

Комбинированное лечение тяжелых форм псориаза

Л.С. Круглова¹, Е.Н. Шарпова¹, О.В. Жукова¹, А.М. Бабушкин²

¹Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы; ²Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер ХМАО-ЮГРЫ, г. Югры

Приведены данные о применении низких доз цитостатика в комбинации с фототерапией UVB 311 нм при лечении больных тяжелыми формами вульгарного псориаза. Показаны высокая эффективность и безопасность комбинированного фармако-физиотерапевтического метода.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, метотрексат, фототерапия 311 нм, PASI, ДИКЖ

COMBINED THERAPY FOR SEVERE PSORIASIS FORMS

L.S.Kruglova, E.N.Sharapova, A.M.Babushkin

Low-dose cytostatic in combination with UVB 311 nm phototherapy was used for the treatment of patients with severe forms of psoriasis vulgaris. Combined drug and physiotherapy proved to be highly effective and safe.

Key words: *psoriasis vulgaris, methotrexate, 311 nm phototherapy, PASI, quality of life dermatological index (QLDI)*

В настоящее время в российской и зарубежной литературе накоплен обширный материал, касающийся вопросов этиологии и патогенеза псориаза, который рассматривается как генетически детерминированное заболевание, реализующееся под воздействием различных триггерных факторов воспалительным процессом в дерме и нарушением пролиферации и дифференциации кератиноцитов. При этом иммунным нарушениям в последние годы все больше придают значения в патогенезе псориаза. При псориазе отмечено изменение соотношения количества Т- и В-лимфоцитов, способности их к контактной сенсибилизации, а также повышение содержания IgG, IgA, IgE при сохранении нормального уровня IgM; выявлены антитела к антигенам клеток рогового и зернистого слоев эпидермиса, антитела к ядрам клеток эпидермиса в экстрактах из лимфоцитов и нейтрофилов; с помощью прямого метода иммунофлюоресценции в эпидермисе псориазических элементов обнаружены отложения иммуноглобулинов, иммунных комплексов, антител и комплемента [1, 2]. Не исключено, что развитию первичного псориазического очага способствует повреждение эпидермиса вследствие аутоиммунной агрессии, что подтверждает предположение о существовании свойственных псориазу антигенов к клеточной поверхности в поврежденной коже [3].

Принципиальный выбор метода и объема терапевтических мероприятий при псориазе зависит прежде всего от тяжести процесса. Золотым стандартом лечения распространенных форм псориаза является фототерапия UVB 311 нм [4, 5]. К препаратам выбора при среднетяжелом и тяжелом течении псориаза относятся метотрексат [4]. При лечении псориаза чаще обращаются к комбинированным методам, которые

повышают эффективность, при этом минимизируют продолжительность воздействия UV-излучения на пациента и снижают уровень риска возникновения побочных эффектов [6, 7].

В лечении кожных заболеваний используют спектры А и В UV-излучения. Проникающая способность того или иного вида излучения через кожу человека зависит от длины волны, что важно при назначении лечения кожных болезней, когда патологический процесс локализуется в различных слоях кожи [1, 2, 6]. Так, средневолновые лучи (UVB) проникают через роговой слой и достигают шиповатого слоя эпидермиса, длинноволновые лучи (UVA) — сосочкового и сетчатого слоев дермы, инфракрасные лучи, проходя через эпидермис и дерму, достигают подкожно-жировой клетчатки. В последнее время отмечается тенденция к применению в терапии кожных болезней узких спектров излучения, отличающихся избирательным действием на структуры кожи с менее выраженным побочным эффектом, — UVB-лучами узкого спектра 311 нм. Результаты последних научных исследований показали, что волны длиной 311 нм дают максимальный терапевтический эффект при минимальной эритемогенности. Есть основания полагать, что со временем UVB-терапия 311 нм полностью заменит широкополосную, так как ее терапевтическая эффективность (скорость достижения ремиссии и длительность поддержания результата) превосходит таковую у широкополосной [8, 9]. По мнению некоторых авторов [2, 10], UVB-терапия 311 нм сравнима с ПУВА-терапией.

Представления о том, что UV-излучение будто бы замедляет ускоренную митотическую активность кератиноцитов и тем самым благоприятно влияет на псориаз, уже устарели. В качестве основного меха-

Сведения об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна — д-р мед. наук (kruglovals@mail.ru); Шарпова Елизавета Николаевна — врач-дерматовенеролог; Жукова Ольга Валентиновна — канд. мед. наук, доцент; Бабушкин Александр Михайлович — дерматовенеролог.

низма действия в настоящее время рассматривается иммуномодулирующий эффект с преобладанием иммуносупрессии, индукцией апоптоза и влияния на коллагеновый обмен [2, 3]. Иммуносупрессия приводит к обеднению и потере функциональности клеток, представляющих антиген: клеток Лангерганса в эпидермисе и дендритных клеток в коже. Апоптоз возникает не только в кератиноцитах эпидермиса, но и прежде всего в дерме и Т-клетках, инфильтрирующих эпидермис.

Абсолютными противопоказаниями для назначения фототерапии являются генетические нарушения с повышенной светочувствительностью или повышенной вероятностью развития рака кожи, тяжелые соматические заболевания в декомпенсированном состоянии и другие противопоказания для общей физиотерапии. Перед началом терапии рекомендуется, хотя и не является обязательным, выяснение индивидуальной чувствительности к свету с помощью определения минимальной эритемной дозы (МЭД). В большинстве случаев используют стандартные схемы (без определения МЭД) начальной разовой дозы и ее увеличения в зависимости от фототипа кожи [10].

В то же время метотрексат является препаратом выбора в лечении торпидных форм вульгарного псориаза и артропатического псориаза.

Метотрексат (4-дезоксигидро-4-амино-10-метилфолиевая кислота) — цитостатическое средство группы антиметаболитов, которое является антагонистом фолиевой кислоты [4, 11]. В связи с антифолиевым эффектом препарат подавляет синтез ДНК и размножение клеток, в меньшей степени синтез РНК и белка. Наиболее чувствительны к его действию клетки с активной пролиферацией, в частности клетки эпителия кожи. Лечение метотрексатом предполагает регулярное врачебное наблюдение и контроль лабораторных показателей, особенно на начальных этапах. При своей эффективности метотрексат может вызывать большое количество таких побочных реакций, как лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гипо-γ-глобулинемия; со стороны пищеварительного тракта — тошноту, рвоту, язвенный стоматит, гингивит, панкреатит, повышение уровня печеночных трансаминаз, эрозивно-язвенные поражения и кровотечение, перфорацию; со стороны нервной системы и органов чувств — головную боль, сонливость, нарушение зрения, афазию, судороги, парезы, конъюнктивит; со стороны мочеполовой системы — нефропатию, цистит, нарушение функции почек, нарушение овогенеза и сперматогенеза, дисменорею, аномалии развития плода; аллергические реакции — лихорадку, озноб, зуд, крапивницу, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем — пневмонию, фиброз легких; другие заболевания — васкулит, алопецию, сахарный диабет, артралгию, миалгию, импотенцию, снижение либидо, остеопороз. Так же следует отметить взаимодействие метотрексата с другими препаратами (циклоsporин, пенициллин, нестероидные противовоспалительные препараты, ретиноиды, тетрациклин, хлорамфеникол, дипиридамол). Многократное использование метотрексата ухудшает имеющиеся нарушения функции печени у больных псориазом и способствует развитию холестаза.

Разработка комбинированных методик, в том числе физиотерапевтических, позволяющих снизить эффективную дозу метотрексата, является весьма актуальной задачей современной дерматологии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 45 пациентов (28 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 29 до 60 лет с диагно-

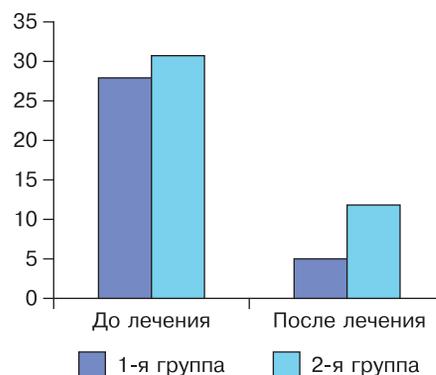


Рис. 1. Изменение PASI (в баллах) после комплексного лечения псориаза, включающего применение фототерапии и метотрексата и монотерапии метотрексатом.

зом вульгарного псориаза прогрессирующей стадии, тяжелого течения Psoriatic area and severity index (PASI) в среднем по группе составил $31,6 \pm 6,5$ балла. У всех пациентов процесс носил распространенный характер, должного эффекта от традиционных методов лечения не наблюдали. Все пациенты перед началом терапии прошли тщательное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимия крови, флюорография, консультации терапевта, кардиолога и гастроэнтеролога).

Всем больным проводили клинические методы обследования, включавшие осмотр с оценкой дерматологического статуса с использованием PASI [1], изучение качества жизни больных с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [8]. PASI является объективным показателем, отражающим тяжесть псориатического процесса, и высоковалидным инструментом оценки эффективности проводимого лечения. В соответствии с динамикой PASI эффективность проводимого лечения оценивали следующим образом: клиническая ремиссия (снижение PASI более чем на 95%); значительное улучшение (снижение PASI на 94—75%); улучшение (снижение PASI менее чем на 74—50%); без эффекта (снижение PASI менее чем на 50%); ухудшение (сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса).

Всех пациентов разделили на две группы, сопоставимые по основным параметрам. Лечение в 1-й группе ($n = 25$) включало прием метотрексата внутрь в дозе 2,5—5 мг в сутки 1 раз в неделю на протяжении 4 нед и терапию UVB 311 нм. Процедуры фототерапии проводили с помощью аппарата Waldmann 7001K («Waldmann Medikal Division», Германия) без определения МЭД. Начальная доза UVB составляла 0,1—0,3 Дж/см² в зависимости от типа кожи. Последующие процедуры проводили при отсутствии эритемы на 0,1—0,2 Дж/см² больше, чем предшествующая при 3-разовой методике облучения. Курс составил от 15 до 22 процедур, в среднем по группе $19,2 \pm 2,1$ процедуры с суммарной дозой облучения $20,3 \pm 4,6$ Дж/см². Лечение во 2-й группе ($n = 20$) состояло из назначения 2,5 мг метотрексата 2 раза в сутки в течение 5 дней, на курс 25 мг. Интервалы между курсами составляли 3—4 дня. Всего пациенты получили по 3—4 курса.

Результаты и обсуждение

В результате комплексного лечения PASI у пациентов 1-й группы к концу 2-й недели в среднем снизился на 42%, во 2-й группе — на 26%. В дальнейшем снижение PASI было менее интенсивным, но стабильным. К концу лечения на 4—6-й неделе PASI составил $2,3 \pm 0,3$ ($p < 0,01$) и $6,7 \pm 1,4$ ($p < 0,01$) балла соответственно (рис. 1).

Таким образом, снижение PASI в 1-й группе в среднем составило 87%, в то время как во 2-й группе — 77%.

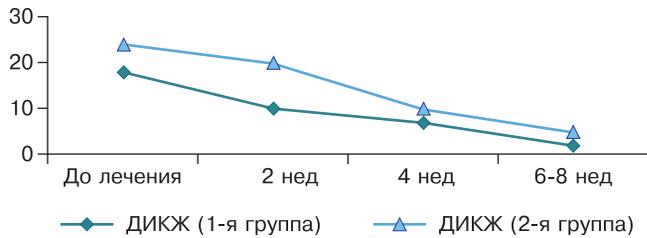


Рис. 2. Динамика дерматологического индекса качества жизни у больных псориазом после комбинированного фармако-физиотерапевтического метода и монотерапии метотрексатом.

Улучшение качества жизни является главной целью лечения пациентов с таким хроническим заболеванием, как псориаз, а информация о психическом, эмоциональном и социальном аспектах заболевания позволяет оценить эффективность лечения по данным индивидуального мониторинга и провести необходимую коррекцию лечения. Для оценки физического, психоэмоционального состояния пациентов, а также комфортности проводимого лечения в работе использовали ДИКЖ. До лечения дерматологический интегральный показатель качества жизни (ДИКЖ) у всех находившихся под наблюдением больных был значительно повышен, составив в среднем $20,5 \pm 1,5$ балла. В процессе лечения с улучшением клинической картины заболевания пропорционально улучшались и показатели качества жизни (рис. 2).

Так, после лечения ДИКЖ у пациентов 1-й группы улучшился в среднем на 79,1% и составил к концу лечения $2,7 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). Во 2-й группе качество жизни больных улучшилось в среднем на 62%, что составило $7,7 \pm 1,6$ балла ($p < 0,01$).

Таким образом, в результате комплексного лечения у 21 (86%) пациента 1-й группы и 11 (56%) 2-й группы была достигнута клиническая ремиссия — снижение PASI составило 95% и более. У 4 (14%) пациентов из 1-й группы и 6 (30%) из 2-й группы — значительное улучшение, редукция PASI составила 75—95%, у 3 (15%) из 2-й группы наблюдали улучшение процесса — снижение PASI на 50—75% (рис. 3).

В 1-й группе ни у кого не выявили каких-либо побочных эффектов или осложнений после применения комбинированного фармако-физиотерапевтического метода, что подтверждает его высокую безопасность. При этом у 16 (80%) пациентов из 2-й группы отметили побочные эффекты в виде тошноты, головной боли, у 7 (35%) зафиксировали изменения показателей печеночных трансаминаз и умеренную тромбоцитопению, что подтверждено лабораторными методами.

Таким образом, комплексное лечение, включающее комбинированное применение малых доз метотрексата и UVB 311 нм — фототерапию является высокоэффективным, патогенетически обоснованным методом терапии тяжелых форм вульгарного псориаза, позволяющим достичь быстрого регресса клинической симптоматики, ми-

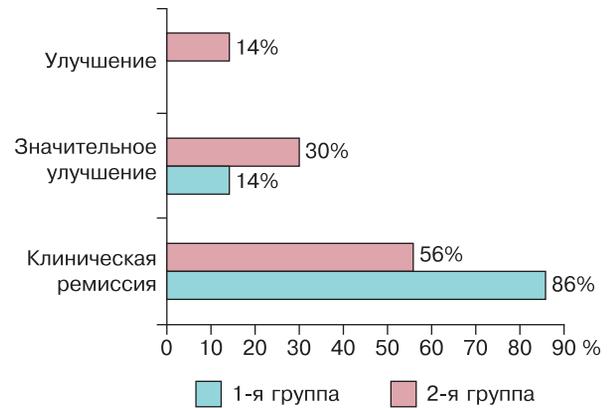


Рис. 3. Сравнительные данные о терапевтической эффективности комбинированного фармако-физиотерапевтического метода.

нимизировать риск развития побочных эффектов и осуществить длительный контроль над заболеванием, что значительно повышает качество жизни больных. Это позволяет рекомендовать его для более широкого применения в лечении пациентов с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parrish J., Jaenicke K.F. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 76: 359—62.
2. Krutmann J., Morita A. Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999; 4 (1): 70—2.
3. Yoshimura-Mishima M., Akamatsu H., Namura S., Horio T. Suppressive effects of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus*. *J. Dermatol. Sci.* 1999; 19(1): 31—6.
4. Хобейш М. М., Мошкалова И. А., Соколовский Е. В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб.: СОТИС; 1999: 70—134.
5. Walters I.B., Burack L.H., Coven T.R., Gilleaudeau P., Krueger J.G., et al. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40 (6, Pt 1): 893—900.
6. Storbeck K., Holzle E., Schürer N., Lehmann P., Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broadband UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28 (2, Pt 1): 227—31.
7. Krutmann J., Elmets C.A. Phototherapy of psoriasis update with practical pearls. *J. Cutan. Med.* 2002; 6(3): 721—3.
8. Олисова О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом. *Русский медицинский журнал.* 2004; 12(4): 182—5.
9. Микрюков А. В., Олисова О. Ю., Верхотурова Е. Г. Фототерапия узкого спектра 311 нм в дерматологии. В кн.: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии». М.; 2007: 65—6.
10. Владимиров В.В. Светотерапия в лечении кожных болезней. *Les nouvelles esthetiques.* 2003; 2: 90—6. (Русское издание).
11. Адаскевич В.П., Базеко Н.П. Псориаз. М.: Медицинская литература; 2007.

Поступила 26.11.12