

Т. А. Сикорская, А. П. Музыченко, М. В. Качук

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ
И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА
(ЛИТЕРАТУРНЫЕ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье на основании литературных и собственных данных представлены патогенез, патоморфология, клинические проявления и подходы к лекарственной терапии псориаза,

описаны диагностика и лечение стрептококк-ассоциированного дерматоза. Показано, что в основе заболевания лежат расстройства сбалансированной системы взаимодействия иммунокомпетентных клеток с гиперактивацией Т-лимфоцитов с последующим каскадом иммунных нарушений и гиперпролиферацией кератиноцитов. В псориатическом процессе участвуют кератиноциты, клетки иммунной системы и цитокины, продуцируемые этими клетками. Большое значение в возникновении и развитии стрептококк-ассоциированного псориаза придается повышенной проницаемости кишечника с формированием суперантигена, хронической стрептококковой инфекции, молекулярной мимикрии, схожести строения М-протеина стрептококка и кератиноцитов человека. Диагностика этой формы заболевания строится на определении титров АСЛО, АДNsВ крови, а включение в комплексную терапию кларитромицина, эссенциальных фосфолипидов, пробиотика позволяет добиться стойкой ремиссии болезни при каплевидном и улучшить показатели PASI при вульгарном стрептококк-ассоциированном псориазе.

Ключевые слова: псориаз, цитокины, кератиноциты, вегетативная нервная система, протеиназы-ингибиторы протеиназ, тироксин, кортизол, альдостерон.

T. A. Sikorskaya, A. P. Muzychenko, M. V. Kachuk

CURRENT UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS AND DRUG THERAPY OF PSORIASIS (LITERATURE AND PERSONAL EXPERIENTIAL DATA)

The article considers the pathogenesis, morbid anatomy, clinical manifestations and approaches to drug therapy for psoriasis and describes the diagnosis and treatment of streptococcus-associated dermatoses based on the literature and our own experiential data. Disorders of the balanced system of interaction of immune cells and hyperactivation of T-lymphocytes, followed by a cascade of immune disorders and hyperproliferation of keratinocytes are found to underlie the disease. The psoriatic process involves keratinocytes, immune cells and cytokines produced by these cells. Of great importance for the origin and development of streptococcus-associated psoriasis is increased permeability of the intestine with the formation of a superantigen, chronic streptococcal infection, molecular mimicry, similarity in the structure of streptococcal M-protein and human keratinocytes. Diagnostics of this form of the disease is based on the identification of ASO titers, ADNsB of blood and the use of clarithromycin, essential phospholipids and probiotics in the combination therapy allows for achieving stable remission in guttate psoriasis and improving PASI indices in vulgar streptococcus-associated disease.

Keywords: psoriasis, cytokines, keratinocytes, the autonomic nervous system, proteinases—proteinase inhibitors, thyroxine, cortisol, aldosterone.

В настоящее время псориаз (Пс) рассматривается как хроническое, рецидивирующее, генетически детерминированное, мультифакториальное заболевание с ярко выраженными симптомами, в основе которого лежит нарушение кератинизации, вызванное гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, возникающее под влиянием эндогенных и экзогенных факторов [11, 57].

В нормальных условиях кожа человека защищает организм от повреждений и проникновения чужеродных агентов. Кератиноциты первыми вступают в контакт с внешними антигенами (АГ). На их поверхности присутствуют Toll-like рецепторы (TLR), обеспечивающие распознавание фрагментов белковых молекул бактерий, вирусов, грибов и простейших [43, 188]. Полным спектром TLR обладают макрофаги, активация которых вместе с кератиноцитами приводит к активному синтезу цитокинов, которые, в свою очередь, активируют эндотелиоциты сосудов дермы и привлекают в кожу для фагоцитоза нейтрофилы и моноциты [188]. Этот механизм является

центральным в системе врожденного иммунитета и обеспечивает первую линию иммунной защиты.

При недостаточной активности врожденного иммунитета в иммунную реакцию включаются компоненты адаптивного иммунитета с участием дендритных антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые связывают АГ, обрабатывают его, готовят к презентации Т-клеткам и доставляют в регионарный лимфатический узел [124]. Одной из разновидностей дендритных незрелых АПК являются клетки Лангерганса, перемещающиеся под действием таких наиболее важных цитокинов, как фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) [115]. Во время миграции клетки Лангерганса созревают, превращаются в вуалевые и интердигитальные клетки лимфатических узлов [40].

В паракортикальной зоне регионарного лимфоузла происходит взаимодействие Т-клеточного рецептора с фрагментом АГ с участием молекул главного комплекса гистосовместимости [114]. После активации Т-лимфоцитов начинается интенсивное

размножение наивных Т-клеток с их дифференциацией на Th-1 и Th-2 клетки, которые после созревания превращаются в эффекторные клетки памяти, несущие на своей поверхности молекулы, способствующие миграции клеток в кожу при последующем контакте с данным АГ. Единичные Т-клетки памяти неопределенное время присутствуют в здоровой коже, и если они не активируются соответствующим АГ, то возвращаются в кровотоки [200]. «Персистенция» в периферической крови Т-клеток памяти с антигенной и тканевой специфичностью поддерживает готовность иммунной системы к возможному в будущем взаимодействию с АГ, даже если последующий контакт произойдет не в коже, а в другой ткани [122, 169].

При Пс наблюдаются расстройства сбалансированной системы взаимодействия иммунокомпетентных клеток с гиперактивацией Т-лимфоцитов с последующим каскадом иммунных нарушений и гиперпролиферацией кератиноцитов [107, 186]. По мнению многих авторов [72, 137] в псориатическом процессе участвуют кератиноциты, клетки иммунной системы и цитокины, продуцируемые этими клетками.

Центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа играют Т-хелперные клетки (Th). Многими исследователями выделяется несколько популяций Т-клеток [107, 207]. Th1-клетки, активированные ИЛ-12, синтезируют ИФН γ и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции. Третьей популяцией Th-клеток являются Th17-лимфоциты, синтезирующие широкий спектр цитокинов и участвующие в противоинфекционной защите внеклеточных патогенов [190]. Иммунную толерантность и ограничение иммунного ответа обеспечивают Т-регуляторные клетки, которые оказывают супрессорное действие на эффекторные Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки [104]. Большинство авторов [186, 187] при Пс установлена дисфункция эффекторных Т-клеток, приводящая к активации и неадекватности Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа.

В ряде исследований [210] важная роль в патогенезе Пс отводится дендритным клеткам (ДК), основной функцией которых является иницирование и регуляция иммунного ответа. В организме человека выделены плазмацитоидные ДК лимфоидного происхождения и миелоидные ДК, имеющие миелоидный гемопоэтический предшественник. Плазмацитоидные ДК способны синтезировать ИФН- α , секретируют ИЛ-4 и ИЛ-10, участвующие в дифференцировке нативных Т-хелперов (Th0) в хелперы 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов в плазмациты [174]. Миелоидные ДК способны захватывать и презентировать чужеродные антигены Т-лимфоцитам с последующей дифференцировкой Th0 в Т-хелперы 1-го типа (Th1), 17-го типа (Th17) или Т-регуляторные клетки [210]. Клетки Лангерганса считаются юными нативными формами миелоидных ДК и локализуются в эпидермисе, эпителии кишечника и бронхов, выполняя барьерную функцию.

Клетки Лангерганса способны поглощать антиген, подвергать его процессингу с последующей антигенпрезентацией.

В коже пациентов с Пс обнаруживается увеличенное количество Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса [212], активация которых приводит к изменению их фенотипа и продукции ряда провоспалительных медиаторов (ФНО- α , iNOS, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ8, ИЛ-23), что в свою очередь обеспечивает развитие Th1-, Th17-опосредованного иммунного ответа с секрецией цитокинов ИЛ-12, ИЛ-22 [3, 101, 210].

В псориатическом очаге поражения увеличивает количество Th17-лимфоцитов, которые секретируют ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и стимулируют ангиогенез и миграцию нейтрофилов [151, 161]. При действии повреждающих или стимулирующих факторов сами кератиноциты начинают экспрессировать ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15, ФНО- α , интерфероны и хемокины, привлекая в кожу еще больше активированных клеток Лангерганса [73, 107].

У пациентов с Пс развивается дисбаланс цитокинов, выражающийся в высокой экспрессии провоспалительных и низкой противовоспалительных цитокинов [88, 162, 199]. Одним из главных цитокинов в развитии псориатического процесса является ИЛ-1, насчитывающий 11 гомологичных цитокинов и выполняющий более 50 биологических функций [107, 174]. Основными продуцентами ИЛ-1 в коже являются макрофаги, клетки Лангерганса, кератиноциты, Т-лимфоциты, фибробласты. Даже одна молекула ИЛ-1 запускает клеточный ответ, ведет к экспрессии генов около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов и других биологически активных веществ, что приводит к изменению вегетативной нервной и эндокринной систем [153], гемодинамики [29], активности протеиназ и их ингибиторов [35, 83].

В условиях воспаления ИЛ-1 индуцирует хемотаксис полиморфных нейтрофилов и макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и экспрессию молекул межклеточной адгезии на их поверхности, пролиферацию антигенспецифических Т-лимфоцитов, фибробластов, способствует резорбции костной ткани, служит стимулирующим фактором процесса презентации антигена клетками Лангерганса нативным Т-лимфоцитам [75, 104, 212, 216].

Близким к ИЛ-1 по спектру клеток-мишеней и биологическим эффектам является ФНО- α , который в физиологических условиях регулирует клеточный гомеостаз, закладку органов иммунной системы и апоптоз [164]. В условиях воспалительной реакции ФНО- α , вызывая хемотаксис и пролиферацию нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов, дендритных клеток, усиливая экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, участвует в реализации местных и системных ее проявлений [215]. ФНО- α стимулирует высвобождение протеиназ и смещает протеиназно-ингибиторное равновесие в сторону ферментов [157]. Многими авторами ФНО- α рассматривается основным цитокином в патогенезе Пс [107, 144, 174]. Провоспалительное действие ФНО- α реализуется путем синтеза

ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ТФР- β , что ведет к усилению процессов воспаления и клеточной инфильтрации в коже [98, 174]. Одновременно проявляются системные эффекты в виде увеличения синтеза отдельных гормонов (кортизола, глюкагона, инсулина), простагландинов, оксида азота, свободных радикалов, белков острой фазы воспаления, некоторые из которых являются ингибиторами протеиназ (α 2-МГ, α 1-АТ) [28, 35]. По данным Krueger [168], стимулируя пролиферацию кератиноцитов, ФНО- α способствует формированию псориатических папул, бляшек и усилению кожных проявлений Пс. Повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови и очагах поражения коррелирует с увеличением площади высыпаний и тяжестью проявлений у пациентов с Пс [101, 144].

Определенный вклад в развитие псориатического процесса вносит ИЛ-2, действуя как фактор роста лимфоцитов, а его количество в очагах поражения остается всегда повышенным [216]. Некоторыми исследователями [197] установлена четкая корреляционная связь между уровнем экспрессии растворимого рецептора к ИЛ-2 с показателями PASI пациентов. Участие этого цитокина в патогенезе Пс подтверждается терапевтической эффективностью блокатора ИЛ-2 рецептора [180].

Из других цитокинов важная роль в патогенезе Пс отводится ИЛ-6, который является одним из основных медиаторов воспаления и продуцируется фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками, моноцитами и трофобластами [72, 158]. Индукторами синтеза ИЛ-6 служат ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α , ингибиторами – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. Цитокин имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. К функции ИЛ-6 относится регуляция экспрессии других цитокинов, стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, синтез белков острой фазы воспаления и опосредованное влияние на состояние системы протеиназы-ингибиторы протеиназ [19, 174]. При Пс ИЛ-6 синергически взаимодействует с ИЛ-1 и ФНО- α вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [107, 120].

В коже псориатических очагов наблюдается повышенная экспрессия ИЛ-8, привлекающего в очаг воспаления нейтрофилы, способствующего пролиферации кератиноцитов и стимулирующего ангиогенез [87]. По данным А.В. Демьянова и соавт. [29] у здоровых людей ИЛ-8 в сыворотке крови выявляется крайне редко, в то время как у пациентов с Пс отмечается его частое повышение [166]. ИЛ-8 является связующим цитокином между лимфоцитами и нейтрофилами. Некоторыми авторами [203] установлен не только синтез ИЛ-8 кератиноцитами, но и лимфоцитами крови, которые избирательно мигрируют к коже и через хемотаксическое действие на нейтрофилы способствуют формированию микроабсцессов Мунро.

В последнее время значительная роль в патогенезе Пс отводится ряду интерлейкинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26), опосредующих иммуносупрессивное действие [164, 179].

По данным J. Q. Нео [155] продукция Th17-лимфоцитами ИЛ-22 нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, вызывая характерные нарушения в эпидермисе у пациентов с Пс, определяя, тем самым, тяжесть дерматоза.

Исследованиями некоторых авторов [151, 157] установлено активное участие в патогенезе Пс ИЛ-17. В физиологических условиях ИЛ-17 защищает организм от бактериальных и грибковых инфекций. При псориатическом процессе взаимодействие ИЛ-17 с рецепторами приводит к индукции экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, что обеспечивает прогрессирование иммуновоспалительного процесса [107, 134]. Ингибирование Th17-клеток и синтеза ИЛ-17 лекарственным средством устекинумаб имеет высокую терапевтическую эффективность у пациентов с Пс [144, 157, 219].

В настоящее время доказано участие ИФН γ в возникновении и развитии Пс [42, 43, 68, 72, 73]. ИФН γ продуцируется антигенпрезентирующими клетками, кератиноцитами, Т-лимфоцитами первого класса и играет важную роль в активации синтеза кератиноцитами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-23 [121]. За счет повышенного образования ИФН γ при псориатическом процессе устанавливаются определенные взаимодействия между Th1-клетками и Th17-клетками [159]. Синтез ИФН γ Th1-клетками индуцирует повышенное образование ИЛ-1 и ИЛ-23 ДК и кератиноцитами, которые способствуют дифференцировке Th17-клеток. ИФН γ вместе с некоторыми цитокинами является причиной гиперпролиферации кератиноцитов и увеличения их резистентности к апоптозу.

По данными Б. В. Пинегина [71, 72] определен вклад в развитие Пс вносит комплекс из собственных НК и антимикробного пептида LL-37, продукта расщепления каталицидина hCAP-18, который синтезируется в нейтрофилах, кератиноцитах в виде неактивного предшественника. Протеиназы кератиноцитов расщепляют каталицидин до катионового пептида LL-37, обладающего антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными свойствами [149]. В небольших концентрациях антимикробный пептид LL-37 не токсичен для клеток человека и выполняет лишь иммуотропное действие [18]. R. Lande доказал повышение концентрации каталицидина и пептида LL-37 в эпидермисе и дерме у пациентов с Пс [181]. Установлен рост концентрации LL-37 при стрессовых ситуациях, что позволило не только отнести его к сигнальным молекулам тревоги, но связать возникновение Пс с психологическими проблемами пациента [129].

Пептид является хематтрактантом для нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, способствует созреванию ДК и развитию Т-клеточного иммунного ответа [71, 178]. Он стимулирует ангиогенез в коже, индуцирует синтез и высвобождение ряда цитокинов, хемокинов и гистамина, способствует пролиферации и миграции кератиноцитов [138]. Внекле-

точное появление НК наблюдается при небольших повреждениях, старении кожи или при снижении фагоцитоза апоптотических клеток [208]. Антимикробный пептид LL-37, вступая во взаимодействие со свободной НК, образует стабильный и устойчивый к ферментам комплекс [209], который с помощью эндоцитоза проникает внутрь клетки [156]. Аккумуляция комплекса НК и LL-37 стимулирует синтез ИФН- α , провоспалительных цитокинов и активацию Th-клеток [181, 196].

Таким образом, в доступной литературе показано, что в патогенезе Пс принимают активное участие кератиноциты, клетки иммунной системы, цитокины, продуцируемые этими клетками, собственные нуклеиновые кислоты и некоторые пептиды. При Пс наблюдается расстройство системы взаимодействия иммунокомпетентных клеток с гиперактивацией Т-лимфоцитов, с каскадом иммунных нарушений и гиперпролиферацией кератиноцитов. Все это лежит в основе патоморфологических изменений кожи, клинических проявлений дерматоза, изменений личностной структуры пациентов, вегетативных сдвигов, эндокринных и метаболических нарушений.

В псориазных очагах по данным биопсийного материала происходит гиперпролиферация кератиноцитов, нарушение их дифференцировки, которое гистологически проявляется резким межсосочковым акантозом с наличием тонких эпидермальных выростов, исчезновением зернистого слоя эпидермиса, паракератозом [100, 101, 133]. Время транзита кератиноцитов из базального слоя эпидермиса к поверхности кожи уменьшается по сравнению с нормой. В роговой слой и паракератотические участки эпидермиса мигрируют нейтрофилы, образующие микроабсцессы Мунро. Сосочковый слой дермы инфильтрируется лимфоцитами и гистиоцитами с примесью нейтрофилов. Капилляры терминальных аркад сосочкового слоя дермы расширяются, удлиняются, становятся фенестрированными [123].

Морфологические исследования очагов псориазных высыпаний [16, 34, 39, 100, 194] обнаруживают гиперплазию эпидермиса вследствие пролиферации и оберантной дифференцировки кератиноцитов, изменения сосудов микроциркуляторного русла кожи, составляющие характер пролиферативно-экссудативного артериоло-капиллярита с наличием пристеночного тромбоза и сегментарных деструктивных склеротических изменений в периваскулярной соединительной ткани. Отмечено утолщение сосудистых стенок за счет набухания и разволокнения их коллагеновой основы, пролиферации эндотелиальных клеток и периваскулярного склероза.

По данным И. В. Свищунова [86] в прогрессирующую стадию заболевания в верхних слоях эпидермиса отмечены деструктивные изменения в кератиноцитах. В клетках базального слоя эпидермиса установлены признаки пролиферации и митоза. Воспалительный инфильтрат, как правило, состоит из нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов с примесью плазматических и отдельных тучных клеток.

Обнаруживается большое количество апоптотических телец. В базальном и шиповидном слоях наблюдаются дистрофические изменения в митохондриях в виде набухания и дезорганизации крист. При электронной микроскопии выявлены антиапоптотные молекулы Bcl-2⁺, закрывающие каналы в мембранах митохондрий и тем самым индуцирующие апоптотный процесс. В соединительной ткани дермы и особенно в лимфоидном инфильтрате выявлено большое количество делящихся клеток.

Важное значение в клинических проявлениях Пс многими авторами [41, 46, 103, 104, 182] придается маркерам пролиферации и программируемой клеточной гибели (Ki-67, CD3 ϵ Ki-67, Bcl-2⁺, Bcl-6). Наибольшее количество публикаций посвящено белку Ki-67, который является короткоживущим протеином и универсальным маркером пролиферативной активности клеток [136, 165, 198]. Большинство авторов указывают на интенсивное экспрессирование белка Ki-67 в кератиноцитах базального и нижних рядов шиповатого слоя эпидермиса при Пс, которое имеет зависимость от клинических проявлений дерматоза [104, 117]. Уровень Ki-67 кератиноцитов в прогрессирующей стадии Пс почти в семь раз превышал аналогичный показатель в стадии ремиссии и был выше в тринадцать раз, чем у здоровых. Ki-67-клетки у пациентов с Пс в оба периода обнаруживались в дерме преимущественно в составе периваскулярных инфильтратов. У здоровых людей встречались единичные дермальные Ki-67-клетки, имеющие морфологическое сходство с фибробластами и эндотелием сосудов. Отмечены различия в количестве дермальных Ki-67-клеток в коже пациентов с псориазом и здоровых людей.

Некоторыми авторами большое значение в возникновении и развитии Пс придается повышенной проницаемости кишечника с формированием суперантигена [5, 20, 25, 26, 61, 154]. При классическом варианте антигенного распознавания только один или несколько Т-хелперов активизируются под влиянием взаимодействия Т-клеточного антигенраспознающего рецептора и пептида. При формировании суперантигена происходит перекрестное связывание молекул HLA антигенпрезентирующей клетки с Т-клеточным распознающим рецептором. Такой механизм позволяет активизировать от тысячи до десяти тысяч Т-лимфоцитов [140]. Суперантигенная активация аутореактивных Т-лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток сопровождается не только высвобождением цитокинов, но и многих медиаторов воспаления [205]. Суперантигены, индуцируя кожный лимфоцитарный антиген, облегчают проникновение Т-лимфоцитов из кровеносного русла в кожу [178].

Особое значение в формировании суперантигена и в инициации Пс придается стрептококковой инфекции [50, 74, 184, 202, 206, 211]. Многие авторы связывают псориазный процесс с молекулярной мимикрией, проявляющейся одинаковой или очень похожей последовательностью аминокислот возбуди-

теля и собственных протеинов пациента, М-протеина стрептококка и кератиноцитов человека [56, 74, 81, 185]. По мнению исследователей, презентация этих участков пептидов HLA-молекулами Т-лимфоцитам вызывает нарушение иммунной толерантности и перекрестно-реактивный ответ между патогеном и хозяином. За счет структурной общности М-протеина стрептококка и кератиноцитов пациентов Т-клеточный ответ направлен как против возбудителя, так и против эпидермального аутоантигена, вызывая тем самым аутоиммунный ответ. L. Fry и B. S. Baker [152] подтвердили наличие перекрестной реакции лимфоцитов периферической крови у пациентов с Пс на антигены стрептококка и кератина кожи человека, причем наиболее выраженная реакция наблюдалась у HLA-позитивных пациентов.

В ряде экспериментальных работ показано, что субпопуляция активированных CD4+ Т-лимфоцитов, выделенных из кожи в области псориазических высыпаний, реагирует на экстракт клеточной оболочки стрептококка группы А, содержащий комплекс антигенов, и на изолированный М-протеин усилением пролиферации и продукции интерферона [126]. А. С. Анисимовой [4] при введении в питьевой рацион экспериментальным животным культуры β-гемолитического стрептококка удалось получить не только морфологические элементы Пс, но выявить возбудителя в кишечнике и установить характерные патологические изменения во внутренних органах животных, связанных с иммунологическим воспалением.

Стрептококки, проникая внутрь клетки, обеспечивают свою защиту от иммунных комплексов, антибактериальных средств [63, 82] и образуют антигенный резервуар для стимуляции возникновения или обострения Пс [192]. По данным Г. А. Гаджимирзаева [21] не смотря на проведенную антибактериальную терапию в 86 % случаев в удаленных миндалинах фиксируются очаги стрептококковой инфекции.

Изучив взаимодействие расстройств в кишечнике и клинических проявлений Пс Н. Г. Короткий и М. Ю. Песляк [50] предложили модель псориазического процесса. Заселение бактериальных колоний толстой, а затем и тонкой кишки в сочетании с повышенной проницаемостью кишечной стенки для белков стрептококка приводит к повышению суперантигена крови. В последующем наблюдается прекращение толерантности иммунной системы кожи к тригграм, что приводит к накоплению суперантигена в коже и активации CD4+ Т-лимфоцитов с развитием воспаления. Активный воспалительный кожный процесс приводит к повышению кровенаполнения капилляров. Взаимодействие активированных суперантигенов Т-лимфоцитов и кератиноцитов стимулирует их гиперпролиферацию и расстройства дифференцировки, вызывая развитие Пс.

Для диагностики стрептококковой инфекции используются микробиологическое исследование мазка и определение уровня стрептококковых антител в виде антистрептолизина О (АСЛО) и стрептодермазы В (ADNs В) [7]. Повышение АСЛО начинается

с 7–10 дней после начала заболевания, достигает максимума через 3–6 недель и при неосложненном течении через 6–8 недель снижается. Антитела к ADNs В нарастают в течение 1-2 недель после начала инфекции и достигают максимума лишь через 6-8 недель, то есть позже чем титр АСЛО [74]. Определение специфичных антител к стрептококку целесообразно для диагностики недавно перенесенной стрептококковой инфекции, хронического носительства и контроля за течением заболевания [59, 184]. По мнению Prinz J. [74, 184] для диагностики стрептококковой инфекции необходимо проводить определение титра двух специфичных к стрептококку антител (АСЛО, ADNs В) ввиду ограниченной чувствительности методов.

Проведенные нами исследования [89] показали, что у пациентов молодого возраста [28,0(21,0–34,0) лет] с одинаковой частотой встречается стрептококк-ассоциированный Пс и Пс без стрептококковой ассоциации. Ведущими диагностическими критериями стрептококк-ассоциированного Пс являются высокие титры АСЛО, ADNsВ крови. Каплевидный стрептококк-ассоциированный Пс у 85,1 % пациентов, как правило, развивается после перенесенной ангины, характеризуется низкой наследственной отягощенностью по дерматозу (17,2 %), имеет небольшую длительность заболевания [1,0(0,5–1,0) месяцев] и высокие индексы PASI головы [3,0(2,7–4,5)]. Вульгарный стрептококк-ассоциированный Пс встречается у 36,2 % пациентов, возникает в возрасте 29,5 (21,0–36,0) года после перенесенной ангины (54,8 %) или вследствие стрессовой ситуации (26,2 %), имеет в 38,1 % случаев наследственную предрасположенность к дерматозу. Длительность заболевания составляет 48,0(24,0–120,0) месяцев, а индекс PASI головы – 1,8(1,2–2,4). Вульгарный Пс без стрептококковой ассоциации наблюдается у 63,8 % пациентов в более старшем возрасте [36,0(27,0–42,0) лет], не имеющих частых болезней ЛОР-органов в анамнезе (2,7 %), с высокой долей наследственной отягощенности по дерматозу (52,7 %); имеет самую большую длительность заболевания [156,0(96,0–252,0) месяцев] и минимальный индекс PASI головы [0,6(0,0–1,2)], чаще развивается после перенесенного стресса (52,7 %) или на фоне развивающегося метаболического синдрома (18,9 %).

Высокий уровень кишечных и стрептококковых токсинов в сочетании с недостаточной дезинтоксикационной функцией печени при Пс способствует развитию эндогенной интоксикации [31, 62, 81]. Выраженность токсемии определяется детоксикационными и эндотоксинэлиминирующими свойствами гепатоцитов [6, 19].

Определенную роль в формировании эндотоксикоза у пациентов с Пс играет протеиназно-ингибиторная система (ПИС) [116]. Процесс протеолиза является одним из универсальных биологических функций организма человека [1]. Расщепляя внутренние связи в белках до аминокислот, протеиназы обеспечивают общий метаболический обмен [33]. Ограниченный протеолиз, разрушая одну или несколь-

ко специфических пептидных связей в молекулах белков, приводит к появлению активных форм белков и пептидов. Высокая биологическая активность протеолитических ферментов представляет потенциальную опасность для большинства белковых структур тканей организма человека [30]. Вместе с тем, основными регуляторами протеолиза являются специфические белки – ингибиторы, которые связывают протеолитические ферменты, лишая их полностью или частично каталитической активности [33]. Из некоторого числа ингибиторов протеолиза особый интерес представляют $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ) и $\alpha 1$ -анти-трипсин ($\alpha 1$ -АТ). Главная физиологическая роль $\alpha 1$ -АТ состоит в ингибировании эластазы, трипсина, ренина и других протеиназ, участвующих в свертывании крови, фибринолизе и иммунных реакциях [33]. Реактивный центр ингибитора $\alpha 1$ -АТ присоединяет к себе фермент с образованием комплекса. Конформационные изменения соединения $\alpha 1$ -АТ-фермент погружают протеиназу вглубь молекулы $\alpha 1$ -АТ и приводят ее к инактивации. Образовавшийся комплекс распознается клетками печени, элиминируется из циркуляторного русла и подвергается лизосомальной деградации.

Альфа-2-макроглобулин занимает центральное место среди всех эндогенных ингибиторов протеолитических ферментов, уникальность которого определяется способностью связывать протеиназы всех известных четырех классов [12, 35]. $\alpha 2$ -МГ взаимодействует с биологически активными белково-пептидными молекулами, в том числе с инсулином, соматотропным гормоном гипофиза и некоторыми цитокинами [36]. По данным Н. А. Зорина с соавт. $\alpha 2$ -МГ участвует в регуляции синтеза многих провоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов и факторов роста к клеточным рецепторам [35]. Комплексируясь с цитокинами $\alpha 2$ -МГ осуществляет их «сборку», транспорт, защиту и быстрое удаление из крови [3, 19]. При увеличении концентрации трипсина образуется комплекс $\alpha 2$ -МГ-трипсин, блокирующий свободные рецепторы $\alpha 2$ -МГ и выведение цитокинов из организма резко замедляется.

Вместе с тем, связывая цитокины, $\alpha 2$ -МГ лишает их взаимодействия со специфическими рецепторами клеток мишеней и тем самым подавляет биологическую активность цитокинов [36]. Определяя концентрацию $\alpha 2$ -МГ плазмы крови, косвенно судят об уровне и активности цитокинов. При снижении $\alpha 2$ -МГ повышается биологическое действие цитокинов, а при высокой концентрации $\alpha 2$ -МГ, он будет связывать цитокины и выводить их из организма.

В здоровом организме существует равновесие в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ. Дисбаланс протеолитической активности развивается в результате либо избыточного уровня протеолитических ферментов, либо недостаточного содержания их ингибиторов [30]. Изменения в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ в сторону протеиназемии напрямую связаны с увеличением в плазме крови уровня средних молекул (СМ) – биохимических маркеров

эндогенной интоксикации, с которым связывают понятие токсемии [38]. Их повышение коррелирует с основными клиническими и лабораторными критериями обменных нарушений и отражает степень патологического белкового метаболизма [46].

В доступной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные протеиназно-ингибиторной активности при Пс [32] и уровню эндотоксикоза при экземе [9]. В то же время, бактериальные и аутоиммунные процессы, как правило, сопровождаются нарушениями протеиназно-ингибиторной системы [1, 102, 153]. Проведенные нами исследования [89, 93] показали, что у 33,3 % пациентов со стрептококк-ассоциированным Пс с редкими обострениями хронической стрептококковой инфекции, длительностью дерматоза 1,25(0,75–5,0) месяца, с преобладанием индекса PASI области головы наблюдается относительное равновесие системы протеиназы-ингибиторы протеиназ за счет избыточного синтеза белков ингибиторов $\alpha 1$ -АТ и $\alpha 2$ -МГ. В 66,7 % случаев при микроб-ассоциированном Пс с длительностью болезни 15,00(1,00–54,00) месяцев, высокими параметрами PASI области головы, частыми обострениями хронических очагов инфекции, низкой приверженностью к лечению отмечается дисбаланс ПИС в сторону протеиназемии и выраженный эндотоксикоз. Протеиназно-ингибиторная система у 24,1 % пациентов с Пс без стрептококковой ассоциации с продолжительностью дерматоза 11,00(10,00–13,00) месяцев, преобладанием PASI области нижних конечностей находится в устойчивом равновесии. Пациенты с Пс без стрептококковой ассоциации с продолжительностью заболевания 138,00(78,00–240,00) месяцев, высокими параметрами PASI области нижних конечностей, нормальной трипсиноподобной активностью имеют смещение ПИС в сторону протеолиза за счет выраженной декомпенсации ингибирующего звена ПИС.

По данным многих авторов [80, 150, 177, 189] Пс сопровождается прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани, сочетающейся с системным пролиферативно-деструктивным васкулитом, лежащем в основе развития висцеральной патологии. В патологический процесс при Пс могут быть вовлечены нервная, эндокринная и сердечно-сосудистая системы, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная и мочевыделительная системы, опорно-двигательный аппарат [105, 150, 177]. Клинические данные, накопленные за последнее десятилетие, продемонстрировали не только связь между псориазом и псориатическим артритом, депрессией, но и между Пс и ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [17, 20, 160, 177].

У пациентов с Пс нередко отмечается ухудшение коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда, обусловленное нарушением липидного обмена и ранним развитием атеросклеротического процесса [10, 125]. Системное воспаление способ-

ствует эндотелиальной дисфункции, прогрессирующую атеросклероза [44, 84, 175].

Исследования некоторых авторов [99] показали, что цитокины в нормальных условиях обеспечивают функциональную согласованность иммунной и других систем организма человека. Вместе с тем, высокая активность многих провоспалительных цитокинов при псориазическом процессе, нарушает нормальные межсистемные связи и приводит к расстройствам вегетативной нервной системы [13, 77]. В свою очередь, симпатический и парасимпатический отделы вегетатики изменяют активность Т-хелперов и продукцию цитокинов через адренергические и холинергические эффекты [110]. По мнению J. E. Blalock [130] многие стрессы могут восприниматься через медиаторы межклеточной кооперации – цитокины, формируя цитокиновую систему регуляции, которая осуществляет связь нервной, эндокринной и иммунной систем [97].

Приведенные данные Л. В. Куц [55] свидетельствуют о синтезе в синаптических окончаниях симпатических нервов ряда трофогенов, которые регулируют трофику определенной зоны и создают региональную трофическую микросистему. В то же время, иннервируемые структуры осуществляют трофическое воздействие и на сам иннервируемый нейрон. Повреждение любой части этой системы приводит не только к дистрофическим процессам в самой структуре, но и в соответствующем нейроне. При Пс воспаление кожи может изменять не только функцию ответственных нейронов, но и состояние вегетативной нервной системы в целом.

Дополнительными факторами, приводящими к развитию вегетативных расстройств у пациентов с Пс, могут быть хроническая стрептококковая инфекция [2], эндотоксикоз [38], хроническое рецидивирующее течение дерматоза, косметологический дефект и зуд [51].

В доступной литературе имеются лишь единичные сведения о расстройствах вегетативной нервной системы и вариабельности сердечного ритма у пациентов с Пс [78]. Вместе с тем, изменение кардиоритма является универсальной оперативной реакцией целостного организма в ответ на любые экзо- и эндогенные воздействия, а регуляция сердечного ритма является многоуровневой, включающей интра- и экстракардиальные механизмы [15]. Высший контур управления может воздействовать на автономный через вегетативную нервную систему и гуморальные механизмы, посредством стимуляции выброса в кровь катехоламинов, гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [109]. Полученными нами данные [89, 90] установили у пациентов со стрептококк-ассоциированным Пс и Пс без стрептококковой ассоциации низкую активность автономного контура (RMSSD), централизацию сердечного ритма и гиперсимпатикотонию (АМо, рАМо). Кардиоритм пациентов со стрептококк-ассоциированным Пс имеет избыток очень низкочастотных волн (VLF, %), к которым в активном ортостазе присоединяется недоста-

ток высокочастотных (HF, %) и избыток низкочастотных волн (LF, %), что может косвенно свидетельствовать о развивающихся расстройствах вегетативной нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Сердечный ритм у пациентов с Пс без стрептококковой ассоциации имеет аналогичные частотные показатели, как и у пациентов со стрептококк-ассоциированным Пс, восстанавливающиеся до уровня контрольных значений в активном ортостазе

В настоящее время доказана тесная связь между вегетативной нервной системой и гипофизарно-тиреоидной осью [58]. Симпатические волокна подходят к фолликулам и сосудам щитовидной железы и напрямую стимулируют ее функцию. Парасимпатическая нервная система тормозит синтез тиреоидных гормонов. При усилении функции щитовидной железы некоторые изменения отдельных органов и систем имеют такую же направленность, что и действия симпатической нервной системы [14]. По мнению О. Н. Красноруцкой с соавт. [52] любые расстройства функции щитовидной железы изменяют вегетативный гомеостаз, что отражается на показателях вариабельности сердечного ритма.

Доказана тесная связь тиреоидных гормонов с системой цитокинов, величина которых изменяется при многих дисфункциях щитовидной железы [70, 142]. В экспериментальных исследованиях изучено влияние гипофизарно-тиреоидной системы на протеиназно-ингибиторную активность и показатели эндотоксикоза. Так, И. В. Городецкой и Е. И. Гусаковой [22] в эксперименте установлена зависимость изменений в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ от тиреоидных гормонов крови. Активация тиреоидной функции сопровождается стимуляцией трипсиноподобной активности печени и крови, а падение концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов приводит к уменьшению трипсина. Авторы установили изменения величины ингибиторов протеолиза α 1-АТ и α 2-МГ от концентрации гормонов щитовидной железы. В свою очередь, некоторыми авторами [27] доказано комплексное участие тиреоидных гормонов в процессах протеолиза, в изменениях функциональной активности печени и в расстройствах вегетативной нервной системы.

Исследования Н. В. Ягловой [111, 112] показали, что цитокиновый каскад при системном воспалении и эндотоксикозе приводит к тиреоидной дисфункции, величина которой зависит от выраженности продукции цитокинов и величины эндотоксинемии.

Таким образом, многими авторами установлено взаимное влияние гипофизарно-тиреоидной оси и цитокиновой системы, тиреоидной функции и протеиназно-ингибиторной активности, эндогенной токсинемии и уровня гормонов щитовидной железы.

В литературе имеются противоречивые сведения о состоянии гипофизарно-тиреоидной функции у пациентов с Пс. Одними авторами [16, 124] отмечена депрессия тиреоидных гормонов при Пс, другими [45] – увеличение концентрации трийодтиронина крови. Такое разночтение результатов исследований,

возможно, обусловлено разными формами заболевания, отсутствием анализа связи длительности, тяжести псориатического процесса и функции щитовидной железы.

В доступной литературе отсутствуют данные об особенностях гипотизарно-тиреоидной функции у пациентов со стрептококк-ассоциированным Пс. Вместе с тем, некоторыми авторами установлена зависимость функции щитовидной железы от бактериальных антигенов [112].

Не вызывает сомнений наличие психосоматических расстройств у пациентов с Пс [113, 127], которые могут являться как провоцирующими факторами дерматоза, так и возникать вторично. По данным некоторых авторов [191] обострение Пс наблюдается после перенесенных острых нервно-психических потрясений, отрицательных эмоций и нервного перенапряжения. Острый или хронический стресс по мнению исследователей [69] реализуется через усиленный синтез противовоспалительных нейропептидов (субстанции P, вазоактивного интестинального пептида, нейропептида Y), активизацию вегетативных функций [13, 51] и каскад нейрогормональных процессов гипоталамо-гипотизарно-надпочечниковой системы [37, 201].

Повышение концентрации кортизола является опасным для организма человека [79, 128]. На первых этапах избыточное количество гормона связывается с белками сыворотки крови. Дальнейший рост приводит к образованию свободного кортизола, который легко проникает через плазматические мембраны и связывается со специфическим рецепторным белком, который представлен во всех видах тканей и клеток [214]. Комплекс кортизол-рецепторный белок активирует ряд генов, стимулируя образование новых белков-ферментов, биорегуляторов и модуляторов различных систем организма, включая иммунную систему [79]. В результате происходят метаболические перестройки, связанные с усилением глюконеогенеза, повышением уровня глюкозы крови, снижением ее утилизации, усилением липолиза, протеолиза, увеличением пула жирных кислот [146]. Кортизол подавляет способность иммунных клеток реагировать на различные химические сигналы, ослабляет воспалительную реакцию, снижает уровень коллагена кожи и изменяет пролиферацию кератиноцитов, влияя тем самым на патогенез Пс [49].

В настоящее время остается доказанным участие основного регулятора уровня кортизола адренокортикотропного гормона (АКТГ), вместе с гормонами передней доли гипофиза пролактином и тиреотропным гормоном, в пролиферативных процессах при псориатической болезни [37, 167].

Если кортизол относят к противовоспалительным гормонам надпочечников, то альдостерон – к провоспалительным [47, 131]. Синтез альдостерона осуществляется клетками клубочковой зоны коры надпочечников под действием ангиотензина II, ионов калия, АКТГ [54, 217] и высокой активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [47].

Действие гормона направлено на регуляцию водно-солевого баланса через стимуляцию минерал-кортикоидных рецепторов с задержкой натрия, жидкости и потерей калия, магния. В настоящее время остается доказанным, что при избыточном образовании альдостерона ускоряются воспалительные и пролиферативные процессы, развивается эндотелиальная дисфункция [143], возрастает образование супероксидных радикалов, повышается продукция некоторых фиброзирующих факторов и провоспалительных цитокинов [119]. По мнению В. Н. Коваленко [47] альдостерон при некоторых патологических состояниях ответственен за «цитокиновый шторм», проявляющийся возрастанием содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6.

В доступной литературе имеются противоречивые сведения о состоянии надпочечниковой функции у пациентов с Пс. Одними авторами [104] установлена глюкокортикоидная гиподисфункция надпочечников, другими [37] – выраженное увеличение уровня кортизола и альдостерона при псориатическом процессе.

Проведенные нами исследования [89, 91, 95] показали, что при псориазе независимо от наличия стрептококковой ассоциации изменения гипотизарно-тиреоидной функции проявляются гипертриодтиринемией, дисбалансом в регуляции ТТГ – тиреоидные гормоны и обусловлены системным воспалением кожи, носят вторичный характер и не требуют лекарственной коррекции. При этом глюкокортикоидная и минералокортикоидная активность надпочечников пациентов обеих групп остается высокой с выраженным провоспалительным эффектом альдостерона.

Лечение Пс представляет сложную задачу для врача и зависит от площади, области поражения и влияния дерматоза на качество жизни пациента [66, 76, 218]. При легкой степени псориатического процесса преимущество отдается симптоматической и топической терапии [66]. Хорошо зарекомендовали себя мази, кремы, содержащие салициловую кислоту, мочевины, дитранол и глюкокортикоиды [64].

В Кокрановском обзоре наибольшую эффективность показали аналоги витамина D₃ и глюкокортикоиды [67]. Сочетание кальципотриола и бетаметазона дипропионата продемонстрировало высокую терапевтическую результативность двухкомпонентной мази, чем их раздельное использование в качестве монотерапии [172]. Клиническая эффективность комбинации аналогов витамина D₃ и глюкокортикоида связана с синергичным действием составляющих частей, влияющих на разные звенья патогенеза Пс [67, 223]. По мнению авторов, применение средств местной терапии является более благоприятным подходом, чем использование иммуносупрессивных и биологических препаратов [48, 66].

При среднетяжелом и особенно тяжелом Пс используется комплексная системная терапия, состоящая из противовоспалительных, дезинтоксикационных средств, ароматических ретиноидов, цитостатиков и биологических препаратов [75, 213]. Ароматические ретиноиды (тигазон, неотигазон) по-

давляют пролиферацию, дифференцировку кератиноцитов, нормализуют митотические процессы и кератинизацию эпидермиса [60]. Длительное применение ретиноидов приводит к сухости и кровоточивости слизистых оболочек, выпадению волос, изменению хрусталика глаза, гепатотоксичности и тератогенности, что сдерживает их применение в терапии псориатического процесса [8].

Для иммуносупрессивного действия в лечении Пс используют цитостатические иммунодепрессанты, представителями которых являются метотрексат и циклоспорин А [60, 204]. Метотрексат не только тормозит пролиферацию кератиноцитов, но и угнетает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИН-6, ФНО- α) с одновременным повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-10 [76, 222]. По мнению Н. Н. Кондратьевой с соавт. [48] и S. Haider с соавт. [147] наиболее эффективной и безопасной остается методика применения метотрексата либо по 10–30 мг препарата один раз в неделю, либо дробный пероральный прием по 2,5 мг препарата трехкратно с интервалом 12 часов в течение 4–5 недель. Такой подход из-за разницы в длительности митотического цикла позволяет действие метотрексата распространить на 100 % кератиноцитов и только на 3 % клеток других тканей. Побочными эффектами препарата являются тромбоцитопения, токсический гепатит, нефропатия, анемия, снижение резистентности к инфекциям и нарушения менструального цикла [132, 163]. При отмене метотрексата все побочные явления обратимы и хорошо корригируются другими лекарственными средствами (фолиевая кислота, препараты железа, гепатопротекторы) [108].

Циклоспорин А блокирует лимфоциты, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к снижению активности Т-лимфоцитов как в дермальном слое, так и в эпидермисе кожи пациентов с Пс [64, 139]. Препарат не влияет на фагоцитоз и не подавляет гемопоэз. Вместе с тем, циклоспорин А увеличивает риск развития почечной недостаточности, бактериальных, вирусных, грибковых и оппортунистических инфекций, заставляющих осуществлять строгий лабораторный контроль при использовании этого лекарственного средства [48].

В последние годы в лечении Пс применяют биологическую терапию, направленную на специфические молекулярные структуры, участвующие в развитии дерматоза [96, 145, 220]. Разработка лекарственных средств ведется по анти-Т-клеточному и антицитокиновому направлениям [176]. Общими противопоказаниями для биологической терапии являются инфекционные заболевания, туберкулез, злокачественные новообразования и индивидуальная гиперчувствительность [108, 135].

Наиболее изученными из всех биологических средств при лечении Пс остаются инфликсимаб, эфализумаб, адалимумаб и устекинумаб [221]. Взаимодействуя с растворимым или связанным с рецептором ФНО- α инфликсимаб обладает высокой специфичностью к указанному цитокину и приводит к нейтра-

лизации его провоспалительной активности [53]. Препарат в дозе 3,0–5,0 мг/кг в количестве трех инфузий на курс в периоды первой, второй и шестой недели лечения купирует воспаление, пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [76]. По данным Д. К. Нажмутдиновой [64] у 60 % пациентов в процессе лечения наблюдаются побочные реакции в виде крапивницы, головной боли, герпеса, анемии, лейкопении, тромбоцитопении и анафилактических реакций.

Селективный иммунодепрессант эфализумаб блокирует активность Т-лимфоцитов в лимфатических узлах, тканях и эндотелии сосудов, не оказывая цитотоксического действия на Т-клетки в кровяном русле и не вызывая тем самым цитопению [8]. Препарат назначается из расчета 1 мг/кг один раз в неделю подкожно длительно [135]. Назначение лекарственного средства противопоказано при каплевидном Пс, повышенной чувствительности, иммунодефицитных состояниях и злокачественных новообразованиях. Проведенный курс терапии часто сопровождается утяжелением дерматоза и увеличением псориатической сыпи [179].

Адалимумаб связывается ФНО- α , нейтрализует его биологические функции, изменяет уровень молекул адгезии, снижает показатели белков острой фазы воспаления и активность некоторых металлопротеиназ [48, 118].

Одним из новейших биологических препаратов при лечении Пс является устекинумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела, обладающие высоким сродством и специфичностью к ИЛ-12, ИЛ-23 [108, 170]. По данным исследователей препарат, не влияя на уровень цитокинов крови и соотношения циркулирующих иммунных клеток, снижает гиперплазию и пролиферацию кератиноцитов. Устекинумаб назначается подкожно в зависимости от веса пациента и уже на 12 неделе терапии приводит к снижению на 75 % показателей PASI [141, 171]. Пятилетнее наблюдение пациентов, получавших препарат не выявило индивидуальной непереносимости, риска туберкулеза и других оппортунистических инфекций [173]. Исследования К. Reich [189] показали, что устекинумаб не влияет на рост сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с Пс и тем самым выгодно отличается от других средств системной терапии. Вместе с тем, недостаток литературных данных об отдаленных результатах биологического лечения дерматоза, высокая стоимость лекарственных средств этой группы ограничивают их использование в клинической практике.

В комплексной терапии Пс многочисленными авторами используются гепатопротекторы, показанными к назначению которых являются частые печеночные осложнения самого заболевания, проводимой терапии, ухудшение дезинтоксикационной и обменной функций [23, 24, 65]. По мнению М. М. Хобейш [106] лечение пациентов с Пс может быть полноценным при элиминации токсических факторов, появляющихся как на начальном этапе дерматоза, так и в процессе его развития. Основным органом

■ **Обзоры и лекции**

детоксикации остается печень, в которой при Пс развивается сенсбилизация гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, активация ретикулоглиоститарной системы, расстройства белкового обмена, изменение иммунорегуляторного индекса, появление антител к ДНК гепатоцитов [183].

Включение в комплексную терапию адеметионина или фосфолипидов не только стабилизирует функцию печени, но и усиливает ее детоксикационную способность, улучшает липидный обмен, окислительно-восстановительные процессы, ферментативную и ингибиторную активность, что способствует разрешению дистрофических изменений кератиноцитов с нормализацией их ультраструктуры [24, 65].

Некоторыми авторами [25, 26, 31] у пациентов с Пс диагностирован синдром избыточного бактериального роста, при котором установлены изменения состава микрофлоры не только толстой кишки, но и транслокация патогенных микроорганизмов в тонкий кишечник, сопровождающаяся увеличением степени тяжести псориазического процесса и требующая назначения пробиотиков и биопрепаратов [5, 62].

Для лечения, стрептококк-ассоциированного Пс Leung предложил назначение рифампицина в комбинации с пенициллином или эритромицином и установил положительную динамику в виде регресса высыпаний [148]. Назначение пациентам с Пс в одних случаях пролонгированных пенициллинов [194], в других – азитромицина [193] приводило не только к некоторому улучшению клинических проявлений заболевания, но и снижала титр АСЛО.

По данным В. Л. Рыбкиной [85] кларитромицин действует не только антибактериально, но и активно влияет на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, экспрессию кластеров дифференцировки и пролиферативную активность лимфоцитов больных псориазом *in vitro*. Автором установлено, что в культуре кларитромицин угнетает пролиферацию кератиноцитов пациентов с Пс и увеличивает степень их дифференцировки. Влияние этого препарата было опосредованным и осуществлялось через

CD4+ лимфоциты. Кларитромицин уменьшает количество CD25+ лимфоцитов и снижает спонтанную и ФГА индуцированную пролиферацию лимфоцитов пациентов.

Проведенные нами исследования [89, 92, 94] показали, что включение в комбинированную медикаментозную терапию каплевидного стрептококк-ассоциированного Пс кларитромицина, эссенциальных фосфолипидов и пробиотика через три месяца от начала лечения приводит к снижению титров АСЛО, ADNsB, общего индекса. Через шесть месяцев наблюдения уровни АСЛО, ADNsB достигают показателей контрольной группы с полным исчезновением кожных псориазических элементов, что свидетельствует о клинической ремиссии дерматоза. Через двенадцать месяцев наблюдения не регистрируется рост титров АСЛО, ADNsB и появление псориазических высыпаний на коже.

Предложенная терапия вульгарного стрептококк-ассоциированного Пс приводит к снижению титров АСЛО, ADNsB и индексов PASI через три, шесть, двенадцать месяцев наблюдения, но не нормализует эти показатели до уровня контрольной группы. При назначении только базовой терапии пациентам с каплевидным Пс и вульгарным стрептококк-ассоциированным Пс не санируются хронические очаги стрептококковой инфекции, в высоких титрах сохраняется АСЛО, ADNsB и высокие индексы PASI.

Таким образом, анализ литературных и собственных данных свидетельствует о сложном патогенезе псориаза с доминированием иммунологических нарушений, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, расстройствами протеиназно-ингибиторной активности и системными метаболическими нарушениями. В настоящее время являются оправданными современные подходы по диагностике и медикаментозной терапии стрептококк-ассоциированного псориаза.

С перечнем использованной литературы можно ознакомиться в редакции.

Поступила 21.02.2017 г.