

Применение урсодезоксихолевой кислоты при псориазе: обзор клинических случаев

Псориатическое поражение кожи значительно ухудшает качество жизни, оказывает негативное влияние на психическое состояние. Во всех странах мира лечение псориаза остается крайне затратным, что связано с необходимостью использования нескольких терапевтических подходов у одного пациента и обеспечения поддерживающей терапии вне рецидивов заболевания, а также с большой длительностью лечения. Кроме того, современные подходы к терапии псориаза, в частности назначение глюкокортикоидов, связаны с рядом побочных эффектов. Таким образом, эффективное лечение псориаза зачастую является сложной задачей для дерматологов, ревматологов и врачей общей практики. Перспективным направлением в данной области является изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на метаболические нарушения в эпидермисе при псориазе.

Этиология и патогенез псориаза в настоящее время остаются предметом дискуссий. У пациентов с данной патологией могут выявляться как иммунопатологические, так и генетические предикторы. Важную роль в патогенезе псориаза играют эндокринные и метаболические нарушения. Современные подходы к воздействию на метаболические процессы в псориатической коже могут быть неэффективными, а также приводить к развитию побочных эффектов. Однако даже в случае неэффективности стандартной терапии долгосрочное назначение УДХК, которая широко применяется в комплексном лечении пациентов с метаболическим синдромом, может обеспечивать значительное улучшение клинической картины

псориаза при отсутствии побочных эффектов.

УДХК обладает цитопротекторным, антиапоптотическим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами [1]. Применение УДХК в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени способствует существенному улучшению функциональных тестов печени [2]. Кроме того, у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, осложненными бляшковидным псориазом, которые получали комбинированную терапию УДХК и пиоглитазоном, наблюдалось полное разрешение псориатических поражений кожи [3]. Такие данные свидетельствуют

о потенциальном преимуществе применения УДХК при псориазе.

В данном обзоре представлены 3 клинических случая, демонстрирующие эффективность УДХК в терапии псориаза, ассоциированного с НАСГ.

Клинический случай 1

На животе, спине и ягодицах пациента были выявлены эритематозные бляшки. Результаты гистологического исследования тканей кожи соответствовали диагнозу «Бляшковидный псориаз». При исследовании ткани печени выявлен стеатогепатит. Поскольку в анамнезе не было употребления алкоголя, у пациента диагностировали НАСГ, осложненный СД 2 типа. Для лечения псориаза использовалась мазь, содержащая холекальциферол (витамин D₃). Однако такая терапия оказалась неэффективной и была прекращена через 5 мес. После этого пациенту назначили УДХК (400 мг/сут) для лечения НАСГ. Через 5 мес терапии псориатические поражения кожи

значительно уменьшились в размерах. Поскольку после курса лечения с применением УДХК уровень глюкозы в крови оставался неизменным, пациенту дополнительно назначили препарат группы тиазолидиндионов пиоглитазон (15 мг/сут). Через 7 мес комбинированной терапии у пациента наступило полное разрешение псориатических поражений. Результаты обследования пациента указаны в таблице.

Клинический случай 2

У пациентки со стеатозом печени и гиперлипидемией через 5 мес терапии УДХК (300 мг/сут) наблюдалось полное разрешение псориатических поражений легкой степени выраженности. Через 2 нед после прекращения терапии УДХК появилось одиночное псориатическое поражение на левом колене. Однако через 2 нед после возобновления лечения наступило разрешение псориатического поражения кожи. Результаты обследования пациентки представлены в таблице.

Клинический случай 3

Пациентка 64 лет обратилась в клинику. Как показано в таблице, у нее отмечалась гиперхолестеринемия легкой степени тяжести. На локтях, конечностях и туловище наблюдались обширные симметричные эритематозные шелушащиеся бляшки. Клиническая и гистологическая диагностика псориаза была проведена в возрасте 39 лет.

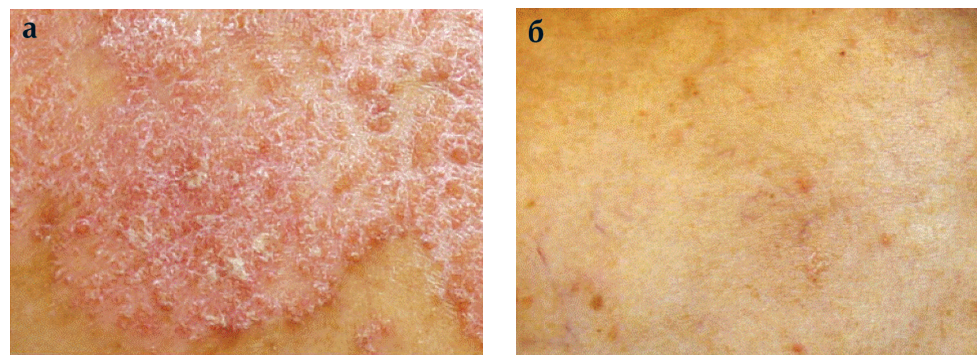


Рис. Клинический случай 3. Псориазическое поражение кожи верхней части спины до (а) и после (б) терапии УДХК в течение 6 мес. У пациента наблюдается полное разрешение псориаза

Таблица. Результаты обследования и течение псориаза у пациентов, получавших терапию УДХК				
Показатель	Нормальные показатели	Клинический случай 1	Клинический случай 2	Клинический случай 3
Возраст и пол	–	65, М	64, Ж	64, Ж
Масса тела (кг)	–	73,7	68	60
Индекс массы тела (кг/м ²)	<25	27,4	27,2	26,6
PASI до начала терапии	–	5,4	1,8	32,0
PASI после терапии	–	0	0	0
Общий холестерин (ммоль/л)	3,9-5,7	5,0	5,4	6,1
Триглицериды (ммоль/л)	0,4-1,7	2,4	4,0	1,1
AST (МЕ/л)	10-40	55	27	22
ALT (МЕ/л)	5-45	80	33	25
ALP (МЕ/л)	110-360	192	320	414
GGT (МЕ/л)	<75	90	25	63
Коллаген IV типа домена 7s (нг/дл)	<6,0	6,7	3,5	5,2
HbA1c (%)	4,3-5,8	6,5	6,2	5,0
Длительность заболевания (годы)	–	12	8	25
Время до разрешения псориатических поражений (мес)	–	12	5	7
ALP, alkaline phosphatase – щелочная фосфатаза; AST, aspartate aminotransferase – аспартатаминотрансфераза; GGT, gamma glutamyl-transferase – гамма-глутамилтрансфераза; HbA1c – гликированный гемоглобин; PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс тяжести поражения псориазом. Домен 7s коллагена IV типа – маркер фиброза печени.				

т. е. за 25 лет до обращения в данную клинику. Ранее пациентка получала лечение оральными кортикостероидами, салициловой кислотой, каменноугольным дегтем, а также терапию ультрафиолетом. Все перечисленные методы оказались неэффективными и были прекращены. Через 5 мес терапии УДХК (300 мг/сут) псориазические поражения почти полностью разрешились (рис.). Для лечения сохранившихся измененных участков в области голеней и лодыжек дозировка УДХК была увеличена до 600 мг/сут, что привело к полному разрешению через 2 мес.

Назначение орального пиоглиаза, который ингибирует пролиферацию кератиноцитов за счет активации γ -рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR γ), может приводить к улучшению клинической картины псориаза, что можно наблюдать в клиническом случае 1 [3]. Для установления эффекта пиоглиаза при псориазе необходимы дальнейшие исследования. В клиническом случае 1 перед началом терапии УДХК пациент получал лечение топическим холекальциферолом. В клиническом случае 3 пациентка получала терапию оральными кортикостероидами и другими препаратами до обращения в клинику. Эти терапевтические подходы оказались неэффективными и были прекращены до начала терапии с применением УДХК. В клинических случаях 1 и 2 наблюдалась гиперлипидемия. У пациентов с псориазом следует

проводить диагностику и мониторинг гиперлипидемии и обструктивной патологии сосудов. Во всех случаях пациенты были подвержены бляшковидному псориазу. Индекс тяжести поражения псориазом до и после терапии УДХК указан в таблице.

Обсуждение

В настоящее время этиология псориаза остается невыясненной. Однако существует ряд доказательств в пользу вовлечения в патологический процесс нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. Высвобождение арахидоновой кислоты активирует арахидоновый каскад, что приводит к синтезу эйкозаноидов, включая простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и липоксигены [4]. Ключевую роль в стимуляции высвобождения арахидоновой кислоты в различных тканях, включая кожу, играет фосфолипаза A2 (PLA₂). В связи с этим в псориазической коже происходит резкое повышение активности свободной арахидоновой кислоты и cPLA₂ δ [5, 6]. Таким образом, высвобождение арахидоновой кислоты в эпидермисе может играть важную роль в развитии псориаза [6].

Эффективность УДХК у пациентов с псориазом может объясняться результатом исследования, которое показало, что ее долгосрочное (более 1 года) назначение приводит к снижению повышенной массы белка PLA₂IIA (низкомолекулярная секреторная фосфолипаза A2) в желчном пузыре и пузырной желчи у пациентов с холестериновыми

камнями. Такие данные согласуются со снижением активности PLA₂IIA в описанных клинических случаях после 5 мес терапии УДХК [7]. Кроме того, в клеточной линии HepG2 УДХК обеспечивала дозозависимое частичное ингибирование экспрессии PLA₂IIA [8]. Хотя нельзя полностью исключить вероятность такого известного феномена, как спонтанное улучшение при псориазе.

Следует также принимать во внимание роль желчных кислот в терапии псориаза. K. Gyurcsovics и L. Bertok заявили, что псориаз можно успешно лечить с помощью перорального применения дегидрохолевой кислоты [9] в связи с эффективностью ее использования у многих пациентов с данной патологией. По всей видимости, такая терапия оказывает влияние на микрофлору, а также на высвобождение эндотоксинов и их поглощение в кишечнике [9]. Кроме того, в исследовании Y. Yamaguchi и соавт. было показано ингибирующее действие тауредоксихолевой кислоты на рост кератиноцитов человека [10].

Выводы

В описанных клинических случаях УДХК продемонстрировала выраженную эффективность в терапии псориазических поражений при отсутствии побочных эффектов. Тем не менее следует провести дополнительные исследования для определения оптимальных сроков прекращения терапии. Кроме того, необходимо выполнение

масштабных клинических испытаний с целью детального изучения роли УДХК в терапии псориаза, поскольку ингибирование PLA₂IIA может быть чрезвычайно эффективной стратегией лечения.

Литература

- Kumar O., Tandon R.K. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. J Gastroenterol Hepatol. 2001; 16: 3-14.
- Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999; 116: 1413-1419.
- Itoh S., Kanazuka A., Akimoto T. Combined treatment with ursodeoxycholic acid and pioglitazone in a patient with NASH associated with type 2 diabetes and psoriasis. Dig DisSci. 2003; 48: 2182-2186.
- Ikai K. Psoriasis and the arachidonic acid cascade. J Dermatol Sci. 1999; 21: 135-146.
- Andersen S., Sjrursen W., Laegreid A. et al. Elevated expression of human nonpancreatic phospholipase A2 in psoriatic tissue. Inflammation. 1994; 18: 1-12.
- Chiba H., Michibata H., Wakimoto K. et al. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2d, induced in psoriatic skin. J Biol Chem. 2004; 279: 12890-12897.
- Kano M., Shoda J., Irimura T. et al. Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipase A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones. Hepatology. 1998; 28: 302-313.
- Ikegami T., Matsuzaki Y., Fukushima S. et al. Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells. Hepatology 2005; 41: 896-905.
- Gyurcsovics K., Bertok L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy. Pathophysiology. 2003; 10: 57-61.
- Yamaguchi Y., Itami S., Nishida K. et al. Taurin-conjugated ursodeoxycholic acid has a reversible inhibitory effect on human keratinocyte growth. J Dermatol Sci. 1998; 18: 35-42.
- Itoh S. et al. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007 Jul; 32 (4): 398-400. Epub 2007 Mar 21.

Підготував **Ігорь Кравченко**

3

Вельмишановні колеги!

Міністерство охорони здоров'я України,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології,
Київська міська клінічна лікарня № 8,
Київський міський алергологічний центр,
Асоціація алергологів України, Асоціація алергологів м. Київ
запрошує вас взяти участь у **науково-практичній конференції з міжнародною участю**
«**Бронхіальна астма, алергія, імунологія: сучасні досягнення та перспективи розвитку**»,
що відбудеться **26–27 березня 2015 р. у м. Київ**.

Науково-практичну конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводяться у 2015 р., затвердженому МОЗ та НАМН України.
Запрошення від оргкомітету конференції на основі Постанови Кабінету Міністрів України від 20.11.1991 р. № 332 є підставою для відрядження.

Програмні питання, які буде розглянуто на конференції:

- фундаментальні напрямки розвитку алергології та клінічної імунології;
- алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит: сучасні підходи до діагностики та лікування;
- бронхіальна астма та коморбідні стани; алерген-специфічна імунотерапія; інтенсивна терапія в алергології (анафілаксія, гострий бронхообструктивний синдром, ангіоедема, кропив'янка).

В межах конференції буде проведено:

- сецію з дитячої алергології;
- майстер-класи з алерген-специфічної терапії та діагностики.

Також передбачаються стендові доповіді на другий день конференції.

За матеріалами науково-практичної конференції будуть опубліковані тези, які надсилають поштовим відправленням разом з поштовим переказом на оплату (квитанцію додати до матеріалів роботи) до 6 березня 2015 р. за адресою: 04213, м. Київ, проспект Героїв Сталінграду, 44, кв. 40, Адаменко Олена Йосипівна.

Вимоги до оформлення тез: приймаються тези, виконані в текстовому редакторі MS Word, на паперовому та електронному носіях. Обсяг тез: 2 500–3 000 символів разом з пропусками – 1 сторінка. Параметри сторінки: поля – ліве, верхнє та нижнє – 2 см, праве – 1 см. Шрифт – Times New Roman (українською, російською та англійською мовами), розмір 14, міжрядковий інтервал 1,5. Вартість друкованого тексту (1 сторінки) тез – 150 грн.

Реєстраційний внесок – 200 грн., вноситься під час реєстрації, що дає право на отримання матеріалів конференції та сертифікату.

Місце проведення та реєстрація: відкриття науково-практичної конференції відбудеться 26 березня 2015 р. о 9:00. Конференція буде складатися із 7 сесій: 1–6 сесії відбудуться 26 березня 2015 р. у конференційній залі «Президент готелю» (м. Київ, вул. Гоголівська, 12); 7 сесія – 27 березня 2015 р. на базі Київської міської клінічної лікарні № 8 (м. Київ, вул. Кондратюка, 8).

Контактні телефони:
зав. кафедри, д.м.н., професор Кузнєцова Лариса Володимирівна,
тел.: (044) 432-27-18; моб.: 050 995-20-57;
e-mail: ltmpr@imnukr.net;
д.м.н., доцент Романюк Лілія Іванівна,
тел.: (044) 432-27-18; моб.: 050 469-91-00;
e-mail: ltmpr@imnukr.net;
технічний редактор: Чернухін Олександра Миколаївна,
тел.: (044) 432-27-18; моб.: 096 355-81-90;
e-mail: ltmpr@imnukr.net; chernyhina_o@volicable.com.

Ректор НМАПО ім. П.Л.Шупика, академік НАМН України, д.м.н., професор **Ю.В. Вороненко**

Генеральний інформаційний спонсор –
Здоров'я України

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація ревматологів України
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України

Науково-практична конференція
Рідкісні та резистентні
до фармакотерапії
ревматичні хвороби

Інформаційне повідомлення

18–19 березня 2015 р., м. Київ