

Алгоритмы терапии больных псориазом различной степени тяжести

Algorithms of Treatment for patients with different severity of psoriasis

*Kungurov N.V.,
Kokhan M.M.,
Filimonkova N.N.,
Kanik'stst. J.V.,
Gorbunov A.P.,
Kasheeva Y.V.,
Topychkanova E.P.*

FSBU «Ural research Institute of dermatovenereology and Immunopathology Ministry of Health, Russia, Ekaterinburg»

Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Н.Н. Филимонкова, Ю.В. Кеник'стст, А.П. Горбунов, Я.В. Кашеева, Е.П. Топычканова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

Кохан Муза Михайловна,
620076 г. Екатеринбург, ул. Шербакова, 8
тел. +7343218-33 71
mkokhan@uralnibex.ru

Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, распространенность которого в 2009–2011 гг. составила 211,9–217,8 случая на 100 тысяч населения, при этом многие исследователи отмечают увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм дерматоза, повышение частоты поражения суставов, что обуславливает учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации, а также формирование ятрогенных осложнений [1–3].

Псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов: изменения, связанные с физическими и моральными страданиями больных, сходны с таковыми при других серьезных заболеваниях, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артрит, гипертония и депрессия [4].

Псориаз – иммунологически ассоциированное заболевание, с выраженным увеличением эпидермальной пролиферации, усилением дифференцировки эпидермоцитов, сосудистыми изменениями и наличием смешанного инфильтрата из воспалительных и иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и сосочковом слое дермы. Иммунопатогенез псориаза представляется сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных компартментов иммунной системы, при этом особая роль принадлежит провоспалительным цитокинам, медиаторам, синтезируемым активированными иммунными и клетками эпидермиса. Присутствие повышенных концентраций провоспалительных цитокинов активирует кератиноциты к синтезу собственных интерлейкинов (ИЛ) и хемокинов, ускоряет пролиферацию кератиноцитов, способствуя, что в

Резюме. В статье представлены современные методы наружной и системной терапии больных псориазом, а также алгоритмы выбора средств фармакотерапии и вариантов фотохимиотерапии, разработанные на основании доказательных исследований. Методы терапии больных различными по тяжести формами псориаза, назначаемые дифференцированно и последовательно в зависимости от клинических особенностей псориатического процесса и с учетом эффективности предыдущего лечения, способствуют повышению общей результативности терапии заболевания с достижением клинической ремиссии и значительного улучшения у подавляющего числа пациентов, удлиняют состояние клинической ремиссии дерматоза, предотвращают и значительно уменьшают ятрогенные осложнения от лечения.

Ключевые слова: псориаз, лечение, топические и системные средства, фотохимиотерапия

Summary. The article contains briefly describe actual, modern methods of topical and systemic therapy for patients with psoriasis, and also the algorithms of choosing the means of pharmacotherapy and photochemotherapy options, that were developed on the basis of evidence-based researches. Methods of therapy for patients with various severity of psoriasis appointed and consistently differentiated depending on the clinical features of psoriatic process and taking into account the effectiveness of previous treatment. This algorithms contributes to the overall effectiveness of treating the disease with achieving clinical remission and the significant improvements in the overwhelming majority of patients, lengthen the state of clinical remission, prevents and significantly reduce iatrogenic complications from the therapy.

Keywords: psoriasis, topical and systemic treatment, photochemotherapy

целом способствует формированию псориатической бляшки и воспалению синовио [5–7].

Многочисленные клинические наблюдения при псориазе, длительное, рецидивирующее течение,



формирование тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания, несмотря на значимый объем методов и средств лечения, определяют сложности в проведении терапии пациентов с псориазом на амбулаторном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи.

В утвержденных национальных стандартах оказания медицинской помощи больным псориазом различной степени тяжести указаны перечни и дозовые режимы применения доказательно эффективных лекарственных средств: топические препараты различных классов, фотосенсибилизирующие средства для перорального и местного использования при фотохимиотерапии (ФХТ), иммунодепрессанты и цитостатики, а также биологические препараты.

Утвержденные Стандарты лечения больных псориазом содержат усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения медицинских (в том числе диагностических и терапевтических) услуг и лекарственных препаратов, в связи с чем не являются алгоритмом лечения данных больных, а служат инструментом для планирования объемов и стоимости медицинской помощи при формировании государственных и территориальных программ. Кроме того, при наличии широкого спектра препаратов местного и системного применения остаются недостаточно разработанными вопросы их дифференцированного использования, обоснования выбора и последовательности назначения терапевтических средств у больных псориазом в зависимости от клинических проявлений процесса, тяжести заболевания и с учетом эффективности предшествующего лечения.

Критериями эффективности лечения являются время наступления клинического эффекта,

очищение кожи от высыпаний, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Не меньшее значение имеет высокий уровень безопасности, переносимости терапии и удобство ее применения.

С учетом многолетнего клинического опыта сотрудников Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, данных отечественной и зарубежной литературы в институте разработаны алгоритмы наружной терапии больных псориазом с использованием современных топических препаратов (рис. 1 и 2).

В прогрессирующей стадии псориаза, манифестирующего на гладкой коже, при выраженных явлениях гиперкератоза, наличии плотных чешуек на поверхности бляшек, обильной шелушения назначается терапия комбинированными средствами ТГКС с салициловой кислотой, например мазью, содержащей 0,1%-го мометазона фуоат – нефторированный глюкокортикостероид сильного, пролонгированного действия, – и 5%-ной салициловой кислотой, наносимой однократно в сутки в течение 10–14 дней. После очищения поверхности бляшек и уменьшения выраженности воспалительных проявлений терапия продолжается мазью или кремом 0,1%-го мометазона фуоат до полного регресса псориазических проявлений (рис. 1). При проведении терапии больных псориазом в стационарной или регрессирующей стадии, когда имеется выраженное шелушение, корки, гиперкератоз в области высыпаний, возможно назначение терапии препаратом, содержащим бетаметазон и салициловую кислоту 3%, 2 раза в сутки в течение 10–14 дней, а затем использование препарата кальцитриола 2 раза в сутки – до полного разрешения высыпаний.

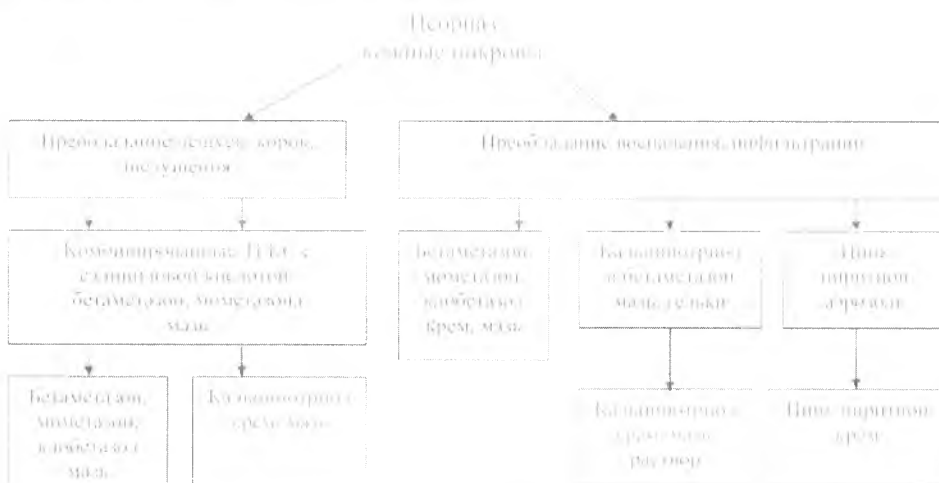
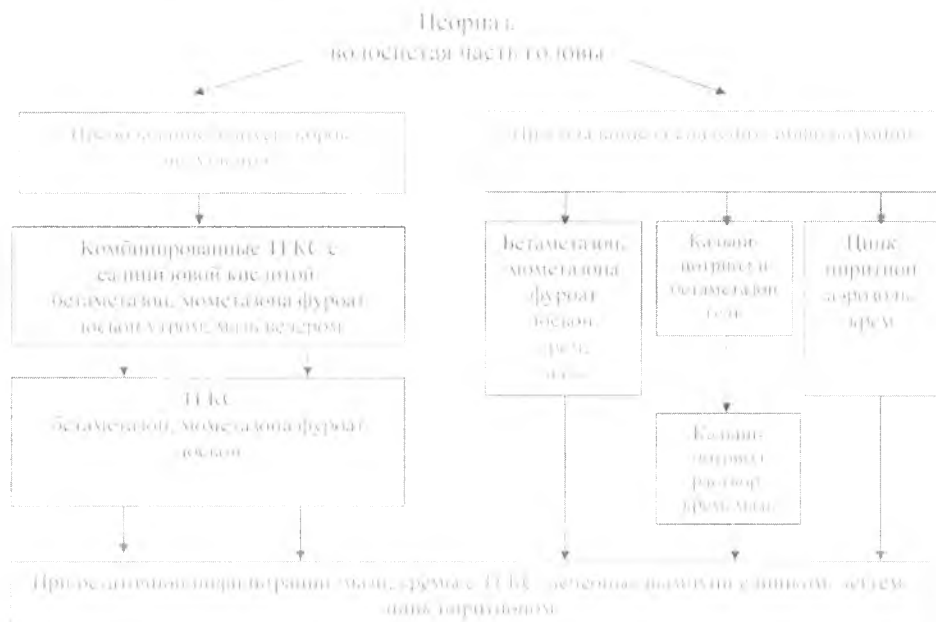


Рис. 1

Наружная терапия вульгарного псориаза

Рис. 2.
Наружная терапия псориаза волосистой части головы



В случае преобладания в клинической картине выраженной гиперемии и воспалительной инфильтрации в области бляшек назначается терапия ТГКС, например препаратом мометазона (фураат) 0,1% однократно в сутки, при этом терапия может проводиться вплоть до полного регресса высыпаний. В случае, когда лечение препаратом 0,1%-го мометазона фураат проводится длительно, внезапное прекращение лечения может привести к развитию синдрома «рикошета», проявляющегося в форме дерматита с интенсивным покраснением кожи и ощущением жжения. Поэтому после длительного курса лечения отмену препарата следует производить постепенно, например переходя на интермиттирующую схему лечения (два раза в неделю) перед тем, как его полностью прекратить. При крайней выраженности воспалительных проявлений возможно назначение ТГКС «суперсильного» действия – клотрибетазола 0,05% в форме крема или мази, однако его применение необходимо ограничить 2–4 неделями или краткими повторными курсами.

Другой возможностью наружной терапии псориазических высыпаний на гладкой коже, отличающейся активным воспалением и инфильтрацией, является использование комбинированного препарата кальцитриола и бетаметазона однократно в сутки в течение 10–14 дней, после чего при снижении активности симптомов воспаления для полного регресса элементов и в целях поддержания

достигнутого клинического эффекта лечение продолжается мазью или кремом кальцитриола 2 раза в сутки. При умеренной выраженности кожного процесса в терапии возможно использование нестероидного препарата, содержащего пиритион цинка 0,2%, на первом этапе в форме аэрозоли 2–3 раза в день, а затем на участки остаточной инфильтрации в форме крема 2 раза в день, с удержанием нанесения средства до 1 раза в 2–3 дня, при этом длительность лечения кремом может быть продолжена до 6 недель.

В стационарной стадии псориаза при явлениях выраженной инфильтрации эффективно назначение монотерапии мазью кальцитриол двукратно в сутки в течение 14–20 дней. После достижения регресса основных симптомов терапия продолжается кремом кальцитриол двукратно в сутки до полного разрешения высыпаний при общей длительности использования препарата не более 6–8 недель.

При псориазическом поражении кожи волосистой части головы, в случае обильного шелушения, наличия корок назначаются обладающие отшелушивающим и противовоспалительным действием лосьон бетаметазона и салициловой кислоты однократно утром или днем, вечером – мази такого же состава, а терапия проводится в течение 7–10 дней. Нанесение лосьона бетаметазона и салициловой кислоты однократно в течение дня возможно и далее при наличии шелушения, инфильтрации. Если в результате терапии препаратами,



содержащими бетаметазон и салициловую кислоту, симптомы шелушения уменьшились, терапию возможно продолжить лосьоном мометазона фуората один раз в сутки до полного регресса высыпаний (рис. 2).

При наличии в области псориазических высыпаний на коже волосистой части головы преобладающих признаков воспаления, инфильтрации, гиперемии лечение рекомендуется начинать с использования лосьона, крема или мази с ТГКС или геля, содержащего кальциотриол и бетаметазон (*гель ксамиол*). Новый лечебный вариант активной формы витамина D в комбинации с ТГКС бетаметазоном в форме геля предназначен исключительно для наружной терапии псориаза волосистой части головы. Препарат назначают 1 раз в день курсом до 4 недель в дозе от 1 до 4 г в день. В дальнейшем лечение возможно проводить препаратами кальциотриола в форме раствора, крема, мази 2 раза в сутки.

При умеренно выраженных симптомах псориазического поражения кожи волосистой части головы назначается аэрозоль или крем с 0,2%-ным пиритионом цинком (*скин-кап, цинокап*) 2 раза в сутки. Использование указанных препаратов в течение 10–14 дней, как правило, уменьшает выраженность активности воспаления в очагах, для полного разрешения высыпаний в стадии остаточной инфильтрации показано использование перечисленных препаратов в мазевой или кремовой форме общей длительностью в среднем до 6–8 недель.

В качестве лечебного воздействия при псориазе широко используется ультрафиолетовое излучение, терапия которым может проводиться волнами различной длины (УФА – длинноволновые ультрафиолетовые лучи с длиной волны, равной 320–400 нм, УФБ – средневолновые лучи с длиной 280–320 нм). В зависимости от длины волны лучей изменяется глубина проникновения излучения в кожу. Ультрафиолетовое излучение может применяться как локально (на отдельных частях тела), так и на обширных областях кожного покрова.

Селективная фототерапия (СФТ) – это комбинация длинноволнового и средневолнового (280–330 нм) ультрафиолетового облучения. Такой вид терапии псориаза применяется в основном при вульгарном распространенном и экссудативном псориазе с умеренно инфильтрованными высыпаниями. Проводят СФТ 5 раз в неделю, начиная дозы УФБ, равной 0,05–0,1 Дж/см². При отсутствии эритемы дозу УФБ постоянно увеличивают при каждой последующей процедуре на 0,05–0,1 Дж/см². Курс лечения составляет 10–30 процедур, при этом их терапевтическая эффективность достигает 85–90%.

Узкополосная фототерапия УФ-лучами с длиной волны 311–313 нм обладает максимальной терапевтической эффективностью и сравнима по результатам лечения с ПУВА-терапией (но при меньших побочных эффектах). Показания к проведению подобной терапии те же, что и при селективной фототерапии, но по скорости отшелушения кожи от проявления псориаза данный метод существенно превосходит обычную селективную терапию. Фототерапия УФБ-лучами узкого спектра 311 нм проводится 3–5 раз в неделю, начальная доза составляет 0,1 Дж/см². Следующая процедура проводится при отсутствии эритемы дозой на 0,1–0,2 Дж/см² больше, чем предшествующая, курс лечения состоит обычно из 10–30 процедур.

В случае наличия у пациентов распространенных форм псориаза, при среднеотяжелых и тяжелых проявлениях заболевания, когда индекс PASI составляет более 10 баллов, имеется неэффективность наружных и других средств и методов терапии, в лечении используется фотохимиотерапия (ФХТ) по стандартной или модифицированной методике (рис. 3).

При отсутствии установленных противопоказаний к назначению ФХТ (ПУВА-терапии) больному назначаются пероральные фотосенсибилизаторные препараты (*доксорубин, актирилен, кальтра, амифурит*), которые принимают за один прием в дозе 0,6–0,8 мг на 1 кг массы тела за 1,5–2 часа до облучения УФ-светом длиной волны 380–400 нм (УФА). Начальная доза УФА составляет 50–70% от минимальной фототоксической дозы (МФД). При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводят 3–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,25–1,0 Дж/см².

При выявлении слабовыраженной эритемы дозу облучения оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА – 15–18 Дж/см². На курс назначают 15–25 процедур. Стандартная ФХТ обладает высокой клинической эффективностью и позволяет достигнуть полного разрешения псориазических высыпаний у 85,0–90,0% больных, однако проведение повторных курсов лечения методом ФХТ может приводить к уменьшению результативности терапии, сокращению сроков ремиссии дерматоза. В подобных случаях в литературе описаны рекомендации по использованию комбинированных модификаций ФХТ с дополнением назначением системных или топических ретиноидов, препаратов витамина D и других средств. При тяжелых, распространенных, торпидно текущих формах псориаза в

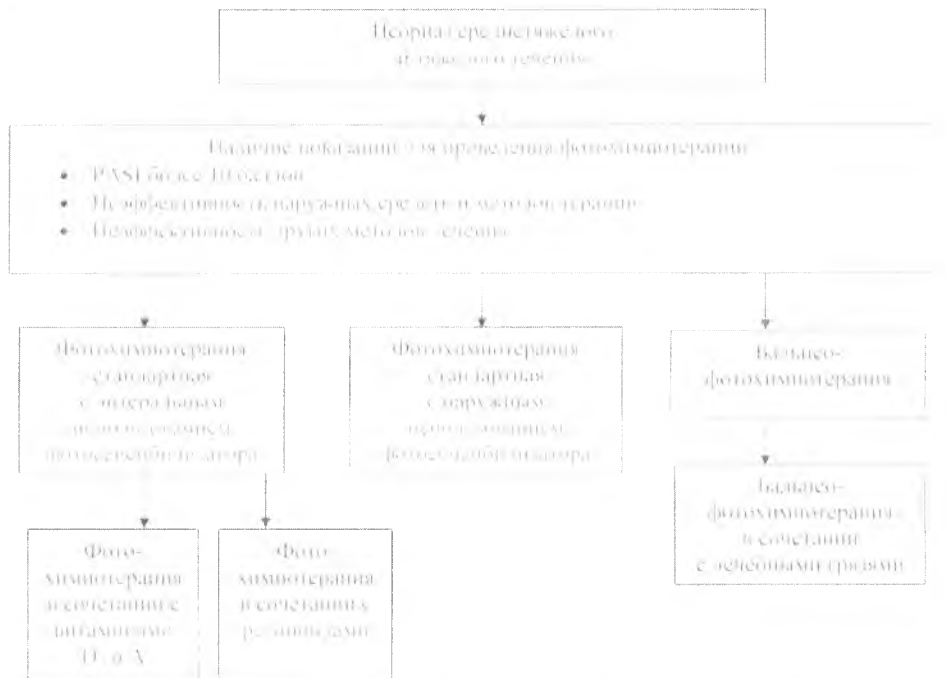


Рис. 3

Алгоритм назначения фотодинамической терапии в стандартной и модифицированном режиме

настоящее время наиболее часто применяют комбинированную терапию: ФХТ в сочетании с приемом ароматических ретиноидов (Ре-ПУВА-терапия), что повышает эффективность лечения и уменьшает число сеансов облучения и тем самым суммарную дозу УФО [14, 15].

В УрНИИДВНИ разработан способ комбинированной терапии больших вульгарных псориазом, в том числе его осложненных форм, включая наиболее тяжелые варианты псориазического процесса, с использованием ФХТ и курсового назначения витамина D2 и витамина А [16]. ПУВА-терапия проводится в стандартном режиме 4 раза в неделю по общепринятой методике. Параллельно назначают по 2 драже (1 драже – 500 МЕ) витамина D2 (эргокальциферол) 3 раза в день и по 1 драже (1 драже или таблетка – 3300 МЕ) витамина А (ретинола ацетата) 3 раза в день после еды в течение 3 недель. В первые дни лечения наружная терапия осуществляется 2%-ной салициловой мазью, затем – мазью кальципотриола (*даивонекс*) на очаги поражения одновременно с приемом фотосенсибилизатора, то есть за 2 часа до облучения УФА. Терапию в указанном режиме проводят до разрешения псориазических высыпаний, что требует в среднем 12–13 процедур ФХТ. Данный метод комбинированной ФХТ в сочетании с витаминами D₂ и А показан при недостаточной

эффективности стандартной ФХТ, у пациентов с сопутствующими псориазу нарушениями метаболизма кальция различной этиологии [16].

Одним из стандартных методов является ФХТ-терапия с применением наружных растворов фотосенсибилизаторов, которые наносят на очаги поражения за 15–60 минут до облучения. В этом случае начальная доза УФА составляет 20–30% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,2–0,5 Дж/см². Процедуры проводят 2–3 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2–3-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,1–0,5 Дж/см². При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА – 5–8 Дж/см², на курс назначают 20 и более процедур.

Вариантом ФХТ с наружным применением фотосенсибилизатора является бальнео-фотодинамическая терапия (ПУВА-ванна), заключающаяся в сочетании применения ванн с водным раствором фотосенсибилизатора с последующим облучением длинноволновым УФ-светом. Эффективность ПУВА-ванн в терапии больших псориазом сравнима с таковой при пероральном приеме аммифурина, количество необходимых процедур для достижения клинического



эффекта составляет от 15 до 25 на курс лечения, а длительность курса терапии с использованием ПУВА-ванн определяется в том числе необходимостью достижения регресса инфильтрированных псориазических бляшек на конечностях и туловище [17].

С целью повышения эффективности терапии больных вульгарным псориазом со средним и тяжелым течением кожного процесса (индекс PASI более 10 баллов) разработан способ комбинированной терапии, включающей антипролиферативное, иммуносупрессирующее действие общих ПУВА-ванн и противовоспалительное, рассасывающее воздействие аппликаций иловой сульфидной грязи на область крупных инфильтрированных псориазических бляшек [18].

Больному проводится курс ПУВА-ванн по стандартной методике 3 раза в неделю. В дни, свободные от процедур ПУВА-ванн (3–4 раза в неделю), пациентом дополнительно проводится аппликация иловой сульфидной грязи в однократных пакетах. На крупные сливные очаги псориаза, характеризующиеся острым воспалением и выраженной инфильтрацией (как правило, в области локтевого сустава и конечностей), помещается пакет с грязью. Конструкция пакета для однократных грязевых аппликаций проста: одной стороной является полиэтиленовая пленка, а другой, которой пакет накладывается на кожу пациента, — сверхтонкая, проницаемая для грязевого раствора мембрана, обеспечивающая свободное прилипновение биологически активных элементов лечебной грязи к коже пациента. На пакет с грязью помещаются предварительно нагретые в горячей воде термокомпрессы. Проводится укутывание мест аппликаций лечебной грязью. При этом температура термокомпрессов составляет примерно 50–55 °С. Через 2–3 минуты температура лечебной грязи и кожи составляет 38–42 °С. Длительность процедуры составляет от 20 до 30 минут. Всего на курс лечения проводится 9–10 общих ПУВА-ванн и 7–9 грязевых аппликаций. Данный метод лечения назначается пациентам распространенными псориазическими высыпаниями, когда у пациента имеются отдельные грубо инфильтрированные, «застарелые» бляшки, в случае наличия противопоказаний для системного приема фотосенсибилизатора или при его плохой переносимости.

Основным патогенетическим подходом к системной терапии тяжелых форм заболевания является применение средств, подавляющих гиперпролиферацию кератиноцитов (метотрексат) и супрессирующих воспалительный процесс в коже и суставах, определяемый высокой активностью иммунокомпетентных клеток с гиперпродукцией цитокинов

(интерлейкины). Иммунодепрессивное действие при псориазе оказывают также препараты моноклональных антител (МАТ), полученные биотехнологическим путем, и направленные на подавление активности основных провоспалительных цитокинов [19; 20]. В настоящее время для лечения псориаза и псориазического поражения суставов в РФ зарегистрированы препараты инфликсимаб (*ремикейд*), адалимумаб (*хумира*), этанерцепт (*эбрел*), устекинумаб (*стелара*).

С учетом данных УРНИИДВИИ по эффективности терапии больных вульгарным псориазом и псориазическим артритом с использованием ФХТ, метотрексата и цикловорина, накоплением опыта использования инфликсимаба, а также новых, приоритетных данных по результатам применения препарата устекинумаб в клинической практике, разработан алгоритм, определяющий выбор иммунодепрессивных препаратов различного механизма действия и последовательность их назначения дифференцированно для различных клинических формах псориаза и в зависимости от результативности предшествующей терапии (рис. 4).

При вульгарном псориазе среднего и тяжелого течения, характер высыпаний у которых отличается крайней выраженностью инфильтрации, гиперкератоза, а течение заболевания носит торидный характер с длительным существованием псориазических проявлений («застарелые бляшки»), назначается препарат метотрексат, обладающий иммунодепрессивным действием и тормозящий пролиферацию эпидермальных клеток. Пероральный прием метотрексата (таблетированная форма) возможен по следующим схемам: 15,0 мг 1 раз в неделю; 2,5–5,0 мг 1 раз в 12 часов, всего 3 приема в неделю. Терапия проводится в течение 3–5 недель. Парентеральное применение препарата в дозе 10,0–25,0 мг в неделю возможно путем подкожных, внутримышечных инъекций и внутривенного введения с физиологическим раствором (200,0–250,0 мл) капельно. Отсутствие снижения выраженности симптомов по индексу PASI на 50,0% при терапии метотрексатом в течение 4 недель, проводимой в указанном дозовом режиме, а также возникновение осложнений от терапии являются показаниями к отмене препарата.

При наличии у пациента распространенных папулезно-бляшечных высыпаний, клинической особенностью которых является выраженная гиперемия, отечность очагов, умеренная инфильтрация и сильный зуд, рекомендуется назначать циклоспорин (*сандимун-норил*, *оргасторин*, *циклоспорин гексал*). Доза определяется в соответствии с тяжестью заболевания в диапазоне от 2,5 мг/кг массы, но не более 5,0 мг/кг массы в сутки, перорально с



распределением суточной дозы на 2 приема. Лечение начинают с минимальной дозы и при отсутствии выраженного эффекта в течение первых 4 недель терапии дозу препарата постепенно увеличивают. При достижении стадии стабилизации и регресса псориазических высыпаний в сроки до 16 недель (короткий курс) дозу циклоспорина снижают на 0,5–1,0 мг/кг массы тела каждые 14 дней, определяя минимальную дозу препарата, контролирующую течение кожного процесса. В таком случае возможно пролонгирование приема циклоспорина (длительный курс) с приемом поддерживающей дозы (не более 5,0 мг/кг массы в сутки) от 17 недель до 1 года и более. Окончание курса лечения проводится в амбулаторном режиме при условии клинико-лабораторного мониторингирования пациентов специалистом-дерматовенерологом.

У больных псориазической эритродермией, характеризующейся крайне высоким значением индекса PASI (более 50 баллов), при неэффективности предшествующей терапии глюкокортикостероидными гормонами, фотохимотерапии (в сроки до 4–6 недель) рационально применение препаратов иммунодепрессивного действия – метотрексата или циклоспорина. В ситуации рефрактерной псориазической эритродермии предпочтительным является введение до 25,0 мг метотрексата в 200,0–250,0 мл физиологического раствора, 1 раз в неделю, № 3–5. При неэффективности лечения метотрексатом или возникновении осложнений от его введения необходимо назначение циклоспорина в стартовой дозе до 5,0 мг/кг в сутки, а срок терапии определяется в зависимости от степени регресса псориазического процесса, в среднем до 8–12 недель.

При отсутствии эффективности терапии метотрексатом или циклоспорин, примененными в указанных выше режимах, когда снижение PASI не превышает 50% от исходного значения, делается вывод о «резистентности пациента к стандартной терапии» и рассматривается вопрос о назначении терапии препаратом из числа иммунодепрессантов ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа или интерлейкинов (биологических препаратов). Другим показателем к назначению биологической терапии является возникновение осложнений и выраженных отклонений в состоянии лабораторных показателей у пациентов, получавших терапию системными средствами, в том числе метотрексатом и циклоспорин.

Критериями отбора для проведения терапии биологическими препаратами анти-ФНО действия являются: развитие или риск развития серьезных нежелательных явлений, связанных с предшествующей стандартной терапией; наличие

переносимости стандартной терапии или невозможность ее применения; общая неэффективность стандартной терапии, проводимой в стационарных условиях или быстрое развитие обострений процесса после ее окончания; высокая коморбидность, исключающая применение других иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин); тяжелые, инвалидизирующие проявления заболевания, в том числе с поражением суставов.

Для проведения терапии биологическими препаратами анти-ФНО действия и не имеющим критериев «исключения» для данного вида лечения назначается препарат инфликсимаб (*ремикейд*). Доза вводимого препарата исчисляется из расчета 5,0 мг на кг массы тела пациента. Препарат вводится путем внутривенных медленных инфузий в течение 2 и более часов, использованном инфузионной системы со встроенным стерильным аниротенным фильтром, обладающим низкой белково-связывающей активностью. Процедуры проводятся под наблюдением специалиста, в условиях процедурного кабинета с наличием соответствующей оснащённости, в положении пациента лежа или сидя в кресле для инфузий. После первой инфузии препарат вводится в этой же дозе через 2 недели и 6 недель, а затем – каждые 8 недель в течение длительного времени, при этом интервалы между инфузиями не должны превышать 16 недель. Первичная оценка эффективности курса из 3 инфузий инфликсимаба проводится на 12-й неделе терапии, а дальнейшее лечение с введением инфликсимаба каждые 8 недель может проводиться так долго, как это необходимо [18; 21]. Проведенный мета-анализ данных эффективности терапии больных псориазом различными биологическими препаратами (в период 10–16 недель наблюдения) показал, что препарат инфликсимаб обеспечивает быстрое и самое эффективное действие, способствует регрессу симптомов псориаза по индексу PASI 50 у 93% пациентов, PASI 75 – у 80%, полному разрешению псориазического процесса (PASI 90) – у 54% больных [22]. Если с течением времени эффективность лечения инфликсимабом становится менее 50%, то производится модификация терапии. Возможными вариантами модификации (оптимизации) является сокращение интервала между инфузиями до 6 недель (вместо 8), увеличение активности топической терапии назначением метотрексата, как правило, в дозе 15 мг в неделю. В случае если указанные мероприятия не повышают степень клинического ответа и регресс индекса PASI не достигает 50% в течение 6 месяцев от начала лечения инфликсимабом, то такой пациент признается «не отвечающим» на терапию и врачу необходимо принять решение о назначении другого альтернативного средства терапии.



Адалимумаб (*хумира*) — препарат анти-ФНО действия, представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, нейтральная последовательность которого идентична IgG1 человека. При длительном курсе 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 вводится в область бедра или живота, при этом лечение препаратом адалимумаб проводится под контролем врача, однако после соответствующего обучения технике подкожных инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат.

Этанерцепт (*энбрел*) — препарат с противовоспалительным действием, является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, предназначен для лечения взрослых с псориазом умеренной и тяжелой степени выраженности, у которых имеются противопоказания или непереносимость другой системной терапии, включающей циклоспорин, метотрексат или ПУВА-терапию. Препарат может назначаться детям от 8 лет с псориазом тяжелой степени при непереносимости или недостаточном ответе на другую системную или фототерапию.

Показаниями для назначения другого биологического препарата, ингибитора интерлейкинов — устекинумаба (*стелара*) являются лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, обладающие высоким средством и специфичностью к субъединице р40 интерлейкинов -12 и -23. Рекомендованная доза устекинумаба составляет 45 мг при каждой подкожной инъекции, которые проводятся на 0-й и 4-й неделе, а затем через 12 недель. Пациентам с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется назначать 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 возможно вводить каждые 8 недель. При неэффективности терапии в течение 28 недель (регресс индекса PASI менее чем на 75% от исходного) рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

При сочетанном поражении кожи и суставов (псориатический артрит) или изолированном суставном процессе с умеренной и высокой степенью активности терапия проводится с назначением

метотрексата, циклоспорина в указанном выше дозовом режиме, а также в комплексе с другими базисными модифицирующими препаратами (БМП), к которым относятся глюкокортикостероиды, в том числе пролонгированные, сульфазалазин, лефлунамид. Режим дозирования и длительность курса БМП определяется совместно со специалистом ревматологом с учетом активности суставного процесса. В случае неадекватной клинической динамики для сохранения и увеличения эффективности лечения возможно проведение лечения пролонгированными курсами.

У пациентов с псориатическим артритом (полиартритом) с выраженной степенью активности, когда суставной процесс носит прогрессирующий характер с формированием тяжелых деструкций в суставах, вплоть до развития множественного внутрисуставного остеолита, назначение биологической терапии может проводиться без проведения предшествующей длительной терапии БМП. Схема использования инфликсимаба при псориатическом артрите аналогична таковой при бляшечном псориазе, однако допускается проведение поддерживающей терапии с частотой инфузий 1 раз в 6 недель. Кроме того, возможно проведение комбинированной терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом (10,0–15,0 мг перорально 1 раз в неделю), прием которого осуществляется в дни свободные от инфузий.

Пациентам с псориатическим артритом возможно проведение терапии другим анти-ФНО препаратом адалимумабом (*хумира*), при этом рекомендуемая доза препарата составляет 40 мг 1 раз в 2 недели в виде подкожных инъекций. При назначении препарата адалимумаб терапия системными ГКС, НПВС (в том числе салицилатами), анальгетиками, метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена. В случае недостаточного клинического ответа в течение первых 12 недель у некоторых больных, не получающих метотрексат, возможно увеличение кратности применения препарата адалимумаб до 40 мг 1 раз в неделю.

При проведении терапии биологическими средствами медицинская документация (история болезни, амбулаторная карта пациента) должна содержать подробные сведения по обоснованию назначения данного метода лечения, информированное согласие пациента, описание состояния пациента до и во время проведения процедуры введения препарата, сведения по мониторингованию возникновения возможных нежелательных явлений, а также данные в 6–12-месячном диспансерном наблюдении за пациентом, закончившим курс терапии биологическими препаратами. Следует подчеркнуть, что в проекте



Стандарта оказания медицинской помощи больным псориазом при тяжелых формах, резистентных к другим видам системной терапии, предусмотрено назначение вышеперечисленных биологических препаратов, что обеспечивает их доступность для бесплатного получения пациентам с псориазом и артритом и тяжелыми формами псориаза.

Представленные в статье методы терапии больных псориазом различной степени тяжести воспроизводимы в практике дерматовенерологов при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях, специализированной дерматовенерологической помощи в условиях дневного стационара и стационара круглосуточного пребывания.

Литература

1. Чубачев С. А. Лечение псориаза в тяжелых ситуациях. Дневник дерматолога и венеролога: клинические рекомендации по лечению псориаза и псориаза ногтей. СПб.: Издательство «Лань», 2010. — 112 с.
2. Яковлев И. П. Особенности течения псориаза в тяжелых формах. В кн.: Яковлев И. П., Федоркина Л. Ю. Яковлев И. П., Москаль Т. В. Псориаз. А. А. Минский. Вспомогательная терапия. — СПб.: — 2010. — № 1. — С. 20-29.
3. Бурдakov I. I. Systemic treatment of severe psoriasis with biologics. *Journal of Dermatological Treatment*. 2010; 24(1): 1-10.
4. Pathirana D. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris / Pathirana D, Ormerod AD, Saag P et al. // *EADV*. 2009. — Vol. 23 (Suppl 2). — P. 5-70.
5. Rowlock AM. Tinting under the skin: the emerging genetics of psoriasis / A M Rowlock // *Hum Rev Immunol*. — 2009. — Vol. 5 (Suppl 2). — P. 99-111.
6. Касруцкий И. С. Современная терапия псориаза биологическими препаратами: тактика и практика. СПб.: Интерпракс, 2010. — 104 с.
7. Wenzel F. Genes and etiology of severe psoriasis vulgaris: a review of the genetic process. // *Wenzel F, Golligorsky S. Psoriasis vulgaris*. — 2009. — Vol. 10 (Suppl 1). — P. 1-20.
8. Schmitt J. Efficacy and tolerability of biologic and combination systemic treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: Meta-Analysis of Randomized Controlled trials // *Journal of Zhang G, Wozel M, Meunier CB. J Dermatol*. 2008; 14(1): 95-100.
9. Smith C. Treatment considerations for psoriasis and psoriatic arthritis: interventions for psoriasis. 2009. 14(1). Smith AM, Arley TN, W. Bailey et al. // *Br J Dermatol*. — 2009. — Vol. 161. — P. 987-1019.
10. Pietrzak A. Lipid Disturbances in Psoriasis: An Update / A Pietrzak, A Michalak-Storna, G Chodkowska, E Szepietowski // *Mediators of Inflammation*. — 2010. — Vol. 1. — P. 1-13.
11. Chaitzleb R. Hypertension (Metabolic Syndrome) in Psoriasis: Pathways and Cardiovascular Risks. // *Chaitzleb R, Stevens M. JAMA J Acad Int J Med Sci*. 2010. — Vol. 9. — P. 284-299.
12. Яковлев И. П. Лечение псориаза и псориаза ногтей / И. П. Яковлев, С. М. Кипушев, Н. Е. Саваткина, Н. Ю. Ждануров

13. Яковлев И. П., Яковлев И. В. Клинико-патоморфологический анализ псориаза ногтей. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2010. — № 1. — С. 10-14.
14. Jansen J. A. L., van de Kerkhof A. M. A. M. Topical treatment of psoriasis with Betamethasone-Dipropionate Gel (Kamagra) // *S. Gauthier // Skin Therapy Lett*. — 2009. — Vol. 514, №4. — P. 1-4.
15. Дерматовенерология. 2012. Вып. 2. А. А. Яковлев (ред.). — СПб.: Лань, 2010. — 142 с. — (Библиотека «Лань» «Современная дерматология»).
16. Яковлев И. П., Федоркина Л. Ю. Псориаз ногтей. Клинико-патоморфологический анализ. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. — № 2.
17. Яковлев И. П., Яковлев И. В. Эффективность лечения псориаза ногтей с помощью ПУВА-терапии. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. — № 2.
18. Яковлев И. П. Современная терапия псориаза биологическими препаратами. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. — № 1. — С. 20-29.
19. Яковлев И. П. Современная терапия псориаза биологическими препаратами. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. — № 1. — С. 20-29.
20. Яковлев И. П. Современная терапия псориаза биологическими препаратами. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. — № 1. — С. 20-29.
21. Яковлев И. П. Современная терапия псориаза биологическими препаратами. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. — № 1. — С. 20-29.
22. Reich R. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. // *Reich R, Armstrong AW, Gelfand JW. JAMA Dermatol*. 2013. — Vol. 149. — P. 179-188.