

Особенности клинических проявлений и терапия больных пустулезным псориазом

И.А.Чистякова, Е.А.Соснина
ФГУ ЦНИКВИ Росмедтехнологий, Москва

В настоящее время псориаз является одним из наиболее тяжелых дерматозов, требующих больших усилий при лечении. Это связано не только с распространенностью заболевания (3–5% дерматологических больных и 1% населения земного шара). Актуальность проблемы также обусловлена наличием тяжелых форм – псориатического артрита и эритродермии. Псориаз является социальной проблемой, так как приводит к значительной потере трудоспособности (по больничным листам или инвалидности) у лиц молодого возраста, чаще у мужчин, а также ухудшает качество жизни пациентов.

К тяжелым формам псориаза относится также пустулезный псориаз (ПП). Встречается он не столь часто, но вызывает тяжелую общую симптоматику, заставляющую проводить интенсивную терапию, характеризуется упорным течением, часто торпидным по отношению к проводимому лечению.

Различают две разновидности ПП – генерализованный ПП Цумбуша (ГПП) и локализованный псориаз ладоней и подошв Барбера (ППБ). Также описан другой тип ПП – кольцевидный (анулярный, цинцинарный), протекающий подостро или хронически. У таких пациентов процесс обычно ограничивается кожными проявлениями без общей симптоматики. Менее распространенным типом является ювенильный, или инфантильный, возникающий у детей. В соответствии с предложенной Л.Н.Машкиллейсоном классификацией ГПП выделяют две формы заболевания – тяжелую и легкую (см. схему) [1]. Некоторые авторы применяют термин псориаз с пустулизацией [2].

Очевидно, они имеют в виду легкую форму ПП, при которой пустулы возникают вторично.

ГПП был описан в 1909 г. мюнхенским дерматологом Цумбушем как гнойный чешуйчатый лишай (psoriasis suppurativa). Болели брат и сестра, причем в то время как у первого пустулезные высыпания возникали лишь временами на бляшках обычного псориаза, в том числе и при применении раздражающих мазей, у сестры острый приступ псориаза внезапно принял пустулезный характер, и больная погибла.

ПП распространен незначительно. Поражает лиц всех рас. Взрослые мужчины и женщины страдают одинаково часто. У детей ПП чаще поражает мальчиков. Средний возраст пациентов составляет 50 лет. Могут болеть дети от 2 до 10 лет [3]. По данным французского эпидемиологического исследования 2005 г., распространенность ГПП составила 0,64/миллион в общей популяции [4]. По нашим наблюдениям, число больных с ПП за последнее время увеличилось.

Однако во многих случаях не удается установить предрасполагающий фактор [3].

ГПП – тяжелая, нередко угрожающая жизни форма псориаза. Она начинается внезапно. В течение нескольких часов развивается яркая, огненно-красная эритема, которая охватывает обширные участки кожи, вплоть до состояния эритродермии. Кожа становится чрезвычайно чувствительной. На ее фоне появляются мелкие сгруппированные поверхностные пустулы, их становится все больше, они сливаются с образованием «гнойных озер». Гнойные элементы могут появляться как на непораженной коже, так и на

Схема. Классификация ПП.

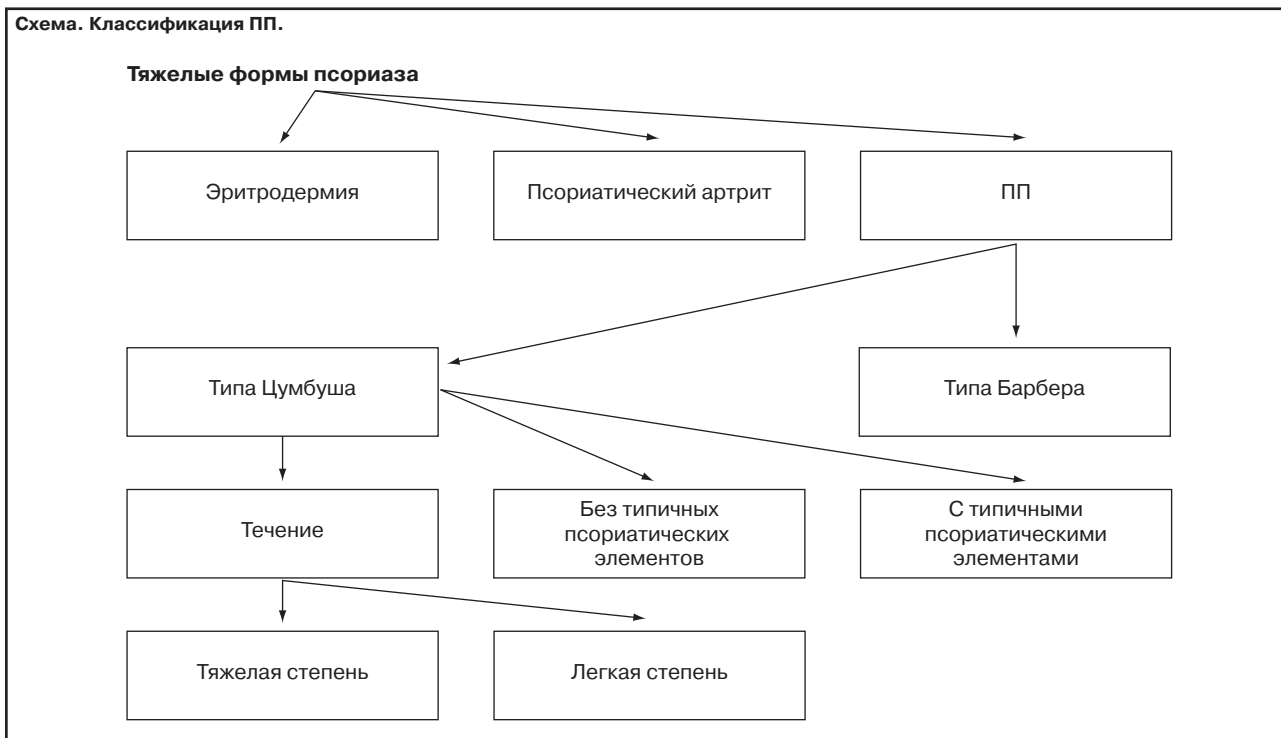


Таблица 1. Провоцирующие факторы перехода вульгарного псориаза в ГПП

1. Прием системных кортикостероидов (вводимые перорально или парентерально и их резкая отмена)
2. Прием цитотоксических препаратов (например, метотрексата)
3. Прием разных лекарственных средств (салицилатов, жаропонижающих средств, антидепрессантов, фенилбутазона или оксифенбутона, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков пенициллинового ряда, противомалярийного препарата гидроксихлорохина, производного витамина D – кальцитриола, инъекции рекомбинантных интерферонов α и β , химиотерапевтических препаратов, применение новокаина, тиосульфата натрия, диазолина, анаболиков, прогестерона, β -блокаторов, пероральных контрацептивов)
4. Мощные раздражающие наружные средства (деготь, антралин), кортикостероиды, применяемые с окклюзионной повязкой, препараты пиритиона цинка в шампунях, а также фукорцин, салициловая мазь.
5. Стрессовые ситуации
6. Инфекции (как вирусные, так и бактериальные)
7. Беременность, гормональные дисфункции
8. Солнечный свет и фототерапия
9. Холестатическая желтуха (желтое окрашивание кожи и склер, вызываемое застоем желчи)
10. Гипокальциемия (чрезвычайно низкий уровень кальция в крови)

Рис. 1. ГПП: Больной Г., 39 лет.

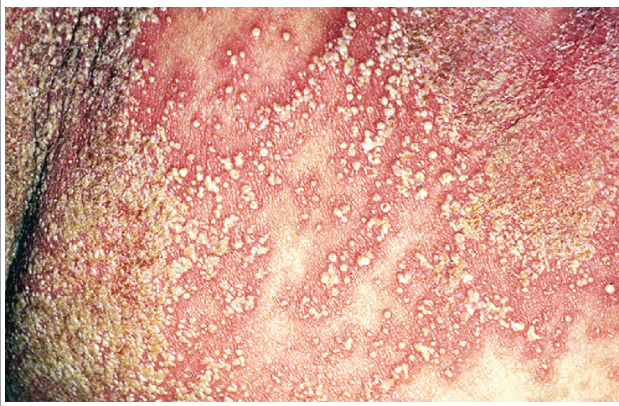


Рис. 2. Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз. Больная Н., 55 лет.



очагах псориаза у больных, ранее болевших псориазом, или у здоровых людей.

Болеют чаще взрослые, дети страдают очень редко. Пациенты жалуются на недомогание, лихорадку, причем температура может достигнуть фебрильных цифр. Страдают их общее состояние: появляются нарастающая слабость, головные боли, артралгии и миалгии, тошнота, болезненность в очагах поражения. «Гнойные озера» могут быстро превратиться в очаги, покрытые корочками, после отпадения которых обнажаются сочные эрозированные поверхности. Эрозии быстро эпителизируются. Пустулы могут появляться волнообразно в течение 1 нед – 2 мес, по мере подсыхания одних элементов на соседних участках появляются другие. С момента исчезновения пустул

большинство других симптомов (таких как головная боль и лихорадка) обычно стихает. На коже могут сохраняться яркая эритема и проявления обычного псориаза [3].

Самой распространенной локализацией пустул является анальная и генитальная область, кожа сгибательной поверхности суставов и складки, высыпания в которых особенно болезненны (рис. 1). Иногда пустулы могут появиться на лице и даже на языке, что вызывает затруднения в приеме пищи [3]. Также они могут располагаться под ногтями и привести к онихолизису. В редких случаях через 2–3 мес от начала болезни может развиваться телогенное выпадение волос.

Другой разновидностью ПП является поражение кожи ладоней и подошв, характеризующееся появлением пустул (рис. 2). Эта разновидность болезни носит название **пустулезный псориаз Барбера**. Как правило, поражение ограничивается кожей ладонной поверхности кистей и подошв. Этиология и патогенез этой формы псориаза, как и вульгарного, не установлены. Чаще болеют женщины, в то время как вульгарный псориаз чаще поражает мужчин. На шелушащемся эритематозном фоне, имеющем резкие границы, располагаются пустулы, которые в отличие от ГПП находятся глубоко в эпидермисе, что обусловлено морфологическим строением кожи ладоней и подошв. Размер пустул достигает 2–5 мм, их содержимое желтого цвета. На ладонях и подошвах, или только на ладонях, или только на подошвах они располагаются главным образом в области тенара, гипотенара, на сгибательной поверхности пальцев, своде стопы, пятке. Кончики пальцев обычно не поражены. Заболевание длится годами, внесезонные обострения сменяются ремиссиями. Изредка появляются очаги обычного псориаза, однако чаще высыпания остаются локализованными.

При дифференциальном диагнозе исключают грибковое поражение, экзему, пустулезный бактериид Эндрюса. Для последнего также характерны рецидивирующие пустулезные высыпания на коже ладоней и подошв, расположенные симметрично преимущественно в центральной части ладоней и в области свода стоп. Вначале они располагаются изолированно, на фоне здоровой кожи, некоторые окружены эритематозным венчиком. Причиной пустулезного бактерида считают обострение очагов хронической инфекции, особенно тонзиллита. После санации последнего высыпания обычно регрессируют.

Кольцевидный тип ПП более распространен у маленьких детей. Он протекает подостро или хронич-

чески. Его симптомы характеризуются менее выраженной тяжестью процесса. Появляются кольцевидные бляшки (с выраженной инфильтрацией), которые часто рецидивируют. Пустулы могут появляться по краю колец. В основном они локализуются на туловище, но могут возникать и на конечностях. При этом кольцо из пустул растет по периферии и разрешается в центре. Другие симптомы отсутствуют или выражены незначительно [3]. Прогноз более благоприятный у детей [5].

Ювенильный, или инфантильный, тип ПП обычно протекает легко. Общие симптомы не выражены; процесс разрешается самопроизвольно [3].

Кроме ГПП, имеется еще ряд тяжелых пустулезных дерматозов, таких как ИГТ и стойкий пустулезный акродерматит Аллопо, которые ранее ряд авторов считали самостоятельными заболеваниями [6], а позднее стали рассматривать как варианты ПП [2, 3, 7].

По-видимому, ИГТ – своеобразное проявление ПП у беременных, сопровождающееся гипопаратиреозом и дефицитом кальция в крови. Оно может вызвать самопроизвольный выкидыш или гибель плода. Длительный период мы наблюдаем пациентку с типичными проявлениями ИГТ во время двух беременностей. Клиническая ремиссия продолжалась около 20 лет. В климактерическом периоде заболевание многократно рецидивирует, высыпания имеют картину ГПП, но без температурной реакции и с более легким течением и проявлениями псориатического артрита, а также отсутствием типичных псориатических бляшек. Рецидивы заболевания купируются применением неогизона.

Осложнения ПП включают:

- пиодермии, алопецию, онихолизис;
- гипоальбуминемию;
- гипокальциемию;
- некроз почечных канальцев при олигемии;
- печеночную недостаточность при олигемии и общей интоксикации;
- мальабсорбцию.

ГПП (с лихорадкой и интоксикацией) без адекватного лечения может вызвать летальный исход в острую фазу заболевания в связи с развитием сердечной и легочной недостаточности. Более тяжелый прогноз у пожилых пациентов с ГПП. В крайне редких случаях ГПП осложняется острым респираторным дистресс-синдромом [3].

Осложнения возникают в 17%, летальные исходы – в 2% случаев ГПП [4].

Гистологическая картина ПП характерна и имеет следующие особенности: в эпидермисе появляются спонгиозные пустулы, что объясняется миграцией нейтрофилов из капилляров сосочкового слоя дермы в шиповатый слой эпидермиса.

Патогенетическую роль в формировании очагов ПП играет массивная инфильтрация эпидермиса нейтрофилами. Нейтрофилы высвобождают цитокины и другие медиаторы воспаления, а также ферменты и активные формы кислорода, что поддерживает воспалительную реакцию и приводит к некрозу кератиноцитов и иммунных клеток (например, Т-лимфоцитов).

Такой воспалительный процесс обуславливает образование обширных полостей в эпидермисе, заполненных стерильным гнойным содержимым, которые морфологически оцениваются как пустулы Когоя.

Посев содержимого пустул не дает роста микроорганизмов, т.е. они стерильны. В общем анализе крови

Рис. 3. Патоморфологические изменения при ПП (окраска гематоксилином и эозином; ув. 63).

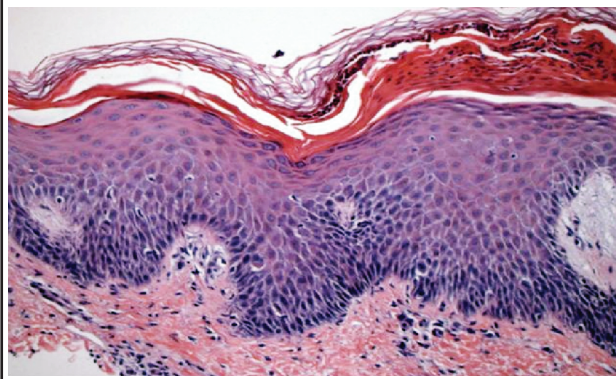


Рис. 4. Больной И., 19 лет. Легкий вариант течения ПП: «псориаз с пустулизацией».



наблюдаются лейкоцитоз, нейтрофилия до 20%, лимфопения с полиморфно-нуклеарным лейкоцитозом, ускоренная скорость оседания эритроцитов. В биохимическом анализе крови отмечается повышение глобулинов и снижение альбуминов, кальция и цинка. Также в случае гиповолемии могут оказаться увеличенными азот мочевины крови и креатинин [3].

По данным последних исследований, у пациентов с ГПП количество эозинофилов в крови и коже оказалось повышенным. Это свидетельствует о значительной роли этих клеток в патогенезе ПП [8].

При гистологическом исследовании свежих очагов выявляют паракератоз, выраженные микроабсцессы Мунро, локальное образование спонгиозных пустул, поверхностные и глубокие полиморфные инфильтраты в дерме, содержащие множественные полиморфно-нуклеарные лейкоциты, псориатический акантоз и расширение сосудов поверхностного сосудистого сплетения (рис. 3) [3].

Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, данных гистологического исследования, посева содержимого пустул.

Течение ГПП хронически рецидивирующее. Обострения и ремиссии могут следовать друг за другом. Иногда ПП трансформируется в обычный псориаз и протекает без пустулизации.

По-видимому, целесообразно различать ПП по степени тяжести [легкая (рис. 4), умеренная, тяжелая] и распространенности (с распространенными и ограниченными проявлениями). Заболевание может быть генерализованным и протекать тяжело, как описано выше. Наряду с этим встречаются легкие случаи, когда у пациентов с типичным псориазом внезапно повышается температура и на отдельных участках (на псориатических элементах или на здоровой коже, воз-

Таблица 2. Алгоритм терапии больных с ПП

Тяжелая форма ГПП

1. Дезинтоксикационные препараты (физиологический раствор, реамберин)
2. Антигистаминные препараты
3. Жаропонижающие препараты
4. Кортикостероидные препараты
5. Ароматический ретиноид (ацитретин)
6. Метотрексат
7. Циклоспорин
8. Анилиновые красители
9. Аэрозоли (кортикостероиды с антибиотиками)
10. Наружные кортикостероиды с очень сильной активностью в форме крема (дермовейт, целестодерм)
11. Фототерапия (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны, средневолновая узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм)

ППБ

1. Фототерапия (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны)
2. Ре-ПУВА-терапия
3. Наружные красители, аэрозоли
4. Наружные кортикостероиды очень сильной активности (дермовейт, бетновейт)

можно и на тех, и на других) появляются немногочисленные пустулы. Даже без усиленной терапии только при назначении красителей и аэрозолей с кортикостероидами и антибиотиками явления регрессируют через 2–3 дня. В других случаях нередко приходится прерывать стандартную терапию и возобновлять ее после исчезновения пустулезных элементов.

Лечение

Следует подчеркнуть, что основные описанные формы торпидны к проводимому лечению. При ПП, протекающем с лихорадкой и нарушением общего состояния, лечение начинают с введения дезинтоксикационных препаратов (физиологического раствора, реамберина), жаропонижающих средств, парентерального введения кортикостероидных препаратов (дозы преднизолон достигают 100–120 мг/сут), антигистаминных средств. Нередко такое лечение не оказывает эффекта, лихорадка сохраняется 7–10 дней. Согласно нашему опыту наиболее эффективным препаратом является этретинат (тигазон, неотигазон) – синтетический препарат витамина А (синтетический ретиноид) в дозе из расчета 0,5–1,0 мг/кг массы тела [9–12]. Этот препарат позволяет добиться стабилизации состояния и при необходимости перейти к другим методам лечения. Его применение явилось важным этапом в лечении многих тяжелых дерматозов. По своей значимости открытие ретиноидов можно сравнить с введением в терапию дерматозов кортикостероидов, ПУВА-терапии, иммуносупрессивных и иммунокорригирующих средств, цитостатиков.

Этретинат (вначале появился препарат тигазон, а затем более эффективный и вызывающий меньше побочных эффектов неотигазон – ацитретин) по химическому строению является ароматическим ретиноидом, имеет ароматическое кольцо и в конце боковой цепи – группу сложного эфира. Ацитретин относится ко II поколению ретиноидов.

Механизм действия синтетических ретиноидов многогранен. Они влияют на патологически ороговевающий эпидермис, на иммунную систему, обладают про-

тивоопухолевым, противовоспалительным действием. Последнее направлено на торможение миграции нейтрофильных гранулоцитов. Этретинат повышает гуморальный и клеточный иммунитет, модулирует гранулоциты и медиаторы воспаления. Давно известно положительное влияние этретината при дерматозах с нарушением кератинизации (псориаз, фолликулярный дискератоз Дарье, красный отрубевидный волосняной лишай, ихтиоз и ихтиозиформная эритродермия, ладонно-подошвенные кератодермии и др.).

Менее известно положительное, а в некоторых случаях и поразительное влияние препарата у больных с ГПП. Не отменяя дезинтоксикационных методов лечения, назначается неотигазон из расчета 0,5–0,7 мг/кг массы тела. Препарат принимают в два приема примерно в равных дозах вместе с приемом пищи. Уже через несколько дней прекращается появление пустул, старые подсыхают, их поверхность покрывается корочками, которые быстро отпадают. Такие дозы применяют 10–12 дней, после чего их постепенно снижают. Общая продолжительность лечения зависит от тяжести и распространенности процесса. В случаях средней тяжести заболевания температурная реакция может ослабевать на 4–5-й день, а затем и нормализоваться.

Однако не у всех 100% больных лечение этретинатом столь благотворно. Иногда приходится прибегнуть к 1–2 инъекциям кортикостероида пролонгированного действия – дипроспана с промежутком в 7–10 дней, хотя имеются данные о переходе обычного псориаза в пустулезный под действием этого лекарственного средства. При отсутствии эффекта от применяемых средств назначают метотрексат, возможно внутривенное введение в дозе 25 мг в неделю.

При отсутствии вторичного инфицирования назначение антибиотиков нецелесообразно. Пустулы прокалывают стерильной иглой, смазывают анилиновыми красителями, обрабатывают полкортолоном с тетрациклином в форме аэрозоля (полкортолон ТС). В дальнейшем используют кортикостероидные кремы сильного действия (дермовейт, целестодерм), а в подмышечных и паховых областях применяют цинковую мазь с 0,5% содержанием гидрокортизона. Также используют наружные производные витамина D₃, дитранола, ретиноидов. Хороший эффект отмечен при комбинированном применении антралина и салициловой кислоты [3]. После разрешения пустул переходят к лечению мягкими средствами – гидрофильными кремами или нежирными эмульсиями. Однако, к сожалению, дерматологи, амбулаторно принимающие пациентов, наиболее часто в данном случае назначают наружные кортикостероиды [4], которые малоэффективны при монотерапии ПП. За рубежом имеется наружный ретиноид – тазаротен (тазорак) в форме геля или крема. При его совместном использовании с системной терапией доказано ускорение сроков регресса пустул и их заживления, уменьшение эритемы.

Пациенты с ПП плохо переносят фототерапию. ПУВА-терапию назначают после стабилизации состояния этретинатом (0,2–0,5 мг/кг в течение 7 дней, затем ПУВА 3–4 раза в неделю). После исчезновения пустул этретинат следует отменить. ПУВА-терапию можно продолжить до 2 мес [3]. После стихания острой фазы заболевания можно проводить и другие виды фототерапии (ПУВА-ванны, дальнюю длинноволновую и узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм).

При ладонно-подошвенном ПП проводится ре-ПУВА-терапия – ацитретин принимают внутрь парал-

тельно с ультрафиолетовым облучением длинноволновым спектром (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны).

Современная терапия тяжелого псориаза основана на применении новых терапевтических биотехнологий, так называемых биологических агентов: инфликсимаба (Ремикейд), этанерсепта (Эмбрел), эфализумаба (Раптив), алифасепта (Амевив) и др. Сведения об этих препаратах, описание механизма их действия содержатся в отечественных и зарубежных публикациях, по данным которых назначение биологических препаратов требуется примерно 13% пациентов с ГПП [4].

Биологические препараты – это белки, выполняющие естественные биологические функции в организме и обладающие высокой избирательностью механизма действия. Наиболее широкое применение в нашей стране имеет инфликсимаб. Это препарат генно-инженерного происхождения, представляет собой IgG₁-химерные моноклональные антитела, обладающие аффинностью и авидностью к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α). Известно, что цитокин – ФНО- α – играет ведущую роль в иммунопатогенезе псориаза. Препарат связывает все формы ФНО- α – трансмембранную, сывороточную и связанную с рецептором. Он обеспечивает эффективное подавление этого ключевого цитокина. По данным зарубежных исследований, применение инфликсимаба при ГПП приводило к быстрому и положительному ответу без каких-либо значительных побочных эффектов, предотвращало осложнения ГПП, угрожающие жизни (сепсис, электролитные нарушения, почечная и сердечная недостаточность). Через 24 ч после первой инъекции препарата отмечено снижение уровня скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов, С-реактивного белка, улучшение основных показателей состояния организма и индекса PASI [11].

Показанием к применению препарата Ремикейд (инфликсимаб) являются больные с тяжелыми проявлениями псориаза, которым показана системная терапия. Несомненно, ГПП имеет все показания к назначению Ремикейда. Однако лечение следует начинать после нормализации температуры и регресса пустул. Европейскими авторами на данный момент поддерживается последовательное применение инфликсимаба (антител к ФНО- α) и этанерсепта (рецептора к ФНО- α), комбинирующее быстрое начало ответа на лечение и более низкий риск развития нежелательных явлений во время поддерживающего лечения ГПП [13]. Также проводится комбинированное применение циклоспорина в дозе 5 мг/кг в два приема ежедневно с подкожным введением этанерсепта по 50 мг 2 раза в неделю [14]. При сочетанном поражении суставов артикулярные симптомы также быстро отвечают на лечение. При применении инфликсимаба каждые 8 нед рецидива заболевания не происходит [15]. При монотерапии этанерсептом препарат применя-

ется по схеме: подкожно по 50 мг в течение 48 нед, далее по 25 мг [16]. В настоящее время в нашей стране данные препараты находятся в стадии изучения, а число больных с ПП невелико, поэтому вопрос об их эффективности может быть оценен позже (когда будет накоплен собственный опыт).

После купирования рецидива ПП при отсутствии типичных псориатических элементов наступает ремиссия, которая длится неопределенное время. При появлении пустул, при наличии типичных очагов пустулы регрессируют быстрее, а для лечения оставшихся очагов применяется фототерапия.

Частое рецидивирование ладонно-подошвенного псориаза в дальнейшем приведет к необходимости применения биологических препаратов и при данном варианте ПП.

Внедрение в терапевтическую практику биологических агентов облегчит задачу лечения больных с пустулезными формами псориаза, улучшит качество их жизни, вернет трудоспособность.

Литература

1. Маишвилейсон ЛН. Частная дерматология. М.: Медицина, 1965; 174–8.
2. Шапарова ГЯ, Короткий НГ, Панченко МА. О пустулезном псориазе. Вестн дерматол. и венерол. 1983; 9: 35–8.
3. Elma Baron – Pustular psoriasis. E-medicine specialties. Dermatol-ogy: Papulosquamous diseases. 2007; 1: 532–55.
4. Auger F, Renaudier P, Nicolas JF. General pustular psoriasis: a French epidemiological survey. Eur J Dermatol 2006; 16(6): 669–73.
5. Zarraa I, Fazaal B, Zeglaoui F et al. Pustular psoriasis in childhood in 15 cases – Pediatr Dermatol 2007; 24 (5): 563–4.
6. Каламкарян АА и др. Редкие атипичные дерматозы. ВИН: Клиническая дерматология; Ереван Айкастан, 1989; 174–5.
7. Вербенко ЕВ, Молчанов АВ, Михайлова МБ. Об отношении герпетического импетиго Гейбры к пустулезному псориазу. Вестн. дерматол. и венерол. 1990; 1: 63–6.
8. Mansur AT, Goktay F, Yasar S. Peripheral blood eosinophilia in association with general pustular and erythrodermic psoriasis. J Dermatolog Treat 2007; 16(5–6): 350–2.
9. Самсонов ВА, Чистякова ИА. Эффективность тигазона у больных с различными дерматозами. Вестн. дерматол. и венерол. 1992; 6: 29–33.
10. Скрыткин ЮК, Кубанова АА, Самсонов ВА, Чистякова ИА. Синтетические ретиноиды: новый этап в лечении тяжелых дерматозов. Вестн. дерматол. и венерол. 1994; 2: 3–6.
11. Чистякова ИА, Прыдкина ЕВ. Клинические формы пустулезного псориаза Цумбуша. Всероссийская конференция дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов» 27–28 мая 2004. Нижний Новгород, 2004: 52.
12. Чистякова ИА, Болтачева ВВ. Применение ароматических ретиноидов при пустулезных дерматозах. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. М., 2005; 1: 43.
13. Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. Cutis 2006; 78(3): 197–9.
14. Ricotti C, Kerdel FA. Treatment of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2007; 5: 23–5.
15. Vieira Serrao V, Martins A, Lopes MJ. Infliximab in recalcitrant generalized pustular arthropathic psoriasis. Eur J Dermatol. 2008; 18(1): 71–3.
16. Esposito M, Mazzaotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis. Dermatology 2008; 216 (1): 355–60.