

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПСОРИАЗОМ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
Академик РАН  
А.А. Баранов**

## Оглавление

ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА .....	7
ДИАГНОСТИКА .....	12
ЛЕЧЕНИЕ.....	12
Наружная терапия.....	14
Фототерапия.....	17
Системная терапия.....	25
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	33
ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ .....	33
ПРОФИЛАКТИКА .....	34
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	34
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	35

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПСОРИАЗОМ

Данные клинические рекомендации разработаны профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, актуализированы, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н. Мурашкин Н.Н., д.м.н. Круглова Л.С., Елишев Р.В., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## МЕТОДОЛОГИЯ

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1.  
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)

4	Мнение экспертов
---	------------------

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
<b>C</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Научный центр здоровья детей»; ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и

косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

**Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

**Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Псориаз - мультифакторное заболевание с наследственной предрасположенностью, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активированными Т-лимфоцитами и синтезом провоспалительных цитокинов.

**КОД ПО МКБ-10**

L40 Псориаз

L40.0 Псориаз обыкновенный

L40.1 Генерализованный пустулезный псориаз

L40.2 Акродерматит стойкий [Аллопо]

L40.3 Пустулез ладонный и подошвенный

L40.4 Псориаз каплевидный

L40.5 Псориаз артропатический

L40.8 Другой псориаз (Сгибательный инверсный псориаз)

L40.9 Псориаз неуточненный

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

В общей структуре дерматологической патологии у детей в возрасте до 16 лет на долю псориаза приходится около 4%. Распространенность псориаза в развитых странах Европы составляет 1,5 – 1,6%, в США – 4,6% общей детской популяции. В РФ данные о заболеваемости псориазом детского и подросткового населения демонстрируют неблагоприятную ситуацию, так в 2014 г. заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет составила 76,2 на 100 тыс. соответствующего населения, в том числе артропатическим псориазом 0,2 на 100 тыс. детского населения, заболеваемость подростков в возрасте 15-17 лет в 2014 году составила 147,8 на 100 тыс. соответствующего подросткового населения, из них артропатические формы псориаза составили 2,5 на 100 тыс. подростков.

Гендерные различия отмечаются некоторыми исследованиями, демонстрирующими большую частоту встречаемости псориаза у девочек, в то же время другие авторы сходятся во мнении, что псориаз в детском возрасте одинаково часто встречается у обоих полов. В одном из наиболее крупных ретроспективных исследований, включавшем 1262 ребенка показано, что в 27% случаев псориаз дебютировал в возрасте до 2 лет, некоторые авторы указывают на пик заболеваемости в возрасте до 4 лет. Данные отечественных исследователей, изучивших группу в 380 детей, больных псориазом демонстрируют, что для псориаза детского возраста характерно 2 пика заболеваемости: первый - в возрасте 6-7

лет и наибольший в 14-17 лет, что совпадает с периодами физиологического вытягивания детского организма, гормональной нестабильностью, социально обусловленными психоэмоциональными перегрузками.

## **ЭТИОЛОГИЯ**

Псориаз является мультифакторным заболеванием с полигенным типом наследования. Гены PSORS1 – PSORS9 под воздействием триггерного фактора обуславливают развитие псориазных поражений кожи различных локализаций и их клинических разновидностей. Одним из важнейших генов, ответственных за развитие псориаза в раннем детском возрасте является ген PSORS1. Он один ответственен за 35-50% наследственной компоненты заболевания. Современные исследования демонстрируют также ассоциации с геном рецептора интерлейкина 23 (IL 23R) и интерлейкина 12 (IL 12R), геном CDKAL1 и другими генами.

У детей, в отличие от взрослых, одним из важнейших, предрасполагающих к псориазу факторов являются инфекции, вызванные  $\beta$ -гемолитическим стрептококком, токсины которого в качестве суперантигена вызывают активацию Т лимфоцитов, являющихся ключевыми эффекторными клетками в развитии псориаза.

Установлено, что особую генетическую предрасположенность к развитию каплевидной формы псориаза имеют дети с генетическим маркером HLA cw\*62.

Помимо стрептококка в качестве инфекционных агентов - индукторов псориаза у детей описаны ВИЧ, энтеротоксигенные штаммы золотистого стафилококка, *Candida albicans*, ветряная оспа и некоторые другие инфекции.

В последние годы показана взаимосвязь псориаза с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гиперлипидемией, артериальной гипертензией. Описаны случаи коморбидности псориаза и болезни Крона в связи с тем, что локусы предрасположенности к псориазу перекрываются с локусами, определяющими другие воспалительные заболевания.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

На сегодняшний день общепринятой классификации псориаза нет.

В зависимости от формы псориаза выделяют две большие группы, которые объединяют в своем составе несколько подгрупп:

### **Непустулезный тип, охватывающий:**

- Врожденный псориаз
- Псориаз в области ношения подгузников
- Каплевидный псориаз
- Вульгарный (бляшечный) псориаз
- Линейный псориаз
- Фолликулярный псориаз

### **Пустулезный тип, включающий в себя:**

- *Генерализованный пустулезный псориаз*
  - острый генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша);
  - пустулезный псориаз младенцев и детей;
  - кольцевидный, по типу центробежной кольцевидной эритемы;
  - локализованный (верхних и нижних конечностей).

- *Ограниченный пустулезный псориаз*
- хронический ладонно-подошвенный (тип Барбера);
- акродерматит хронический пустулезный Аллопо.

В основную классификацию не входят следующие виды болезни:

- *Псориатическая ониходистрофия;*
- *Псориатическая эритродермия;*
- *Псориатический артрит.*

Степень тяжести заболевания оценивают с помощью индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Индекс распространённости и тяжести псориаза определяется в баллах (от 0 до 72). PASI дает возможность охарактеризовать состояние больного по следующим показателям:

1) Площадь поражения кожного покрова разных частей тела (П):

**Г** – область головы и шеи;

**Т** – область туловища;

**В** – руки;

**Н** – ноги.

В зависимости от распространенности процесса выделяют шесть степеней тяжести процесса (от 0 до 6):

**0 степень:** 0 %

**1 степень:** 1 – 9 %

**2 степень:** 10 – 29 %

**3 степень:** 30 – 49 %

**4 степень:** 50 – 69 %

**5 степень:** 70 – 89 %

**6 степень:** 90 — 100%

2) Выраженность проявлений оценивают по тяжести эритемы – Э, шелушения – Ш и степени инфильтрации – И:

**0** – проявления отсутствуют

**1** – легкое поражение

**2** – среднее

**3** – тяжелое

**4** – очень тяжелое

Расчет индекса производится по формуле:

$$\text{PASI} = 0,1 \times (\text{ЭГ} + \text{ИГ} + \text{ШГ}) \times \text{ПГ} + 0,3 \times (\text{ЭТ} + \text{ИТ} + \text{ШТ}) \times \text{ПТ} + 0,2 \times (\text{ЭВ} + \text{ИВ} + \text{ШВ}) \times \text{ПВ} + 0,4 \times (\text{ЭН} + \text{ИН} + \text{ШН}) \times \text{ПН}$$

В зависимости от количества полученных баллов степень тяжести псориаза оценивают как:

- тяжелая (PASI >30 баллов);
- среднетяжелая (PASI 11-30 баллов);
- легкая (PASI 1-10 баллов);
- ремиссия (PASI 0 баллов).

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Несовершенство защитно-адаптационных возможностей, а также особенности метаболических и иммунологических процессов в детском и подростковом возрасте,

определяют клинические особенности псориаза и подходы к терапии этого состояния у пациентов указанных возрастных групп.

Многие исследователи отмечают различия в клиническом течении псориаза у детей в зависимости от возраста: для детей младенческой и ранней детской возрастной группы характерны высыпания в виде эритематозных очагов на коже волосистой части головы, на лице, коже век, за ушными раковинами, в области шеи, складок кожи, на местах ношения подгузников. Высыпания, как правило, сопровождаются выраженным экссудативным компонентом, иногда мокнутием; у детей старших возрастных групп клиническая картина псориаза практически не отличается от взрослых, но высыпания более яркие, менее инфильтрированные за счет сохраняющегося сосудистого компонента высыпаний.

Симптом Кебнера, по мнению некоторых авторов, отмечается примерно у трети детей с псориазом. Типичным для детского псориаза является субъективный зуд, отмечающийся примерно в 90% случаев.

Особенностью последних лет является участвовавшее в детском возрасте вовлечение в псориазический процесс ногтевых пластин, что проявляется разного рода ониходистрофиями и дисхромиями, данные изменения встречаются примерно у трети пациентов.

### ***Врожденный псориаз***

Данная форма псориаза, проявление которого диагностируются уже при рождении, встречается крайне редко. Течение заболевания носит первично хронический характер, зачастую торпидный к проводимой терапии.

### ***Псориаз в области ношения подгузников***

Является наиболее типичной формой псориаза у детей раннего детского возраста, при которой поражения представлены бляшкой с эритематозно – экссудативным компонентом, без признаков выраженной инфильтрации, четкими границами, выполняющей всю анатомическую зону в области ношения подгузников.

### ***Каплевидный псориаз***

Высыпания при данной форме псориаза обычно возникают в период от 1 до 3 – х недель после перенесенной инфекции, вызванной  $\beta$  – гемолитическим стрептококком. Развитию этой формы заболевания также может предшествовать лекарственная токсикодермия, раздражающая местная терапия. Кожный патологический процесс в данном случае, как правило, носит генерализованный характер, в виде папул и бляшек округлой формы, диаметром до 1 см, которые вначале могут напоминать вирусную экзантему и сопровождаться зудом. Детей с данным типом заболевания следует тщательно обследовать на предмет наличия ЛОР – патологии. У детей с каплевидным псориазом в течение последующего времени в большинстве случаев развивается классическая форма бляшечного псориаза.

### ***Вульгарный (бляшечный) псориаз***

У детей грудного возраста вместо папул и типичных бляшек более характерны эритематозные пятнистые поражения, сопровождающиеся

мацерацией, возможно появление папуло-везикулезных элементов, поражения локализируются на лице, коже век, в крупных складках (интертригинозный вариант), ягодичной области, тыле кистей. Иногда отмечается поражение красной каймы губ. В старшем возрасте кожный патологический процесс характеризуется появлением на коже милиарных папул розово-красного цвета, склонных к слиянию и образованию бляшек различной формы и величины с четкими границами, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Типичным признаком является поражение кожного покрова на участках «излюбленной локализации» - волосистая часть головы, разгибательная поверхность локтевых, коленных суставов, в области поясницы, крестца, однако могут локализоваться на любых других участках кожного покрова, субъективно – зуд различной степени интенсивности характерен для большинства пациентов.

### ***Линейный псориаз***

Для этой формы заболевания характерно расположение типичных морфологических элементов – эритематозно-сквамозных папул и бляшек вдоль линий Блашко. Этот тип псориаза следует дифференцировать с воспалительным линейным веррукозным эпидермальным невусом.

### ***Фолликулярный псориаз***

Первичными элементами сыпи при данной форме псориаза у детей являются милиарные папулы, располагающиеся в области волосяных фолликулов. Поверхность папул покрыта шиповидной роговой чешуйкой. Высыпания располагаются преимущественно на передней поверхности нижних конечностей. Элементы могут быть настолько маленьких размеров, что становятся доступны отчётливой визуализации лишь при расчёсывании. Данные высыпания носят персистирующий характер и могут не замечаться длительное время, пока не появятся типичные псориатические высыпания на других участках кожного покрова.

### ***Пустулезный псориаз***

Образование пустул возможно при всех формах псориаза, например при неоправданно частом применении глюкокортикоидных препаратов, в отличие от типа заболевания, характеризующегося исключительно появлением стерильных пустул со скоплением нейтрофилов в эпидермисе. Данная разновидность псориаза в детском возрасте встречается достаточно редко. По R.D.R. Camp, 1999 (в модификации) у детей выделяют:

#### ***Генерализованный пустулезный псориаз***

- острый генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша);
- пустулезный псориаз младенцев и детей;
- кольцевидный, по типу центробежной кольцевидной эритемы;
- локализованный (верхних и нижних конечностей).

#### ***Ограниченный пустулезный псориаз***

- хронический ладонно-подошвенный (тип Барбера);

- акродерматит хронический пустулезный Аллопо.

***Острый генерализованный пустулезный псориаз типа Цумбуша*** – крайне тяжело протекающая в детском возрасте форма псориаза. Заболевание начинается остро с резкого ухудшения общего состояния и быстро развивающихся симптомов интоксикации, характерен гектический тип лихорадки, общее недомогание, слабость, разбитость, артралгии, гиперлейкоцитоз, резкий палочко-ядерный сдвиг, вплоть до юных форм, нейтрофилёз, повышение СОЭ, острофазовых белков. Появляются диссеминированные эритематозные папулы и бляшки с поверхностными пустулами и скоплениями гноя. В раннем детском возрасте клиническая картина может быть представлена пятнами, очагами разлитой эритемы без четких границ, на поверхности которых в дальнейшем появляются сгруппированные пустулы. У детей в возрасте до 3-х лет кожа имеет выраженные гидрофильные свойства и склонна к гиперэргическим реакциям, развитие пустулезного псориаза возможно с появления везикул, содержимое которых в дальнейшем постепенно становится гнойным и везикулы только по прошествии некоторого времени эволюционируют в пустулы. Заболевание у детей в очень короткий срок приобретает эритродермический характер, элементы сыпи перестают быть различимы, а содержимое пустул, сливаясь в «гнойные озера», высыхает и вместе с отслаивающимися поверхностными слоями эпидермиса формирует слоистые чешуйко-корки на поверхности кожного покрова. Часто можно наблюдать цикличность появления новых пустул, этот процесс, в среднем, происходит 1 раз в 3 дня. На фоне подсыпания новых элементов отмечается пик лихорадки до 40-41°С и гиперлейкоцитоз. У детей часто поражаются ногтевые ложа, ногтевые пластинки, которые впоследствии отслаиваются, слизистая оболочка полости рта, где в области языка можно увидеть мигрирующие кольцевидные эритематозные элементы, гениталии. Также в детском возрасте на фоне манифестации кожных проявлений у детей возможны клинические проявления псориазического артрита, увеита, пульмонита, нефрита, проявления гепатолиенального и цитолитического синдрома. Без лечения наступает быстро прогрессирующая потеря веса, гипоальбуминемия, гипокальциемия с тетаническими судорогами и смерть вследствие сердечной недостаточности.

Возможен переход генерализованного острого пустулезного псориаза в другие формы псориаза и наоборот.

#### ***Пустулезный псориаз младенцев и детей***

Высыпания, возникающие в неонатальном периоде, представлены очагами разлитой эритемы без четких границ, на фоне которой наблюдаются множественные пустулы, расположенные на различных участках туловища и конечностей, типичным также является поражение крупных складок. Характерно специфическое отслоение рогового слоя в виде растрескивания «пергаментной бумаги» и последующего крупнопластинчатого шелушения. Течение заболевания и прогноз - благоприятные.

#### ***Кольцевидный вариант***

Частый вариант течения псориаза у детей, протекает по типу центробежной кольцевидной эритемы; проявляется кольцевидными элементами с эритемой, шелушением и пустулами в области ползущего края; центробежным ростом элементов (продолжающимся от нескольких часов до нескольких дней), центральным началом

регресса, болезненностью высыпаний, общим недомоганием, лихорадкой.

#### *Локализованный вариант*

Пустулы возникают в пределах псориатических бляшек или по их краю.

#### ***Хронический ладонно-подошвенный псориаз (тип Барбера)***

Для заболевания характерно появление пустул размером 2-5 мм, скопления которых изначально возникают на видимо неизменной коже ладоней и подошв. В области ладоней поражается кожа тенара, реже – гипотенара, еще реже – область середины ладони; на коже подошвенной части стоп – высыпания локализуются в области свода. В дальнейшем, на месте локализации пустул и вокруг них появляется венчик эритемы. Часть пустул не вскрывается и засыхает с образованием желто-коричневых корок. Присутствие пустул в очаге поражения, находящихся на разных этапах развития, характеризуется картиной эволюционного полиморфизма, что придает очагу поражения разноцветную окраску. В дальнейшем патологический процесс приобретает эритематозно-сквамозный характер, напоминая экзему. В подавляющем большинстве случаев обе конечности (как ладони, так и подошвы) поражаются симметрично.

#### ***Акродерматит хронический пустулезный Аллопо***

Дерматоз неясного генеза, характеризующийся стерильными пустулезными высыпаниями в области акральных отделов пальцев кистей и стоп без проксимального распространения. Типичным также является поражение ногтевых пластин по типу онихолизиса и онихомадезиса. Выделяют следующие формы заболевания: гнойная, везикулезная, эритемато-сквамозная (абортивная), фликтенулезная, вегетирующая, генерализованная. Течение заболевания длительное и резистентное к проводимой терапии.

#### ***Псориатическая ониходистрофия***

Наиболее частой формой поражения ногтевых пластин при псориазе у детей являются точечные («наперстковидные») углубления, возможны также явления дисхромии, онихолизис, онихомадезис, подногтевой гиперкератоз.

#### ***Псориатическая эритродермия***

Состояние, охватывающее поражением более 90% кожного покрова, характеризующееся универсальной отечностью, инфильтрацией кожи, поверхность которой покрывается большим количеством крупных и мелких сухих белых чешуек. Детей беспокоит сильный зуд, жжение и чувство стягивания кожи. Нарушается общее состояние ребенка: появляется общая слабость, недомогание, капризность, потеря аппетита, лихорадка, увеличиваются лимфатические узлы, появляются признаки гепатолиенального синдрома. Дети с эритродермией подвержены риску потери тепла и жидкости, электролитным нарушениям, кардиальным дисфункциям, изменениям функционирования органов мочевыделительной системы.

#### ***Псориатический артрит***

Встречается при детском псориазе с частотой до 5-7% случаев и пик частоты его

развития приходится на пубертат. При этом в 50% случаев артрит предшествует кожному процессу. Поражение суставов чаще бывает асимметричным, в виде моно- и полиартрита.

### **ДИАГНОСТИКА**

Диагноз псориаза у детей устанавливают на основании отягощенного по псориазу наследственного анамнеза (имеется приблизительно в 30 - 35% случаев) типичной клинической картины заболевания, выявления симптомов **псориатической триады**:

- 1. Феномен стеаринового пятна;**
- 2. Феномен терминальной пленки;**
- 3. Феномен кровяной росы.**

Следует помнить, что у младенцев, а также при интертригинозной форме псориаза у детей феномены псориатической триады могут не определяться.

В ряде случаев для подтверждения диагноза проводят *гистологическое исследование* биоптата пораженной кожи. Морфологические изменения характеризуются выраженным акантозом эпидермиса с характерным колбообразным расширением эпидермальных выростов книзу и истончением эпидермиса над верхушками вытянутых сосочков дермы, нарушением процессов кератинизации в виде паракератоза и исчезновения зернистого слоя. Отмечаются частые фигуры митозов в базальных и супрабазальных эпителиоцитах. В периоде прогрессирования в роговом слое и в зоне паракератоза обнаруживаются скопления нейтрофильных лейкоцитов (микроабсцессы Мунро). При пустулезном псориазе обнаруживаются очаговые скопления нейтрофильных гранулоцитов в шиповатом слое (спонгиозоформные пустулы Когоя). Вокруг извитых полнокровных капилляров сосочковой дермы выявляются воспалительные инфильтраты различной степени интенсивности из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов.

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Дифференциальную диагностику псориаза следует проводить с папулезными высыпаниями при сифилисе, красным плоским лишаем, себорейной экземой, атопическим дерматитом, розовым лишаем, парапсориазом, пилириазом красным волосатым отрубевидным, пеленочным дерматитом.

### **ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ**

- *Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, зимняя форма.*
- *Псориаз волосистой части головы*
- *Распространенный вульгарный псориаз, стационарная стадия, внесезонная форма.*
- *Генерализованный пустулезный псориаз, тип Цумбуша*

### **ЛЕЧЕНИЕ**

#### **Цели лечения:**

–уменьшение клинических проявлений заболевания;

- уменьшение частоты рецидивов заболевания;
- устранение отрицательных субъективных ощущений;
- улучшение качества жизни ребенка и его семьи;
- снижения риска развития коморбидных заболеваний.

### Общие замечания по терапии

Лечение зависит от возраста ребенка, клинической формы псориаза, локализации кожного патологического процесса и его распространенности.

Также выявляют возможные провоцирующие факторы (стрептококковые инфекции, стресс, медикаменты и др.). Минимизируют влияние важных коморбидных состояний – факторов риска для детей – избыточного веса и гиперлипидемии, метаболического синдрома. Важной составляющей эффективной терапии псориаза в детском возрасте является междисциплинарное взаимодействие дерматолога и педиатра. Подходы к терапии псориаза в детском возрасте представлены на схеме:



Рис.1. Алгоритм наружной терапии псориаза.

Наружная терапия в прогрессирующей стадии заболевания начинается с *кератолитических мероприятий*. Традиционно для этих целей используется 0,5 – 2% салициловая мазь. Важно помнить, что салициловую мазь в детском возрасте нельзя применять на большие площади поверхности тела из – за возможного токсического воздействия вследствие транскутанной резорбции. Пациентам грудного возраста < 5%, раннего детского < 10%, старшего детского возраста < 20% поверхности тела. Также запрещено нанесение салициловой мази в интертригинозных участках, особенно в области ношения подгузников. Нанесение мази рекомендуется производить на ночь, утром – смывать. После отторжения чешуек утром рекомендуется наносить наружные кортикостероиды, как средства противовоспалительной терапии, в дальнейшем переходят к антипролиферативной терапии с использованием кальципотриола. Кальципотриол нельзя использовать совместно с салициловой мазью и наносить на кожу складок и лица. При локализации процесса в складках и лице предпочтение следует отдавать ингибиторам кальциневрина, хотя «псориаз» еще официально не внесен в показания при использовании этих препаратов.

Кроме того, в терапии псориаза могут применяться мази, *содержащие нафталанскую нефть, ихтиол, деготь березовый*.

При неэффективности наружной терапии, лечение псориаза проводят с использованием средств системной терапии. Системная терапия первично показана при пустулезном псориазе и состоянии эритродермии.

При резистентных формах заболевания у детей всегда следует исключить наличие персистирующих триггерных факторов, например хронического тонзиллита, синусита, одонтогенных инфекционных процессов и др. Перед началом системной терапии псориаза у детей оценивают соотношение риска и пользы.

В процессе терапии псориаза у детей, также важно использование *средств симптоматической терапии* с целью минимизации побочных эффектов лечения, с этой целью могут быть использованы гепатопротекторы, энтеросорбенты, пробиотики, ферментные, седативные, противозудные препараты, средства дезинтоксикационной и десенсибилизирующей терапии, некоторые другие.

Эффективность в выборе *средства системной терапии* псориаза у детей не может служить единственным критерием при отсутствии гарантий безопасности для детского организма, в том числе и в перспективе.

Также важную роль в лечении псориаза у детей играет *психолого-педагогическое сопровождение*, необходимо своевременно консультировать пациента у психолога. Больные псориазом дети из-за страха общественной изоляции весьма уязвимы, особенно это касается пациентов подросткового возраста. В этой связи очень важно добиваться того, чтобы заболевание не снижало внутренней самооценки пациента и не нарушало взаимоотношений с окружающими.

## **Наружная терапия**

### ***Топические глюкокортикостероидные средства (А)***

Топические глюкокортикостероидные препараты применяются при любых формах псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими наружными или системными средствами. Эффективность топических глюкокортикостероидных средств

(ГКС) имеет высокий уровень доказательности.

Эффективность топических стероидов при псориазе в первую очередь связана с их иммуносупрессивным действием, которое заключается в индукции апоптоза Т- и В-лимфоцитов, угнетении их пролиферации, снижении продукции антител и ряда цитокинов, супрессии функциональной активности гранулоцитов и макрофагов. Непосредственно иммунодепрессивное воздействие ТКСТ объясняют прежде всего предотвращением миграции лейкоцитов в зону воспаления за счет подавления экспрессии молекул адгезии и транскрипции генов провоспалительных цитокинов с усилением их влияния на экспрессию генов ряда веществ, участвующих в развитии воспаления с подавлением активности прежде всего IL 1-6, IL 10, TNF- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ .

Классификация топических кортикостероидов по степени их активности представлена в табл. 3.

Таблица 3.

Классификация МКК по степени активности (Miller & Munro, 1980г., с дополнениями)

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
IV (очень сильные)	<b>Клобетазол</b> (код АТХ D07AD01) 0,05% крем, мазь
III (сильные)	<b>Бетаметазон</b> (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, код АТХ D07AC01) 0,1% крем и мазь; 0,05% крем и мазь <b>Гидрокортизон</b> (гидрокортизона бутират, код АТХ D07BB04, D07AB02) 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор <b>Метилпреднизолон ацепонат</b> (код АТХ D07AC14) 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия <b>Мометазон</b> (мометазона фураат, код АТХ D07AC13) 0,1% мазь, крем, раствор <b>Триамцинолона ацетонид</b> (код АТХ D07AB09) 0,1% мазь, <b>Флуоцинолона ацетонид</b> (код АТХ D07AC04) 0,025% мазь, крем, гель, линимент <b>Флутиказон</b> (флутиказона пропионат, код АТХ D07AC17) 0,005% мазь и 0,05% крем
II (средней силы)	<b>Алклометазон</b> (алклометазона дипропионат, код АТХ D07AB10) 0,05% мазь, крем
I (слабые)	<b>Гидрокортизон</b> (Гидрокортизона ацетат, код АТХ D07AA02) 0,5%, 1% мазь <b>Преднизолон</b> (код АТХ D07AA03) 0,5% мазь

У детей в лечении псориаза обычно применяются кортикостероидные средства I – III класса. При наличии особых показаний, применение кортикостероидных препаратов IV класса возможно у детей старших возрастных групп, продолжительностью 10-14 дней, предпочтение следует отдавать рецептурам короткого контакта, крему и лосьону, при использовании которых вероятность развития побочных эффектов в значительной степени снижается.

В зависимости от характера и локализации псориазических высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты применяются в виде различных лекарственных форм — мазей, кремов, лосьонов или шампуней.

Важно помнить, что в связи с тем, что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга при применении любых ГКС местного действия. Длительное использование ГКС у детей может привести к нарушениям их роста и развития. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта.

Расход стероидного крема должен дозироваться из расчета “единицы кончика

пальца” – соответствует полоске препарата, выдавленной из тубы на концевую фалангу 2 пальца кисти. Это доза, которая должна быть нанесена на площадь поверхности кожи ребенка, равная площади двух ладоней взрослого человека.

### ***Препараты для наружной терапии, содержащие аналоги витамина D<sub>3</sub> (А)***

#### **Кальципотриол**

Кальципотриол является аналогом активного метаболита природного витамина D<sub>3</sub>. Стимулирует морфологическую дифференциацию и подавляет пролиферацию кератиноцитов, что лежит в основе его лечебного эффекта при псориазе.

Кальципотриол является ингибитором активации Т-лимфоцитов, вызванной интерлейкином 1. Влияние кальципотриола на кальциевый обмен в 100 раз слабее, чем при применении кальцитриола. Трансдермальная абсорбция кальципотриола составляет от 1 % до 5% от дозы. Кальципотриол подвергается быстрой биотрансформации в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Период полувыведения очень короткий.

Препарат не используют в следующих случаях: гиперчувствительность к кальципотриолу и любому вспомогательному веществу препарата; при наличии заболевания, сопровождающегося нарушением метаболизма кальция; у детей до 6 лет.

Кальципотриол нельзя использовать вместе с препаратами для местного применения, содержащими салициловую кислоту. Также не рекомендуется наносить препарат на кожу лица.

У детей старше 12 лет кальципотриол наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки, максимальная доза за неделю не должна превышать 75 г; у пациентов от 6 до 12 лет также используется 2 раза в сутки, максимальная доза за неделю не должна превышать 50 г.

Терапевтический эффект наблюдается через 1–2 нед от начала лечения. Курс лечения не должен превышать 6–8 нед.

Эффективность кальципотриола увеличивается в случае сочетанного применения с сильными наружными стероидами, при использовании 1 раз в день каждого средства, когда кальципотриол наносится дважды в день по будням, а стероид дважды в день по выходным дням, при использовании кальципотриола дважды в день в сочетании с UVB терапией. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата у детей не проводилось.

### ***Препараты, содержащие цинк пиритион активированный (В).***

Препарат — в лекарственной форме аэрозоль — распыляют с расстояния 15 см на пораженные участки кожи 2–3 раза в день. Для достижения стойкого эффекта применение препарата рекомендуется продолжить в течение 1 недели после исчезновения клинических симптомов. Для обработки лекарственным препаратом волосистой части головы прилагается специальная насадка.

Препарат — в лекарственной форме крем — наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1–1,5 месяцев.

Препарат — в лекарственной форме шампунь — наносится на влажные волосы с последующим массажем кожи головы, далее необходимо промыть волосы, повторно нанести и оставить шампунь на голове в течение 5 минут, затем тщательно промыть волосы

большим количеством воды. Применять 2–3 раза в неделю; курс лечения — 5 недель. В период ремиссии шампунь может использоваться 1–2 раза в неделю в качестве средства профилактики рецидивов.

При применении возможны аллергические реакции. Препарат не используют при повышенной чувствительности к компонентам препарата.

Клинически значимого взаимодействия препарата цинк пиритиона активированного с другими лекарственными средствами не выявлено.

### **Препараты дегтя (С)**

Использование препаратов дегтя и шампуней, содержащих деготь у детей лимитировано: в младшем возрасте из-за возможного развития токсических реакций, в старшем и подростковом – ввиду низкого комплаенса. Традиционно деготь используют, смешивая с салициловой мазью на ограниченные бляшки, 2-3 раза в день. Препараты дегтя имеют неприятный запах и пачкают одежду, поэтому могут применяться только в стационарных условиях.

Также традиционно деготь можно использовать в сочетании с UVB – терапией в режиме Гекермана.

### **Фототерапия**

#### *Общие принципы*

Ультрафиолетовая терапия обладает патогенетическим действием и является неотъемлемой частью лечебно-профилактических мероприятий при псориазе. Для лечения применяют методы средневолновой УФ-терапии (УФВ-терапия) и длинноволновой УФ-терапии (различные методологические подходы ПУВА-терапии).

До проведения фототерапии у каждого пациента необходимо оценить соотношение ожидаемой пользы от лечения и потенциального риска развития осложнений. Пациент (законный представитель пациента) должен быть проинформирован о методике планируемого лечения, необходимости строгого соблюдения предписаний врача, а также о возможных побочных эффектах. Проведение ПУВА-терапии (преимущественно в виде ПУВА-ванн) возможно с 12 летнего возраста по строгим показаниям.

Перед назначением фототерапии для выявления противопоказаний проводят клинико-лабораторное обследование больного: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (с включением в исследование показателей функции печени и почек), консультации педиатра, офтальмолога, эндокринолога, по показаниям - обследование у других специалистов.

Комбинация метотрексата и узкополосной средневолновой терапии возможна, при этом используются малые дозы метотрексата и низкие дозы УФВ, что позволяет избежать побочных эффектов как фототерапии, так и метотрексата. Фототерапию и системные иммуносупрессивные препараты, или ретиноиды не рекомендуется комбинировать у детей, в связи с возможным развитием тяжелых побочных эффектов.

#### *УФ-терапия*

Ультрафиолетовая терапия является важной составной частью лечения и реабилитации больных псориазом. Ультрафиолетовый спектр подразделяется на: коротковолновые УФС-лучи 200-280 нм (они не достигают поверхности Земли,

задерживаясь в озоновом слое атмосферы, обладают бактерицидным свойством и не используются в терапевтических целях); средневолновые УФВ-лучи (UVB) - 280-320 нм; длинноволновые УФ-лучи: УФ-АI (UV-AI) - длинные - 340-400 нм и УФ-АII (UV-AII) – короткие - 320-340 нм.

Для лечения псориаза у детей применяют методы средневолновой УФ-терапии (УФВ-терапии), методы ПУВА-терапии (УФА+фотосенсибилизатор) и общее УФО (230-400нм).

Методы УФВ-терапии и общего УФО не требуют использования фотосенсибилизаторов и могут применяться у детей с любого возраста с учетом поведенческих особенностей детей младшего возраста. Методы ПУВА-терапии основаны на сочетанном применении фотосенсибилизаторов группы псораленов и длинноволнового УФ-излучения с длиной волны 320–400 нм и назначаются, главным образом, в исключительных случаях у детей с 12 летнего, в частности, при тяжелых формах псориаза, в случаях торпидного течения заболевания или отсутствия эффекта от применения других лечебных средств, в том числе УФВ и УФО терапии.

Во время проведения любого вида УФ-терапии необходимо исключить прием фотосенсибилизирующих препаратов (кроме фотосенсибилизаторов при проведении ПУВА-терапии) и продуктов питания, повышающих чувствительность кожи к ультрафиолету.

Проведение любого вида ультрафиолетовой терапии обуславливает необходимость приема антиоксидантных препаратов, например витамин Е в дозе 400МЕ и топических увлажняющих средств.

#### *Механизм действия*

Ультрафиолетовое излучение оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, в основном иммуносупрессивное и антипролиферативное. Фотоиммунологический эффект обусловлен глубиной проникновения ультрафиолетовых лучей. УФВ-лучи воздействуют в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, УФА - лучи проникают в более глубокие слои кожи и оказывают действие на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты). Ультрафиолетовые лучи оказывают влияние на: продукцию медиаторов воспаления (цитокинов), обладающих противовоспалительным и иммуносупрессивным действием; экспрессию молекул на клеточной поверхности; индукцию апоптоза клеток, вовлеченных в патогенез заболевания. УФ-излучение поглощается внутриклеточными хромофорами - ДНК клеточного ядра. Абсорбция ультрафиолета нуклеотидами ведет к образованию фотопродуктов ДНК, в основном пиримидиновых димеров, что приводит к подавлению синтеза ДНК. Таким образом, иммуносупрессия, изменение экспрессии цитокинов и клеточного цикла - все эти факторы могут играть важную роль в объяснении терапевтического эффекта ультрафиолетового излучения при псориазе.

#### *Схемы и режимы применения*

Фототерапию проводят в виде монотерапии или в комплексе с медикаментозными средствами.

Методики проведения фототерапии – *общая* (облучение всего кожного покрова) и *локальная* (облучение участков кожи).

При проведении общей УФ терапии при наличии более медленного разрешения процесса, например при локализации на волосистой части головы или нижних конечностях общее облучение комбинируют с последующим локальным облучением.

Минимальную (начальную) дозу облучения определяют исходя из индивидуальной чувствительности больного УФИ или в зависимости от фототипа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика). Для определения индивидуальной чувствительности у пациента с помощью биодозиметра Дальфельда-Горбачева на участках незагорелой кожи (на предплечье, нижней части живота, спине или ягодице) проводят фототестирование с определением при УФО и УФВ-терапии минимальной эритемной дозы (МЭД), при ПУВА-терапии — минимальной фототоксической дозы (МФД). Результаты фототестирования при УФО и УФВ-терапии оценивают через 24 ч., при ПУВА-терапии - через 48ч.

Таблица 4.

Фототест на эритему - рекомендации по дозированию (мДж/см<sup>2</sup>)

УФО, УФБ (280-320нм) - терапия	20	40	60	80	100	120
УФБ (311нм) - терапия	200	400	600	800	1.000	1.200

Таблица 5.

Классификация фототипов кожи (Т. Б.Фитцпатрик)

Тип кожи	Признаки
<b>1 тип</b> Кельтский	Белая кожа, веснушки, светлые глаза и светлые или рыжие волосы. Они всегда обгорают, никогда при этом не загорая
<b>2 тип</b> Светлокожий европейский	Светлая кожа, голубые, серые или зеленые глаза и русые или каштановые волосы. Загорают минимально, часто при этом обгорая
<b>3 тип</b> Темнокожий европейский	Смугловатая кожа, темно-русые или каштановые волосы, серые или светло-карие глаза. Загорают постепенно и равномерно, обгорают незначительно
<b>4 тип</b> Средиземноморский	Оливковая кожа, темные волосы и темно-карие глаза (азиаты). Всегда загорают, обгорая лишь в редких случаях
<b>5 тип</b> Индонезийский	Темные волосы и глаза. Приобретают интенсивный загар (индусы, испанцы и др.), обгорают исключительно редко
<b>6 тип</b> Афроамериканский	Представители негроидной расы, невосприимчивые к ультрафиолету и неподверженные солнечным ожогам

### **Селективная фототерапия (В)**

Селективная фототерапия представляет собой облучение кожи средневолновым широкополосным (280-320нм) ультрафиолетовым светом. Начальная доза облучения составляет 50–70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от фототипа кожи облучение начинают с дозы 0,01–0,03 Дж/см<sup>2</sup>.

Процедуры проводят с режимом 3–5 раз в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую 2–3-ю процедуру на 5–20%, или на 0,01–0,02 Дж/см<sup>2</sup>. На курс назначают 15–35 процедур.

### **Узкополосная средневолновая фототерапия (В)**

Узкополосная средневолновая терапия с длиной волны 311 нм является наиболее высокоэффективным методом и может проводиться детям в любом возрасте. Начальная

доза общей УФВ 311нм терапии составляет 50–70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,1–0,2 Дж/см<sup>2</sup>. Процедуры проводят 3–5 раз в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу повышают каждую процедуру или через процедуру на 5–20%, или на 0,05–0,01 Дж/см<sup>2</sup>, при появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. На курс назначают 15–35 процедур.

Таблица 5.

Алгоритм УФВ фототерапии (Широкополосный УФ диапазон и УФВ 311 нм)

Шаг 1	Определение МЭД	Оценка через 24 часа	Дальнейшее ведение
Шаг 2	Начало терапии	Начальная доза терапии	50-70% от МЭД
Шаг 3	Следующие сеансы терапии по три-пять раз в неделю.	Отсутствие эритемы	Увеличение дозы на 30%
		Минимальная эритема	Увеличение на 20 %. (15% после двух сеансов).
		Сохраняющаяся бессимптомная эритема	Не увеличивать
		Болезненная эритема с отеком или без него либо образование волдырей	Не проводить облучения до исчезновения симптомов
Шаг 4	Возобновление курса терапии	После исчезновения симптомов	Уменьшить последнюю дозу на 50 %, дальше увеличить на 10 %

При изменении вида средневолновой терапии, например с широкополосной на узкополосную или наоборот, необходима существенная корректировка дозы, которую лучше всего проводить на основе нового определения МЭД.

*Локальная* УФВ 311нм терапия показана при псориазе волосистой части головы, при ограниченном вульгарном псориазе гладкой кожи. В ряде случаев (замедленное разрешение высыпаний на нижних конечностях) локальная узкополосная терапия назначается при проведении общей УФВ 311нм терапии, процедуры добавляются после 5-7 сеансов общей УФВ терапии. Начальная доза при локализации процесса на волосистой части головы зависит от фототипа кожи и в соответствии с классификацией Фицпатрика составляет: I тип – 2 минуты, II тип – 3 минуты, III тип – 4 минут, IV, V, VI типы - 5 минут. Максимальное время I тип – 15 минут, II тип – 17 минуты, III тип – 20 минут, IV, V, V, VI тип - 25 минут. Продолжительность курса 4 – 6 недель, частота 4 – 7 раз в неделю.

При локализации процесса на гладкой коже начальная доза (воздействие на одно поле) составляет: I тип – 15 секунд, II тип – 20 секунд, III тип – 30 секунд, IV, V, VI типы - 45 секунд. Максимальное время воздействия на одно поле I тип – 2 минуты, II тип – 3 минуты, III тип – 4 минут, IV тип - 5 минут. Одновременно можно облучать несколько полей. Продолжительность курса 3 - 4 недели, частота 4 – 5 раз в неделю.

#### *Терапия эксимерным лазером (308нм) (В)*

Лечение эксимерным лазером с длиной волны в ультрафиолетовом спектре 308нм показано при ограниченных формах псориаза с площадью поражения не более 10% поверхности тела.

Таблица 6.

Шкала доз облучения, рекомендуемая для определения МЭД, при проведении эксимерной лазеротерапии (Голдберг Д.Д., 2010)

Зона облучения	I-II тип кожи	III-IV тип кожи	V-VI тип кожи
1	100 Дж/см <sup>2</sup>	150 Дж/см <sup>2</sup>	200 Дж/см <sup>2</sup>
2	130 Дж/см <sup>2</sup>	190 Дж/см <sup>2</sup>	250 Дж/см <sup>2</sup>
3	160 Дж/см <sup>2</sup>	230 Дж/см <sup>2</sup>	300 Дж/см <sup>2</sup>
4	190 Дж/см <sup>2</sup>	270 Дж/см <sup>2</sup>	350 Дж/см <sup>2</sup>
5	220 Дж/см <sup>2</sup>	310 Дж/см <sup>2</sup>	400 Дж/см <sup>2</sup>
6	260 Дж/см <sup>2</sup>	350 Дж/см <sup>2</sup>	450 Дж/см <sup>2</sup>

У детей рекомендуется использование режима низких и средних доз, использование высоких доз недопустимо, в связи с высоким риском возникновения ожога и выраженной болезненности. При локализации высыпаний на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях (кроме локтевых и коленных суставов) и незначительной инфильтрации очагов поражения лечение начинают с дозы облучения, равной 0,5-1 МЭД, при выраженной инфильтрации очагов – с дозы, равной 2 МЭД. Повышение разовой дозы облучения осуществляют каждую 2-ю процедуру на 0,5-1 МЭД, или 25% от предыдущей дозы. Лечение проводят с режимом 2 раза в неделю. На курс назначают 15–20 процедур.

#### *ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизаторов (В)*

Данная методика ПУВА-терапии может быть рекомендована с 16-летнего возраста по строгим показаниям. Пероральные фотосенсибилизирующие препараты принимают за один прием в дозе 0,6–0,8 мг на 1 кг массы тела за 1,5– 2 часа до облучения длинноволновым УФ-светом.

Таблица 7.

Рекомендации по тестовой дозировке для определения минимальной фототоксической дозы (МФД).

Метод	Тип кожи	Доза УФ-А (Дж/см <sup>2</sup> )
ПУВА-терапия (пероральный прием фотосенсибилизатора)	I-IV	0,5 1 2 3 4 5
ПУВА-ванна (1мг/л фотосенсибилизатора)	I, II	0,25 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5
	III, IV	0,5 1 2 3 4 5

Начальная доза УФА составляет 50% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от фототипа кожи больного начальная доза составляет 0,25–0,5 Дж/см<sup>2</sup>. Процедуры проводят 2– 3 раза в неделю.

При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,25–0,5 Дж/см<sup>2</sup>. При появлении слабовыраженной эритемы дозу облучения оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА – 10 Дж/см<sup>2</sup>. На курс назначают 15–20 процедур.

#### *ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов (В)*

Проведение ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизаторов

возможно с 12 летнего возраста. Фотосенсибилизирующие препараты для наружного применения наносят на очаги поражения за 15–60 минут до облучения. Начальная доза УФА составляет 20–30% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,2–0,4 Дж/см<sup>2</sup>. Процедуры проводят 2–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу облучения увеличивают каждую 2–3-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,1–0,3 Дж/см<sup>2</sup>. При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальные значения разовой дозы УФА – 5–8 Дж/см<sup>2</sup>. На курс назначают 20–30 процедур.

### *ПУВА-ванны (С)*

ПУВА-ванны проводятся с 12-ти летнего возраста. Для ПУВА-ванн используют водный раствор амми большой плодов фурукумарины, для приготовления которого используют официальный 0,3% спиртовой раствор фотосенсибилизатора. Концентрация амми большой плодов фурукумарины в ванне составляет 1мг/л, температура воды 37°С, продолжительность ванны 15 мин. При распространенных высыпаниях назначают общие ванны с последующим облучением всего кожного покрова (общие ПУВА-ванны), при ограниченных высыпаниях проводят локальные ванны с последующим облучением пораженной области (локальные ПУВА-ванны).

Облучения длинноволновым УФ-светом осуществляют непосредственно после ванны (предварительно кожу пациента насухо вытирают полотенцем). Для определения МФД проводят фототестирование, облучая кожу возрастающими дозами УФА.

Начальная доза облучения УФА составляет 20–30% от МФД, или 0,2–0,4 Дж/см<sup>2</sup>. Как при общих, так и при локальных ПУВА-ваннах облучение проводят 2–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую 2-ю процедуру максимум на 30%, или на 0,2–0,4 Дж/см<sup>2</sup>. При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. Максимальная разовая доза облучения у больных с I–II типом кожи составляет 4,0 Дж/см<sup>2</sup>, у больных с III–VI типом кожи – 8,0 Дж/см<sup>2</sup>. На курс назначают 15–35 процедур.

### *Общее УФО (D)*

Общее УФО представляет собой лечебное использование широкополосного света с длиной волны в спектральном диапазоне 220-400нм. При УФ-облучениях единицей измерения интенсивности УФ-радиации является биодоза - время, необходимое для получения на коже наиболее слабой (пороговой), но равномерной и ясно выраженной эритемы. Биодозу определяют биодозиметром на расстоянии облучателя от поверхности кожи 50см через 10 мин после облучения по Дальфельду-Горбачеву. Общее УФ-облучение начинают после определения биодозы и проводят через день, реже - ежедневно. При первых 10 процедурах расстояние 100 см, при последующих - 70 см. В случае пропуска в начале курса лечения двух-трех процедур следует повторить последнюю дозу облучения. Курс лечения 10-15-20 процедур. Повторный курс проводят через 2-3 месяца. Появление эритемы при общем УФ-облучении - недопустимо.

*Местное облучение (локальные методики)* проводят с расстояния 50 или 35 см в зависимости от дозы и размера поля. При повторных местных облучениях дозу с каждым облучением увеличивают на 30-50 % по сравнению с предыдущей. Курс

эритемотерапии одной области не должен превышать 4-5 облучений. Общая продолжительность - 15-20 минут, максимальная площадь эритемных облучений в один день - 400-500 см<sup>2</sup>. Курс лечения - 5-15сеансов.

Используя локальные методики, нужно помнить о различной фоточувствительности разных областей тела. Если чувствительность кожи груди, живота и спины принять за 100 %, то на сгибаемых поверхностях она составит 75%, на разгибаемых поверхностях, лбу и шее - около 50 %, на кистях и стопах - 25 %.

#### *Побочные реакции /безопасность фототерапии*

Побочные реакции ультрафиолетовой терапии делятся на ранние (фототоксические реакции, зуд, ксероз, гиперпигментация) и отдаленные (фотостарение и риск канцерогенного действия). При проведении ПУВА-терапии с пероральным приемом фотосенсибилизатора возможно возникновение диспепсических расстройств, головокружения. Описаны некоторые другие осложнения фототерапии (везикулезные высыпания, фолликулит, кератит, конъюнктивит, феномен Кебнера, подногтевые гемorragии, гипертрихоз, телеагиэктазии, болезненность кожи и др.), однако в практике они встречаются сравнительно редко.

Безопасность длительной многокурсовой фототерапии окончательно не установлена. Длительная УФВ-терапия может вызывать преждевременное старение кожи. Сведения о возможности канцерогенного действия УФВ-терапии противоречивы. В то же время показано, что при длительной многокурсовой ПУВА-терапии значительно увеличивается риск развития плоскоклеточного рака кожи, базально-клеточного рака кожи и меланомы. Частота развития плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы облучения и курсового количества процедур. Метаанализ девяти исследований, проведенных в США, Великобритании, Швеции, Германии, Австрии и Нидерландах, показал, что среди больных псориазом, получивших высокие дозы ПУВА-терапии (более 200 процедур, или более 2000 Дж/см<sup>2</sup>), плоскоклеточный рак кожи выявлялся в 14 раз чаще, чем среди пациентов, получивших низкие дозы ПУВА-терапии (менее 100 процедур, или менее 1000 Дж/см<sup>2</sup>). У мужчин, получавших в процессе ПУВА-терапии облучение половых органов, установлен также высокий риск развития плоскоклеточного рака кожи полового члена и мошонки.

#### ***Факторы, повышающие риск канцерогенного действия ПУВА-терапии:***

- общее количество сеансов более 150–200;
- кумулятивная доза УФА более 1000–1500 Дж/см<sup>2</sup>;
- облучение половых органов у мужчин;
- большое количество сеансов за короткий период;
- I и II типы кожи;
- предшествующие опухолевые процессы кожи;
- терапия ионизирующим и рентгеновским излучением;
- лечение препаратами мышьяка;
- другие канцерогенные факторы (инсоляция, лечение циклоспорином, метотрексатом и др.).

### ***Профилактика и лечение побочных реакций***

Наиболее частым осложнением УФВ и ПУВА-терапии является развитие эритемы различной степени выраженности, возникающей в результате передозировки облучения или фотосенсибилизатора. В связи с этим пациенты во время курса фототерапии должны находиться под тщательным наблюдением медицинского персонала. Умеренная эритема обычно разрешается в течение нескольких дней после уменьшения дозы облучения и/или фотосенсибилизатора или временной отмены процедур, после чего лечение возобновляют с дозы, сниженной наполовину. При наличии выраженной эритемы, отека и пузырей проводится симптоматическое лечение, включающее охлаждение пораженных участков кожи, использование противозудных, обезболивающих и увлажняющих средств. Для предотвращения развития и лечения тяжелых фототоксических реакций в отдельных случаях могут быть использованы наружные и системные кортикостероиды, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные и антиоксидантные препараты.

Для уменьшения зуда и сухости кожи больным во время курса лечения рекомендуют использовать смягчающие или увлажняющие средства. В случаях упорного зуда назначают антигистаминные и седативные препараты.

При появлении гиперпигментации кожи на пигментированные участки наносят цинковую пасту или фотозащитный крем, позволяющие защитить кожу от дальнейшего облучения.

Для уменьшения диспепсических явлений, наблюдающихся при пероральном применении фотосенсибилизаторов, их следует принимать во время еды, запивая молоком, или делить дозу на 2 последовательных приема с интервалом 30 мин. В отдельных случаях рекомендуют уменьшить дозу принимаемого препарата.

Головокружение и головная боль обычно уменьшаются при снижении дозы фотосенсибилизатора.

Риск канцерогенного действия ПУВА-терапии зависит от кумулятивной дозы облучения, поэтому ее следует контролировать. Желательно, чтобы кумулятивная доза УФА в течение жизни не превышала  $1000 \text{ Дж/см}^2$ .

При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

– в течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом;

– во время сеанса фототерапии (а при ПУВА-терапии и в течение всего дня) необходимо защищать глаза фотозащитными очками с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты;

– губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей), в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами;

– следует исключить использование других фотосенсибилизирующих препаратов и косметических средств: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфанилмочевины, метиленового синего, толуидинового синего, бенгальского розового, метилового оранжевого, антралина,

каменноугольного дегтя, антибактериальных и дезодорантных мыл, ароматических масел и др.;

–в процессе курса лечения, а также в течение 1–2 месяцев после его окончания целесообразно интенсивное увлажнение кожи наружными средствами.

***Не рекомендуется:***

–назначение более 1–2 курсов в год или большого количества сеансов за короткий период;

–облучение половых органов у лиц мужского пола.

Всем больным, получающим длительную многокурсовую ПУВА-терапию, необходимо проведение регулярных осмотров дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

***Противопоказания/ограничения к применению фототерапии***

***Абсолютные противопоказания к фототерапии:***

–непереносимость УФ-излучения;

–непереносимость псораленовых фотосенсибилизаторов (для ПУВА-терапии).

–наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм; дерматомиозит; пигментная ксеродерма; красная волчанка; синдром Горлина; синдром Блюма; синдром Кокейна; трихотиодистрофия; порфирии; меланома в анамнезе или на момент лечения; плоскоклеточный или базально-клеточный рак кожи в анамнезе или на момент лечения; диспластические меланоцитарные невусы;

–детский возраст до 12 лет (для ПУВА-терапии).

***Относительные противопоказания к фототерапии***

–сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе циклоспорином);

–предраковые заболевания кожи;

–применение других фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе пищевых продуктов и косметических средств);

–тяжелые повреждения кожи солнечным светом или УФ-излучением;

–пузырчатка, буллезный пемфигоид;

–катаракта или отсутствие хрусталика (для ПУВА-терапии);

–лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;

–выраженная дисфункция печени и почек (для ПУВА-терапии);

–состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии;

–низкая комплаентность.

**Варианты комбинированной терапии**

**Фототерапия + топические кортикостероиды**

**Фототерапия + аналоги витамина D<sub>3</sub>**

**Фототерапия (УФВ 311нм) + метотрексат**

**Системная терапия**

У детей системная терапия проводится при среднетяжелых и тяжелых формах

псориаза. Выбор метода системной терапии зависит от клинической формы, стадии и распространенности псориатического процесса, возраста больного, наличия сопутствующей патологии и эффективности предшествующей терапии. Лечение следует проводить с осторожностью. Анализ имеющихся литературных данных о накопленных сведениях по эффективности и безопасности различных методов системной терапии псориаза у детей малочисленны. В период с 2007 по 2014 гг. авторам удалось проанализировать 52 исследования. Проспективные исследования недостаточны. Большинство заключений сформулировано на исследованиях с низким уровнем доказательств.

Общепринятые средства системной терапии (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин и средства биологической терапии) назначаются преимущественно в период прогрессирования заболевания при неэффективности ранее проводимых методов терапии. В 100% случаев системная терапия детям показана в случае генерализованного пустулезного псориаза типа Цумбуша, псориатической эритродермии или угрожаемому по развитию эритродермии состоянию, сопутствующем псориатическом артрите. В последующем, в тяжелых случаях, проводится поддерживающая терапия под контролем клинико-лабораторных показателей в течение нескольких месяцев или лет.

Другие методы терапии (дезинтоксикационные, десенсибилизирующие, антигистаминные препараты, витамины, плазмаферез и др.), широко используемые в отечественной медицинской практике для лечения псориаза, у детей возможно назначать по соответствующим показаниям, как средства симптоматической терапии. Проведение и мониторинг безопасности системной терапии детям должно осуществляться в тесном взаимодействии с соответствующими смежными специалистами педиатрического профиля.

### **Антибактериальные препараты (С)**

Эффективность антибактериальных препаратов при каплевидной форме псориаза у детей остается спорной. Вместе с тем, пациенты, имеющие очаги хронической стрептококковой инфекции, должны быть санированы. С этой целью возможно применение антибактериальных средств пенициллинового или цефалоспоринового ряда, а при их непереносимости – препаратов из группы макролидов.

### **Ретиноиды (С)**

Ацитретин – синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Препарат в детской практике применяют для лечения тяжелых форм псориаза, в том числе псориатической эритродермии, локализованного или генерализованного пустулезного псориаза, а также при наличии множественных (или больших по размеру) бляшек с выраженной инфильтрацией при отсутствии эффекта от других методов лечения.

Ацитретин нормализует процессы пролиферации, дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса, нормализует процессы патологического ангиогенеза при псориазе.

Учитывая возможность тяжелых побочных явлений, при длительном лечении следует тщательно сопоставлять возможный риск применения ацитретина у детей с ожидаемым терапевтическим эффектом.

Ацитретин в детском возрасте нужно назначать только при неэффективности всех других методов лечения, назначение ацитретина у детей при генерализованном пустулезном псориазе типа Цумбуша оправдано по жизненным показаниям. Суточная доза зависит от массы тела и составляет около 0,5 мг/кг. В некоторых случаях на ограниченное время могут потребоваться более высокие дозы, до 1 мг/кг в сутки (не более 35 мг/сутки). Поддерживающая доза должна быть как можно меньшей, учитывая возможные побочные реакции при длительном лечении.

Длительное лечение детей данным препаратом повышает риск изменений костной ткани, включая преждевременное закрытие эпифизов, гиперостоз скелета, внекостную кальцификацию.

### **Циклоспорин (С)**

Недостаточное количество исследований, посвященных применению циклоспорина в лечении псориаза у детей, не позволяет рекомендовать его к широкому использованию в терапии псориаза в детской дерматологической практике. Описанная эффективность лечения циклоспорином всё еще остается неоднозначной. Также малоизученными являются и вопросы безопасности применения этого препарата в лечении псориаза у детей.

### **Метотрексат (С)**

Представляется эффективным препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей с приемлемым профилем безопасности.

Метотрексат (4-дезоксигидро-4-амино-10-метилфолиевая кислота) — цитостатическое средство группы антиметаболитов. Конкурентно ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу, он блокирует превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту и действует как антагонист фолиевой кислоты. Препарат ингибирует синтез нуклеиновых кислот, репарацию ДНК и клеточный митоз.

Лечение метотрексатом предполагает регулярное врачебное наблюдение и контроль лабораторных показателей, особенно на начальных этапах.

Для детей эффективными являются дозы 10-30 мг/м<sup>2</sup>/нед (0,3-1 мг/кг). Дозу обычно наращивают постепенно, при достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Наиболее частыми побочными эффектами, описанными в литературе при лечении псориаза метотрексатом у детей, были тошнота и рвота различной степени выраженности.

Повышение активности печеночных ферментов является еще одним возможным следствием терапии метотрексатом. В связи с этим, терапия метотрексатом должна использоваться с осторожностью у детей, страдающих ожирением, ввиду распространенности неалкогольного стеатогепатита у этой категории пациентов.

Пациенты, получающие метотрексат в комбинации с фолиевой кислотой лучше переносят терапию и у них существенно ниже риск панцитопении без изменения эффективности.

### **Биологические препараты**

У некоторых пациентов, страдающих псориазом средней или тяжелой степени

тяжести, отсутствует эффект при традиционном системном лечении и фототерапии или имеются противопоказания к ним. Для лечения этих пациентов приходится рассматривать возможность применения биологических агентов. Биологическая терапия обладает целенаправленной фармакологической активностью в отношении специфических молекулярных структур, ответственных за развитие псориаза.

#### *Условия назначения ингибиторов ФНО-α*

Перед назначением ингибиторов ФНО-альфа необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, которое должно включать постановку реакции Манту, проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

- При выявлении активного туберкулезного процесса показана консультация фтизиатра, назначение ингибиторов ФНО-α противопоказано.

- При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение диаскинтеста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра.

- В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением ингибиторов ФНО-α.

#### **Ведение больных, получающих ингибиторы ФНО-α**

- Пациентам, получающим ингибиторы ФНО-α, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес.

- При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена ингибитора ФНО-α и консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.

- При неэффективности двух ингибиторов ФНО-α осуществляется переключение на препарат с новым механизмом действия

#### **Вакцинация и биологическая терапия**

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения ингибиторами ФНО - α. Желательно, чтобы до начала лечения ребенок был полностью привит согласно действующего календаря.

Пациентам, бывшим в контакте с больным ветряной оспой, следует временно прекратить лечение ингибиторами ФНО и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против *Varicella zoster*.

#### **Этанерцепт (А)**

Препарат с противовоспалительным действием. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Значительная часть патологических изменений в коже в виде псориазических бляшек возникает за счет воздействия провоспалительных молекул, вовлеченных в систему, контролируемую ФНО.

Механизм действия этанерцепта, заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО с рецепторами ФНО на поверхности клетки. Таким образом, этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО, способствуя биологической инактивации ФНО. Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей

(например, цитокины, адгезивные молекулы или протеиназы). И эти ответы могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО.

Этанерцепт является эффективным и самым изученным в лечении бляшечного типа псориаза у детей биологическим препаратом. Наиболее распространенным официально задокументированным побочным эффектом, о котором имели место сообщения в процессе 96-тинедельного лечения псориаза этанерцептом у 236 детей, являются краткосрочные инфекции, что позволяет сделать вывод о его высоком профиле безопасности.

При псориазе у детей 6 лет и старше доза определяется из расчета 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг). Препарат вводится 1 раз в нед подкожно, до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия, как правило, не более 24 нед. Лечение препаратом следует прекратить, если после 12 нед терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

При необходимости повторного назначения этанерцепта, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Доза препарата – 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) 1 раз в нед. В некоторых случаях продолжительность лечения может составить более 24 недель.

Лечение этанерцептом может проводиться как в виде монотерапии, так и в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м<sup>2</sup>/нед.

Нельзя назначать препарат при сопутствующем увеите, поэтому у пациентов с тяжелыми формами псориаза перед назначением этанерцепта обязательна консультация офтальмолога.

**Инфликсимаб (D)** - препарат, содержащий химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышинового.

В России зарегистрирован по показаниям «псориаз» и «псориатический артрит» у взрослых. У детей инфликсимаб зарегистрирован по показаниям «болезнь Крона», «неспецифический язвенный колит» с возраста 6 лет.

*Недостаточное количество исследований, посвященных применению инфликсимаба в лечении псориаза у детей, не позволяет рекомендовать его к широкому использованию в терапии псориаза в детской дерматологической практике. Также малоизученными являются и вопросы безопасности применения этого препарата в лечении псориаза у детей.*

*Назначение инфликсимаба пациентам детского возраста с целью лечения псориаза возможно только с разрешения Локального независимого этического комитета медицинской организации, а также подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка старше 14 лет.*

- Вводится внутривенно по следующей схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед в дозе 5 мг/кг на введение.
- Каждый флакон препарата (100 мг) разводится в 200 мл 0,9% раствора NaCl.
- Препарат вводится внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин.
- Перед введением инфликсимаба глюкокортикоиды (ГК) не вводить. Введение ГК показано только при развитии трансфузионных реакций.
- Эффект наступает в среднем через 1 – 1,5 месяца после начала лечения.

- В случае первичной неэффективности препарата возможно переключение на другой ингибитор ФНО- $\alpha$ .

Нежелательные явления:

- трансфузионные реакции в виде головных болей, тошноты, рвоты, болей в животе, бронхоспазма, которые купируются внутривенным введением ГК;
- из отдаленных последствий отмечаются инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, одышка, синусит, обострение герпетической инфекции, туберкулез.

Особенности:

Возможно развитие вторичной неэффективности. В случае формирования вторичной неэффективности показано назначение других ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

### **Адалимумаб (D)**

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG<sub>1</sub> человека. Адалимумаб селективно связывается с ФНО- $\alpha$  и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО- $\alpha$ .

Препарат у детей официально зарегистрирован по показаниям «ювенильный ревматоидный артрит» с 2 лет и «болезнь Крона» с 6 лет. Согласно действующей инструкции, в остальных случаях препарат противопоказан детям до 18 лет. При назначении адалимумаба детям для лечения псориаза необходимо получить информированное согласие одного из родителей (законных представителей) или ребенка по достижении им 14 лет, а также одобрение локального этического комитета.

Схема введения:

- адалимумаб вводится подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг на введение;
- лечение адалимумабом может проводиться как в виде монотерапии, так и в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м<sup>2</sup>/нед.

Нежелательные явления:

- кашель, боль в горле, заложенность носа;
- боль в месте инъекции;
- туберкулез.

*Недостаточное количество исследований, посвященных применению адалимумаба в лечении псориаза у детей, не позволяет рекомендовать его к широкому использованию в терапии псориаза в детской дерматологической практике. Также малоизученными являются и вопросы безопасности применения этого препарата в лечении псориаза у детей.*

*Назначение адалимумаба пациентам детского возраста с целью лечения псориаза возможно только с разрешения Локального независимого этического комитета медицинской организации, а также подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка старше 14 лет.*

### **Устекинумаб (A)**

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k с молекулярным весом около 148600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов человека IL 12 и IL 23. Препарат блокирует

биологическую активность IL 12 и IL23, предотвращая их связывание с рецептором IL12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

Эффективность и безопасность применения препарата устекинумаб у детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза были оценены в рандомизированном многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании 3-й фазы (CADMUS). Клинические испытания были проведены, в том числе, и на территории Российской Федерации. По результатам исследования, устекинумаб статистически достоверно улучшал состояние кожи и качество жизни детей со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза.

В РФ препарат устекинумаб официально зарегистрирован для лечения детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии.

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Лечение устекинумабом может проводиться как в виде монотерапии, так и в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м<sup>2</sup>/нед.

Таким образом, исходя из всего вышеизложенного, **оптимальным алгоритмом подходов к выбору системной терапии псориаза у детей представляется назначение препарата первой линии, которым является метотрексат.**

**В случае эритродермического и пустулезного псориаза предпочтение в качестве средства первой линии терапии следует отдавать ацитретину**, и только при его неэффективности или развитии нежелательных побочных эффектов - переходить к лечению метотрексатом.

**В качестве средства терапии второй ступени предпочтение у детей следует отдавать этанерцепту**, его назначение возможно в случае хотя бы одной неудачной попытки терапии метотрексатом или ацитретином, либо при развившейся клинической ситуации, делающей невозможной назначение указанных препаратов, **средством терапии третьей линии является устекинумаб**. *В особых случаях пациентам детского возраста с целью лечения псориаза с разрешения Локального независимого этического комитета медицинской организации, а также при наличии подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка старше 14 лет возможно назначение циклоспорин или адалимумаб*. Схематично алгоритм системной терапии псориаза в детском возрасте представлен на рис.2.



Рисунок 2. Алгоритм системной терапии псориаза у детей.

### Другие методы терапии

В литературных источниках последних лет имеются отдельные данные о единичных успешных случаях лечения псориаза у детей дапсоном, талидомидом в сочетании с UVB – терапией, микофенолата мофетиллом, тофацитинибом, анакинрой, эффективность и безопасность этих средств в лечении псориаза у детей требует дальнейших исследований и не может быть рекомендована к широкому использованию в детской дерматологической практике.

#### Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в стационарную и регрессирующую стадии заболевания, а также в период ремиссии. Лечение сероводородными водами проводится на курортах: Сочи (Мацеста), Горячий Ключ, Ейск, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Серноводск.

Пелоидотерапия на курортах Кавказских Минеральных Вод, Республики Крым, Анапы.

**Критериями эффективности терапии** являются сроки наступления клинического эффекта, уменьшение индекса PASI более чем на 50%, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента.

**Госпитализация показана** в следующих случаях:

–наличие тяжелых и распространенных форм, в том числе эритродермии и пустулезного псориаза;

–необходимость назначения препаратов, требующих постоянного клинико-лабораторного наблюдения;

–наличие сопутствующей патологии, требующей постоянного контроля на фоне системной терапии псориаза.

В стационар дневного пребывания больные госпитализируются в случаях необходимости проведения инфузионной терапии, введения биологических генно-инженерных препаратов, необходимости клинико-лабораторного мониторинга в терапии неосложненных форм заболевания.

### **Ошибки в терапии**

В терапии распространенных форм псориаза, особенно в стадию прогрессирования или в случаях торпидного течения заболевания, нередко используются глюкокортикостероидные препараты системного действия. Назначение глюкокортикостероидов длительными курсами может привести к генерализации кожного процесса с развитием пустулезного псориаза и/или эритродермии, торпидному течению заболевания. Применение системных глюкокортикостероидов показано при лечении псориатического артрита и в редких случаях тяжелого течения заболевания (псориатическая эритродермия). В этих случаях может быть оправдано назначение единичных инъекций (инфузий) кортикостероидов короткого действия с целью купирования остроты процесса.

### **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

Наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях осуществляется педиатром и дерматологом, частота консультаций специалистов – по показаниям, в зависимости от тяжести течения болезни и наличия осложнений.

Пациенты с ограниченными формами псориаза могут получать терапию в условиях дневного стационара (дерматологического), срок госпитализации обусловлен продолжительностью и объемом обследования и лечения, в среднем может составить от 7 до 14 дней.

Пациенты со среднетяжелыми и тяжёлыми формами болезни получают лечение в условиях круглосуточного стационара (дерматологического). Применяется мультидисциплинарный подход к ведению пациента, что включает обследование и выявление всех возможных осложнений, назначение симптоматической терапии. Срок госпитализации обусловлен продолжительностью обследования и лечения, в среднем от 14 до 21 дня.

### **ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

Псориаз имеет волнообразное течение периоды ремиссии и обострения. Период обострения чаще возникает осенью и зимой (осенне-зимняя форма), реже — летом (летняя форма).

Прогноз для больных распространённым псориазом благоприятный, при тяжёлых формах (пустулёзная, артропатическая, эритродермия) возможна инвалидизация.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

С целью профилактики и контроля над частотой рецидивов обострения псориаза следует информировать пациента и его родителей о факторах окружающей среды, генетических факторах, лекарственных препаратах, психо-эмоционального стресса, травматизации (феномен Кебнера) и других факторах, влияющих на течение данного заболевания.

Пациентов, с учетом уровня их развития, следует учить избегать даже самых незначительных травм (контактные виды спорта и т.д.). Профилактика псориазической эритродермии предусматривает недопустимость применения в прогрессирующей стадии обычного псориаза, экссудативном и пустулезном псориазе сколь-либо раздражающих средств местной терапии.

С целью профилактики обострения фоточувствительного псориаза, помимо ношения адекватной одежды и использования эффективных солнцезащитных кремов с уровнем защиты от инсоляции SPF 50+.

Диспансеризация больных псориазом, в процессе которой проводятся не только периодические осмотры пациентов, но и комплексное обследование, консультации смежных специалистов, направленных на определение тактики стационарного, курортного, противорецидивного лечения. При этом важно разрабатывать индивидуальный комплекс реабилитационных мероприятий.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

ТГКС – топические глюкокортикостероидные средства

ГКС – глюкокортикостероиды

УФО – ультрафиолетовое облучение

ПУВА (PUVA) – псорален + ультрафиолет

UVB (УФВ) – средневолновая фототерапия

УФО – ультрафиолетовое облучение

МЭД – минимальная эритемная доза

МФД - минимальная фототоксическая доза

ФНО –  $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ИЛ – интерлейкин

PASI - Psoriasis Area Severity Index

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азарова В.Н., Хамаганова И.В., Поляков А.В. Генетика псориаза.// Российский журнал кожных и венерических болезней -2003г., -№ 6, с.29-33
2. Бакулев А.Л., Знаменская Л.Ф., Хобейш М.М., Олисова О.Ю. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. – М., 2013. - 68с.
3. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей. - СПб.: СОТИС, 1994, -236с.
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг, Дж. Принц, Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / Вестник дерматологии и венерологии. – 2010, №1. – С.35-47.
5. Кубанова А.А., Мурашкин Н.Н. Псориаз и псориазиформные состояния, как аспект современных клинических особенностей течения дерматозов в детском возрасте / Вестник дерматологии и венерологии. – 2011, №2. – С.38-43
6. Молочков В.А. Псориаз и псориазический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадокин, В.И. Альбанова, В.А.Волнухин. – М., 2007. – 240с.
7. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Хотко А.А. и соавт. Факторы риска возникновения псориаза у детей, возрастные особенности клиники и течения заболевания / Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010, №5 (12). – С.30 – 35.
8. Мурашкин Н.Н., Мазитова Л.П., Намазова Л.С. Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом / Вестник дерматологии и венерологии. – 2009, № 1. – С.81-87.
9. Хёгер П.Г. Детская дерматология. – М., 2013. – 634с.
10. A multicenter, randomized, double-dummy, double-blind study evaluating two doses of adalimumab versus methotrexate (MTX) in paediatric subjects with chronic plaque psoriasis. In: ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01251614. Last updated April 8, 2014. URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01251614?term=adalimumab+psoriasis&rank=8>. (last accessed: 26 June 2014).
11. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the of Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Adolescent Subjects With Moderate to Severe Plaque-typePsoriasis (CADMUS). In: ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02166203. Last updated: June 17, 2014. URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/>
12. Abdel Naser MB, Wollina U, El Okby M, El Shiemy S. Psoralen plus ultraviolet A irradiation-induced lentigines arising in vitiligo: involvement of vitiliginous and normal appearing skin. Clin Exp Dermatol. 2004;29:380–2.
13. Adamski Z, Dudziak M, Zakrzewska K. Etanercept in dermatological practice - authors' own experience in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. Post Dermatol Alergol 2011; 28: 435–441.
14. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: Successful treatment with isotretinoin. Pediatr Dermatol 2007; 24:563–564.
15. Alvarez AC, Rodriguez-Nevaldo I, De Argila D et al. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab. Pediatr Dermatol 2011;28: 195–197.
16. Armin S, Cahvoshzadeh Z, Karimi A, Tajeddini A, Toosi P. Mucocutaneous candidiasis or psoriasis? A case report. J Res Med Sci 2007; 12: 96–99.

17. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):963-7.
18. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatius R, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet*. 2000;9(10):1533-1542.
19. Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from The Netherlands. *Br J Dermatology* 2013; 168: 1343–1347.
20. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155:145–51.
21. Beikert FC, Augustin M, Radtke MA. Etanercept in juvenile psoriasis. *Hautarzt* 2012; 63: 406–410.
22. Borska L, Fiala Z, Krejsek J, et al. Immunologic changes in TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, and IL-8 in pediatric patients treated for psoriasis with the Goeckerman regimen. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:607–12.
23. Burden AD. Identifying a gene for psoriasis on chromosome 6 (Psors 1). *Br J Dermatol*. 2000;143:237-241.
24. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat* 2005; 16:350–352.
25. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis- risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80:273-290.
26. Chao PH, Cheng YW, Chung MY. Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 352–354.
27. Chaves YN, Cardoso DN, Jorge PF, Follador I, Oliveira Mde F. Childhood pustular psoriasis: case report. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 899–902.
28. Cheng L, Zhang SZ, Xiao CY, et al. The A5.1 allele of the major histocompatibility complex chain-related geneA is associated with psoriasis vulgaris in Chinese. *Br J Dermatol*. 2000;143:324-329
29. Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 295–298.
30. Cordoro KM. Management of childhood psoriasis. *Adv Dermatol*. 2008; 24:125–69.
31. Corrales IL, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of Childhood Psoriasis with Phototherapy and Photochemotherapy *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 2013:7-33.
32. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 1013–1030.
33. Dhar S, Banerjee R, Agrawal N, Chatterjee S, Malakar R. Psoriasis in children: an insight. *Indian J Dermatol*. 2011;56:262–5.
34. Dini V, Barbanera S, Romanelli M. Efficacy of adalimumab for the treatment of refractory paediatric acrodermatitis continua of hallopeau. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 588–589.

35. Dixit S, Shumack S, Fischer G. Ustekinumab in the treatment of severe paediatric psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013; 54: 147.
36. Dogra S, De D. Phototherapy and photochemotherapy in childhood dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:521–6.
37. Dogra S, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate in severe childhood psoriasis.
38. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:357–65.
39. Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:85–86.
40. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes immun.* 2009;10(3):201-209.
41. Ergin S, Ersoy-Evans S, Sahin S, Ozkaya O. Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2008; 19:341–343.
42. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kolemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:599–605.
43. Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C. Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 245.
44. Farnsworth NN, George SJ, Hsu S. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J* 2005; 11: 11.
45. Floristan U, Feltes R, Ramirez P, Alonso ML, de Lucas R. Recalcitrant Palmoplantar Pustular Psoriasis Treated with Etanercept. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 349–350.
46. Fotiadou C, Lazaridou E, Giannopoulou C, Ioannides D. Ustekinumab for the treatment of an adolescent patient with recalcitrant plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 117–118.
47. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5: 25–34.
48. Fraga NA, Paim MdeF, Follador I, Ramos AN, Rego VR. Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 144–147.
49. Garg T, Chander R, Mittal S. Familial juvenile generalized pustular psoriasis: response to methotrexate. *Skinmed* 2011; 9: 190–191.
50. van Geel MJ, Mul K, de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Mar;29(3):425-37.