоза - 6,5ммоль/л; лактатдегидрогеназа – 427Ед/л; щелочная фосфатаза — 145Ед/л; альфа-амилаза – 35Ед/л; глюкоза – 6,5ммоль/л; холестерин общий - 6,2ммоль/л; гамма-глутамилтрансфераза – 27 ЕД/л.
3. Общий анализ мочи: цвет — жёлтый, прозрачность — мутная, билирубин — 0,2мг/дЛ; рН — кислая; лейкоциты — 25-30-35 в поле зрения; плотность – 1010, соли — оксалаты ++, эпителий переходный 1-2 в поле зрения, эпителий плоский – 9-10 в поле зрения, эритроциты измененные – 0-1-2 в поле зрения, эритроциты неизмененные – 1-2-3 в поле зрения.
4. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на ВИЧ — антиген (АГ)/антитела (АТ) ВИЧ обнаружены.
5. Кровь на сифилис: реакция микропреципитации (РМП) – (2+) слабоположительная; ИФА – положительная.
6. ИФА крови на вирусные гепатиты В и С:

Гепатит В: HBsAg – отрицательно; antiHBcorIgM - отрицательно; antiHBcorIgG – отрицательно; HBeAg – отрицательно; antiHBeAg – отрицательно; antiHBsAgIgG – отрицательно.

Гепатит С: antiHCVtotal – подтвержденный положительный; antiHCVcoreIgG — подтвержденный положительный; NS3 - положительный; NS4 - положительный; NS5 –отрицательный.

7. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): РНК ВИЧ - 913 870 копий/мл.
8. Серологические маркеры инфекций:
Вирус простого герпеса I, II тип: IgM(-)отрицательный, IgG(+)положительный,
Вирус герпеса III тип (Varicella-Zoster) IgM(+) положительный, IgG(+) положительный;
Цитомегаловирус: IgM(-) отрицательный, IgG(-) отрицательный.
9. Соскоб с языка на *Candida albicans* — обнаружены дрожжевые грибы.
10. Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны: признаки спленомегалии, кальцинатов в структуре селезенки, диффузных изменений печени, поджелудочной железы.
11. Иммунограмма: TLymphs% ofLymphs (CD3+/CD45+) - 76%, TLymphs (CD3+) AbsCnt -1048, TSuppressor % ofLymphs (CD3+CD8+/CD45+) - 54Hi, TSuppressorLymphs (CD3+CD8+) AbsCnt - 737, THelper% ofLymphs (CD3+CD4+/CD45+) - 21 Lo, THelperLymphs (CD3+CD4) AbsCnt - 289 Lo, CD3+CD4+CD8+% ofLymphs (CD3+CD4+CD8+/CD45+) -1, CD3+CD4+CD8+ AbsCnt - 9, Lymphocyte (CD45+) AbsCnt - 1376. Индекс – 0, 390*10/9.
12. Флюорография органов грудной клетки без видимой патологии.
13. Консультация невропатолога: Постгерпетическая невралгия лицевого нерва.
14. Консультация инфекциониста Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «КЦПБ со СПИД» МЗ КК): ВИЧ-инфекция 3. Субклиническая стадия. Хронический вирусный гепатит С, минимальной степени активности.

На основании жалоб, анамнеза болезни, клинической картины, данных лабораторных и дополнительных методов исследования установлен окончательный клинический диагноз: Многоформная экссудативная эритема, инфекционно-аллергическая форма (Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема). Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, впервые выявленный. Орофарингеальный кандидоз. Постгерпетическая невралгия лицевого нерва. ВИЧ-инфекция 3. Субклиническая стадия. Хронический вирусный гепатит С, минимальной степени активности.

Обсуждение:

Анализ клинического случая указывает на клиническую и прогностическую значимость коморбидности.

Дебют высыпаний у пациентки характеризовался проявлениями герпетической инфекции, отличительной особенностью которой являлись:

- хроническое рецидивирующее течение, с коротким периодом ремиссии;
- манифестация пузырных высыпаний на коже лица;
- появление выраженной постгерпетической невралгии и симптомов интоксикации при повторном обострении.

Наличие перечисленных особенностей клинического течения рецидивирующей формы опоясывающего герпеса уже на этом этапе свидетельствует о возможном наличии «иммунокомпетентности» у больной.

При дальнейшем рассмотрении развития кожного патологического процесса четко прослеживается вирус-индуцированный генез развития многоформной экссудативной эритемы:

- острое начало;
- возникновение высыпаний через 7 дней после вспышки герпетических высыпаний;
- преимущественная локализация высыпаний в области дистальных отделов конечностей;
- наличие постгерпетической невралгии;
- положительные серологические маркеры герпетической инфекции.

Нельзя не указать и на наличие внезапно возникшего псориаза, который, несмотря на ограниченность высыпаний на коже волосистой части головы, ладоней и подошв, относится к тяжелым проявлениям дерматоза.

Совокупность «кожных» маркеров в виде герпетической, кандидозной инфекции, впервые возникшего псориаза являютсястораживающими в плане ВИЧ-инфекции.

После проведенного целенаправленного лабораторного и инструментального диагностического поиска были подтверждены наличие герпетической и кандидозной инфекций, а также установлены впервые хронический вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция.

Вывод: Таким образом, наличие полиморбидности требует интегрального пациент-ориентированного подхода в определении тактики веденияданного контингента больных, что позволит избежать диагностических ошибок, выбрать первоочередную стратегию лечения и оказать существенное влияние на прогноз заболеваний и жизни.



Рис. 1. На коже волосистой части головы, ушных раковин эритематозно-сквамозные очаги с незначительной инфильтрацией.



Рис.2а. На коже туловища (груди, живота, спины), верхних и нижних конечностей пятна красновато-синюшного цвета с четкими границами, размером около 3см в диаметре, правильной округлой формы, с четкими границами, с проявлением симптома "мишени".



Рис. 2б. На коже левого бедра пятна с проявлением симптома "мишени".



Рис. 3. Клинические проявления многоформной экссудативной эритемы на бедренной поверхности нижних конечностей.



Рис. 4. Кожа ладонной поверхности кистей с переходом на боковую поверхность ярко-красного цвета, с наличием выраженной линии инфильтрации и участками отслаивающегося рогового слоя эпидермиса.



Рис. 5 Клинические проявления распространенного псориаза на коже подошвенной поверхности стоп с переходом на боковую поверхность.



Рис. 6 На коже тыльной поверхности стоп множественные милиарные папулы правильной округлой формы, с центральным характером шелушения.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.

- 1) К формам псориаза не относится:
 - a) Вульгарный
 - b) Гипертрофический
 - c) Пустулезный
 - d) Себорейный
- 2) Для лечения псориаза не используются:
 - a) Противомаларийные препараты
 - b) Ретиноиды
 - c) Топические глюкокортикостероиды
 - d) Кератолитики
- 3) На основании критериев CASPAR (2006 г.) диагноз псориатический артрит ставится при наличии:
 - a) 1 и более балла
 - b) 2 и более баллов
 - c) 3 и более баллов
 - d) 4 и более баллов
- 4) Предиктором развития псориатического артрита не является
 - a) Инверсный псориаз
 - b) Онихомикоз
 - c) Псориаз волосистой части головы
 - d) Ониходистрофия
- 5) Исторически первым глюкокортикостероидным препаратом является
 - a) Мометазон
 - b) Клобетазол
 - c) Гидрокортизон
 - d) Бетаметазон
- 6) При локализации псориатических высыпаний в крупных складках кожи рекомендуется назначать ГКС
 - a) Слабо действующие
 - b) Умеренно действующие
 - c) Сильно действующие
 - d) Не рекомендуется назначать
- 7) С какой частотой рекомендуется назначать шампунь, содержащий цинк пиритион активированный, при псориазе волосистой части головы?
 - a) 1 раз в день
 - b) 2-3 раза в неделю
 - c) 1 раз в месяц
 - d) 1 раз в 2-3 месяца
- 8) Кератопластическим действием обладает:
 - a) Гликолевая кислота
 - b) Нафталан
 - c) Цинк пиритион активированный
 - d) Ланолиновый крем
- 9) Для снижения вероятности развития нежелательных явлений при терапии метотрексатом лечение должно сопровождаться:
 - a) Препаратами железа
 - b) Препаратами меди
 - c) Витамином С

- d) Фолиевой кислотой
- 10) С какой частотой проводится контроль состояния функции печени в первый месяц приема ацитретина?
 - a) Не проводится
 - b) Каждую 1-2 недели
 - c) Каждые 3-4 недели
 - d) Каждый месяц
- 11) Абсолютным противопоказанием для ПУВА-терапии не является
 - a) Беременность
 - b) Непереносимость псораленовых фотосенсибилизаторов
 - c) Альбинизм
 - d) Предраковые заболевания кожи
- 12) К ингибиторам фосфодиэстеразы 4 относится
 - a) Инфликсимаб
 - b) Устекинумаб
 - c) Тофацитиниб
 - d) Апремиласт
- 13) Начальная доза Секукинумаба (Козэнтикса) при псориазе среднетяжелой и тяжелой степени
 - a) 100 мг
 - b) 200 мг
 - c) 300 г
 - d) 1 г
- 14) Мишенью для адалимумаба является:
 - a) ИЛ 12
 - b) CD20 лимфоциты
 - c) ФНО
 - d) Протеинкиназа С
- 15) Основным индексом оценки тяжести течения псориаза является:
 - a) PASI
 - b) BARAN
 - c) SCORAD
 - d) PsARC

ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ТЕСТАМ

- 1) b)
- 2) a)
- 3) c)
- 4) b)
- 5) c)
- 6) a)
- 7) b)
- 8) b)
- 9) d)
- 10) b)
- 11) d)
- 12) d)
- 13) c)
- 14) c)
- 15) a)

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6
2. Мордовцев В. Н., Бутов Ю. С., Мордовцева В. В. Клиническая дерматология: учебник / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. т. 2. С. 212—233. — ISBN 978-5-9704-1100-1
3. Терлецкий О. В. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов: учебное пособие / О. В. Терлецкий.: Терапия — СПб.: Издательство ДЕАН, 2007 г. — 382 с. - ISBN 978-5-93630-610-5

Дополнительная:

1. Диагностика псориатического артрита без кожных проявлений заболевания. / Баткаева Н.В., Донченко И.Ю., Баткаев Э.А. — Текст: электронный // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2019. - №12. — с. 36-38. — Режим доступа URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41492810_99821145.pdf
2. Иммуногенность, вызванная генно-инженерными биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему. / Коротаева Т.В. - текст: электронный // Современная ревматология. — 2015. - №9(4). — с. 13-19.— DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-13-19>
3. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза / А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская, В.В. Чикин, В.В. Кондрашова — текст: электронный. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2016. - №4. — с. 33—38. — Режим доступа URL: <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/255/256>
4. Аналоги витамина D3 в терапии больных псориазом / И. В. Петрова и др. текст: электронный. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии — 2018. — Т16. №4. — С. 49-54 DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF16449-54>
5. Адьювантная топическая терапия при псориазе / Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Игоница И.А. и др. Текст: электронный. // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2018. - № 5. - С. 55—59. — Режим доступа URL: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Adyuvantnaya_topicheskaya_terapiya_pri_psoiaze/

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Кореннова О.Ю. Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных биологических препаратов в амбулаторных условиях. / О. Ю. Кореннова, Л. В. Шукиль, С.Н. Мальцев, И.А. Клинышков, Н.М. Леганова, Е.А. Турушева, Т.В. Кропотина – Текст : электронный // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. – 2016. - №1. – С. 39-48. Режим доступа: URL: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/135/117> (дата обращения 02.04.2020)
2. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориазического артрита и псориаза./ Т. В. Коротаева, Е. Ю. Логинова – Текст : электронный // Современная ревматология. – 2015. - 9(2). – С. 51–56. Режим доступа: URL: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/623/608> (дата обращения 03.04.2020)
3. Раднаев Г. Г. Клиническая фармакология базисных противовоспалительных препаратов при аутоиммунных заболеваниях. – Текст электронный / Г. Г. Раднаев. – Иркутск : ИГМУ. - 2017. – 64 с. – Режим доступа : URL: <https://docplayer.ru/107304956-Klinicheskaya-farmakologiya-bazisnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-pri-autoimmunnyh-zabolevaniyah.html> (дата обращения 03.04.2020)
4. Мельниченко О.О. Современные подходы к терапии тяжелых форм псориаза. / О. О. Мельниченко – Текст : электронный // Медицинский совет. - 2017. - №11. – С. 208-211. <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1944/1927> (дата обращения 03.04.2020)
5. Охлопков В. А. и др. Морфологическое обоснование использования нисходящей наружной терапии у пациентов с вульгарным псориазом. / В.А.Охлопков, О.В.Правдина, Р.В. Городилов, Е.А.Зыкова – Текст : электронный // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – №. 3. – С. 7-13. Режим доступа : URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21169215_87811715.pdf (дата обращения 02.04.2020)
6. Батыршина С. В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике/ С.В. Батыршина – Текст : электронный // Практическая медицина. – 2014. – Т.9. – С. 94 Режим доступа : URL: <http://pmarchive.ru/glyukokortikosteroidy-dlya-mestnogo-primeneniya-v-sovremennoj-strategii-terapii-vospalitelnyx-dermatozov-v-pediatricheskoj-praktike/> (дата обращения 04.04.2020)
7. Кубанов А. А. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза / А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская, В.В. Чикин, В.В. Кондрашова – Текст: электронный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. - 4. – С. 33—38. Режим доступа : URL: <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/255/256> (дата обращения 31.03.2020)
8. Гелашвили П.А. Кожа человека (анатомия, гистология, гистопатология): учебное пособие для студентов медицинских вузов / П.А.Гелашвили, А.А.Супильников, В.А.Плохова – Самара: НОУ ВПО МИ «РЕАВИЗ», 2013.-

- 168 с. – ISSN 2227-8397.-Текст: непосредственный. (дата обращения 27.03.2020)
9. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни: учебник/О.Л. Иванов – 2 изд., испр. и доп.- Москва: Шико, 2006. – 477 с.: ил.-ISBN 978-5-900758-47-3.- Текст:непосредственный. (дата обращения 31.03.2020)
 10. Круглова Л.С., Хотко А. А., Королева М.А., Глузмин М.И. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом /Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.А. Королева, М.И. Глузмин. – Текст : электронный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2018. - № 1. - С. 108–114. Режим доступа : URL: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/issue/view/45/1-2018> (дата обращения 02.04.2020)
 11. Lassus, A. Treatment of severe psoriasis with etretin / A. Lassus [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1987. – Vol. 117. – P. 333–341 Режим доступа : URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2890369/> (дата обращения 03.04.2020)

Интернет-ресурсы:

1. Вестник дерматологии и венерологии. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://www.vestnikdv.ru/jour>. (дата обращения: 27.03.2020)
2. Клиническая дерматология и венерология. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://mediasphera.ru>. (дата обращения: 29.03.2020)
3. Российский журнал кожных и венерических болезней. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://www.medlit.ru/journalsview/skindisease>. (дата обращения: 24.03.2020)
4. Логодерм: информационно-диагностическая система по дерматовенерологии. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://logoderm.ru/>. (дата обращения: 2.04.2020)

Оглавление

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ПСОРИАЗ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ	7
Глава 2. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА	20
2.1. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	20
2.2. Индекс BSA (Body Surface Area)	21
2.3. Индекс псориаза Salford (Salford Psoriasis Index - SPI)	21
2.4. Индекс тяжести поражения ногтей при псориазе Baran (<i>Nail Psoriasis Severity Index of Baran</i>)	22
2.5. Копенгагенский индекс тяжести псориаза (Copenhagen Psoriasis Severity Index - CPSI)	24
2.6. Индекс национального фонда псориаза (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score - NPF-PS)	26
2.7. Критерии псориатического артрита (<i>Vasey F.B. и Espinoza L.R.</i>)	29
2.8. Модифицированные критерии псориатического артрита (<i>Mc.Gonagle et al.</i>)	30
2.9. Критерии псориатического артрита (<i>Fournie et al.</i>)	31
2.10. Классификация тяжести псориатического артрита на основе терапевтических потребностей и инвалидности (<i>Gottlieb A, Korman NJ и др.</i>)	33
2.11. Оценка критериев ответа на терапию псориатического артрита (Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC)	34
2.12. Критерии выявления псориаза, индуцированного терапией антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО)	36
2.13. Оценка факторов, влияющих на приверженность к терапии псориаза (<i>Zaghloul и др.</i>)	36
Глава 3. ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА	40
3.1. Наружная терапия	40
Глава 4. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ НЕБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ	48
4.1. Метотрексат	48
4.2. Циклоспорин А	50
4.3. Ацитретин	51
4.4. Фототерапия	53
Глава 5. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	57
5.1. Классификация ГИБП	57
5.2. Алгоритм обследования пациента перед назначением ГИБП	67
5.3. Иммуногенность	69
5.4. Схемы назначения ГИБП при псориазе, псориатическом артрите	71
Глава 6. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	74

6.1. Клинический случай 1	74
6.2. Клинический случай 2	82
6.3. Клинический случай 3	87
КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	94
ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ТЕСТАМ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97