

**С.А. ОСПАНОВА, Г.Е. АБИЛКАСИМОВА, З.И. АШУЕВА, А.З. КОЖАЕВА, Т.М. ЖАРЫЛГАГАНОВ**  
*Кафедра дерматовенерологии и эстетической медицины ИПО Каз НМУ им. С.Д. Асфендиярова.  
Научно-исследовательский кожно-венерологический институт, г. Алматы.*

#### АРТРОПАТИЧЕСКИЙ ПСОРИАЗ – КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

*Артропатический псориаз продолжает оставаться заболеванием, при котором все еще отсутствуют методы, позволяющие добиться полного излечения, но имеется множество методик, которые могут уменьшать болезненные проявления. Современные препараты, в том числе иммунобиологические, позволяют управлять болезнью, полностью снимая симптомы заболевания. Однако, для этого необходимо постоянное наблюдение врачей ревматологов и дерматологов и систематическое лечение.*

Псориаз - один из наиболее часто распространенных дерматозов, по данным различных исследований этим заболеванием страдает 2-7% населения, а кумулятивная оценка заболеваемости псориазом (риск заболеть этой болезнью) в течение всей жизни составляет в среднем 2,25% для мужчин и 2,15% для женщин [1].

Основные формы псориаза: бляшечный (вульгарный), эксудативный, эритродермический, артропатический.

Последняя форма (артропатический псориаз) является наиболее тяжелой и самой инвалидизирующей. Нередко ее считают злокачественной формой, при этом для нее характерно увеличение смертности по сравнению с таковой в общей популяции (у мужчин на 59% и у женщин на 65%).

Как правило, заболевание начинается в возрасте от 20 до 50 лет, причем мужчины и женщины болеют одинаково часто. Предикторами (вестниками) неблагоприятного течения псориазического артрита являются мужской пол и молодой возраст, а также начало заболевания с суставных проявлений, а не с кожного синдрома.

Псориазический артрит (ПА) встречается у 7% и более больных псориазом, при этом психологические нарушения и негативное влияние на качество жизни из-за дерматологических проявлений, усугубляемых нарушениями функции опорно-двигательного аппарата, потери трудоспособности и ранней инвалидизации очевидны и сопоставимы с таковыми при ревматоидном артрите.

По сути артропатический псориаз (АП) сочетает в себе два заболевания - псориаз и артрит.

При этом правильнее следует рассматривать псориаз не только как самостоятельный дерматоз, а как системную «псориазическую» болезнь с доминированием кожных проявлений, учитывая наличие генных иммунных изменений и вовлечение в процесс не только кожного покрова, но и других систем и органов, в частности опорно-двигательного аппарата.

Выделяют пять форм развития артропатии при псориазе:

- Артропатический псориаз с преимущественным поражением суставов пальцев рук и вовлечением ногтей
- Тяжелая форма артрита, характеризующаяся анкилозом или скованностью суставов, и ведущая к деформациям суставов (мутилирующая форма)
- Симметричный артрит, поражающий несколько суставов (схож с ревматоидным артритом)
- Поражение одного либо нескольких суставов в процессе развития псориаза
- Артропатический псориаз с поражением позвоночника (спондилит) [2].

Постановка диагноза основана на диагностических критериях, предложенных в 1974 г. Н. Mathies:

- 1) поражение дистальных межфаланговых суставов;
- 2) осевое поражение трех суставов одного пальца;
- 3) раннее вовлечение пальцев стоп;
- 4) талалгия;
- 5) наличие кожных высыпаний;
- 6) псориаз в семье;
- 7) отрицательный ревматоидный фактор;
- 8) остеолизис;
- 9) сакроилеит;
- 10) развитие паравертебральных оссификаций.

Диагностика основана на трех критериях с обязательным наличием одного: 5-го, 6-го или 8-го. При обнаружении ревматоидного фактора добавляются еще два критерия (т.е. всего 5), обязательными остаются 5-й и 8-й [3].

По течению псориазический артрит напоминает ревматоидный артрит. Отличительными симптомами являются:

- Несимметричное поражение суставов; в меньшей степени поражаются крупные суставы, чаще отмечают вовлечение коленных с последующим поражением голеностопных, лучезапястных суставов [2,4,5].
- Багрово-синюшная окраска кожи над пораженным суставом, болезненность и припухлость суставов [2, 6,7].
- Раннее поражение большого пальца стопы;
- слабо выраженная атрофия мышц вблизи пораженных суставов [5, 16];
- Частое поражение нескольких суставов на пальцах - формирование так называемого «пальца в виде сосиски» [2, 8].
- частое поражение малоподвижных суставов - илеосакральных сочленений («скрытый сакроилеит» порой определяется только рентгенологически), а также позвоночника с развитием паравертебральных оссификаций [8, 9].

Суставной синдром (отечность, боли при пальпации, «утренняя скованность», снижение функциональной активности) в клинике АП дополняют кожные проявления псориаза (папулезный, пустулезный, эритродермический варианты), которые

носят ограниченный или распространенный характер, а также изменения ногтевых пластинок (пунктиформная дистрофия, продольная исчерченность, подногтевые псориатические папулы, онихолизис) [2, 10].

Рентгенологическими симптомами АП считаются [11]: 1) остеопороз околоуставной; 2) сужение суставной щели; 3) кистовидное просветление костной ткани; 4) наличие остеофитов.

При оценке рентгенологических исследований суставов при АП отмечено, что у 1/3 пациентов имелись рентгенологические изменения без явной клинической картины. Рентгенологические методы обследования позволяют выявить поражение опорно-двигательного аппарата у 54,8—67,8% больных [2].

В настоящее время в диагностике все шире используются магнитно-резонансный и радиологический методы, дополняющие рентгенологические обследования костной системы у пациентов с АП. Результаты исследований при данных методах несут дополнительную информацию о периартикулярных изменениях в суставах (что используется для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями суставов) [12,13].

Пока неразрешенной проблемой для АП остается обнаружение главного гена и генов-модификаторов, а также выделение генетически различных форм заболевания [14,15].

АП имеет серонегативный характер и характеризуется нарушением как клеточного, так и гуморального иммунитета. Развития псориатического поражения суставов при центральном артрите способствуют HLA-B27 и HLA-B39, периферийном - HLA-B38. Определенные аллели антигенов гистосовместимости отвечают за характер течения и степень тяжести поражения суставов. Так, тяжелое течение ПА обычно наблюдается у носителей HLA-B17 и HLA-B38, 39 и / или DQw3, более легкий - у пациентов с HLA-DR7. HLA-B22 имеет протекторное свойство.

Многочисленными исследованиями доказано гиперпродукцию циркулирующих иммунных комплексов, поликлональную гампатию, преобладание CD4 + - или CD8 +Т-лимфоцитов в клеточных инфильтратах синови и кожи, повышенную экспрессию тромбоцитозависимого фактора роста, стимуляции пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из синовиальной жидкости, высокий уровень провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и биоптатах поврежденной синови, высокую эффективность селективных иммуносупрессантов, а также моноклональных антител к фактору некроза опухоли и его растворимых рецепторов. Кроме того, очевидна роль молекулярной мимикрии между стрептококковыми и эпидермальными компонентами (М-протеин, кератин), что через активацию Th1-клеток инициирует псориатический процесс в чувствительных индивидуумах. Многие исследования были посвящены изучению фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Установлено, что этот цитокин является ключевым и играет важнейшую роль в развитии псориаза. Он был обнаружен как в пораженной коже, так и синовиальной ткани, его уровень коррелирует с тяжестью процесса, а применение специфических веществ - ингибиторов ФНО- $\alpha$  - способствует значительному клиническому улучшению.

Исходя из генно-иммунологического механизма развития ПА, современное эффективное лечение заболевания опирается на лекарственные средства, подавляющие гиперактивность иммунных реакций организма.

Чем раньше будет назначено лечение ПА, направленное на подавление реакций воспаления, тем больше надежды на сохранение функции суставов и внутренних органов и больше возможностей для продления активных лет жизни человека.

Основу лекарственной терапии ПА составляют симптом-модифицирующие (СМП) и болезнь-модифицирующие (БМП) препараты.

Первые из них являются быстро действующими препаратами и направлены на подавление воспаления, боли и скованности. СМП не влияют на темпы прогрессирования заболевания, в частности, не задерживают развитие и прогрессирование рентгенологических изменений в суставах. БМП, напротив, направлены на подавление иммунного воспаления и являются препаратами патогенетического действия. Они способны вызывать ремиссию псориатического артрита или снизить темпы суставной деструкции. Лечебный эффект болезнь-модифицирующих (базисных) средств наступает спустя 1,5-2 мес. и более от начала терапии, что связано с необходимостью их кумуляции в организме.

К средствам симптоматического действия в основном относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС). Наиболее широко используются НПВП, являющиеся средствами первой линии терапии. Они способствуют существенному снижению интенсивности боли как в суставах, так и в позвоночнике, а также снижению интенсивности и длительности утренней скованности; уменьшают число пораженных суставов, снижают показатели воспалительной активности. При недостаточной эффективности НПВП, сопровождающейся интенсивными болями в суставах и/или позвоночнике, прибегают к простым анальгетикам, прежде всего к парацетамолу, а при выраженной скованности - к миорелаксантам (мидокалм, баклофен или сирдалуд).

При выборе НПВП и его суточной дозы следует учитывать активность воспалительного процесса, эффективность и переносимость препарата, возможность сочетания с другими видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний, побочные действия.

При назначении противовоспалительной терапии следует учитывать факторы риска побочных явлений НПВП, к которым относятся пожилой возраст, патология желудочно-кишечного тракта в анамнезе, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания печени и почек), прием высоких доз НПВП, комбинированная терапия с ГКС или с низкими дозами аспирина. Лучшей переносимостью обладают селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб), хотя их противовоспалительная активность ниже, чем традиционных НПВП (диклофенак, индометацин, пироксикам).

Лечение псориатического артрита глюкокортикостероидами имеет ряд особенностей по сравнению с другими ревматическими заболеваниями. Системная и локальная терапия ГКС довольно широко применяется при этом заболевании.

Следует иметь в виду, что системная терапия ГКС нередко приводит к дестабилизации псориаза с формированием неактивных к проводимой терапии форм дерматоза, а в редких случаях способствует трансформации относительного благоприятного дерматоза в пустулезный псориаз, который является фактором высокого риска тяжелого течения псориатического артрита. Нередко эти препараты назначают и в качестве переходной терапии на первых этапах базисного

(патогенетического) лечения до появления положительного действия от приема метотрексата, циклоспорина или сульфасалазина.

ГКС обрывают гектическую лихорадку, существенно снижают активность воспалительного процесса в опорно-двигательном аппарате, включая проявления артрита и спондилоартрита, способствуют разрешению общих и системных проявлений, столь характерных для этой формы псориазического артрита. Обычно ГКС применяются в комбинации с метотрексатом или циклоспорином А. ГКС могут применяться для лечения и профилактики побочных эффектов метотрексата, например, при развитии медикаментозного гепатита. Их назначение в малых дозах существенно смягчает токсические проявления цитотоксической терапии.

При псориазическом артрите широко проводится и локальная терапия ГКС (внутрисуставно или в пораженные энтезисы), имеющая более отчетливое положительное действие.

Показанием к внутрисуставному введению ГКС (кеналога или дипроспана) является упорный синовит в ограниченном числе пораженных суставов с высокой местной активностью. Локальная терапия активно воздействует не только на местный воспалительный процесс, но обладает и общим действием, который выражается в снижении болей и экссудативных явлений и в других суставах, а также в снижении острофазовых показателей воспаления.

Из БМП при псориазическом артрите применяются те, что нашли широкое применение в ревматологии при хронических воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. Среди них фигурируют не только метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид и препараты биологического действия, но и колхицин, дериваты фумаровой кислоты, микофенолат мофетил, ароматические ретиноиды (тигазон, неотигазон, соматостатин и др.).

Во время лечения базисными препаратами прием НПВП сохраняется. Доза НПВП может снижаться после достижения стойкого положительного результата. Общим правилом для всех базисных средств является строгий контроль за переносимостью. Необходимо помнить, что эффект от этой терапии наступает не ранее, чем через 4-6 нед. Это требует определенной выдержки как от больного, так и от врача.

С точки зрения уменьшения возможных побочных эффектов от назначаемой терапии оправданным становится стремление к достижению такого улучшения при псориазе, которое будет называться управляемым уровнем. Этого можно добиться как комбинированием различных видов терапии, так и применением современных методов лечения псориаза с использованием так называемых биологических агентов.

В последнее время в лечении псориаза и ПА начали с успехом применять иммунобиологические препараты, а именно моноклональные антитела к ФНО-б, такие как инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт и адалимумаб. В ряде исследований была установлена высокая эффективность этих препаратов у тяжелых больных псориазическим артритом, не поддававшихся ранее традиционной терапии.

Под наблюдением находилось 4 больных псориазом мужчин в возрасте от 35 лет до 52 лет с тяжелым поражением кожи и суставов. Индекс PASI составлял в среднем 69,2 балла. До начала терапии и перед каждым введением препарата и по окончании терапии пациенты проходили общеклиническое обследование – клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, контроль артериального давления и ЭКГ, обследование для исключения туберкулезной инфекции.

Терапия инфлюксимабом проводилась в виде внутривенных вливаний в дозе 5 мг/кг препарата, разведенного в 250,0 мл физиологического раствора, в течение 2 часов (на курс от 1 до 3 в/в инфузий в начале лечения, по истечении 2-ой и 6-й недель). Начало регресса кожных высыпаний был отмечен у всех больных на 3-5-е сутки после первого введения, положительная динамика клинических признаков артрита у всех четырех пациентов на 5-6 сутки, хотя отмечали значительное уменьшение боли при движениях сразу после вливания. Уменьшение индекса PASI почти в 2 раза, а по завершении лечения – 94%.

В течение времени наблюдения самочувствие и состояние больных было удовлетворительным. Побочных эффектов не отмечено. При анализе лабораторных данных, патологических изменений не зафиксировано. Проведенный курс химерными моноклональными антителами – инфлюксимабом показал свою эффективность и безопасность при лечении тяжелых форм псориаза и так же отмечено, что по истечении времени клиническая картина дерматоза приняла легкое течение заболевания.

Критерии эффективности лечения больных ПА: нормализация или снижение уровня интенсивности клинических синдромов - кожного, суставного и др.; нормализация лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, СРБ, белковые фракции, иммуноглобулин); замедление рентгенологического прогрессирования болезни.

Большинство больных с псориазическим поражением суставов и позвоночника требуют систематического санаторно-курортного лечения на курортах с сероводородными источниками.

К сожалению, псориазический артрит продолжает оставаться заболеванием, при котором все еще отсутствуют методы, позволяющие добиться полного излечения, и невозможна профилактика псориазического артрита. Однако, постоянное наблюдение врачей ревматологов и дерматологов и систематическое лечение современными препаратами позволяют управлять болезнью, полностью снимая симптомы заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Корчевская Н.Н., Артишевская Н.И. // Медицинские новости. - 2003. - №12. - С. 10-14.
- 2 Бадочкин В.В. // Терапевт. архив. - 1983. - № 7. - С. 81-84.
- 3 Moll J.M.H., Wright V. // Semin. Arthritis Rheumatol. - 1973. - N 3. - P. 55-78.
- 4 Коротаева Т.В., Фирсов Н.Н., Вышлова М.И. // Терапевт. архив. – 2000. - Т. 72, № 5. - С. 55-57.
- 5 Furst D.E. // Curr. Rheumatol. Rep.- 2000. - V.5, N 2. - P.355-357.
- 6 Bouysset M., Bouvier M. // Rev. Prat. - 1997. - V. 47, N 1. - P. 43-49.
- 7 Cantini F., Salarini C., Olivieri I. // Clin. Exp. Rheumatol. - 2001. - V.3, N 19. - P. 291- 296.
- 8 Киселева Н.М. // Терапевт. архив. - 2000. - Т. 72.- № 5.- С. 52-55.
- 9 Kobayashi S., Tamura N. // Nippon Naica Gakkai Zasshi. - 2000. - V. 10, N 89.- P. 2099 - 2104.
- 10 Jang K.A., Sung K.J., Moon K.C. et al. // J. Dermatol.- 1998. - V.25, N 3. - P. 201 - 204.

- 11 Мылов Н.М., Эрдес Ш., Мордовцев В.Н. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1988. - №3.- С. 54-58.
- 12 Battistone M.J., Manaster B.J., Reola D.J., Clegg D.O. // J. Rheumatol.- 1999. - V. 26, N 12. - P. 2712 - 2714.
- 13 Bollow M., Braun J., Biedermann T., Mutze S. et al. // Skeletal Radiol. - 1998. - V. 27, N 11.- P.606-616.
- 14 Balding J., Kane D., Livingstone W. et al. // Arthritis Rheumatol. - 2003. - V. 48, N 5.- P. 1408 - 1413.
- 15 Ianello S., Camuto M., Cavaleri A., Fagonr S. // Minerva Med. - 2000. - V. 91, N 9. - P. 191-226.

**С.А. ОСПАНОВА, Г.Е. АБИЛКАСИМОВА, З.И. АШУЕВА, А.З. КОЖАЕВА, Т.М. ЖАРЫЛГАГАНОВ**

**Түйін:** Ауыруды толығымен айықтыруға мүмкіндік туғызатын әдістердің жоқтығы артропатикалық псориазды толық емделмейтін ауыру есебіне жатқызады, дегенмен ауртпашылықты азайтатын бірталай әдістер бар. Ауыру белгілерін толық жоятын, ауыруға басымдылық көрсете алатын заманауи, соның ішінде иммунобиологиялық дәрі-дәрмектер бар. Алайда, науқастар үнемі ревматолог, дерматолог дәрігерлерінің бақылауында болып, жүйелік ем қабылдаулары тиіс.

**S.A. OSPANOVA, G.E. ABILKASIMOVA, Z.I. ASHUEVA, A.Z. KOZHAEVA, T.M. ZHARYLGAGANOV**  
ARTHROPATHIC PSORIASIS - CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA, TREATMENT PRINCIPLES

**Resume:** Arthropathic psoriasis remains a disease in which are still lacking methods to achieve a complete cure, but there are many techniques that can reduce the painful symptoms. Modern drugs, including immunobiological allow you to control the disease, completely removing the symptoms. However, this requires constant supervision of rheumatologists and dermatologists and regular treatment.