ОБЗОРЫ

УДК 616.517-031.81(045)

ПСОРИАЗ КАК СИСТЕМНАЯ ПАТОЛОГИЯ

А.Л.Бакулев, Ю.В.Шагова, И.В.Козлова

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

Псориаз – один из самых распространенных хронических дерматозов, которым страдает от 1 до 5% населения планеты. В последнее время все чаще о псориазе говорят как о системном заболевании из–за вовлечения в процесс не только кожи, но и суставов, ряда внутренних органов, называя его «псориатической болезнью». В обзоре литературы обсуждаются современные взгляды на патогенез, представлены инфекционно-иммунологическая, генетическая, обменная, нейроэндокринная концепции его развития. Подробно рассмотрены изменения желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной, гепатобилиарной, мочевыделительной систем и опорно-двигательного аппарата. Представлены современные методы лечения псориаза. Обсуждается тактика иммуносупрессивной и антицитокиновой терапии. ***Ключевые слова:*** *псориаз, патогенез, артрит, висцеральная патология, лечение.*

PSORIASIS AS SYSTEM PATHOLOGY

A.L. Bakulev, Yu.V. Shagova, I.V. Kozlova

Saratov State Medical University

Psoriasis is one of the most widespread chronic dermatoses which 1-5 % of the population of the planet suffers. They consider psoriasis as a systemic disease with not only lesions of skin, but also joints and visceral involvement, as «psoriasis disease». In the review there are discussed pathogenesis of psoriasis, submitted infectious-immunological, genetic, metabolic and neuroendocrine concepts. Changes of digestive, cardiovascular, nervous, hepatobiliary, urinary systems and suppoting-motive apparatus of patients with psoriasis are examined. Methods of treatment of psoriasis are presented. Immunosuppressive and anticytokine therapy is discussed. ***Key words:*** *psoriasis, pathogenesis, arthritis, visceral pathology, treatment.*

Псориаз – распространенный хронический дерматоз, популяционная частота которого, по данным различных авторов, составляет от 1 до 5% [25,47]. В последние годы отмечены рост заболеваемости этим дерматозом, увеличение числа тяжелых, атипичных, инвалидизирующих, резистентных к проводимой терапии форм заболевания. Болезнь значительно ухудшает качество жизни, снижает работоспособность и социальную активность пациентов, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [40].

Псориаз – хроническое, рецидивирующее, генетически обусловленное, мультифакторное заболевание с ярко выраженными кожными симптомами, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение кератинизации, вызванное гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, возникающее под влиянием эндогенных и экзогенных факторов [4,8]. Основным патологическим изменением кожи при данном дерматозе становится ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзиторный характер и сопровождающийся нарушением их дифференцировки [16]. Морфогенез псориаза характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и локальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками (Т-лимфоциты, нейтрофилы) [36].

На основании анализа многочисленных исследований, посвященных изучению этиологии и патогенеза псориаза, можно выделить ряд концепций его развития: инфекционно-иммунологическую, генетическую, обменную, нейроэндокринную [6,12,18]. Бактериальная и вирусная инфекции способны сенсибилизировать организм через систему Т-супрессоров и оказывать воздействие на базальную мембрану дермы, завершаясь активизацией синтеза циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и приводя к развитию гиперпролиферации клеток эпидермиса [8,13]. Обнаружена корреляционная связь между площадью поражения кожных покровов, активностью патологического процесса и уровнем клеток в пролиферате [17].

В последние десятилетия установлено, что нарушения иммунитета, особенно его клеточного звена, становятся ведущими механизмами в развитии псориаза. Современный уровень знаний позволяет определить псориаз как системную болезнь, проявляющуюся в виде иммунозависимого дерматоза [4,36]. Т- и В-звенья иммунитета выполняют важную роль в процессе поддержания адаптации и саморегуляции организма [48]. Наибольшее значение в развитии псориаза отводится изменениям в Т-клеточной системе, преобладают реакции Т-хелперов 1 типа, в крови снижается иммунорегуляторный индекс [11]. Выявлена связь с увеличением количества T_1-лимфоцитов (в основном Т-хелперов) в пораженных участках кожи при их значительном дефиците в периферической крови, повышением уровня фибронектина в плазме крови, продукцией антител к фибробластам кожи [7, 10, 11,36]. В зависимости от активности патологического процесса меняется соотношение хелперов (CD_4) и супрессоров (CD_8). Так, CD_4-лимфоциты доминируют в инфильтрате хронических стационарных очагов поражения. На поздних этапах эволюции поражения кожи отмечается избирательная аккумуляция CD_8-лимфоцитов. Развивая концепцию о клеточно-опосредованном механизме патогенеза псориаза, некоторые авторы приходят к заключению, что приток активированных Т-хелперов и увеличение показателя CD_4/CD_8 в коже больных псориазом могут провоцировать гиперпролиферацию эпидермиса, благодаря стимулирующим факторам, вырабатываемым клетками инфильтрата и активированными кератиноцитами [9,17].

В регуляции взаимовлияний иммунокомпетентных клеток существенное значение имеют медиаторы иммунного ответа – цитокины. Цитокины вырабатываются различными клетками (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами) и обладают широким спектром биологической активности. В основе нарушений иммунного статуса лежат интерлейкинзависимые иммунодефициты [28]. Интерлейкины (ИЛ) в результате повышенной экспрессии мембранных рецепторов могут быть триггерным фактором, инициирующим пролиферацию кератиноцитов [23].

Имеются данные, что количество биологически активного ИЛ-1 снижается в коже, пораженной псориазом. В то же время в псориатических кератиноцитах наблюдается более высокий уровень рецепторов к ИЛ-1, чем в неизмененной коже. Какой из этих биохимических параметров играет ведущую роль в патогенезе псориаза, пока неясно, так как не изучена функциональная активность ИЛ-1-рецепторной системы [35]. При псориазе в пораженной коже повышен уровень ИЛ-6, который является митогеном для T_1-лимфоцитов и кератиноцитов [35].

В сложном взаимодействии кератиноцитов и иммуноцитов при псориазе участвуют ИЛ-8, фактор некроза опухоли- а (ФНО-б). Основным эффектом ИЛ-8 является индукция инфильтрации эпидермиса полиморфно-ядерными лейкоцитами. Вместе с тем, увеличение концентрации ИЛ-8 при псориазе не является специфичным, так как его уровень повышен также и при других воспалительных дерматозах [28]. Современные исследователи подчеркивают ключевую роль ФНО-б в развитии псориаза [15]. Связь этого цитокина с развитием псориаза отмечалась давно, но впервые была подтверждена exjuvantibus в 2000 году, когда исследователи отметили значительное улучшение клинической картины псориаза у больной, которой с целью лечения болезни Крона была сделана инъекция инфликсимаба (препарата, содержащего моноклональные антитела к ФНО-а) [15].

Таким образом, в последние годы накоплен достаточный материал, подтверждающий многообразие иммунологических феноменов при псориазе, выявлена взаимосвязь изменений иммунокомпетентных клеток периферической крови с состоянием клеток кожи, однако механизмы иммунных нарушений при данной патологии до конца не изучены, что подтверждается противоречивыми сведениями об эффективности иммуномодулирующих препаратов при псориазе; в разных исследованиях показана эффективность как стимуляторов, так и ингибиторов клеточного иммунитета [5,15].

Не вызывает сомнений роль генетической предрасположенности в развитии псориаза. Предполагается полигенный тип наследования. Различают два типа псориаза. Псориаз первого типа определенно связан с системой антигенов HLA. В ряде работ описано увеличение при псориазе частоты встречаемости B13, B17, A1, W6, B37, SW6, DW11, DWR7, что подтверждает связь между псориазом и различными белками системы HLA. Первым типом псориаза страдают до 65% больных, заболевание чаще всего манифестирует в возрасте 20–25 лет. Псориаз второго типа не связан с системой HLA и возникает в среднем и пожилом возрасте [1]. . В реализации генотипических нарушений немаловажную роль играют разрешающие факторы: повышение транскрипционной активности ряда протоонкогенов, воздействие бактериальных антигенов, стресс, алкогольная и никотиновая сенсибилизация, прием некоторых медикаментов, ВИЧ-инфекция, травмы и чрезмерная инсоляция.

Эндокринная концепция развития псориаза основана на клинических наблюдениях, в которых выявлена связь возникновения и обострения псориаза с функциональным состоянием половых желез. Этот дерматоз часто ассоциирован с менструальным циклом, лактацией [18]. Многими исследователями было обнаружено снижение или повышение функции щитовидной железы у больных псориазом. У большинства длительно болеющих псориазом выявляется снижение глюкокортикоидной функции коры надпочечников, что, вероятно, играет определенную роль в патогенезе заболевания. Однако выявить непосредственную роль какой-либо эндокринной железы или продуцируемого ею гормона в развитии псориаза не представляется возможным, подобные расстройства эндокринной функции наблюдаются при других заболеваниях и носят универсальный характер [18].

Сведения о роли нарушений разных видов метаболизма при псориазе противоречивы [18,37]. Основной обмен у пациентов с псориазом замедлен. Нередко выявляются значительные нарушения азотистого обмена. Одним из проявлений изменений азотистого метаболизма при псориазе может быть гиперурикемия, обусловленная гиперпродукцией иммунных комплексов вследствие ускоренного метаболизма пуринов в активно пролиферирующих клетках кожи. Нарушение белкового обмена сопровождается диспротеинемией, снижением содержания альбуминов, возрастанием альфа, бета- и гамма-глобулинов и, соответственно, понижением альбумино-глобулинового коэффициента [37].

У больных псориазом обнаружены нарушения липидного обмена, проявляющиеся гиперхолестеринемией и гиперлипидемией [18]. Так, Е.С. Фортинская и соавт.(1995) выявили повышенный уровень свободного холестерина в псориатических бляшках, коррелирующий с тяжестью течения кожного процесса [30]. Аналогичные изменения наблюдались и во внешне не измененных участках кожи. Важную роль в развитии псориаза играет повышение активности перекисного окисления липидов [14].

Обмен витаминов при псориазе также нарушен, что снижает адаптационные возможности организма. Содержание витамина С снижено в крови, повышено в коже; витаминов А, B_6, B_{12} – снижено в крови. Аналогичные измененные соотношения наблюдаются между содержаниями меди, цинка и железа [18].

Нередко при псориазе наблюдаются функциональные нарушения нервной системы; важнейшими пусковыми механизмами возникновения и обострения псориаза являются нервно-психическая травма, стрессовые состояния, длительное напряжение [18].

В настоящее время сформировалось представление о «псориатической болезни», которая, в свою очередь, протекает с рядом особенностей, характерных для системных болезней соединительной ткани [4,38].

Установлено, что псориаз сопровождается прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани, сочетающейся с системным пролиферативно-деструктивным васкулитом, что является источником висцеральной патологии при этом заболевании [16]. В патологический процесс при псориазе могут быть вовлечены нервная и сердечно-сосудистая системы, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, мочевыделительная система, опорно-двигательный аппарат [4,12,20,24]. Отмечено, что у больных экссудативным и пустулезным псориазом наблюдается выраженная соматическая отягощенность [24].

Артропатия при псориазе, по данным различных авторов, встречается в 0,9–25%, в среднем 5–10%. Артралгии встречаются еще чаще, причем, если при локальном(вульгарном) псориазе артрит диагностируется в 6–7% случаев, то при пустулезном – в 32%. При уже выявленном псориатическом артрите в 73,2% встречаются пустулезный или рупиоидный псориаз, псориатическая эритродермия [4].

В развитии псориатического артрита принимают участие многие факторы: генетические, иммунологические и внешне-средовые. Патогенетической его основой становится активация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью к дерматозу. Значение иммунных нарушений находит свое отображение в гиперпродукции циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, поликлональной гаммапатии [48].

Клинические проявления псориатического артрита и его течение чрезвычайно многообразны: от моно- или олигоартрита до генерализованного поражения суставов и позвоночника с яркой висцеральной симптоматикой. Нередко в дебюте заболевание протекает с выраженным экссудативным компонентом в пораженных суставах, максимальной активностью воспалительного процесса, быстро прогрессирующим течением, что приводит к стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата в течение первых двух лет. У 40–57% паицентов наблюдаются эрозивный артрит и полиартикулярный характер поражения (артрит 5 суставов и более). Все это приводит к существенному снижению качества жизни и ранней инвалидизации [2,48].

Выделяют следующие основные варианты псориатического суставного синдрома: дистальный, моноолигоартритический, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический. При остеолитическом варианте псориатического артрита наблюдаются различные варианты костной резорбции – внутрисуставной или акральный остеолиз, истинная костная атрофия. Костная резорбция нередко приводит к обезображивающему, «мутилирующему» артриту. Спондилоартритический вариант характеризуется развитием сакроилеита III–IV стадий и анкилозирующего спондилоартрита с функциональной недостаточностью позвоночника [2]. Помимо основных вариантов суставного синдрома, выделяют особые варианты псориатического артрита, к которым относятся синдром SAPHO, изолированный энтезит, синдром передней грудной клетки, онихо-пахидермопериостит, спондилодисцит, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит [41].

При псориатическом артрите наблюдаются тесная взаимосвязь и взаимообусловленность кожного и суставного синдромов [2]. У большинства пациентов на всем протяжении болезни удается проследить отчетливый параллелизм между степенью поражения опорно-двигательного аппарата, системной симптоматикой, активностью воспалительного процесса, с одной стороны, и морфологическим вариантом псориаза, его распространенностью и стадией развития, с другой [2,20].

Выраженный полиморфизм характерен не только для суставного синдрома. Чрезвычайно многообразно и течение псориатического артрита. Выделяют тяжелое, среднетяжелое и легкое течение. Характер течения устанавливается на основании комплексной оценки темпов прогрессирования заболевания, выраженности деструктивного процесса в суставах, наличия анкилозирующего спондилоартрита, функциональной способности суставов и позвоночника, выраженности системных проявлений. При высокой активности процесса развивается поражение глаз в виде подострого конъюнктивита, ирита, иридоциклита, эписклерита, увеита, склероза хрусталика [2].

Возможно возникновение псориатических бляшек на слизистой оболочке уретры, мочевого пузыря с развитием небактериальных уретритов, циститов, простатитов. Протеинурию, микрогематурию и повышение уровня креатинина в крови при дерматозе рассматривают как проявления псориатического нефрита. Изменения в клубочковом и канальцевом аппаратах почек характеризуются утолщением базальных мембран, склерозом, гиалинозом, лимфоцитарно-плазматической инфильтрацией. При длительно существующем псориазе возможно развитие амилоидоза почек [2,22,24].

Уже на ранних этапах развития псориатического процесса выявляются определенные отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы – тахи- и брадикардия, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке, смещение границ сердца за счет гипертрофии и дилатации желудочнов [4]. Показано, что сердечно-сосудистые нарушения при псориазе проявляются миокардиодистрофией, миокардиофиброзом, неревматическим миокардитом, пороками митрального клапана без нарушения систем-

ного кровообращения [4]. При электрокардиографическом исследовании у части пациентов определяются отклонения электрической оси сердца, признаки мерцательной аритмии, гипертрофии желудочков, гипоксии миокарда. У больных псориазом нередко отмечаются ухудшение венечного кровообращения и снижение сократительных свойств миокарда, которые, возможно, связаны с нарушениями липидного обмена и ранним развитием атеросклеротического процесса [34]. Установлена зависимость между изменениями в сердечно-сосудистой системе и тяжестью течения дерматоза, что, вероятно, связано с увеличением кровотока через расширенные кровеносные сосуды кожи [34].

В ряде исследований установлено вовлечение в патологический процесс при псориазе желудка, кишечника, поджелудочной железы, печени [20,31,42,44]. При псориазе возможны воспалительно-деструктивные поражения слизистых оболочек ротовой полости, различных участков желудочно-кишечного тракта вплоть до язвенно-некротических изменений [4].

Поражение желудка проявляется нарушением его морфологического и функционального состояния [3,27]. Проведенные эндоскопическое и морфологическое исследования показали, что патология желудка выявляется у 93% пациентов с псориазом. Степень морфологических изменений зависит от длительности заболевания: атрофические изменения чаще наблюдаются при давности псориатического процесса свыше 6 лет [27].

Отмечено снижение секреции соляной кислоты и пепсина, нарушение всасывательной функции желудка, увеличение секреции мукопротеидов. Это приводит к преобладанию в желудочном соке щелочного компонента, снижению его защитной функции и протеолитической активности[3].

В последнее время уделяется внимание функциональному состоянию гепатобилиарной системы. Имеются данные о повышении смертности от цирроза печени среди больных псориазом [45]. С помощью пункционной биопсии были получены и исследованы 503 гепатобиоптата при псориазе, в которых в 24,0% случаев обнаружили жировую дистрофию, в 1,4% - неспецифическое портальное воспаление, в 1% - портальный фиброз.

Исследования ферментативной активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутаминтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, монооксигеназной системы не позволили выявить каких-либо специфичных изменений. Отмечались лишь достоверные изменения функций печени при тяжелых, торпидных и осложненных формах псориаза [4,21]. У больных псориазом констатированы нарушение белковообразовательной, пигментной, антитоксической функций печени, равновесия желчных кислот, повышение активности фосфолипазы A_2 и неспецифической липазы в сыворотке крови, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс не только печени, но и поджелудочной железы [33].

Существует гипотеза, в соответствии с которой в основе развития псориаза лежат функциональные и органические нарушения в работе пищеварительной системы [44]. По современным данным, патологические изменения тонкой кишки являются наиболее частой причиной возникновения дерматозов. В тонкой кишке нарушается всасывание пищевых компонентов. Наиболее изученным является механизм всасывания углеводов. Гидролиз углеводов осуществляется как в просвете кишечника (полостное пищеварение), так и на мембранах микроворсинок эпителиальных клеток (мембранное пищеварение). Систему мембранного пищеварения образуют ферменты, локализованные на поверхности мембран энтероцитов и обеспечивающие расщепление значительной части химических связей [29]. При псориазе происходит изменение всасывания, что влечет за собой накопление в организме продуктов неполного гидролиза и токсических субстанций, оказывающих аллергизирующее и токсическое действия на организм. Это создает условия для развития дерматозов [12]. У больных псориазом нарушается всасывание как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных соединений. Повышенная проницаемость тонкого кишечника для углеводов и жиров коррелирует со степенью тяжести псориаза и длительностью заболевания [29].

Одним из факторов патогенеза псориатического артрита считают нарушение кальциевого гомеостаза. Снижение абсорбции кальция в кишечнике выявлено у 98,3% больных с псориатическим артритом. Одной из причин нарушения кальциевого метаболизма является снижение всасывания жиров и изменение белкового обмена [20].

Многие авторы отмечают роль вазоактивного кишечного полипептида в развитии псориаза, влияние измененной продукции этого пептида на пролиферацию кератиноцитов, присутствие его в псориатических бляшках [39,43].

При проведении морфологического исследования биоптатов, полученных из разных отделов желудочно-кишечного тракта, были выявлены выраженные дегенеративно-дистрофические изменения покровного и железистого гастроинтестинального эпителия с деструкцией функционально ведущих цитоплазматических органелл эпителиоцитов. Г.И. Непомнящих и соавт. [26] определяют указанные изменения как «псориатическую гастроинтестинопатию» и предполагают ее вторичность по отношению к кожным проявлениям. Повреждение эпителия приводит к нарушению процессов секреции и всасывания. В толстой кишке в первую очередь страдает функция всасывающего аппарата колоноцитов. Обнаружена прямая зависимость между длительностью псориаза и степенью дистрофии слизистой оболочки толстой кишки [26].

В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки обнаружены увеличение числа тучных клеток и эозинофилов, увеличение числа дуоденальных внутриэпителиальных лимфоцитов [46]. Описано сглаживание (атрофия) слизистой оболочки тонкой кишки (укорочение ворсинок) у значительной части больных псориазом [33]. Считают, что при псориазе патологический процесс затрагивает все слои тонкой кишки независимо от распространенности кожного процесса, давности заболевания, наличия энтеральных или колитических жалоб. При этом практически всегда выявляется лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация в собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки [29].

Обнаружена взаимосвязь между псориазом и микрофлорой кишечника; патологические изменения микробиоценоза названы в качестве одной из наиболее вероятных причин повышенной кишечной

проницаемости [29]. Ряд авторов при оценке микрофлоры кишечника у больных псориазом указывает на наличие патологической флоры с преобладанием грибов рода Candida [31,44]. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника позволяет повысить эффективность терапии у больных псориазом. Показано положительное влияние различных вариантов энтеросорбции на течение псориатической болезни у различных возрастных групп больных [19].

Достаточно давно известна роль стрептококковой фокальной инфекции для возникновения как каплевидного, так и пятнистого псориаза [12]. B.S. Baker [36] с коллегами показали, что основными в-стрептококковыми антигенами (BS-антигенами), провоцирующими и поддерживающими хронический псориаз, являются BSP-антигены (b-Streptococci Proteins)– стрептококковые клеточные и мембранные белки, являющиеся продуктами распада BS. Однако в этих исследованиях не выяснили причины присутствия BS-антигенов в коже после прекращения фокальной BS-инфекции или в тех многочисленных случаях, когда такой инфекции не было. Позже было высказано предположение, что единственное место, где стрептококки могут не проявлять свою патогенность – это слизистая кишечника. Они могут существовать здесь в течение всей жизни пациента, являясь комменсалами [12]. Заселение слизистой BS-колониями начинается с толстой кишки. При этом, если нарушена проницаемость белков, может возникнуть псориаз. Если не принимаются меры к устранению BS из толстой кишки, а моторика и состояние кишечника пациента таковы, что вероятность заброса BS из толстой кишки в тонкую велика (запоры, слабая баугиниева заслонка), то BS начнут заселение тонкой кишки. Продукты распада стрептококков при их гибели (в том числе, BSP-антигены) попадают в кровь, достигают кожи. Постепенное накопление BSP-антигенов в коже приводит к гиперпролиферации эпидермоцитов и активизации иммунного ответа [12].

Арсенал существующих средств терапии пациентов с псориазом достаточно широк. Множество лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения больных псориазом, свидетельствует о том, что до сих пор не существует достаточно эффективных средств предотвращения рецидива заболевания. Учитывая мультифакторную природу заболевания, многие исследователи рекомендуют применение комбинированного лечения, которое уменьшает частоту рецидивов, предотвращает осложнения [18,25].

Лечение псориаза направлено на подавление пролиферации кератиноцитов и устранение воспалительного процесса и назначается с учетом анамнестических данных, формы, стадии, распространенности процесса, сопутствующих заболеваний, возраста и пола больного, противопоказаний к определенному методу лечения или лекарственному препарату. Комплексная терапия предусматривает применение местных и системных препаратов [25].

Общепринятой во всем мире схемы местного лечения псориаза в настоящее время не существует. Выбор средств наружной терапии проводится с учетом стадии заболевания и локализации очагов поражения [32]. Ограничиться применением только местного лечения можно при легком течении болезни, носящем локальный характер [25]. Используют гидратирующие средства (кремы на основе ланолина), кератолитические средства (препараты, содержащие салициловую кислоту), угольную смолу [18,25,32]. Нередко применяются средства, содержащие антралин. Механизм действия антралина заключается в торможении синтеза ДНК ядра и митохондрий, а также в замедлении активности клеточных ферментов, полиаминов и процессов фосфорилирования, результатом чего является снижение клеточной пролиферации [25].

Использование глюкокортикостероидных мазей – наиболее распространенный метод лечения псориаза благодаря быстрому достижению эффекта и удобству в применении [32]. Их назначение патогенетически обосновано, так как глюкокортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием, подавляют выработку провоспалительных цитокинов [25]. Однако нерациональная терапия глюкокортикостероидными мазями может вызвать истончение кожи, появление участков атрофии, вялотекущие местные инфекции, гипопигментацию и тахифилаксию и привести к переходу псориатической болезни в более тяжелую форму, плохо поддающуюся терапии [25,32]. Подобных нежелательных эффектов не отмечается при применении кальципотриола – производного витамина D для местного применения. Препарат вызывает торможение пролиферации клеток и ускоряет их морфологическую дифференциацию, нормализуя таким образом развитие клеток [18,25,32].

Системная терапия включает в себя применение ароматических ретиноидов, цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов. Показаниями к применению препаратов системной медикаментозной супрессивной терапии служат пустулезная форма псориаза, псориатическая эритродермия и полиартрит, а также вульгарный распространенный псориаз, резистентный к другим методам лечения [32].

Ароматические ретиноиды (тигазон и неотигазон) заняли одно из ведущих мест в терапии больных псориазом. Механизм действия ароматических ретиноидов при псориазе заключается в торможении пролиферации клеток эпителия, нормализации процессов ороговения и стабилизации мембранных структур клеток, включая липосомы. Способность тигазона ингибировать миграцию нейтрофильных гранулоцитов хорошо объясняет успех его применения при генерализованном пустулезном псориазе [18,25,32]. Однако частые побочные явления, особенно при длительном применении (шелушение кожи ладоней и подошв, трещины губ, сухость слизистых оболочек, выпадение волос, кровоточивость десен и слизистой носа, возможное развитие конъюнктивитов и изменения хрусталика, гепатотоксическое воздействие, возможный тератогенный эффект) являются сдерживающими факторами для их назначения [32].

В качестве иммуносупрессоров при псориазе используют и цитостатические иммунодепрессанты. В настоящее время в лечении наиболее часто применяют метотрексат и циклоспорин А. Метотрексат тормозит активность дегидрофолатредуктазы и тимидилсинтетазы, нарушая образование тетрагидрофолиевой кислоты, которая в качестве кофермента участвует в превращении урацилдезоксирибозида в тимидин, что, в свою очередь, нарушает репликацию ДНК. Таким образом, подавляются клеточный митоз и пролиферация. Циклоспорин-А («Сандиммун – Неорал») подавляет клеточный и гуморальный иммунный ответы, угнетая транскрипцию и-РНК, кодирую-

щую провоспалительные лимфокины и способность Т-хелперов синтезировать ИЛ-2. При псориазе с иммуносупрессивной целью применяют препараты витамина D_3 и его аналоги – кальципотриол, такальцитол. Взаимодействуя со специфическими рецепторами в кератиноцитах, кальципотриол вызывает торможение пролиферации этих клеток кожи, ускоряет их морфологическую дифференциацию [18,32].

Эффективность глюкокортикостероидов при псориазе обусловлена их противовоспалительным, антиэкссудативным действием, торможением клеточной активности и эпидермопоэза. Единственным показанием для назначения системной глюкокортикостероидной терапии при псориазе становится тяжелая псориатическая эритродермия. Столь узкие рамки использования этих препаратов объясняются большим числом побочных проявлений и риском трансформации псориаза средней тяжести в более тяжелые формы [32]. Применяют преднизолон внутрь – 40-60 мг\сут с постепенным снижением дозы до полной отмены, в эквивалентных – дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон внутрь и парентерально.

В комплексном лечении псориаза применяют витамины (B_1, B_2, B_6, B_{12}, A, E, PP, аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту), гипосенсибилизирующие (препараты кальция, тиосульфат натрия), антигистаминные (кетотитифен, кларитин, фенкарол, фенистил, зиртек и др.), ферментные препараты (мезим, креон, энзистал и др.) и гепатопротекторы (эссенциале, гептрал, хофитол и др.), энтеросорбенты, психотропные средства [18,32].

Внимание многих специалистов в последние годы привлекает возможность применения при псориазе препаратов, воздействующих на иммунную систему. Продемонстрирована эффективность при псориазе ликопида, ксимедона, циклоферона, тимодепрессина, полиоксидония [5,11,15,18]. При псориазе признано целесообразным применение и глутоксима [18], хотя этот препарат повышает продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 и ФНО-б.

В последние годы создана новая «биологическая» стратегия терапии больных псориазом, основанная на принципе блокирования провоспалительных цитокинов либо иммунокомпетентных клеток с помощью их специфических ингибиторов и использования технологии рекомбинантной ДНК. В данную группу лекарственных средств включены биологические препараты: alefacept (Amevive), efalizumab (Raptiva), etanercept (Enbrel), и infliximab (Remicade). В настоящее время в РФ накоплен определенный опыт использования моноклональных антител к ФНО-б, который играет ключевую роль в иммунопатогенезе дерматоза. Препарат инфликсимаб (ремикейд) назначают больным тяжелыми формами псориаза, включая псориатический артрит, лицам с среднетяжелыми формами заболевания при неэффективности системной терапии другими препаратами или при наличии противопоказаний к ПУВА-терапии. Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг. Внутривенные вливания проводят через 2 и 6 недель после первого введения, далее – каждые 8 недель. Чрезвычайно важным является соблюдение схемы лечения, предполагающий несколько инфузий данного лекарственного препарата. При отсутствии терапевтического эффекта в течение 14 недель лечение инфликсимабом должно быть прекращено. Инфликсимаб противопоказан при индивидуальной непереносимости, сепсисе, туберкулезе, абсцессе или любой другой тяжелой инфекции, недостаточности кровообращения II и III степени, беременности, грудном вскармливании, а также лицам в возрасте до 18 лет. Селективный иммунодепрессант эфализумаб (раптива) способен блокировать активность Т-лимфоцитов в лимфатических узлах, эндотелии сосудов и тканях. При этом раптива не оказывает цитостатического действия на активные Т-лимфоциты в кровяном русле, а следовательно, не вызывает цитопении. Назначается в дозе 1 мг/кг массы один раз в неделю подкожно длительно. Препарат показан для лечения псориаза средней и тяжелой степени у взрослых, у которых другие методы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фотохимиотерапию, оказались неэффективными или к ним имеются противопоказания. При выраженной инфильтрации в псориатических очагах лечение раптивой можно сочетать с назначением метотрексата. Раптива противопоказана при таких формах псориаза, как эритродермия, пустулезный, каплевидный и артропатический псориаз, а также при повышенной чувствительности к эфализумабу, злокачественных новообразованиях, активном туберкулезе, других тяжелых инфекционных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях. После первой инъекции раптивы у 30% пациентов отмечается гриппоподобный синдром, который, как правило, не регистрируется после повторных введений лекарственного средства. После окончания курсового лечения раптивой у отдельных лиц наблюдается rebaunt-эффект в виде утяжеления течения псориаза и увеличения числа псориатической сыпи.

В лечении пациентов, страдающих псориазом, также широко используют физиотерапевтические методы. Проводится солнечное облучение; ультрафиолетовое облучение (УФО) различных диапазонов волн, в том числе селективная фототерапия (СФТ); УФО в сочетании с приемом фотосенсибилизирующих препаратов (фотохимиотерапия (ФХТ), или ПУВА-терапия); лазеротерапия, в том числе лазерная ФХТ; телерентгенотерапия и др. [18].

ПУВА-терапия (или фотохимиотерапия – ФХТ) является одним из наиболее эффективных методов лечения псориаза, особенно при тяжелых распространенных формах, плохо поддающихся обычным терапевтическим процедурам [18,25]. ПУВА-терапия – это сочетанное применение длинноволновых ультрафиолетовых лучей 360–365 нм и фотосенсибилизаторов фурокумаринового ряда псораленов: ламадина, аммифурина, оксоралена-ультра [32]. При ФХТ основное значение придают взаимодействию фотосенсибилизатора, активированного ультрафиолетовыми лучами, с ДНК, что приводит к образованию моно- или бифункциональных связей и торможению клеточной пролиферации за счет подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка. Действие ФХТ, возможно, связано с нормализацией клеточного звена иммунитета, непосредственным влиянием на иммунокомпетентные клетки в коже, биосинтез и метаболизм простагландинов. По данным разных авторов, ПУВА-терапия эффективна у 70–95% больных псориазом. Обычно рекомендуют проводить не более 1–2 курсов в год [32].

У больных распространенными, торпидными формами псориаза, особенно эритродермической и пустулезной, наиболее эффективным является комбинированное применение ПУВА с ретиноидами (Ре-

ПУВА): тигазон или неотигазон назначают в течение 10–14 дней, а затем присоединяют ФХТ [6,25,32]. ПУВА-терапия имеет ряд побочных эффектов: фотодерматит, зуд, сухость кожи, возможное развитие катаракты, крапчатая пигментация кожи, гепатотоксичность [18]. С целью предотвращения и уменьшения побочных реакций, ФХТ проводят в комбинации с приемом других лекарственных препаратов и методов лечения, что позволяет сокращать время облучения и уменьшать дозу фурокумаринов. Для уменьшения гепатотоксического эффекта широко применяют препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (эссенциале) [6,18,32]. Эти препараты способствуют более быстрому разрешению дистрофических изменений кератиноцитов и нормализации их ультраструктуры. Указанные фосфолипидные препараты способны улучшать состояние липидного обмена, окислительно-восстановительных процессов в тканях, а также повышать функциональную активность ферментов монооксигеназной системы печени [18,32]. Селективная фототерапия – метод менее эффективный, чем ПУВА-терапия, но может применяться у больных псориазом моложе 18 лет или имеющих противопоказания к ФХТ [32].

Псориатический процесс носит хронический рецидивирующий характер течения. Ремиссия может быть длительной – от нескольких месяцев до десятков лет, однако у ряда пациентов ремиссия вообще не наступает. Прогноз для жизни при псориазе чаще всего благоприятный. Исключения составляют случаи тяжелого артропатического и пустулезного псориаза.

Таким образом, псориаз часто сопровождается системными проявлениями. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем оказывают негативное влияние на течение заболевания, ухудшают прогноз и качество жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азарова, В.Н. Генетика псориаза / В.Н. Азарова, И.В. Хамаганова, А.В. Поляков // Рос. журнал кожных и венерических болезней.- 2003. - №6. – С.29-33.

2. Бадокин, В.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис... д-ра мед.наук / В.В. Бадокин. – М., 2003. – 27с.

3. Богатырева, А.В. Состояние секреторной функции желудка у больных псориазом / А.В. Богатырева // Вестник дерматологии и венерологии. –1972. – №4. – С. 13–17.

4. Довжанский, С.И. Псориаз или псориатическая болезнь.В 2 ч. / С.И. Довжанский, С.Р. Утц. - Саратов: Изд-во Сарат.ун-та, 1992.-272с.

5. Дядькин, В.Ю. Опыт применения тимодепрессина для лечения больных с тяжелыми формами псориаза / В.Ю. Дядькин, Б.А. Шамов // Дерматология. – 2003. – №1. – С.36.

6. Зависимость эффекта лечения УФ - облучением у больных псориазом от Arg/Pro 108 полиморфизма гена p53 / В.Р. Хайрутдинов, Е.Н. Имянитов, А.В. Самцов и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С. 21–24.

7. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом / А.М. Вавилов, В.А. Самсонов, Л.Е. Димант и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – №4. – С. 4–5.

8. Казанцева, И.А. Апоптоз и его роль в патологии кожи / И.А. Казанцева // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2000. - №4. –С.17-22.

9. Катунина, О.Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе / О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С. 25–29.

10. Клиническое значение изменения уровня фибронектина крови при псориазе / А.А. Архипенкова, Ю.С. Бутов, В.М. Верещагина и др. // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №3. – С. 23–27.

11. Комплексная иммуномодулирующая терапия при псориазе / Н.Г. Короткий, В.Ю. Уджуху, А.Э. Абдуллаева и др. // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – №2. – С. 15–18.

12. Короткий, Н.Г. Псориаз как следствие включения бета-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) / Н.Г. Короткий, М.Ю. Песляк // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 9–19.

13. Корсун, В.Ф. О вирусной этиологии псориаза / В.Ф. Корсун, А.В. Станевич // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – №4. – С. 9–12.

14. Костянова, Е.Н. Измерение показателей окислительного стресса у больных псориазом / Е.Н. Костянова // Материалы конференции, посвященной памяти А.Л. Машкиллейсона. – М., 2004. – С. 73–74.

15. Курдина, М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза / М.И. Курдина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С. 3– 8.

16. Лыкова, С.Г. Дерматология. Интегральный подход к вопросам патогенеза псориаза / С.Г. Лыкова, О.Б. Немчанинова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2001. – №1. – С. 7–9.

17. Ляпон, А.О. Клинико-иммунологические параллели при различных формах псориаза: Автореф.дис...канд.-мед.наук / А.О. Ляпон. – М., 1982.

18. Маринина, Г.Н. Лечение псориаза / Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. – Харьков, 2007. – 104 с.

19. Машков, О.А. Энтеросорбция в комплексной терапии больных псориазом / О.А. Машков, Г.Я. Шарапова, Е.М. Воронцова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – №12. – С. 27–31.

20. Милевская, С.Г. Псориатический артрит / С.Г. Милевская, П.Н. Нестерев. – Томск, 1997. – 208с.

21. Никифоров, А.П. Активность ферментов сыворотки крови у мужчин и женщин при некоторых патологических состояниях / А.П. Никифоров // Клин. лаб. дигностика. – 1995. – №1. – С. 14–15.

22. О системности псориаза (случай псориатической эритродермии, артрита и нефрита) / А.П. Суворов, А.Л. Бакулев, Н.А. Слесаренко, Т.Г. Сатарова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – №5. – С. 42–43.

23. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л.И. Маркушева, В.А. Самсонов, А.Г. Саруханова, М.В. Саватеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №4. – С. 4–6.

24. Панасюк, Н.Н. Поражение почек при псориазе: Автореф. дис. … канд.мед.наук / Н.Н. Панасюк. – М., 1990. – С. 16.

25. Перламутров, Ю.Н. Псориаз и современные методы его лечения / Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев // Лечащий врач.- 2004. - №5. – С.38-43.

26. Псориаз и описторхоз: морфогенез гастроинтестинопатии / Г.И. Непомнящих, С.А. Хардикова, С.В. Айдагулова, Г.А. Лапий. – М., 2003. – 175 с.

27. Рахимбекова, Ш.М. Значение гастроскопии и аспирационной биопсии у больных псориазом / Ш.М. Рахимбекова, В.И. Вересов, Б.Г. Лисочкин // Здравоохранение Казахстана. – 1975. – №2. – С. 69–71.

28. Роль цитокинов в патогенезе дерматозов / С.М. Федоров, В.А. Самсонов, Г.Д. Селисский и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – №1. – С. 16–18.

29. Системные аспекты псориаза: интегральная модель, основанная на кишечной этиологии / Р. Дуглас, М. Эрик, Д. МакМиллин, К. Нельсон // Integrative Medicine. – 2000. – Т.2(2). – Р. 105–113.

30. Сопряженность количества и степени эстерификации холестерина кожи с состоянием липидно-транспортной системы / Е.С. Фортинская и др. // Неинвазивные методы диагностики: Материалы III симпозиума. – М., 1995. – С.21.

31. Состояние микрофлоры толстой кишки у больных хроническими дерматозами / Г.Ю. Курников, И.А. Кле-

менова, Г.И. Жукова, Н.Ю. Воронова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – №3. – С. 38–39.

32. Федоров, С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты / С.М. Федоров // Рус. мед. журн. – 2001. – №9 (11). – С. 447–450.

33. Хардикова, С.А. Псориаз, кишечное всасывание (особенности при сочетании с описторхозом) / С.А. Хардикова, Э.И. Белобородова, П.Н. Пестерев. – Томск, 2000. – 120с.

34. Цыганок, С.С. Цереброкардиальные нарушения и их коррекция у больных псориазом / С.С. Цыганок // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1997. – №2. – С. 27–30.

35. Шегай, М.М. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза / М.М. Шегай, З.Б. Кешилева, Г.А. Акышбаева // Вести дерматол. и венерол. – 1998. – №5. – С. 7–13.

36. Baker, B.S. Recent advances in psoriasis: the role of the immune system / B.S. Baker.- Imperial College Press, 2000. – 180 p.

37. Bhatnagar, M. Serum proteins, trase metals and phosphatases in psoriasis / M. Bhatnagar, A. Barna, A.K. Khare // Indian J. Dermatol. Venerol. – 1994. – Vol.60(I). – P. I8–21.

38. Bruce, A.J. Oral psoriasis / A.J. Bruce, R.S. Rogers // Dermatol. Clin. – 2003. – Vol.21. – P.647–656.

39. Claudy, A. Neuromediators in dermatology. Therapeutic prospectives / A. Claudy // Pathol. Biol. (Paris). – 1996. – Vol.44(10). – №12. – P. 888–894.

40. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population / J.M. Gelfand, S.R. Feldman, R.S. Stern et al. // J Am Acad Dermatol. -2004. – Vol.51(5). – P.704-708.

41. McGonagle, D. Psoriatic arthritis / D. McGonagle, P.G. Conaghan, P. Emery // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol.42. – P. 1080–1086.

42. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms / R. Scarp, F. Manguso, A. D'Arienzo et al. // J. Reumatol. – 2000. – Vol.27(5). – P. 1241–1246.

43. Neuropeptides in skin disease: increased VIP in eczema and psoriasis but not axillary hyperhidrosis / P. Anand, D.R. Springall, M.A. Blank et al. // Br. J. Dermatol. – 1991. – Vol.124 (6).– P. 547–549.

44. Pietrzak, A. Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis / A. Pietrzak, B. Lecewicz-Torun, G. Kadziela-Wypyska // Annales Universitatis Marie Curie-Sclodovska [Med]. – 1998. – Vol.53. – P. 187–194.

45. Psoriasis con afectation hepatica / G.P. Castillo, U.J. Lizasoani, L.E. Cereso, S.J.C. Erdozani // Rev. esp. enferm. digest.– 1995. – Vol.87(2). – P. 911–912.

46. Psoriasis patients have highly increased numbers of tryptase-positive mast cells in the duodenal stroma / G. Michaelsson, W. Kraaz, E. Hagforsen et al. // Br. J. Dermatol. – 1997. – Vol.136. – P. 866–870.

47. Single-point haplotype scores telomeric to human leukocyte antigen-C give a high susceptibility major histocompatability complex haplotype for psoriasis in a caucasian population / N. Lench, M.M. Iles, I. Mackay et al. // J Invest Dermatol. – 2005. – Vol.124(3).-P.545-552.

48. Veale, D.J. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / D.J. Veale, C. Ritchlin, O. FitzGerald // Ann. Rheum. Dis. - 2005. - Vol.64(2). - P. 26–29.

УДК 616.61-073.75(045)

КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОБЪЕМНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ

П.В. Глыбочко, О.В. Масина, М.Л. Чехонацкая

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»
НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Объёмные образования почек являются достаточно широко распространенной патологией и характеризуются наклонностью к раннему метастазированию и, как следствие, высоким уровнем инвалидизации и смертности. Ранняя диагностика обеспечивает возможность проведения нефрон-сохраняющих операций. Ультразвуковое сканирование является оптимальным скрининговым методом выявления объёмных образований, допплеровское исследование позволяет исследовать сосудистую сеть опухоли. Симптоматика, выявляемая при компьютерной томографии с применением контрастного вещества, может служить маркером злокачественности объёмных образований. Магнитно-резонанасная томография применяется в случае получения недоказательных результатов при ультразвуковом и компьютерно-томографическом сканировании. ***Ключевые слова****: объемные новообразования почек, лучевая диагностика.*

COMPLEX RENAL MASSES DIAGNOSTICS

P.V. Glybochko, O.V. Masina, M.L. Chekhonatskaya

Saratov State Medical University
Research Institute for Fundamental and Clinical Urology Nephrology

Renal masses are widespread pathology with high mortality and morbidity rate. Early diagnostics is a possibility of nephron-spearing surgery. Ultrasonography is screening imaging modality for renal lesions, Doppler investigation provide possibility for vascularity of these masses evaluation. CT with and without contrast enhancement can be used as a marker of malignancy. Magnetic resonance imaging has been proposed for the evaluation of renal lesions, especially in cases in which ultrasonography (US) and/or CT results are not definitive. ***Key words:*** *renal neoplasms, radiologic diagnostics.*

Рак почки занимает 10-е место в структуре онкологической заболеваемости. С 1992 по 2002 г. заболеваемость раком почки в нашей стране возросла с 6,6 до 10,0 на 100 тыс. населения у мужчин и с 3,3 до 5,1 на 100 тыс. у женщин. По приросту заболеваемости рак почки вышел на 2-е место среди злокачественных новообразований, в структуре смертности от онкологических заболеваний на его долю приходится 3% у мужчин и 2,4% у женщин [1;2;10; 27].

Проблема ранней диагностики почечно-клеточной карциномы (ПКК) в настоящее время приобретает большое социальное значение, что объясняется ростом числа вновь выявляемых случаев этого заболевания. Большинство злокачественных опухолей (>