

А.С. Свінцицький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Метаболічні порушення у хворих на псоріаз і псоріатичний артрит

**Псоріаз (лускатий лишай) – одне з найбільш поширених захворювань, яке, за різними даними, охоплює приблизно 2-4% населення земної кулі й посідає четверте місце в загальній структурі захворюваності шкіри; особливо часто псоріаз спостерігають в осіб кавказької національності. Майже у 40% хворих на псоріаз виявляють зміни в кістках і суглобах, які отримали назву «псоріатична артропатія». Згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ (1980) суглобовий синдром у хворих на псоріаз називають псоріатичним артритом (ПсА).**

Етіологія і патогенез псоріазу, як і ПсА, до кінця не вивчені. Встановлено, що псоріаз є генетично детермінованим захворюванням, про що свідчить про високий рівень захворюваності на нього серед близьких родичів: більш висока конкордантність серед близнюків-монозигот, ніж серед дизигот; якщо на псоріаз хворіє один з батьків, ризик розвитку цього захворювання у дитини становить 8%, якщо обидва – 41%. Проте до цього часу не ідентифіковано ген, який відповідає за розвиток псоріазу. Останнім часом описано декілька локусів, з якими асоціюється спадкова схильність до псоріазу, а згідно з найновішими даними алелем, відповідальним за схильність до розвитку псоріазу, є HLA-Cw\*0602, особливо в разі ранньої маніфестації захворювання.

Псоріаз успадковується мультифакторно, ймовірно, за аутосомно-домінантним типом зі співвідношенням генетичного і середовищного компонентів як 2:1.

Суглобовий синдром розвивається в середньому через 3-5 років після появи шкірних ознак псоріазу, рідше виникає одночасно з псоріатичними висипаннями або передувати їм, ускладнюючи таким чином раннє встановлення правильного діагнозу.

Тригерними чинниками в розвитку псоріазу і ПсА є травми, ендокринні чинники, стреси, деякі медикаментозні препарати (антибіотики, солі золота, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди, бета-блокатори, хінолінові похідні, препарати магнію). Є дані про зв'язок ПсА зі стрептококовою, вірусною і ВІЛ-інфекцією, проте не можна вказати на конкретний збудник, який найчастіше спричинює розвиток дерматозу.

Тривалий час ПсА розглядали як особливий варіант ревматоїдного артрити, який під впливом дерматиту набув особливих рис, проте численні епідеміологічні, клінічні, імунологічні й генетичні дослідження вказують на принципову різницю між цими захворюваннями. Особливості суглобового синдрому у хворих на

псоріаз дали змогу трактувати ПсА як самостійне системне захворювання, яке часом має серонегативний характер з порушеннями як клітинного, так і гуморально-го імунітету.

В основі розвитку ПсА лежать:

- порушення імунного гомеостазу;
- метаболічні порушення сполучної тканини;
- дезадаптація гормональних і мікроциркуляторних механізмів;
- порушення мінерального обміну;
- патологічні зміни органічної основи кісткової тканини.

Аутоімунні порушення, які мають важливе значення у патогенезі псоріазу і ПсА, особливо виражені в разі тяжкого ураження шкіри (еритродермія) і ПсА з висцеритами (злоякісна форма), про що свідчать гіпергаммаглобулінемія, коливання вмісту імуноглобулінів класів А, G, M, антитіла до антигенів шкіри, високий рівень стрептококових антитіл, послаблення реакції бласттрансформації лімфоцитів на фітогемаглютинини.

Останнім часом існують припущення про провідну роль у патогенезі захворювання Т-хелперів 1-го типу (Тх1). Крім того, нещодавно було встановлено, що не менш важлива роль належить іншій самостійній лінії CD4<sup>+</sup>-ефекторних клітин – Тх17. Як виявилось, диференціювання Тх17 ініціюється інтерлейкінами (ІЛ)-1β, ІЛ-6 і фактором некрозу пухлини альфа (ФНП $\alpha$  – ключовий при багатьох аутоімунних захворюваннях). У свою чергу, Тх17 індують секрецію ІЛ-17 і ІЛ-22, які беруть безпосередню участь у розвитку запального процесу.

Певну роль у розвитку уражень опорно-рухового апарату при псоріазі відіграє травматичне пошкодження суглобів, вогнища хронічної інфекції, порушення функції внутрішніх органів і систем, психоастенічні й невропатичні стани, негативний вплив зовнішнього середовища (температура, радіація тощо).

Розвитку псоріатичного ураження суглобів сприяють HLA-B27, HLA-B39 при центральному артриті і HLA-B38 – при периферійному. Певні алелі антигенів

гістосумісності відповідальні також за характер перебігу і ступінь тяжкості ураження суглобів. Так, тяжкий перебіг ПсА частіше буває у пацієнтів – носіїв HLA-B17 і HLA-B38,39 і/або DQw3, більш легкий – в осіб з HLA-DR7, а HLA-B22 характеризується протективною властивістю щодо розвитку ПсА.

Одними з основних патогенетичних механізмів псоріазу і ПсА є специфічні зміни судин й ангіогенезу, які призводять до виникнення незрілих судин у шкірі й суглобах. У пацієнтів з такими захворюваннями спостерігають значну експресію ангіогенних факторів росту, таких як трансформувальний фактор росту бета (TGF-β), судинний ендотеліальний (VEGF), тромбоцитарний (PDGF). При ПсА у великій кількості виявляють матриксні металопротеїнази (ММР), при цьому рівень сироваткової ММР-3 є надійним біомаркером.

Встановлено, що ФНП $\alpha$  є ключовим і відіграє найважливішу роль у розвитку псоріазу, а також ПсА. ФНП $\alpha$  виявили як в ураженій шкірі, так і в синовіальній тканині, його рівень корелює з тяжкістю процесу, а застосування специфічних речовин – інгібіторів ФНП $\alpha$  як лікарських препаратів – дає значне клінічне поліпшення.

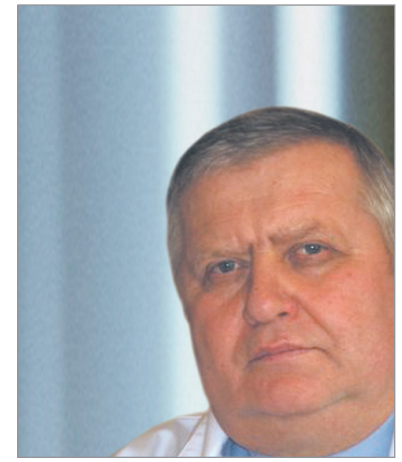
Послідовність розвитку патологічного процесу при псоріатичній хворобі можна представити таким чином:

- під впливом провокуючих чинників у пацієнтів, схильних до розвитку цієї патології, виникають дефекти кератиноцити, які продукують антигени шкіри, що активують місцевий імунний захист (фагоцити, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> і В-лімфоцити, натуральні кілери з продукцією прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ФНП $\alpha$ , ІЛ-8, інтерферони, колонієстимулюючі чинники та посилення експресії цитокінових рецепторів і молекул адгезії на поверхні клітин);

- у процесі розвитку імунної реакції відбувається часткова елімінація антигену з організму й одночасно ушкоджуються нові клітини, формуються аутоантигени, які за певних умов спричиняють розвиток аутоімунної реакції як результат «зриву» природної толерантності;

- формування в організмі сенсibiliзованих лімфоцитів й антитіл до аутоантигену, внаслідок чого відбувається ушкодження власних тканин цитотоксичними лімфоцитами і в крові утворюються циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) з антигенами, що надходять до кровотоку;

- ЦІК елімінуються фагоцитарною системою, а в разі її неспроможності розвивається імунокомплексне пошкодження тканин у шкірі, синовіальній оболонці, з'єднаннях, інших органах і системах;



А.С. Свінцицький

– виникає хибне коло: надходження антигену → імунна реакція → ушкодження структури сполучної тканини → надходження антигену → імунна реакція і т.д.

**Патоморфологія.** Основою псоріатичного сакроіліїту, спондиліту і периферійного артрити є ентезопатії (ентезити), припускається також можливість первинної псоріатичної остеопатії та вторинний розвиток синовіїту. Морфологічною особливістю ПсА є розвиток внутрішньосуглобового остеолізу (механізм його невідомий) і неповноцінної кісткової репарації; ерозивна деструкція кісток порівняно з ревматоїдним артритом (РА) менш значуща, остеопороз не виявляється.

При ПсА рано виникає ураження суглобового хряща з переважанням деструктивних змін. Виразеність морфологічних змін залежить від локалізації суглобового процесу і тривалості хвороби. Чим сильніше виражений синовіїт, тим більше він морфологічно відрізняється від ревматоїдного синовіїту. Результатом псоріатичного запалення в суглобах може бути фіброзний, а згодом кістковий анкілоз.

**Клінічна картина.** Клінічні форми псоріазу дуже різні й на перший погляд здаються абсолютно різними захворюваннями. Найчастіше псоріаз починається у вигляді дрібних крапчастих папул рожево-червоного кольору (рис. 1), які потім збільшуються до розмірів краплини. Поверхня папул вкрита сріблясто-білими рихлими лусочками, які надають поверхні папул сірвато-білого відтінку і легко видаляються з поверхні папул (рис. 2). Псоріатичні папули схильні до периферійного розростання і злиття.

Псоріатичні висипання можуть локалізуватися на будь-яких ділянках шкіри, але переважно розташовуються симетрично на розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок, а потім на шкірі тулуба (рис. 3) і волосистої частини голови (рис. 4). Майже у 10% хворих на псоріаз уражається шкіра долонь і підшів (рис. 5), а також пластинки нігтів. Ураження нігтів може мати вигляд точкових ямкоподібних заглиблень – симптом наперстка (рис. 6) або розвивається піднігтьовий гіперкератоз, нігтьова пластинка стає брудно-жовтою і легко кришиться (псоріатична дистрофія нігтів) (рис. 7).

ПсА характеризується різноманітним клінічним проявом; різним взаємозв'язком основних синдромів (шкірного і суглобового), варіабельністю початкових проявів



Рис. 1. Псоріаз у вигляді крапчастих папул на кистях



Рис. 2. Псоріаз: сріблясто-білі лусочки, що легко відділяються



Рис. 3. Псоріаз. Географічна форма



Рис. 4. Псоріатичне ураження шкіри волосистої частини голови



Рис. 5. Псоріатичне ураження шкіри підшів

Продовження на стор. 70.



А.С. Свінцицький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Метаболічні порушення у хворих на псоріаз і псоріатичний артрит

Продовження. Початок на стор. 69.

за відсутності специфічних лабораторних і рентгенологічних ознак, що створює певні труднощі у своєчасній діагностиці й значно обмежує можливість проведення своєчасних лікувальних заходів.

На підставі клінічної картини, рентгенологічних проявів і лабораторного дослідження псоріатичного артриту виділяють такі форми захворювання:

- запальна (псоріатичний артрит);
- дегенеративно-дистрофічна (псоріатичний деформуючий поліостеоартроз);
- артропатична (псоріатична остеоартропатія за типом нейрогенних остеоартропатій);

– з переважанням літичних процесів (мутилююча);

– з переважанням проліферативних процесів;

– псевдоподагрична;

- поєднана (поєднання запальної й дегенеративно-дистрофічної форми).

**Основні діагностичні критерії ПсА, запропоновані Н. Mathies (1974):**

1. Ураження дистальних міжфалангових суглобів пальців кистей і стоп.

2. Одночасне ураження п'ястково-фалангового (плесно-фалангового), проксимального і дистального міжфалангових суглобів одного і того ж пальця («осьове ураження»), що зумовлює його дифузну припухлість («палець-сарделька», рис. 8).

3. Раннє ураження пальців стоп, у тому числі великого пальця.

4. Біль у п'ятах (підп'ятковий бурсит).

5. Наявність псоріатичних бляшок на шкірі, типова для псоріазу зміна нігтів (симптом наперстка, помутніння нігтьових пластинок, поздовжня і поперечна окресленість їх), які виявив дерматолог.

6. Псоріаз у найближчих родичів.

7. Негативна реакція на ревматоїдний фактор (РФ).

8. Характерні рентгенологічні ознаки: остеоліз з різноосьовими зсувами кісток, періостальні накладення, відсутність епіфізарного остеопорозу.

9. Клінічні й (або) рентгенологічні ознаки одностороннього сакроіліїту.

10. Рентгенологічні ознаки паравертебральної осифікації (кальцифікації).

Діагноз ПсА достовірний за наявності трьох критеріїв, один з яких має бути 5-м, 6-м або 8-м. За наявності РФ для підтвердження діагнозу необхідно 5 критеріїв, а серед них обов'язково мають бути критерії 5-й і 8-й.

Окрім артриту, який спостерігають найчастіше, псоріаз можуть супроводжувати й інші так звані коморбідні захворювання, зокрема хвороби системи кровообігу, ожиріння і цукровий діабет (ЦД), які є компонентами метаболічного синдрому (МС), і депресивні стани.

Останнім часом у медичній літературі все частіше обговорюється коморбідність при псоріазі, існування якої ще раз виправдовує поняття «псоріатична хвороба». З'являється все більше доказів того, що

чинники ризику, пов'язані зі стилем життя, сприяють не тільки формуванню МС, а й маніфестації псоріазу і впливають на його перебіг.

МС характеризується поєднанням таких чинників ризику розвитку атеросклерозу – основної причини ішемічної хвороби серця (ІХС) – як артеріальна гіпертензія (АГ), порушення метаболізму глюкози і гіперхолестеринемія. Важливими також є генетична схильність і чинники зовнішнього середовища, пов'язані зі способом життя, до яких належать недостатня фізична активність, куріння сигарет і збільшений індекс маси тіла (ІМТ).

Існує багато визначень МС, однак усі враховують такі основоположні елементи, як ожиріння, атерогенна дисліпідемія, АГ, порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія натщесерце та інсулінорезистентність.

Загальний вміст глікозаміногліканів (ГАГ) свідчить тільки про збільшення інтенсивності метаболізму сполучної тканини, але не дає яви про те, які процеси (синтез чи розпад) відіграють у цих змінах провідну роль. Підвищення активності лізосомальних ГАГ свідчить про наявність і суттєву роль катаболічних процесів, зумовлених змінами кількісного і якісного складу клітинних мембран і збільшенням їх проникності. Крім того, продукти деградації колагенових структур є стимуляторами фібробластичних процесів. Згідно з сучасними уявленнями ГАГ – один із факторів блокування або пускового механізму мітотичних реакцій.

Результати експериментальних досліджень показали, що у хворих на псоріаз, як і на ПсА, часто буває підвищений вміст маркерів запального процесу, включаючи С-реактивний протеїн (СРП), що свідчить про їх запальний характер. При цьому найвищу концентрацію СРП відзначають у хворих з рентгенологічними ознаками пошкодження суглобів, який корелює з підвищенням умістом прозапальних цитокінів. Підвищення концентрації ІЛ-6 (цитокін з проатероматозною дією) й експресії судинних прозапальних частинок, які сприяють формуванню атероматозної бляшки, свідчить про зв'язок СРП із запальним процесом в ендотелії.

**Ознаки МС у хворих на псоріаз і ПсА.** Проведені дослідження свідчать про те, що ожиріння (ІМТ>30) або надлишок маси тіла (25>ІМТ<30) у хворих на псоріаз і ПсА виявляють частіше, ніж у загальній популяції (p<0,001). На думку L. Naldi et al., ожиріння – незалежний модифікуючий чинник ризику хвороби. За їх даними, на момент розпізнавання псоріазу 16% хворих мали зайву вагу. M.D. Hengon et al. показали, що ожиріння у хворих на псоріаз було в 2 рази частіше, ніж у загальній популяції (p<0,001) Проте слід зазначити, що у більшості пацієнтів після розпізнавання псоріазу збільшився ІМТ. Очевидно, ожиріння швидше є наслідком, ніж чинником, ризику псоріазу. Авторі відзначили позитивну кореляцію між ожирінням і прогресуванням хвороби,

підтверджуючи тезу, що вегетаріанська дієта і зниження маси тіла можуть пом'якшити тривалі запальний процес при псоріазі.

Цитокіни, ФНП $\alpha$ , які відіграють важливу роль у патофізіології псоріазу, мають також важливе значення для патогенезу ожиріння. Доведено, що лептин (гормон насичення) має багатогранну імунологічну дію, зокрема стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і продукцію ФНП $\alpha$  у жировій тканині, отже, може бути спільною ланкою в розвитку псоріазу й ожиріння.

Псоріаз є хронічною хворобою, клінічні ознаки якої, а іноді й лікування, яке їх ускладнює, можуть погіршувати якість життя пацієнта. Нераціональне харчування або недостатня фізична активність, депресія також сприяють розвитку ожиріння. Зважаючи на значення генетичної схильності, представляє інтерес частота ожиріння у членів сімей хворих на псоріаз.

S.M. Reddy et al., проаналізувавши зв'язок між ожирінням і ПсА шляхом порівняння мінеральної щільності кісток (МЩК) у хворих на РА і ПсА, показали, що МЩК була вищою у хворих на ПсА, проте показники маси тіла у пацієнтів обох груп істотно не відрізнялися. Це дає можливість припустити, що надлишкова вага (особливо ожиріння) більш властива для хворих на ПсА, ніж при РА, хоча в обох групах домінуючою клінічною ознакою було запалення суглобів. Тісний взаємозв'язок між псоріазом та ожирінням формує вагомий внесок у важливість питання охорони здоров'я, що відображено в стандартах лікування.

Отже, найбільш вірогідно, що існує зв'язок між ожирінням і псоріазом та ПсА. Нечисельні первинні дослідження свідчать про те, що псоріаз передую розвитку ожиріння. При цьому патогенетичний механізм взаємодії ожиріння з псоріазом і ПсА досить складний. Залишається без відповіді питання: чи дійсно ожиріння є чинником ризику розвитку псоріазу і ПсА, чи це їх наслідок?

**Атерогенні ліпідні розлади у хворих на псоріаз і ПсА.** Протягом останніх 50 років досліджено і проаналізовано зв'язок між дисліпідеміями і псоріазом, проте в цих дослідженнях часто не враховувалася тривалість хвороби і застосовували методи лікування.

Псоріаз проявляється змінами у плазмі спектра ліпідів і ліпопротеїнів, що певним чином впливає на формування атеросклеротичних судинних захворювань. Як чинники ризику розвитку кардіоваскулярної патології автори відзначають підвищений вміст тригліцеридів, ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у сироватці/плазмі крові, а також низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Більшість авторів підтверджують, що псоріаз супроводжують атерогенні профілі ліпідів, які характеризуються значно підвищеним вмістом тригліцеридів, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, а також зниженим рівнем ЛПВЩ. Тільки у двох дослідженнях, у яких брали участь хворі на псоріаз діти і пацієнти з уперше діагнованим псоріазом, виявлена наявність підвищеного вмісту ЛПВЩ. Авторі допускають, що профіль ліпідів може бути залежним як від віку пацієнтів на момент маніфестації захворювання, так і від тривалості псоріатичного процесу, тому протягом певного періоду розвиваються зміни атерогенного характеру.

На підставі імунологічних досліджень виділяють два типи псоріазу:

• I тип – захворювання розвивається переважно до 40 років і становить біля 75% усіх випадків псоріазу, часто спостерігають сімейний характер і важкий перебіг, властива тісна кореляція з HLA-Cw\*0602;

• II тип псоріазу виникає після 40 років, для нього не властива кореляція з HLA-Cw\*0602 і спадкова схильність, характеризується легким перебігом.

Хворі на псоріаз I типу часто потребують системного лікування, вони особливо схильні до розвитку гіперліпідемії у зв'язку з побічною дією деяких протипсоріатичних ліків.

Уже на початковій стадії псоріаз характеризується атерогенним складом ліпопротеїнів із значно збільшеним умістом ЛПДНЩ незалежно від відомих чинників ризику (вік, стать, ІМТ, куріння сигарет, АГ, фізична активність, вживання алкоголю), що свідчить швидше про спадковий, ніж про набутий, характер дисліпідемії як елемента МС при псоріазі й ПсА.

S.M. Jones et al. виявили зниження рівня ЛПВЩ і холестеролу; при цьому вміст ліпопротеїнів дуже високої щільності (ЛПДВЩ) у хворих на ПсА істотно перевищував їх рівень у контрольній групі і корелював з ризиком розвитку атеросклерозу.

**АГ у хворих на псоріаз і ПсА.** Хоча широко розповсюджена думка, що псоріаз часто супроводжує АГ, переконливих доказів, що підтверджують таке поєднання, досить мало. Зв'язок між АГ і псоріазом ще в 70-х роках минулого століття описав J.F. Preece.

У контрольованому дослідженні осіб, госпіталізованих з приводу псоріазу, P. Ena et al. виявили вищу частоту АГ серед хворих на псоріаз порівняно з контрольною групою. Хоча автори підтвердили наявність кореляції між АГ і псоріазом, однак при цьому не були враховані деякі важливі чинники, зокрема попереднє системне протипсоріатичне лікування, яке може викликати АГ (наприклад, циклоспорин).

У випадках м'якого початку псоріазу ризик розвитку АГ невеликий, він зростає у разі збільшення ступеня активності, а також тривалості хвороби. На частоту розвитку АГ у хворих на псоріаз впливають також інші чинники, наприклад ожиріння, куріння сигарок. Зв'язок АГ із ПсА недостатньо досліджений, однак відомо, що у хворих на псоріаз, які лікувалися циклоспорином, АГ виявляли частіше, ніж у хворих, які не приймали цей препарат.

**Інсулінорезистентність у хворих на псоріаз і ПсА** асоціюється з розвитком важких ускладнень: ожиріння, гіперліпідемія, АГ, інші хвороби органів кровообігу, ЦД 2 типу. У 1977 р. A. Jucci et al. показали наявність кореляції між псоріазом і резистентністю до інсуліну й висунули гіпотезу про підвищений ризик розвитку ЦД у хворих на псоріаз. З того часу в багатьох епідеміологічних дослідженнях було підтверджено, що у хворих на псоріаз ЦД 2 типу розвивається частіше, ніж у загальній популяції.

S. Usak et al., визначаючи вихідний вміст глюкози й інсуліну в сироватці крові до і після навантаження 75 г глюкози, показали, що у хворих на псоріаз вірогідність розвитку інсулінорезистентності більша, ніж у контрольній групі (p<0,001). Важливим є той факт, що резистентність до інсуліну тісно пов'язана з курінням сигарок і ожирінням.

**Тютюнокуріння хворими на псоріаз і ПсА.** В епідеміологічних дослідженнях показана наявність кореляції між маніфестацією і загостренням псоріазу й активним курінням сигарок як на момент дослідження, так і в анамнезі. Цей зв'язок був найсильнішим у хворих на пустульозний псоріаз, локалізований на долонях і стопах, особливо в осіб, які вкурюють понад двадцять сигарок щоденно, і в жінок.

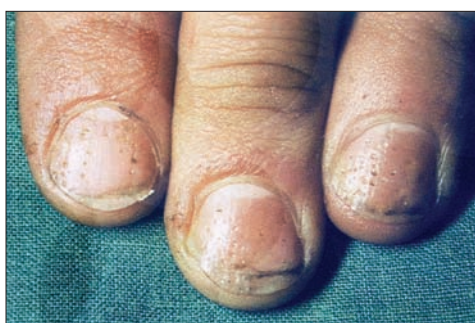


Рис. 6. Псоріаз: ураження нігтів (симптом «наперстка»)



Рис. 7. Псоріатична дистрофія нігтів



Рис. 8. Псоріаз: пальці-«сардельки», псоріатична бляшка (латерально на нижній третині лівого передпліччя)



Слід також відзначити, що хворі на псоріаз, які курять тютюн, раніше помирають. Таким чином, куріння тютюну сприяє розвитку псоріазу, важчому його перебігу і збільшує ризик смерті. При цьому, очевидно, патологічні механізми індукують синтез прозапальних цитокінів шляхом впливу нікотину і зміни морфологічної структури й активності лейкоцитів.

**Хвороби системи кровообігу у хворих на псоріаз і ПсА.** Пацієнти з більш вираженими шкірними проявами мають більший ризик виникнення серцево-судинної патології (ожиріння, ЦД, серцева недостатність, АГ).

У хворих на псоріаз також виявлено порушення обміну гомоцистеїну, що може впливати на виникнення серцево-судинних порушень. Ризик смерті від кардіоваскулярних ускладнень на 50% вищий у хворих на псоріаз, поєднаний з очікуваними ризиками.

Таким чином, псоріаз асоціюється зі збільшеним ризиком розвитку хвороб системи кровообігу, при цьому передбачається участь декількох біологічних чинників:

- У хворих на псоріаз і ПсА часто виявляють поширені чинники ризику розвитку хвороб системи кровообігу, зокрема високий ІМТ, АГ, гіперліпідемію, ЦД 2 типу, куріння сигарет.

- Характерний для псоріазу тривалий запальний стан може відігравати значну роль у розвитку і прогресуванні атеросклерозу.

- Існують докази, що тривале лікування псоріазу ретиноїдами і циклоспорином може викликати гіперліпідемію, яка безпосередньо сприяє розвитку захворювань органів кровообігу, зокрема ІХС й АГ.

- Дослідження, проведені на великому клінічному матеріалі, свідчать про те, що смертність у хворих на псоріаз вища, ніж у загальній популяції, а безпосередньою причиною смерті є патологія органів кровообігу.

Лікування хворих на псоріаз і ПсА на фоні МС або його окремих складових має певні особливості.

Насамперед хворих на псоріаз і ПсА слід проінформувати про можливі супутні захворювання, зокрема МС, їх характер і можливі лікувальні заходи. При цьому велике значення мають профілактичні заходи щодо розвитку МС, які полягають у зміні стилю життя (наприклад, припинення куріння, обмеження вживання алкоголю, зміна дієти, збільшення фізичної активності) разом з корекцією АГ, дисліпідемії й ЦД із застосуванням загальноприйнятних лікувальних засобів.

Комплексне лікування включає симптоматичні й базисні протизапальні препарати, біологічні агенти і засоби, спрямовані на гальмування проліферації тканин синовіальної оболонки, поліпшення кровообігу в суглобових тканинах, пригнічення прогресування псоріазу, усунення шкірних проявів хвороби, корегування МС.

У разі неускладнених форм захворювання, які проявляються обмеженим ураженням шкіри і мінімальною суглобовою симптоматикою, часто достатнім є проведення локальної протипсоріатичної терапії (мазі, що містять саліцилову кислоту, сірку, стрептоцид, клотримазол, дімексид; мазі з вітамінами А, Е, D, комплекс вітамінів В) у комбінації з НПЗП (індометацин, диклофенак, піроксикам, мелоксикам, німесулід, целекоксиб, рофекоксиб) у середньотерапевтичних дозах. Призначення НПЗП при ПсА вимагає обережності, оскільки ці лікарські засоби здатні провокувати загострення псоріазу. У період виражених ексудативних явищ у хворих обмежують фізичне навантаження на суглоби. При ПсА варто дотримуватися таких же дієтичних рекомендацій, як і при шкірній формі псоріазу. Зменшується вживання насичених жирів, легкозасвоюваних вуглеводів, гострих страв. Харчовий раціон збагачується вітамінами.

При стійких запальних змінах у суглобах і неефективності НПЗП рекомендують внутрішньосуглобове введення 3-6 ін'єкцій глюкокортикоїдів (метилпреднізолон – 20-40 мг, гідрокортизон – 50-125 мг). Повільне всмоктування введених внутрішньосуглобово глюкокортикоїдів не тільки забезпечує виражену місцеву протизапальну дію, а й чинить резорбтивний ефект, забезпечуючи зменшення симптомів запалення в інших суглобах. У деяких випадках місцева терапія глюкокортикоїдами дозволяє досягти ремісії ПсА.

Метотрексат може збільшувати гіпергомоцистеїнемію, яка корегується додаванням фолієвої кислоти і викликає ендотеліальне ушкодження. Однак метотрексат зменшує кількість васкулярних захворювань у хворих на псоріаз і РА. Низькі й помірні кумулятивні дози виявилися більш вигідними, комбінація метотрексата і фолієвої кислоти призводила до зниження частоти виникнення цереброваскулярних захворювань.

Статини, застосовувані для корекції гіперліпідемії при МС, можуть проявляти помірний, але клінічно значимий протизапальний ефект у хворих на РА і ПсА. Застосування аторвастатину і симвастатину супроводжувалося значним поліпшенням стану у хворих з маркерами кардіоваскулярного ризику. Дослідження, проведені I.V. Shirinsky, V.S. Shirinsky, підтвердили позитивний вплив статинів на активність псоріазу та їх роль у попередженні цереброваскулярних подій у хворих на псоріаз, що заслуговує подальшого вивчення.

Ризик розвитку серцево-судинних подій у хворих на РА, які лікувалися ФНПз-блокаторами, був значно нижчим. Ці результати показують, що проспективні тривалі дослідження необхідні для з'ясування її конкретної ролі у попередженні розвитку атеросклерозу при ревматичних захворюваннях, таких як псоріаз, ПсА і РА.

Кортикостероїди у разі ПсА не такі ефективні, як це спостерігають при РА, разом з тим їх ефективність вища за умови внутрішньосуглобового введення порівняно із системним. Кортикостероїди в дозі 10-15 мг на добу призначають за швидко прогресуючого перебігу ПсА, неефективності НПЗП, вираженої функціональної недостатності опорно-рухового апарату, зляканої форми захворювання.

При важких і системних формах ПсА треба застосовувати базисну терапію, обираючи препарати, які позитивно впливають на перебіг як суглобового, так і шкірного синдрому. Як базисну терапію ПсА використовують курсове лікування (4-6 міс) препаратами золота, сульфаніламідними препаратами (сульфасалазин, салазопіридазин та ін.), цитостатиками (метотрексат 10-15 мг/тиж, що є найефективнішими при зляканої формі у дозі до 25 мг/тиж), циклоспорином А у добовій дозі 2,5-3,0 мг/кг маси тіла.

У лікуванні хворих на псоріаз і ПсА успішно застосовують біологічні препарати, насамперед моноклональні антитіла до ФНПз (інфліксимаб, етанерцепт й адалімуаб), які показали високу ефективність під час лікування хворих на ПсА з тяжким перебігом, стійким до традиційної терапії. Згідно з міжнародним досвідом найбільшу ефективність має інфліксимаб у стандартній дозі 5 мг/кг на 0-му, 2-му і 6-му тижнях з наступним введенням кожні 8 тижнів. В окремих випадках корисним може бути деяке скорочення інтервалів під час підтримуючої терапії або її супровід застосуванням метотрексата. Під час лікування інгібіторами ФНПз необхідно проводити ретельний моніторинг для своєчасного виявлення ускладнень такої терапії й попередження небажаних реакцій.

До абсолютних протипоказань анти-ФНПз-терапії відноситься наявність активних осередків інфекції, насамперед туберкульоза. Що ж до відносних протипоказань, то вони включають системний червоний вовчак або overlap-синдроми, множинний склероз, неврит очного нерва,

хронічні рецидивуючі інфекції, імуносупресію, туберкульоз в анамнезі, застійну серцеву недостатність і вагітність.

Існує досить багато лікарських засобів, які містять дуже малі дози антитіл. Протизапальна дія дуже малих доз афінноочишених антитіл до ФНПз супроводжується гальмуванням експресії ІЛ-1 й інших прозапальних цитокінів і збільшенням концентрації протизапальних цитокінів.

Рідше застосовують циклоспорин-А, інші імуносупресори, солі золота, а також колхіцин, ароматичні ретиноїди, фумарову кислоту. Особливе місце посідає метотрексат, який більше 50 років застосовують при цьому захворюванні. Він активно впливає на шкірний і суглобовий синдроми. Лікувальна доза метотрексату становить 20-30 мг, а підтримуюча – 10-15 мг на тиждень. Для зменшення кількості небажаних явищ метотрексат краще вводити внутрішньом'язово. В окремих випадках у разі особливо важких форм ПсА можлива пульс-терапія високими дозами метотрексату, при цьому внутрішньовенно вводять 100 мг метотрексату синхронно з 250 мг метилпреднізолону. Проводять чотири таких введення упродовж перших двох місяців терапії, а потім хворих переводять на дозу метотрексату 15 мг на тиждень. У період інтенсивної терапії хворим необхідно призначати фолієву кислоту.

Сульфасалазин чинить протизапальну дію за умови низької й помірної активності захворювання, причому сприяє гальмуванню запального процесу в периферійних суглобах, але не в хребті. Доведено, що хворобомодифікуючі властивості має і лефлуномід, який призначають по 20 мг на добу, при цьому застосування ударних доз препарату (100 мг на добу) упродовж перших трьох днів не обов'язкове.

Застосування будь-яких базисних препаратів проводять під регулярним контролем аналізів крові і сечі (1 раз на 7-10 днів, для похідних салазинів – 1 раз на місяць) для своєчасного виявлення побічних ефектів лікування (цитопенія, нефропатія) і їх корекції. Системну глюкокортикоїдну терапію призначають лише в разі зляканої форми ПсА, а в інших випадках допускається застосування лише малих доз для зменшення токсичності метотрексату.

Хворим з найважчими і швидко прогресуючими формами ПсА показане тривале (багатомісячне) лікування імунодепресантами, у першу чергу метотрексатом у вигляді моно- або комбінованої терапії, а також застосування еферентних методів лікування (плазмаферез, лімфоцитоферез, внутрішньовенне ультрафіолетове/лазерне опромінювання крові та ін.).

У лікуванні псоріазу і ПсА широко застосовують фотохіміотерапію (PUVA-терапія: PUVA = Psoralen + UltraViolet A) – використання фотосенсибілізуючих фурукумаринових препаратів (псорален, метоксален та ін.) і довгохвильового ультрафіолетового випромінювання з довжиною хвилі від 320 до 420 нм. Застосування фурукумаринів базується на їх властивостях підвищувати чутливість до ультрафіолетових променів і стимулюючій дії на утворення меланіну. Метоксален використовують у дозі 0,6 мг/кг маси тіла. Лікування починають з суберитетних доз – 1,5-2,5×10 Дж/м<sup>2</sup> з поступовим збільшенням опромінення на 1,5-2,0 Дж/м<sup>2</sup>, яке проводять 3-4 рази на тиждень загальною кількістю 15-20 один-два рази на рік.

Протипоказаннями для проведення ПУВА-терапії є гострі захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, центральної нервової системи, пухлини, туберкульоз, вагітність, хакексія, катаракта, підвищена фоточутливість.

У гострому періоді в разі різко вираженого ураження шкірних покривів показані седативні засоби, вітаміни.

У лікуванні ПсА також доцільно застосовувати препарати, які корегують реологічні властивості крові (реополіглокін по 400 мл з додаванням 4 мл пентоксифіліну внутрішньовенно краплинно із швидкістю

40 крапель/хв 1 раз на 2 доби; на курс – 6-8 інфузій; дипіридазол по 20 мг (4 мл) в 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, внутрішньовенно краплинно, через день, на курс – 6-8 на день). Доцільно чергувати введення дипіридазолу з реополіглокіном. Хороший ефект спостерігають під час проведення гепаринотерапії мікродозами. Гепарин призначають по 5000 МО підшкірно вживіт 4 рази на добу на 2-3 тижні з подальшим зниженням дози до 5000 МО 2 рази на добу (з інтервалом 12 г) на 2 тижні з подальшою відміною. Корекція реологічних показників крові особливо необхідна у пацієнтів з мутилюючим варіантом ПсА. За наявності судинних порушень і виражених інфільтратів призначають компламін, блокатори кальцієвих каналів, ангінін тощо.

Ділянки шкірного ураження обробляють мазями: 1-2% саліциловою, саліцилово-ртутною, сірко-дьюгтевою, преднізолоною або з вмістом цитостатиків.

Для лікування хворих на ПсА широко використовують фізичні методи – ультразвук, індуктотермію, низькочастотні поля, геліотерапію, а також магнітотерапію, транскутанну лазеротерапію, електро- і фонофорез з 50% розчином димексиду, терапію глюкокортикоїдами та ін. Обов'язковим компонентом має бути лікувальна фізкультура.

**Критерії ефективності лікування хворих на псоріаз і ПсА у поєднанні з МС:**

- нормалізація або зниження рівня вираженості клінічних синдромів – шкірного (регрес бляшкоутворення, відсутність нових висипань), суглобового та ін.;

- нормалізація артеріального тиску, інших проявів серцево-судинної патології;

- нормалізація лабораторних показників активності захворювання (швидкість осідання еритроцитів, СРП, білкові фракції, імуноглобуліни) і вуглеводного обміну, а також усунення дисліпідемії;

- уповільнення рентгенологічного прогресування хвороби.

Розвиток грубих деформацій у суглобах з формуванням анкілозів і вираженим порушенням функції суглобів є показанням для хірургічного лікування (ендопротезування суглобів). У разі моноолігоартритичного варіанта ПсА, резистентного до фармакотерапії, доцільним є проведення синовектомії.

Заходи щодо профілактики факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на псоріаз і ПсА включають припинення куріння; боротьбу з ожирінням, АГ, гіперліпідемією, інсулінорезистентністю, запаленням; мінімізацію приймання системних кортикостероїдів і НПЗП. З метою профілактики гіпергомоцистеїнемії доцільним є приймання фолієвої кислоти і метотрексату, а для зниження додаткового ризику тромботичних ускладнень – ацетилсаліцилової кислоти у малих дозах.

## Висновки

1. МС в цілому і його складові, особливо ожиріння, у хворих на псоріаз і ПсА виявляють частіше, ніж у здорових осіб; при цьому псоріаз може передувати розвитку ожиріння й інших складових МС.

2. У розвитку МС у хворих на псоріаз і ПсА важливу роль відіграє системний запальний процес; у той же час на фоні МС псоріатичне ураження шкіри і суглобів набуває більш вираженого характеру, тобто присутній синдром взаємного обтяження.

3. Псоріаз і серцево-судинні захворювання мають спільні фактори ризику (спадковість, тютюнокуріння, запальний процес, ожиріння тощо), тому попередження виникнення, рання діагностика і своєчасне раціональне лікування хворих на псоріаз може сприяти зменшенню ризику кардіоваскулярних ускладнень, що дозволить знизити рівень смертності й поліпшити якість життя цієї категорії пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.