

# Современное представление о патогенезе псориатической артропатии и лечении этих больных

Беляев Г.М.

*ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины»*

**СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧНОЇ АРТРОПАТІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ЦИХ ХВОРИХ**  
Беляев Г.М.

**MODERN CONCEPTION OF PSORIATIC ARTHROPATHY PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SUCH PATIENTS**  
Belyaev G.M.

**М**еханизм развития воспаления в тканях кожи и костно-суставных образований в настоящее время немислимо представить без учета характера ответа системы адаптации больных с псориатической болезнью на воздействие того или иного патогена-стрессора. Осуществляется этот процесс через посредство центральной и нейрогуморальной систем, которые активно участвуют в организации единства функций организма. Биологическая характеристика гомеостаза, как известно, определяется длительностью и значимостью адаптационных процессов [1].

Адаптивные механизмы у больных псориазом, находящихся в стадии ремиссии заболевания («стационарная стадия»), в течение какого-то времени сдерживают возможный рецидив – обострение течения дерматоза. При этом физиологическое содержание наиболее важных гормонов:

- глюко- и минералокортикоидов;
- катехоламинов;
- андрогенов и эстрогенов, –

своей активностью поддерживает трофические функции нервной системы, способствует сохранению адекватного уровня работы иммунной системы и других регулирующих систем организма больных. При ослаблении адаптационно-компенсаторных механизмов сопутствующей патологией в ЖКТ, печени и др., воздействие патогена-стрессора может вызвать чрезмерную активацию отдельных систем нейрогуморальной регуляции, в первую оче-

редь, симпатoadреналовой, альдостеронозой с уменьшением продукции глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов (подобное состояние эндокринной системы отмечено у больных при обострении хронической сердечно-сосудистой недостаточности [3-5]). Известно, что нарушение активности той или иной регулирующей системы сопровождается соответствующими расстройствами метаболизма (электролитного, водного, белкового и пр.), функционального состояния иммунной системы ЖКТ, печени и др.

В результате наших исследований [2] установлено, что при обострении течения псориатической болезни в значительной мере возрастает биосинтез/секреция альдостерона, уменьшается содержание глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов. При этом, вероятно, увеличивается образование катехоламинов. Такое состояние нейро-эндокринной системы сопровождается нарушением электролитного обмена, выражающимся в задержке натрия и воды при увеличении калийуреза. Нарушается внутриклеточное соотношение электролитов, при котором натрия в клетках оказывается больше калия, что рассматривается как признак цитотоксического состояния. Наблюдающиеся при этом метаболические и структурные сдвиги определяются накоплением в цитозоле клеток кальция и закачкой его в митохондрии, на что, вместо синтеза АТФ, тратится полезная энергия, вырабатываемая в ходе митохондриального окисления, развивается гипоксия, связанная с патологическим окислением кислорода. Активирующиеся при

этом кальций-зависимые протеазы, фосфолипазы и эндонуклеазы вызывают деструкцию белков ядра, цитозоля и индуцируют разрыв мембран. Всё это морфологически проявляется развитием гидропической и вакуольной дистрофии.

Таким образом, регуляторно-приспособительный процесс на воздействие патоген-стрессора у лиц с псориатическим заболеванием связан с реакцией нейро-эндокринной системы и сопровождается нарушением ряда важных обменных процессов на клеточном уровне, на фоне которых развивается обострение течения заболевания, проявляющееся в виде свежих высыпаний на коже и активации воспалительного процесса в костно-суставных структурах больных псориатическим артритом (ПА).

Механизм развития воспалительного процесса в настоящее время связывают не только с нарушением функциональной активности нейро-эндокринной системы, но и с находящейся в неразрывной связи с ней иммунной системой, которая в этом случае может действовать либо в качестве фактора, обеспечивающего специфический воспалительный процесс, либо, вслед за активацией нейро-эндокринной системы, – как неспецифический компонент [6, 7].

Известно, что любое хроническое рецидивирующее заболевание, к которым можно отнести и псориатическую болезнь, является маркером иммунодефицитного состояния, чему, как теперь достоверно установлено, способствует дисбаланс гормонального статуса; последний может сопровождаться угнетением иммунного состояния вплоть до развития стойкого иммунодефицита. Иммунодефицит может носить первичный (при врожденной патологии) и вторичный характер (при заболеваниях, развившихся в процессе жизни индивидуума). Вторичная иммунная недостаточность присуща аллергическим заболеваниям; она наблюдается у лиц, страдающих ожирением, после стрессов. При иммунной недостаточности, наличии в организме человека инфекционных патогенов, в том числе глистной инвазии, лямблиоза, герпесвирусов, хламидий, микоплазмоза и т. д., может развиваться срыв иммунного ответа, нарушение иммунной толерантности и развитие аутоиммунного воспалительного процесса в тех или иных тканях. Среди наиболее важных факторов, способствующих развитию такого состояния, могут быть генетические аллели МНС, мутации генов цитокинов и молекул, регулирующих апоптоз, а также инфекции, о которых упомина-

лось выше.

Гипотеза о том, что инфекции могут быть триггером или преципитатом (ускорителем) аутоиммунных болезней, основана на том, что первичная роль иммунной системы заключается в защите от экзогенных агентов, прежде всего инфекций. Для обеспечения иммунного ответа на инфекцию необходимо включение в этот процесс всей иммунной системы. Иногда этот процесс приводит к аутореактивации *T*- и *B*-клеток, т.е. к аутоиммунитету. Установлено, что *T*-система (*Ir*-гены) иммунитета определяют её устойчивость к антиген-стрессовому раздражителю. Нарушению функции *T*-лимфоцитов способствует недостаточное содержание в рационе питания цинка, железа, витаминов *A*, *B*, *E*, фолиевой кислоты.

У больных псориазом срыв иммунного ответа протекает на фоне генетической предрасположенности костно-суставных тканей к воспалительно-аллергической реакции и в дальнейшем определяется врожденными (генетическими) особенностями иммунокомпетентной системы, формирующей ответ на контакт с стресс-антигеном. Следует отметить, что воспалительно-аллергическая реакция в костно-суставных тканях больных псориазом носит неспецифический характер, но протекает на «псориатическом фоне». Этим можно объяснить, почему при воздействии одинаковых стресс-патогенов развивается псориатическая артропатия, а не, допустим, ревматоидный артрит и пр. При этом особую роль приобретает отмеченный выше стресс-индуцированный иммунодефицит, который повышает вероятность возникновения хронического течения псориатической артропатии. А воспалительный процесс в области суставов может, в свою очередь, стать стресс-фактором, усугубляющим иммуносупрессию, – образует своеобразный «порочный круг».

Как отмечалось выше, основное предназначение иммунной системы связано с защитой макроорганизма от проникновения в него различного рода микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. При некоторых условиях, когда нарушается барьерная функция слизистых оболочек, связанная с расстройством синтеза *IgA* или санкции фагоцитов, повышается проникновение патогена в кровь. При этом врожденный дефект *T*-системы иммунитета способствует развитию аутоиммунного воспаления в генетически предрасположенных тканях кожи и костно-суставных образований. Происходит ги-

перпродукция медиаторов воспаления и повышается их реактивность. Однако реализоваться генетические дефекты в иммунной системе и в тканях кожи, а также в костно-суставных образованиях могут только при нарушенном регулирующем влиянии нейро-эндокринной системы, что, как было показано выше, имеет место у больных псориазом.

Дисфункция системы регуляции *T*-лимфоцитов может быть связана не только с содержанием глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов и андрогенов, но и с функциональным состоянием других эндокринных органов, определяющих дифференцировку популяций *T*-лимфоцитов.

Важная роль в контроле предрасположенности к индукции и развитию аутоиммунного воспалительного процесса, в том числе в костно-суставных тканях, принадлежит системе гистосовместимости *HLA*. По современному представлению, система гистосовместимости обеспечивает распознавание своих и инородных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа на начальных и продуктивных этапах, а также на терминальном этапе, связанного с апоптозом антигенпрезентирующих клеток и *B*-лимфоцитов [11]. С гаплотипами гистосовместимости *HLA* – *A I*, *B-8*, *DR3* связывают высокую резистентность к инфекционным заболеваниям. Считают, что такое состояние связано также с высокой активностью *CD4+* и *CD8+* клеток, естественных киллеров и нейтрофилов [12]. С *HLA* – *B27* связывают склонность к дефекту соединительной ткани. Этот антиген, как известно, определяет наиболее высокую склонность к развитию болезни Бехтерева (частота *B27* у этих больных достигает 90-95 %) и болезни Рейтера (частота *B27* – 60-80 %). С этим антигеном связывают склонность к инфицированию хламидиями.

Процесс же развития патологического состояния осуществляется при участии аутореактивных *T*-лимфоцитов, баланс которых является одной из причин возникновения и течения таких поражений.

Считают, что начальные стадии аутоиммунного заболевания связаны с индукцией *T*-лимфоцитов – *CD4+* (*T*-хелперов), которые, взаимодействуя с *B*-лимфоцитами, обеспечивают синтез высокоаффинных аутоантител. При этом содержание *CD4+* *T*-лимфоцитов может увеличиваться, и соотношение *T*-хелперов и *T*-супрессоров (*CD4+/CD8+*) оказывается выше нормы. В случаях же снижения уровня содер-

жания *T*-лимфоцитов (*CD4+*) и соотношения *CD4+/CD8+* также можно думать о нарушении функции клеточного иммунитета и необходимости назначения иммунотерапии. При успешном лечении таких больных этот показатель постепенно нормализуется.

Установлено также, что дисрегуляция работы *Th1*- или *Th2*-клеток иммунной системы может привести к тяжелой хронической иммунопатологии, в том числе к аутоиммунным заболеваниям. Псориатическая артропатия, как известно, ассоциируется с нарушением функции *Th1*-клеток. Первичными агентами, способными запустить процесс аутоиммунного воспаления, могут быть собственно аутоантигены тканей (*s*-антигены *IRBP*, родоксин, фосдуцин, семейство рековеринов) и белки глистного, вирусного, бактериального происхождения – так наз. мимикрирующие эпитопы, обладающие перекрестной реактивностью [13, 14].

*CD4+* *T*-лимфоциты распознают названные выше антигены, вырабатывают специфические антитела, связывают антиген с иммунным комплексом, участвуют в непосредственном уничтожении чужеродных антигенов.

Иммунные комплексы, содержащие антигены, поглощаются высокоспециализированными антиген-презентирующими клетками (АПК) с последующей презентацией аутореактивным *T*-лимфоцитам. Приобретая специфичность в отношении соответствующих эпитопов-антигенов, *T*-лимфоциты оказывают «помощь» *B*-клеткам в продукции аутоантител. Первоначально вырабатываются природные аутоантитела *IgM*-класса, обнаруживаемые, как правило, на доклинических стадиях заболевания (может использоваться для выявления скрытой остеоартропатии). Позже происходит переключение синтеза на аутоантитела класса *IgG*-изотопа. Появление их, как правило, ассоциируется с развернутыми клиническими проявлениями аутоиммунного заболевания – псориатической артропатии. В это время на поверхности антиген-презентирующих клеток концентрируются аутоантигены в таком количестве, которое способно активировать «спящие», но потенциально аутореактивные клоны *T*-лимфоцитов, специфичных в отношении индуцирующих эпитопов самой различной природы. Такие *T*-лимфоциты приобретают к «ткани-мишени» высокую активность, которой может способствовать всевозрастающая экспрессия дисбаланса или дефекта в цитокиновой системе – провоспали-

тельных и противовоспалительных цитокинов,  $\gamma$ -интерферона и пр.

Доказано, что высвобождение цитокинов происходит под влиянием экстремального повреждающего воздействия патогенов на клетки. Основная область их приложения – эндотелий сосудов. Развивающаяся при этом эндотелиальная дисфункция носит воспалительный характер. При псориатической болезни такой процесс обычно развивается локально – на ограниченном участке кожи и/или костно-суставных тканей. В очагах поражения воспаление инициируется и поддерживается провоспалительными цитокинами (*IL-1 $\alpha$* , *IL-6 $\alpha$* , *TNF $\alpha$* ) которые вырабатываются в повышенном количестве активированными моноцитами (*T*-клетками). Синтез этих цитокинов тормозится глюкокортикоидами, которых, как было показано выше, у больных в период развития стресс-реакции вырабатывается недостаточно. Установлено антицитокиновое влияние, в частности, на *IL-6 $\alpha$*  эстрогенов. С содержанием этого гормона связана и активность *NK* (естественных киллеров) [16, 17].

При недостаточном содержании эстрадиола у больных при обострении течения псориатической артропатии, эффект регулирующего влияния на содержание этих цитокинов, следует полагать, будет отличаться от нормального. С увеличением образования *IL-1 $\alpha$*  связывают продукцию печенью белков острой фазы:

- С-реактивного белка (СРБ);
- амилоида *A*;
- $\alpha$ -2 макроглобулина;
- фибриногена и др., –

а также гипертермию, часто наблюдающуюся при обострении псориатической артропатии. Увеличение содержания белков острой фазы рассматривается либо как проявление механизма адаптации больного к действию патогенов, либо как проявление угрозы жизни пациента. СРБ зависит также от конституциональных особенностей иммунореактивности, т.е. от генетической склонности к разной по силе иммунной реакции на воспалительный процесс. Помимо этого, повышение содержания СРБ свидетельствует о неудовлетворительном состоянии неврогенных функций. При ухудшении неврологического состояния больного, отсутствии существенной динамики в течении заболевания, концентрация СРБ может достигать 9,8 мг/л и более. Связь между повышенным уровнем содержания СРБ и неврологическим статусом может свидетельствовать о роли нервной системы

в воспалительном процессе [18].

*IL-1 $\alpha$*  совместно с *TNF $\alpha$* , *CSF* (колониестимулирующий и колониесупрессирующий фактор) обеспечивают экссудативную фазу воспаления в суставах. Ещё одним ключевым цитокином в развитии воспалительной реакции в суставах больных может быть *TNF $\alpha$*  (фактор некроза опухоли), который, как известно, играет определенную роль в патогенезе тканевого повреждения и обладает антимикробной активностью. По биологическим свойствам он имеет определенное сродство с *IL-1 $\alpha$* . В условиях аутоиммунного воспаления *TNF $\alpha$*  может стимулировать миграцию иммунных клеток к очагу воспаления в суставах. Чрезмерная выработка *TNF $\alpha$*  активирует механизмы, вызывающие воспаление и гибель печеночных клеток вследствие стимуляции протеина *IV F-fup*.

При отмеченном выше состоянии иммунной защиты организма больных, антигены, явившиеся причиной развития псориатической артропатии, захватываются макрофагами, что активирует продукцию *IL-12*, который стимулирует дифференцировку незрелых *CD4+* лимфоцитов в *T*-хелперы 1-го типа. Активируется образование одного из основных представителей противовоспалительных цитокинов – *IL-10*, а также *IL-2*, *IL-3*, *TNF $\alpha$*  и *IFN $\beta$* . Этот цитокиновый комплекс активирует цитотоксические *CD8+* *T*-лимфоциты, *NK* (естественные киллеры) – мононуклеары, экспрессирующие *CD16+* (мембранный низкоаффинный рецептор для *IgG*). При аутоиммунных заболеваниях содержание последнего, по данным недавних сообщений, снижено. Это имеет немаловажное значение, поскольку отмеченная популяция гранулярных лимфоцитов способна лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными микроорганизмами, а также любые другие поврежденные клетки [19-23].

Активность естественных киллеров (*NK*-клеток) в отношении инфицированных клеток усиливается под влиянием *IL-12* *IFN $\gamma$*  и *IFN $\beta$* . Кроме того, нейтрофилы, моноциты, макрофаги и новые *NK*-клетки активируются совместным действием *IL-12* и *TNF $\alpha$* . В итоге за счет цитотоксического действия *CD8+* *T*-лимфоцитов, естественных киллеров, фагоцитоза макрофагами и действия *IL-12*, интерферонов происходит элиминация патогена из поврежденных тканей. Начинается процесс ремиссии, в котором существенная роль принадлежит интерферонам.

Известно несколько основных типов интер-

феронов: *IFN $\alpha$* , *IFN $\beta$* , *IFN $\gamma$* . Установлено их противовирусное, антимикробное, антипролиферативное, гормоноподобное и иммуномодулирующее действие. Большое значение в процессе элиминации патогенов принадлежит *IFN $\gamma$* , как одному из основных регуляторов процессов презентации антигена *T*-лимфоцитам, фагоцитоза и клеточной цитотоксичности. Роль *IFN $\alpha$*  и *IFN $\beta$*  заключается в активации экспрессии антигенов *HLA-1* и активации системы естественных киллеров. Одной из важных функций *IFN $\gamma$*  является регулирование дифференцировки нативных *Th*-лимфоцитов в *Th-1* лимфоциты, а также продукция последними под действием *IFN $\gamma$*  цитокинов *Th-1* профиля. В то же время *IFN $\gamma$*  подавляет пролиферацию *Th-2* лимфоцитов и синтез *Th-2*-типа цитокинов [2, 4].

Таким образом, звеньями, участвующими в преодолении воспалительного процесса в костно-суставных тканях больных псориатической артропатией, являются системы противовоспалительных цитокинов и интерферонов. Это важнейшие регуляторы иммунитета, без участия которых невозможно развитие полноценного иммунного ответа, направленного на преодоление патологического процесса. Однако для успешного завершения его, следует полагать, организму больных необходимо помочь путем введения минимальных доз гормонов, только восполняющих их дефицит у больных псориатической артропатией (см. ниже), таким образом предоставив организму самому преодолеть обострение заболевания.

Включение интерферонов в процесс элиминации клеток с проникшими в них патогенами и способность индуцировать резистентность здоровых клеток к возможному внедрению в них патогенов может обеспечивать формирование защитного барьера на пути аутоиммунного воспалительного процесса больных псориазом. Недостаточная функциональная активность системы интерферонов, вероятно, имеющая место у больных псориатической артропатией, может быть компенсирована экзогенным введением препаратов интерферона. Это не только может повысить резистентность органов и тканей к воздействию на них патогенов, но и будет способствовать повышению продукции интерферонов клетками организма больного, что, в итоге, должно оказать регулирующее влияние на состояние эндокринной и иммунной систем в период клинической ремиссии заболевания.

Итак, инициация, развитие и разрешение

воспалительного процесса в определенной мере контролируют цитокины. Характер же клинического течения этого состояния определяют не общий уровень гиперцитокинемии, а комбинации концентрационных показателей разных цитокинов в микроокружении *T*-лимфоцитов [25]. При этом следует иметь в виду, что цитокины могут образовываться не только в очагах поражения костно-суставных тканей, но и в печени. Индуктором этого процесса могут быть одни и те же патогены. Известно, например, что увеличение продукции *IFN $\gamma$*  наблюдается при вирусной инфекции в гепатоцитах. Гиперпродукция *TFN $\alpha$*  клетками Купфера отражает действие целой гаммы гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины: *TFN $\alpha$* , *IL-1* и *IL-6* секретируются клетками Купфера при гепатитах; уровень содержания их в крови отражает воздействие на клетки печени многих бактериальных токсинов. Эти данные позволяют допустить, что увеличение содержания цитокинов в крови больных псориатической артропатией может быть обусловлено и воспалительным процессом в печени. Как известно, такое состояние, обычно, развивается при наличии дисбактериоза в желудочно-кишечном тракте и других слизистых оболочках.

Дисбактериоз может возникнуть на различных слизистых человека, но чаще роль в патогенезе заболеваний отводится ЖКТ и, особенно, его составляющей – кишечнику. Установлено, что дисбактериоз, как правило, сопровождается нарушением барьерной функции слизистой и всасыванием не только токсических веществ, вызывающих эндотоксикоз, но и продуктов жизнедеятельности микробов и даже самих микробов, оседающих затем в различных органах и тканях, в том числе, возможно, и в костно-суставных тканях больных псориазом.

Как известно, состав микробной флоры ЖКТ индивидуален. Он формируется с первых дней жизни человека, а стабилизируются его количественные показатели только у взрослых. По мере развития возрастных инволютивных процессов происходят изменения в составе кишечных микробов; у лиц пожилого возраста:

- снижено содержание бифидобактерий, лактобациллярной флоры;
- повышено содержание эшерихий;
- снижается ферментативная активность кишечной палочки;
- увеличивается количество грамположительной, гнилостной, гноеродной флоры.

Во многом спектр микробного пейзажа ЖКТ зависит от характера питания:

- у лиц, длительное время находящихся на вегетарианской диете с большим количеством растительной клетчатки, повышается содержание лак-тобактерий, энтерококков, колиформных бактерий, т.е. микробов, способствующих функциональной активности системы местного иммунитета;

- при преобладании в рационе мясных продуктов увеличивается титр эшерихий, кластридий, уменьшается содержание ацидофильных микробов;

- избыточное употребление алкоголя вызывает гибель бифидобактерий.

Из факторов, оказывающих существенное влияние на развитие дисбактериоза, выделяют качественно неполноценные продукты питания, антибиотики, цитостатики и т.п.

Установлено, что микробиоциноз кишечника чувствителен к неблагоприятным переменам окружающей среды. Он меняется с изменением климато-географических условий и нарушением экологии, физических и психических стрессах.

Между тем микрофлора кишечника оказывает значительное влияние на состояние слизистой ЖКТ, участвуя в формировании иммунологических реакций организма, стимулирует синтез иммуноглобулинов, способствует абсорбции витамина *D*, кальция, железа; всасывание последних нарушается при уменьшении содержания бифидобактерий.

Одним из важных процессов, сопровождающих дисбактериоз, является эндотоксикоз; он вызывает нарушение иммунопоэза – развитие предшественников лимфоцитов и макрофагов, повреждение клеточных структур и метаболизма в них, нарушение ауторегуляции иммунного ответа. Детоксикация, как известно, осуществляется с участием иммунной и монооксигеназной систем, которые функционально взаимосвязаны:

- иммунная система распознает и элиминирует высокомолекулярные, генетически чужеродные соединения;

- монооксигеназная система утилизирует низкомолекулярные соединения.

Дисбактериоз и эндотоксикоз могут инициировать переключение иммунного ответа с нормального на патологический – аутоиммунный профиль. Среди наиболее важных факторов, влияющих на этот процесс, могут быть:

- генетические аллели МНС;
- мутации генов цитокинов;
- молекулы, регулирующие апоптоз;
- различные инфекции.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе отмечается возрастающее внимание к микоплазмам, особенно вызванным *Ureaplasma urealyticum*, из двух видов которых патогенному *T-960* придается особое значение. Объясняется это их способностью связываться с мембраной эпителиальных клеток и вступать с ней в мембранные взаимодействия, при которых происходит обмен отдельными мембранными компонентами, что ведет к развитию новой генетической информации и выработке антител против собственных тканей и клеток. Способствует этому характерная для заболеваний, передающихся половым путем, повышенная проницаемость слизистых оболочек уретры и влагалища. Проникшие в организм деструктивные клетки, в ряде случаев, могут стать причиной развития ПА. В основе этого процесса лежит митогенное действие цитодеструктивных образований на функционально измененные лимфоциты, в результате чего формируются аутоиммунные реакции. Не исключено, что цитодеструктивные образования оказывают повреждающее действие на гепатоциты, стимулируя выработку ими цитокинов [26, 27].

Как уже отмечалось выше, инфекции могут быть триггером или ускорителем развития аутоиммунных болезней. При этом следует отметить, что между инфекционным эпизодом и развитием аутоиммунного заболевания может быть значительный временной интервал. Однако механизмы, индуцирующие аутоиммунные заболевания, могут быть обусловлены антиген-специфичными и антигеннеспецифичными факторами. В обоих случаях патоген обеспечивает запуск воспалительных механизмов, ведущих к активации нативных аутореактивных *T*-клеток и сложному каскаду иммунологических сдвигов, которые определяют характер развития аутоиммунного заболевания, о чем говорилось выше.

В механизме развития и течения ПА, помимо аутоиммунных процессов в пораженных костно-суставных тканях, важную роль могут играть патогены, находящиеся в ЖКТ и слизистых мочеполовых органов.

Современное представление о развитии аутоиммунного воспалительного процесса позволяет допустить, что воспалительный процесс в генетически предрасположенных тканях ножи и

костно-суставных образований у больных псориазом развивается с участием одних и тех же механизмов. Адаптивная реакция этих больных при воздействии патогена сопровождается увеличением секреции минералокортикоидов (альдостерона) и катехоламинов надпочечникового происхождения при одновременном снижении – глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Такое обеспечение ведущей темы адаптации оказывается недостаточным для преодоления действия на организм больных псориазом тех или иных патогенов, что ведет к развитию аутоиммунного воспаления в сосудах, вначале – на ограниченных участках тканей кожи и/или костно-суставных образований. Этот процесс осуществляется с участием аутоиммунных *T*-лимфоцитов, в содержании клонов которых имеется дисбаланс. При этом воспаление в значительной мере детерминировано соотношением интерферона, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В очаге нарушается трофика, что влечет за собой развитие гипоксии, которая является пусковым фактором различных нарушений обмена веществ, проявляющихся на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

Как известно, в основе гипоксии лежит патологическое окисление кислорода –  $O_2$ . В организме существует два основных пути утилизации кислорода:

- оксидазный, связанный с окислением энергетических субстратов;
- реализующийся конечным звеном дыхательной цепи – цитохром-оксидазой.

При этом  $O_2$  присоединяет к себе четыре электрона, в результате чего образуется вода. Этот путь утилизации кислорода сопряжен с ресинтезом АТФ и является главным источником энергии, что играет существенную положительную роль в течении псориазической болезни.

Достоверно установлено, что при стрессе, ишемии, гипоксии, недостатке витаминов *A*, *B*, *C*, *K*, старении, ожирении, инфильтрации очагов воспаления, подобно имеющемуся в коже и/или в костно-суставных образованиях больных псориазом, оксидазный путь утилизации  $O_2$  переключается на оксигеназный, при котором один или два атома кислорода включаются в молекулу субстрата. При этом образуются высокотоксичные супероксиданион-радикалы перекисей и т.д. Образовавшиеся продукты оксигеназного окисления  $O_2$  воздействуют на липиды, неэстерифицированные жирные кислоты с разрушени-

ем, в первую очередь, фосфолипидов мембран. Этот процесс, как известно, получил название перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Сниженный биосинтез в коре надпочечников глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов, имеющий место у больных псориазом, способствует переключению материального субстрата на производство повышенного количества альдостерона и катехоламинов, что при стрессе инициирует образование увеличенного количества продуктов свободнорадикального окисления (СРО). Такое состояние является одним из основных факторов, реализующих и усугубляющих критическую ситуацию – инициацию патологического процесса, который, как правило, происходит на фоне снижения антиоксидантной активности крови и тканей организма.

Процесс свободнорадикального и перекисного окисления липидов, подвергая аутоокислению фосфолипиды клеточных мембран интимы сосудов тромбоцитов, эритроцитов и усиливая процесс коагуляции крови, приводит к дезорганизации функции кожи и костно-суставных тканей, вовлеченных в аутоаллергический воспалительный процесс. При этом из тромбоцитов высвобождаются гистамин, серотонин,  $\beta$ -тромбоглобулин и тромбоксан  $A_2$ . Накапливающиеся в эндотелии сосудов гидроперекиси образуют трансмембранные перекисные кластеры, которые играют важную роль в перераспределении ионов *Na*, *K*, *Ca*, *Mg* во внутри- и внеклеточной среде (о характере этого процесса у больных псориазом говорилось выше) и реализации действия патогенов, индуцирующих аутоиммунный процесс. В итоге это ведет к несбалансированности гомеостаза в очаге поражения кожи и/или костно-суставных тканей – усиливается внутрисосудистое свертывание крови, тромбообразование и, следовательно, развивается гипоксия, о которой упоминалось выше.

Возникают патоиммунные метаболические нарушения. В хрящевой и костной тканях больных псориазической артропатией было установлено нарушение метаболизма гликозаминов и коллагена. В сыворотке крови отмечено достоверное снижение общего кальция, а также достоверное увеличение уровня содержания неорганического фосфора, снижение активности остеобластов, что может свидетельствовать об активации патологического процесса [28]. Однако только ли у больных ПА определяются в крови подобные показатели метаболических нарушений, отражающих патологический про-

цесс в костно-суставных тканях? Установлено, что при заболевании поджелудочной железы у больных имеет место остеопороз, сопровождающийся снижением содержания в крови кальция, фосфора, магния и цинка, а также повышение активности щелочной фосфатазы. Такие показатели содержания ионов и ферментов свидетельствуют, как считает Н.Б. Губергриц [29], о прогрессировании патологического процесса в костных структурах.

Дефицит внеклеточного кальция отмечен при артериальной гипертензии [30], вследствие снижения его абсорбции в кишечнике и повышенного выведения кальция с мочой. При длительном существовании такого состояния развивается вторичная активация выработки паратиреоидного гормона, который, как известно, осуществляет мобилизацию кальция из костной ткани и повышает риск развития остеопороза.

Гипокальциемия отмечена при хроническом бескаменном холецистите, что связывают с наличием заболевания системы печени и нарушением кальциевого гомеостаза [31].

В связи с приведенными выше не дерматологическими работами, возникает вопрос: могут ли описанные в них патологические состояния находиться в связи с механизмом развития ПА?

Выше мы обращали внимание на то, что у больных ПА в 100 % случаев наблюдается в разной степени выраженности та или иная патология со стороны органов пищеварения, поджелудочная железа функционально связана с ЖКТ и печенью. Поэтому у больных ПА нельзя исключить вторичного хронического панкреатита, который, безусловно, оказывает влияние на систему адаптации больных.

Определены заболевания, при которых наблюдается вторичная недостаточность поджелудочной железы:

- хронический гипоацидный и анацидный гастриты;
- дисбактериоз;
- целиакия;
- метаболический синдром с ожирением;
- состояние после резекции желудка или тонкой кишки;
- холестатические заболевания печени;
- дуоденостаз;
- гипомоторная дисфункция желчного пузыря и др., –

т.е. те заболевания, с которыми мы связываем патогенез ПА [32].

При хроническом панкреатите установлено

не только нарушение ассоциации микробной флоры в кишечнике, но и оказалось, что степень развития остеопении и остеопороза находятся в зависимости от выраженности дисбактериоза [34, 35]. Всасывание же в кишечнике кальция сопряжено с наличием витамина *D*, который индуцирует образование в слизистой оболочке тонкой кишки особого белка, связывающегося с кальцием. При дефиците витамина *D* этот белок не образуется или образуется в недостаточном количестве, а в результате транспорт кальция нарушается, уровень содержания этого иона в крови и костях снижается [36]. При тяжелом гипо- или даже авитаминозе *D*, развивается остеомаляция, в генезе которой важное значение имеет снижение синтетической функции остеобластов.

Развитию такой патологии у больных ПА, помимо отмеченных выше расстройств в ряде функционально связанных между собой органами, могут предрасполагать и другие факторы, среди которых особая роль принадлежит дефициту эндотелиального синтеза оксида азота (*NO*). В нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождающийся *NO* поддерживает кровеносные сосуды в состоянии дилатации. Основная мишень *NO* в сосудистой системе – активация гуанилатциклазы. Оксид азота увеличивает образование циклического гуанозин-монофосфата (ЦГМФ) в гладкомышечной ткани сосудов и тем самым обуславливает не только расслабление сосудов, но и торможение активности тромбоцитов и макрофагов. При патологических состояниях способность *NO* активировать гуанилатциклазу в эндотелиальных клетках и освободить релаксирующий фактор (ЦГМФ) уменьшается, тогда как образование сосудосуживающего фактора (ЦГМФ) сохраняется или увеличивается, т.е. возникает дисфункция эндотелия. Эти изменения могут носить как распространенный, так и региональный характер, что в значительной мере определяет клиническое течение заболевания. Дисфункция эндотелия, часто являясь следствием заболевания [39, 40], во многом связана с генетической наследуемостью и состоянием нейро-гуморальных регулирующих факторов [41, 42]. Депрессия синтеза эндотелиального *NO* может оказывать влияние на прогрессирование заболевания. Установлено, что уменьшение содержания оксида азота ослабляет прямой блокирующий эффект на остеокласт-зависимую резорбцию костной ткани. В механизме нарушения синтеза *NO*



при остеопорозе может иметь значение уменьшение активности *L*-аргинина и *NO*-синтетазы. Последняя существенно инактивируется при низких концентрациях свободного кальция и максимально активна при его содержании около 1 ммоль/л [43, 44]. Восстановление баланса кальция в организме положительно влияет на процесс эндотелиального синтеза оксида азота, улучшение функции эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция в виде повышения в крови содержания *MP*, *ET-1* и *IL-1*, увеличения/уменьшения концентрации оксида азота установлена у больных с псориатическим реактивным спондилоартритом. У этих больных были нарушены реологические свойства крови, коррелирующие с полом больных и степенью активности спондилоартрита [45].

На развитие костного остеопороза могут оказывать влияние продукты питания; так, в связи с применением новых методов консервирования, ухудшилась продовольственная характеристика состава и содержания макро- и микроэлементов, в том числе кальция [46, 47].

У лиц, которые часто употребляют газированные напитки, почти вдвое повышается риск перелома костей [48]. Объясняется это тем, что газированные напитки содержат фосфаты, которые подкисляют продукты. И если в норме кальция и фосфор должны поступать в организм в сбалансированном количестве, то при употреблении газированных напитков этот баланс нарушается в пользу фосфатов. Последних много в колбасных изделиях и плавленом сыре, при употреблении которых в организме нарушается баланс в пользу фосфатов, и это способствует вымыванию кальция из костей [49].

Таким образом, в развитии остеопороза при ПА значительную роль могут играть и пищевые продукты. При этом нельзя исключать и нарушения всасывания в кишечнике микроэлементов, кальция и витамина *D* [50, 51] Установлено, что интенсивность всасывания кальция в кишечнике связана с генетически обусловленными факторами, а также синдромом мальабсорбции, дисбактериозом, нарушением иммунитета и др. Поэтому остеопороз, наблюдающийся у больных ПА, следует рассматривать как проявление симптомокомплекса (синдрома), в котором участвуют:

- эндокринная система (гипэстрогения);
- патология ЖКТ, печени;
- хронический панкреатит и др.

В последнее время немало внимания уде-

ляется метаболическому синдрому. Что же позволяет нам обратиться к этому синдрому при определении возможных патогенетических механизмов в развитии и течении ПА?

Во-первых, то, что ряд патологических состояний, характеризующих метаболический синдром, нередко встречаются при псориатической болезни, а именно:

- сахарный диабет 2-го типа;
- ишемическая болезнь сердца;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия, сочетающаяся с ожирением чаще 3-4 степени;
- хронические гастро-энтероколиты и др.

Во-вторых, то, что при псориатической болезни и без нее, но при наличии указанных выше патологических состояний наблюдается активация макрофагов/моноцитов, и в этом процессе участвуют ядерные транскрипционные факторы (проксисом-гаммла ППАР), которые тормозят активность фагоцитоза и кислород-активирующую функцию макрофагов/моноцитов крови. Выше мы описали подобный процесс, наблюдающийся на уровне слизистых больных псориазом. Такие эффекты оказались более выраженными у лиц с 12-Ала алелем полиморфноядерного гена ППАР [51-53a].

Исследованием, проведенным Кауд Диа [54], установлено, что метаболический синдром с ожирением 3-4 степени и псориазом обычно сопровождается крупнобляшечными высыпаниями, с трудом поддающимися разрешению при традиционном лечении. В эндотелии сосудов таких больных были обнаружены провоспалительные цитокины *IL-6a* и *TNFa*, с наличием которых, возможно, а были связаны сравнительно быстро наступавшие рецидивы после более или менее положительного результата лечения. По наблюдениям исследователя, такое проявление псориатической болезни часто предшествует развитию ПА.

Установлено, что жировая ткань у лиц с метаболическим синдромом продуцирует ряд цитокинов, которые поступают в кровь в большом количестве, вызывая хронический воспалительный процесс в эндотелии сосудов и их дисфункцию. При этом провоспалительный эффект цитокинов распространяется на печень, где они стимулируют выработку факторов риска атеросклероза, в том числе фибриногена, вызывая дислипидемию и активацию кровяных пластинок, в результате чего высвобождается большое количество тромбогенных субстанций. Поэтому

увеличение индекса массы тела, соотношения окружности талии и окружности бедер ассоциируется с гиперкоагуляцией и нарушением фиброза. Такие метаболические нарушения были установлены у лиц с метаболическим синдромом без сопутствующего псориаза.

Если допустить, что подобные метаболические нарушения имеют место у больных псориазом с метаболическим синдромом, то, с одной стороны, они могут указывать на возможность развития ПА, а с другой, такое состояние может отягощать течение ПА, перегружая систему адаптации.

Известно, что провоспалительные цитокины повышают синтез в печени С-реактивного белка (СРБ), который рассматривается у лиц с метаболическим синдромом без сопутствующего псориаза, как предвестник сердечно-сосудистых расстройств, а также как фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Выше было отмечено, что у больных ПА также имеет место увеличение содержания СРБ, которое мы рассматривали как отражение состояния системы адаптации в период определения этого показателя. Мы не нашли дерматологических работ, в которых бы исследовалась корреляционная связь между уровнем содержания СРБ у больных ПА и частотой развития у них патологии в ССС, МПС и др. Однако мы можем утверждать, что у больных ПА с метаболическим синдромом патология в этих системах не только не редкость, а скорее закономерность.

Таким образом, следует отметить, что патологические состояния в ряде органов и систем органов, характеризующие метаболический синдром, наблюдаются не только у лиц без сопутствующего псориаза, но и при псориатической болезни. У пациентов с ПА такой синдром может отягощать течение заболевания, перегружая систему адаптации.

Развитие аутоиммунного воспаления в костно-суставных тканях больных ПА вначале носит локальный характер и определяется пальпаторно в виде «болезненных точек». Поскольку воспалительный процесс при ПА реализуется с помощью клеточных, гуморальных и метаболических механизмов, патология может приобретать и системный воспалительный ответ. При этом может страдать не только приток крови по приносящей циркуляции, но и нарушаться полноценный отток по отводящим сосудам, что сказывается на выраженности отёка в области очагов воспаления.

Боль в области суставов не всегда соответствует истинной локализации патологического процесса. Так, коксартроз или коксит субъективно могут проявляться болями в коленном суставе, грудной спондилез – болями в пояснице. Иногда боли в суставах являются отраженными, т.е. связанными с заболеваниями внутренних органов:

- при стенокардии, инфаркте миокарда, опухли лёгких (синдром Панкоста) боли, а иногда и ограничение движений отмечаются в плечевом суставе;

- при патологии тазовых органов – боли в пояснице.

Таким образом, патогенетическую цепь развития и течения псориатической артропатии можно представить следующим образом.

1. Воспалительный процесс в генетически предрасположенных костно-суставных тканях развивается в результате воздействия на них тех или иных стрессоров-патогенов.

2. Дисбактериоз, сопровождающийся расстройством синтеза *IgA* и фагоцитов, способствует проникновению через слизистые оболочки больных псориазом стрессоров-патогенов.

3. Гормонально-адаптивный ответ организма больных псориазом на действие патогена сопровождается недостаточной секрецией глюкокортикоидов, эстрогенов (эстрадиола) и андрогенов (тестостерона), гиперсекрецией минералокортикоида (альдостерона) и катехоламинов надпочечникового происхождения.

4. Гормональный дисбаланс, в частности, увеличение содержания альдостерона нарушает электролитный обмен: в цитозоле клеток уменьшается содержание калия и магния, увеличивается содержание натрия и кальция, что расценивается как цитотоксическое состояние.

5. Эндотоксикоз, возникающий при дисбактериозе на слизистых оболочках, способствует нарушению ауторегуляции иммунного ответа на воздействие стрессора-патогена.

6. Аутоиммунная реакция развивается при участии *T*-лимфоцитов, в содержании клонов которых имеется дисбаланс.

7. При дисрегуляции работы *Th-1* клеток иммунной системы увеличивается или уменьшается соотношение *T*-хелперов и *T*-супрессоров (*CD4+*/*CD8+*).

8. Эндокринопатия способствует накоплению провоспалительных цитокинов (*IL-1α*; *IL-6α*, *TNFα*) в очагах костно-суставных поражений.

9. Провоспалительные цитокины образуются не только в очагах аутоиммунного поражения костно-суставных тканей, но и в печени.

10. Экссудативная фаза воспаления сопровождается увеличением содержания *IL-1α* и *TNFα*.

11. Высокое содержание *IL-1α* может сопровождаться гибелью печеночных клеток.

12. Белки острой фазы:

- С-реактивный белок;
- амилоид *A*;
- α-2 макроглобулин;
- фибриноген и др., –

у больных ПА образуются в печени под воздействием патогена. Гипертермия у этих больных связана с увеличением уровня образования *IL-1α* и, в зависимости от её выраженности, рассматривается либо как проявление иммунной защиты, либо как сигнал об угрозе жизни больного.

13. Гиперсекреция катехоламинов инициирует развитие воспалительного процесса в костно-суставных тканях и, вероятно, в коже, чему способствует цитотоксическое состояние, обусловленное гормональным дисбалансом; при этом в пораненных тканях наблюдается:

а) переключение оксидазного пути окисления кислорода на оксигеназный;

б) снижение антиокислительной активности крови и тканей в организме больных;

в) разрушение фосфолипидов мембран клеток – развитие перекисного окисления липидов (ПОЛ);

г) увеличение образования продуктов свободнорадикального окисления (СРО); в результате действия ПОЛ и СРО дезорганизуется функция костно-суставных тканей;

д) образование трансмембранных перекисных кластеров, обеспечивающих нарушение перераспределения ионов натрия, калия, кальция и магния во внутри- и внеклеточной среде;

е) развитие гипоксии вследствие несбалансированности гемостаза в очаге поражения костно-суставной ткани / усиление внутрисосудистого свертывания крови, тромбообразования и пр.;

ж) реализация действия патогенов (белков микробного происхождения, а на определенном этапе развития патологии – и собственно аутоантигенов), индуцирующих и поддерживающих аутоиммунный воспалительный процесс.

14. В доклинической стадии развития ПА наблюдается увеличение количества *IgM*-класса. Позже, когда развивается клинические проявления заболевания, происходит переключение синтеза иммуноглобулинов на антитела класса *IgG*-изотопа.

15. Комплекс патологических состояний в органах и системах органов, характеризующих метаболический синдром, истощают систему адаптации, вследствие чего отягощается течение ПА.

16. При увеличении до физиологического уровня содержания глюкокортикоидов, эстрогенов (эстрадиола), андрогенов (тестостерона) и нормализации секреции альдостерона начинается процесс клинической ремиссии, в котором участвуют *IL-2*, *IL-3*, *INFγ*, активирующие действие *T*-киллеров и *NK*-клеток.

17. В развитии остеопороза, сопровождающего инициацию и течение ПА, участвуют патогенетически связанные между собой факторы:

- а) снижение содержания эстрадиола;
- б) генетически обусловленное снижение всасывательной способности кишечника кальция и витамина *D*;
- в) дисбактериоз;
- г) нарушение функции иммунитета;
- д) нарушение эндотелиального синтеза оксида азота и пр.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных ПА на сегодняшний день сопряжено с определенными трудностями, в основе которых лежит недостаточная осведомленность дерматологов с механизмами развития и течения ПА, а иногда и с непризнанием ключевых звеньев патогенеза этой патологии. Тормозит внедрение в практику лечения больных ПА прогрессивных методов, обеспечивающих не только хороший клинический эффект, но и не причиняющих вреда здоровью больных, недостаточные знания дерматологов о механизме

действия тех или иных препаратов, особенно гормонов в малых дозах. Ряд врачей привержены к копированию «опыта Запада», включая в комплексное лечение больных ПА метотрексат и нестероидные противовоспалительные препараты. Это не только не приносит желаемого эффекта при лечении больных ПА, но и тормозит развитие научных исследований по этой проблеме.

Как было показано выше, стресс является ведущим фактором формирования аутоиммун-

ной патологии, к которой относится и ПА. Воздействие любого стрессора на организм человека опосредуется через центральную нервную систему (ЦНС), в которой на молекулярном уровне развиваются процессы, могущие носить патологический характер. Разнообразные комбинации таких взаимосвязанных повреждений определяют, как теперь достоверно установлено, специфику течения болезни при каждом конкретном заболевании. У больных ПА этот процесс определяется описанным выше состоянием нейро-эндокринной регуляции метаболических процессов в клетках и внеклеточной среде различных органов и тканей. Поэтому при разработке плана лечения больного ПА следует учесть необходимость восстановления функционального равновесия между нервным и эндокринным звеньями регуляции метаболических процессов в пораженных тканях. Необходимо также мобилизовать компенсаторные механизмы для преодоления дезадаптивной реакции регулирующих систем на действие стрессора-патогена, вызвавшего развитие или обострение заболевания. Таким эффектом, по проспективным данным, обладает **Пангорол-200** – по 2 табл. 3 раза в день до 3-4 недель.

В лечебный комплекс следует также включать средства, обеспечивающие нормальное функционирование ЦНС. В последние годы в периодической медицинской литературе появлялись сообщения о значимости магния для нейрохимических процессов, обеспечивающих нормальную физиологию нервной системы. Доказано, что магний является естественным антистрессовым фактором. Этот ион тормозит развитие процессов возбуждения в ЦНС и снижает чувствительность организма к воздействию патогенов. Магний необходим для нормального обмена нейромедиаторов (катехоламинов, тирезина, дофамина, норадреналина, серотонина,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты); он;

- играет важную роль в образовании более трехсот ферментов;
- принимает участие в энергетическом и электролитном обменах;
- выступает в качестве регулятора клеточного роста;
- необходим на всех этапах синтеза белковых молекул.

Магний способствует расслаблению мышц сосудов, улучшая кровоснабжение тканей. По содержанию в клетке магний занимает второе место после калия. До 88-90 % внутриклеточ-

ного магния находится в функциональной связи с АТФ, обеспечивая таким образом клетки необходимой энергией. Магний непосредственно регулирует состояние клеточных мембран и трансмембранный перенос калия, кальция.

Магний является физиологическим регулятором продукции альдостерона. Недостаток этого иона вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников и увеличение продукции минералокортикоида. В результате внутриклеточное соотношение натрия и калия нарушается в пользу первого, что рассматривается как патологическое состояние.

При недостатке магния развивается относительная гипэстрогения, что усиливает эффект сниженного содержания этого гормона у больных ПА. Дефицит магния в организме проявляется в виде раздражительности, тревожности, подавленности (депрессии), что, как известно, характерно для больных ПА. Магний способствует всасыванию калия, фосфора, витаминов *B*, *C*, *E* в кишечнике и фиксации калия в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран. При обнаружении его в плазме крови ниже 0,8 ммоль/л следует говорить о дефиците магния. Снижение содержания магния в организме наблюдается при употреблении рафинированных продуктов, при стрессе, при действии неблагоприятных экологических факторов, при употреблении ряда лекарств.

Доказано, что магний и витамин *B*<sub>6</sub> обладают взаимопотенцирующим действием. Пиридоксин существенно улучшает всасывание магния в кишечнике, повышает проницаемость клеточных мембран и таким образом увеличивает внутриклеточную концентрацию магния и фиксацию в клетке калия. Поэтому применение препаратов магния и пиридоксина, бесспорно, показано при лечении больных ПА и, тем более, когда их состояние сопровождается психоэмоциональными расстройствами, обусловленными нарушением функционального состояния ЦНС. Кроме того, следует учитывать, что дефицит витамина *B* сопровождается вегетативной дисрегуляцией и нарушением адаптации к стрессовому воздействию патогена.

Вначале в комплекс лечебных средств, использовавшихся для лечения больных ПА, мы включали:

- сернокислую магнезию – 25-процентный раствор внутримышечно по 3-10 мл один раз в сутки;
- бромистый натрий – 3-процентный раствор

по 1 столовой ложке 3 раза в день до 30 дней.

Последний препарат назначался с целью снижения минералокортикоидной активности надпочечников и оказания седативного эффекта – восстановления равновесия между процессами возбуждения и торможения в ЦНС.

С появлением такого препарата как «**Береш Магний плюс В<sub>6</sub>**», который способен повышать устойчивость к стрессу, естественно, предпочтение отдается ему. Как известно, этот препарат состоит из:

- магния цитрата (463,93 мл) – органической соли;

- магния оксида (352,92 мг) – неорганической соли;

- витамина В<sub>6</sub> (1,6 мг), – что соответствует суточной потребности человека; поэтому этот препарат назначается один раз в сутки. Органическая соль магния обеспечивает высокую биодоступность иона, т.к. его цитрат является лучшим проводником в клетку. Магний оксид обеспечивает пролонгированное всасывание и распределение иона магния. При этом установлено, что витамин В<sub>6</sub> потенцирует большинство фармакологических эффектов магния, способствуя его проникновению в клетки. В свою очередь, магний, участвуя в активации пиридоксина в печени, облегчает его участие в метаболических процессах в организме.

Поскольку стресс играет ведущую роль в патогенезе ПА, помимо «Береш Магний плюс В<sub>6</sub>» уместно назначение и ноотропных препаратов, которые оказывают положительное воздействие на течение патологических процессов в ЦНС, обусловленных стрессом и осложненных интоксикацией, а также длительным приемом антибиотиков.

Нейропротактивным действием, как известно, обладает Пиропетам. Но особого внимания заслуживает синтезированный на его основе **Ноопепт** (производства Российской Федерации), рекомендованный для лечения и фармакопрофилактики стрессиндуцированных заболеваний, к которым относится ПА. Прием этого препарата показан при интоксикациях, депрессивном синдроме, невротических расстройствах. Он усиливает обмен АТФ и увеличивает уровень содержания цАМФ, что, как известно, облегчает течение псориазической болезни. Под его действием улучшается общий психоэмоциональный баланс. Помимо этого, он подавляет действие провоспалительных цитокинов, оказывает антиоксидантный эффект. Принимают

препарат по 1 табл. (10 мг) два раза в день – утром и вечером до 16 часов. Средний курс приема препарата – 1,5-3 месяца; возможен повторный курс после месячного перерыва.

Установлено, что опиоидные пептиды, в частности энкефалин, обладают антистрессовым действием. При их введении в организм нормализуется активность нейроэндокринной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-нейрогипофизарной, симпатoadrenalовой систем, что приводит к нормализации гомеостаза, энергетического обмена и иммунореактивности организма. Таким эффектом обладает **Деларгин** (синтетический аналог лейкенкефалина) – по 1 табл. (0,001 г) один раз в сутки 10 дней.

В связи с излагаемой проблемой улучшения функционального состояния ЦНС у больных ПА, нельзя не упомянуть о средствах, положительно влияющих на мозговое кровообращение и, следовательно, улучшающих функционирование её структур. Такая проблема может возникнуть при лечении больных ПА старших возрастов с дисциркуляторной энцефалопатией. Такие средства, как:

- **Циннаризин** – по 2 табл. 3 раза в день;

- «**Ницериум 30 УНО**» – по 60 мг/день 14 дней, затем по 30 мг/день 30 дней, –

не только улучшают память, регулируют психоэмоциональные реакции, но и тормозят развитие стресс- и возрастных изменений в ЦНС.

«Ницериум 30 УНО» можно назначать и для профилактики прогрессирования сенсоневральной тугоухости.

Как было показано выше, у больных ПА наблюдается снижение содержания глюкокортикоидов (ГКК), эстрогенов (эстрадиола) и андрогенов (тестостерона) при существенном увеличении содержания альдостерона и катехоламинов надпочечникового происхождения. Недостаточное содержание этих гормонов является основными звеньями в механизме развития ПА. Придерживаясь этой точки зрения, мы использовали их в дозах, близких к физиологическим, при которых исключается маскулинизация или феминизация больных или побочные эффекты, характерные при введении больших доз глюкокортикоидов. Одновременно мы считали необходимым снизить увеличенное образование альдостерона и катехоламинов и таким образом нормализовать воздействие на организм больных этого очень важного гормонального комплекса, что благоприятно сказывается

на нейро-эндокринных взаимосвязях, иммунных и метаболических процессах.

Низкие дозы пероральных ГКС (10 мг преднизолона или эквивалентные дозы других препаратов) обладают болезнью-модифицирующими свойствами, приводя к снижению скорости деструкции костно-суставных тканей. Мы назначаем **триамсинолон** – по 1-2 табл. в сутки (4-8 мг) в 8-9 часов утра и в 12 часов дня ежедневно во время всего курса лечения [55].

**Эстрадиол** в 0,1-процентном масляном растворе вводим внутримышечно по 1 мл 2 раза в неделю. Этот гормон, как известно, оказывает кальцийантрезорбтивное влияние на костную ткань через непосредственное влияние гормона на целый ряд биологически активных веществ, принимающих участие в костном ремоделировании. Кроме того, эстрогены увеличивают всасывание кальция в кишечнике, что приобретает особое значение при наличии у этих больных функциональной недостаточности системы ЖКТ. При этом логично было допустить целесообразность сочетания описанного выше гормонального комплекса с ежедневным введением в организм больных экзогенного кальция. Вначале мы назначали 0,25-процентный раствор хлористого кальция под кожу по 2 мл до 30 дней. В последующем, когда появились препараты, увеличивающие абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, повышающие минерализацию костей при одновременном снижении резорбции кальция из костей, назначались **Альфакальцидол (Альфафоркал)** и др.

Тестостерон обладает анаболическим эффектом. При этом следует знать, что в больших дозах он может повышать функцию щитовидной железы и увеличение энергетического дефицита. Кроме того, избыток тестостерона способствует нарушению электролитного обмена – задержка натрия в организме, нарушение соотношения калия и натрия в клетках.

В небольших дозах **тестостерон** способствует фиксации кальция в костях, увеличивая костную массу при остеопорозе. При этом стимулируется синтез внутриклеточных ферментов, в результате чего усиливаются процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Мы вводим 1-процентный масляный раствор тестостерона внутримышечно, как и эстрадиола, 2 раза в неделю (в одни и те же дни, но в разные ягодичцы).

Рассчитывая на анаболический эффект тестостерона в составе названного выше гормо-

нального комплекса, в случаях, когда у больных имеются проявления дистрофии, нередко наблюдающейся после длительного безуспешного лечения ГКС в больших дозах, следует предусмотреть увеличение в пищевом рационе белоксодержащих продуктов. При этом нельзя забывать, что многие пищевые продукты в настоящее время богаты аллергенами. Настойчивая рекомендация так наз. гипосенсебилизирующей диеты и «нормального» режима питания намного улучшает терапевтический эффект (подробно см. ниже).

Повышенную минералокортикоидную функцию коры надпочечников можно подавить пероральным приемом **Верошпирона** в дозах 0,05-0,1 г в 18 и 22 часа до 2-3 недель. При этом следует восполнить дефицит в организме больных ионов магния и калия пероральным приемом **Аспаркама** – по 1-2 табл. 3 раза в день до 30 дней.

Чтобы улучшить кровообращение в пораженных воспалительным процессом костно-суставных тканях и тем самым способствовать доставке к ним гормонов и других необходимых веществ, необходимо назначение вазоактивных препаратов – **Теоникола** (ксантинола никотината) или **Трентала** – по 2 табл. 3 раза в день после еды.

Комплекс препаратов, состоящий из средств:

- восполняющих недостаточное содержание в организме больных ГКС (дексаметазон), эстрогенов (эстрадиол), андрогенов (тестостерон);
- уменьшающих образование альдостерона (Верошпирон);
- насыщающих организм калием и магнием (Аспаркам);
- увеличивающих абсорбцию кальция в кишечнике (Альфафоркал и др.);
- улучшающих гемомикроциркуляцию в пораженных тканях (Трентал, Теоникол, ксантинола никотинат), –

для краткости изложения мы назвали **«Гормональным комплексом»**, считая, что гормоны в нем имеют первостепенное значение. Этот комплекс оказывает нормализующее влияние на нейроэндокринную и иммунную системы, способствует нормализации обменных процессов, о чем свидетельствуют положительные сдвиги в течении суставного синдрома и, нередко, разрешение псориатических высыпаний на коже. Последнее позволяет допустить, что воспалительный процесс в тканях костно-суставных

образований и в коже при псориазической болезни развивается с участием одних и тех же механизмов.

Из 210 наблюдавшихся нами больных ПА (113 женщин и 97 мужчин в возрасте от 17 до 72 лет) после месячного курса лечения «Гормональным комплексом» у 168 (80,3 %) больных с умеренной, средней и даже тяжелой степенью поражения отмечалось существенное уменьшение или полное исчезновение болей в пораженных суставах, увеличение подвижности в них. В значительной мере восстановилась работоспособность. У остальных 38 (19,7 %) больных отмечалось ослабление этих расстройств, однако не мешающих самообслуживанию. Следует отметить, что неполное клиническое выздоровление после месячного лечения «Гормональным комплексом» было у лиц с существенными отклонениями от нормы в состоянии ЖКТ, печени и т.п. Лечебное диетическое/медикаментозное воздействие на эти источники отрицательных импульсов (стрессоров), на ЦНС и повторное, через 3-4 месяца лечение «Гормональным комплексом» приводило к полной клинической ремиссии без рецидивов ПА в течение ряда лет. Рентгенологически у всех этих больных установлена стабилизация костно-суставной деструкции и в большинстве случаев – уменьшение остеопороза.

Таким образом, обследование и наблюдение за больными ПА в процессе и после проведения заместительной гормонотерапии в малых дозах позволяет утверждать, что страх некоторых врачей перед таким лечением необоснован.

Описанный выше комплексный подход к лечению больных ПА следует рассматривать как базисный в цепи патогенеза заболевания. Противопоказанием к назначению «Гормонального комплекса» являются:

- неопластические процессы;
- невропатический синдром;
- периоды беременности и лактации.

Следует, однако, отметить, что эффективность «Гормонального комплекса» оказалась явно недостаточной и даже сводилась к нулю, когда прекратилось производство отечественных (Харьковского завода эндокринных препаратов) эстрадиола и тестостерона, а в аптечную сеть поступили импортные препараты под сходными названиями (видимо, с просроченной годностью, что скрывалось фармацевтами).

В связи с описанной выше важной ролью электролитного обмена в механизме развития

и течения ПА, заслуживает внимания препарат **Тиотриазолин**, который, согласно проспективным данным, оказывает профилактическое влияние на состояние этого процесса. Препарат регулирует транспорт катионов через биологические мембраны, обеспечивая нормальное соотношение калия и натрия в плазме и в цитозоле клеток. При этом отмечено гепато- и кардиопротекторное, иммуномоделирующее, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие препарата. По тем же данным, Тиотриазолин потенцирует действие базисных средств. Этот препарат может оказаться полезным на завершающем этапе лечения больных ПА (внутри 0,1 г по 1-2 табл. 3-4 раза в день до 20-30 дней). Побочных эффектов не выявлено.

Механизму развития остеопороза, связанному с недостаточным содержанием эстрогенов (эсрадиода), в последнее время уделяется большое внимание. Появились сообщения о ряде препаратов, оказывающих стабилизирующее воздействие на процесс развития остеопороза. Среди них, на наш взгляд, заслуживает внимания кальцитонин – **Миокальцик** (выпускается по 100 МЕ в ампулах для внутримышечного введения) и препараты кальция с витамином *D*.

Механизм фармакологического действия Миокальцика связан с его взаимодействием со специфическими рецепторами на остеокластах, что уменьшает их резорбтивную активность и способствует образованию новых клеток. Помимо этого, он обладает анальгезирующим действием, что определяется взаимодействием кальцитонина с опиатными системами мозга и угнетением синтеза тромбоксана  $A_2$  и простагландина  $E_2$ . Препарат, по данным литературы, хорошо переносится больными, отсутствуют побочные явления при длительном применении. Этот препарат может использоваться даже интраназально в дозе 200 МЕ в сутки беспрерывно до 3-5 лет.

Препараты кальция с витамином *D* в настоящее время считаются основными для лечения остеопороза. Эти препараты угнетают костную резорбцию кальция, одновременно усиливают абсорбцию иона кальция в желудочно-кишечном тракте. По данным литературы [56, 57], препараты кальция с витамином *D* увеличивают подвижность суставов и угнетают синтез провоспалительных цитокинов. Всё это, как будто, соответствует определенным звеньям патогенеза ПА.

Однако установлено, что препараты кальция

с витамином *D* следует принимать отдельно от эстрогенов [58] – это защищает от развития аденном и злокачественных новообразований. Поэтому включение в «Гормональный комплекс» препаратов типа «Кальций *D* Никомед» не следует. При необходимости его можно рекомендовать спустя 2-3 месяца после лечения «Гормональным комплексом».

В связи с отмеченной в предыдущем разделе вероятной патогенетической значимостью недостаточного содержания эндотелиального оксида азота в развитии остеопороза при ПА, нельзя не обратить внимания на сообщения, в которых подчеркивается необходимость не только восстановления баланса оксида азота, но и восстановления содержания кальция в крови. При этом обращается внимание на целесообразность сочетать препараты кальция с **Глютагаргоном**, который, содержа в своем составе *L*-аргинин, улучшает почечную гемодинамику и повышает эффективность регуляции гомеостаза кальция, снижает темп резорбции кальция из костной ткани при одновременном более интенсивном захвате кальция костями для образования новой костной ткани. Считается целесообразным включение в этот комплекс **Индапамида**, который за счет антиоксидантных свойств вызывает прямое вазодилатирующее действие и тем самым повышает биодоступность оксида азота, уменьшая при этом его инактивацию. Этот препарат снижает уровень кальцийурии путем повышения канальцевой реабсорбции кальция в почках. Улучшение почечного кровотока способствует повышению активности *La*-гидрогеназы и увеличению продукции активного метаболита витамина *D*<sub>3</sub>, что улучшает эффективность действия кальций-регулирующих гормонов.

При описании механизма действия Индапамида возникает вопрос: а стоит ли при его назначении рекомендовать больным ПА принимать вазоактивные препараты, о которых говорилось выше? Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимы соответствующие исследования.

Возможно, не стоит проходить мимо сообщения, в котором **изосорбид мононитрата** представляется, как донатор оксида азота, и его прием до трёх месяцев приводит к снижению костной резорбции. При остеопорозе, вызванном приемом преднизолона, положительный эффект отмечен при приеме ***L*-аргинина** [59].

Дозы современных препаратов, влияющих на состояние остеопороза у больных ПА, долж-

ны определяться с учетом степени выраженности и распространенности этого состояния, его локализации (особенно в позвоночнике) и остроты течения остеоартропатии, что подлежит соответствующему изучению.

Как было показано выше, на процесс развития патологического состояния в костно-суставных тканях оказывает влияние увеличенное содержание катехоламинов надпочечникового происхождения. Развивающаяся при этом гипоксия оказывает повреждающее действие на метаболизм в этих образованиях. **Миофедрин**, по проспективным данным, вытесняет адреналин из рецепторов и тем самым уменьшает его повреждающее действие. Наблюдающееся при гипоксии усиление свободнорадикального и перекисного окисления липидов играет существенную роль в повреждении фосфолипидов клеточных мембран. Этот процесс тормозится антиоксидантами, из которых наиболее эффективно действует сочетание токоферола (витамина *E*) с сульфидсодержащими препаратами (ДМСО, Унитиол).

Вопрос об эффективности и целесообразности лечения больных ПА с помощью средств, влияющих главным образом на остеопороз, не решен по сей день несмотря на наличие в аптечной сети ряда препаратов, достаточно эффективно влияющих на этот процесс. Однако эти препараты не подавляют основное проявление заболевания – воспаление в костно-суставных тканях. Поэтому кальций-антирезорбтивные препараты следует включать в базисную патогенетическую терапию больных ПА.

Как было показано выше, важным звеном механизма адаптации организма больных ПА при воздействии на него стрессоров-патогенов является состояние иммунной системы и ее составляющей – цитокиновой среды. Установлено, что дисбаланс, а не общий уровень гиперцитокинемии определяет механизм развития воспаления [60].

При обострении воспалительного процесса в костно-суставных тканях больных ПА наблюдается высокий уровень содержания провоспалительных цитокинов (*IL-1α*, *IL-6α*, *TNFα*), в том числе – печеночного происхождения. Печеночными клетками при этом вырабатываются в большом количестве белки острой фазы, вызывающие порой опасные для пациента гипертермию, тахикардию, слабость, анорексию, артериальную гипотензию.

Коррекция цитокинового баланса может



способствовать более эффективной борьбе иммунной системы с патогенами, вызвавшими как возникновение заболевания, так и его обострение, а также с сопутствующими патологическими состояниями в органах и системах органов, отягощающих течение ПА. Препаратом выбора, который может обеспечить такой эффект, может быть **Гропринозин**, который увеличивает пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность *T*- и *B*-лимфоцитов. При этом его влияние на *T*-клеточный иммунитет выражен в большей степени, чем на *B*-клеточный. В частности, он нормализует соотношение количества *T*-хелперов (*CD4+*) и *T*-супрессоров (*CD8+*), восстанавливая значение иммунорегуляторного индекса (*CD4+/CD8+*). Кроме того, препарат повышает активность натуральных киллеров и макрофагов, увеличивает синтез и высвобождение противовоспалительных цитокинов *T*-клетками *IL-2*, *IL-3*, *IL-4*, *NK*-киллерами – *IL-2* и *IL-12*, обеспечивающих цитотоксический эффект, *B*-лимфоцитами – *IL-5*, *IL-6*, *IL-10*, что влечет за собой выработку антител. Индуцированные макрофаги увеличивают образование *INF $\gamma$* . Таким образом, Гропринозин может способствовать процессу ремиссии ПА. Препарат назначается по 50-100 мг/кг массы тела до 4 недель.

Особого внимания заслуживают препараты – индукторы интерферона, такие, например, как Амиксин, Циклоферон, Амизон, Кагоцел и др. Эти препараты, помимо противовоспалительного и жаропонижающего эффектов, оказывают анальгезирующее действие. Установлено иммунорегулирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее свойство, например, **Амизона**. Этот препарат не оказывает раздражающего действия на слизистую ЖКТ, не угнетает костно-мозгового кроветворения и не оказывает отрицательного влияния на периферическую кровь. По противовоспалительному эффекту Амизон и Диклофенак натрия не отличаются. Но, в отличие от Диклофенака натрия, Амизон не оказывает повреждающего влияния на ЖКТ. В то же время Амизон, благодаря иммуномодулирующим, антиоксидантным и интерферогенным свойствам, нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, о чем свидетельствует нормализация в крови уровня содержания *IgA*, *IgM*, *IgG*, НСТ-теста, показателей клеточного иммунитета.

Амизон уменьшает прогрессирование деструктивных и воспалительных процессов в

суставах. По своей эффективности Амизон не уступает Нимесумиду и Индометацину. При этом он нормализует содержание *CD4+*- и *CD3+*-лимфоцитов и соотношение *CD4+/CD3+*, снижает содержание провоспалительного цитокина – *IL-1* и повышает содержание противовоспалительного *IL-10* в крови. Этот препарат безопасен для здоровья больных. В отличие от Индометацина и Нимесумеда, двухнедельный прием Амизона, по данным французских исследователей, не ухудшает функционального состояния почек, печени, ЖКТ, гемодинамики у больных с суставным синдромом [61].

Индукторы интерферона слабоаллергенны и не приводят к образованию в организме пациента антител к этим препаратам. Их прием сопровождается пролонгированной продукцией эндогенного интерферона. Физиологические дозы этих препаратов, достаточные для достижения терапевтических и профилактических эффектов, стимулируют нейтрофилы периферической крови, повышают их противовоспалительный потенциал.

Однако из-за динамической сложности сигнальной системы цитокинов представляется маловероятным, что само по себе ингибирование противовоспалительных цитокинов обеспечит стойкую клиническую ремиссию ПА. Такое ингибирование при одновременном воздействии на другие патогенетические звенья, определяющие течение заболевания, может не только сдвинуть нарушенный баланс цитокинов, но и по восходящей сигнальной системе способствовать нормализации других звеньев патогенеза ПА.

Наши многолетние наблюдения свидетельствуют, что у 100 % больных ПА имеют место, в большей или меньшей степени выраженности, отклонения в функциональном состоянии органов пищеварения, которые в обобщенном виде можно характеризовать, как хронические гастроэнтероколиты, хронические гепатиты, часто протекающие бессимптомно. Специалисты гастроэнтерологи-гепатологи такое состояние обычно уточняют по выраженности той или иной преобладающей локальной патологии. При значительных деструктивно-функциональных изменениях в том или ином отделе пищеварительной системы возникают источники стрессиндуцирующих импульсов, воздействующих на ЦНС, что, как было показано выше, является причиной неполной клинической ремиссии заболевания и рецидивов. В этих случаях больной

ПА подлежит лечению у соответствующих специалистов, о чем детально следует объяснить пациенту.

При малосимптомном или бессимптомном течении патологического процесса в органах пищеварения, когда врачи гастроэнтерологи исключают органическую патологию, следует всё же обратить внимание на это патогенетическое звено ПА, порой в значительной мере определяющее течение костно-суставного процесса.

Дисбактериоз, сопровождающий дисфункцию ЖКТ, в значительной мере отрицательно влияет на функциональное состояние нейроэндокринной и иммунной систем, играющих, как было показано выше, существенную роль в течении костно-суставного синдрома при ПА. Поэтому назначение пробиотиков, способствующих восстановлению нормальной микробной флоры в ЖКТ, сдерживающих рост и размножение патогенных и условно патогенных микробов и, таким образом, способствующих восстановлению защитных свойств флоры (колониционной резистентности) и слизистой оболочки (модуляция иммунной системы), обеспечивает нормализацию уровня неспецифического и специфического иммунного ответа организма больных и уменьшает отрицательное влияние на ЦНС. Назначение пробиотиков целесообразно сочетать с рекомендацией строго соблюдать гипосенсибилизирующую диету, содержащую достаточное количество пищевых волокон.

Доказано, что пробиотики, содержащиеся в препарате ограниченное количество штаммов микроорганизмов, менее эффективны, чем мультипробиотики, т.к. известно, что бактериальные штаммы могут взаимно стимулировать или ослаблять друг друга. Поэтому дефицит одного штамма неизбежно приводит к ослаблению другого. В связи со сказанным, заслуживает внимания пробиотик **Симбитер** (ООО О. Д. Пролисок), в состав которого входит более десяти самых необходимых для микробиоциноза кишечника живых штаммов микроорганизмов. Все эти штаммы обладают кислото-, желче- и ферментостойчивостью, благодаря чему без значительных потерь попадают по месту назначения в кишечнике. Симбитер не содержит штаммов *E. coli*, которые в ряде случаев способны заимствовать агрессивные свойства от других потенциальных патогенов своего или близкого вида, что существенно улучшает профиль безопасности препарата. Кроме регуляции микробиоциноза ЖКТ, Симбитер улучшает его

моторику, оказывает модулирующее влияние на иммунную систему и, следовательно, способствует улучшению функционального состояния печени.

Пробиотик **Лацидофил** содержит в одной капсуле не менее 2 млрд. живых лиофилизированных бактерий:

- *Lactobacillus ramosus*, штамм *Rossell-11* (95 %);
- *Lactobacillus acidophilus*, штамм *Rossell-52* (5 %).

Эти бактерии резистентны к агрессивной кислой среде желудка, желчных кислот. Взрослым Лацидофил назначается по 2 капсулы 3 раза в день, 20 дней. Считают, что лактобактерии в значительной степени обеспечивают уровень неспецифического и специфического иммунного ответа организма. Кроме того, лактобактерии являются прямыми ингибиторами многих патогенов и продуцируют антимикробные субстанции, подавляющие их рост. Прием Лацидофила, по проспективным данным, способствует увеличению числа бифидо- и лактобактерий, исчезновению условно-патогенных микроорганизмов, восстанавливает микробный кишечный пейзаж.

При обнаружении у больных ПА хламидиоза, микоплазмоза, санация антибиотиками иногда продолжается в течение многих дней. Это негативно сказывается на и без того нарушенном функциональном состоянии ЖКТ и печени, что должно отрицательно сказаться на состоянии иммунной системы и, следовательно, на течении воспалительного процесса в костно-суставных тканях. В этих случаях «Гормональный комплекс» целесообразно сочетать с:

- иммуномодуляторами;
- пробиотиками;
- гепатопротекторами;
- препаратами, стимулирующими образование интерферонов.

Заслуживает внимания **нуклеинат натрия**, который, усиливая действие антибиотиков, оказывает иммуномодулирующий эффект и индуцирует образование интерферона. Таким образом, этот препарат обеспечивает надежный противохламидийно-микоплазменный эффект и способствует противовоспалительному действию «Гормонального комплекса».

В связи с дисбактериозом кишечника возможна существенная токсическая нагрузка на экскреторные органы, в особенности на печень и почки. В этих случаях показана и энтеросорб-

ция, которая, не имея собственной фармакодинамики, тем не менее, оказывает системное воздействие на организм, в частности, способствует компенсации всех звеньев иммунной системы, что важно для благоприятного течения ПА. Установлено, что энтеросорбция, связывая токсические метаболиты и токсины бактерий в просвете кишечника, прерывает процессы резорбции циркуляции их в организме, что способствует уменьшению метаболической и токсической нагрузки на печень. Это положительно влияет на функциональное состояние и других органов. Одним из наиболее эффективных энтеросорбентов является **Энтеросгель** – назначают по 1-2 столовой ложке 3 раза в день за 1,5-2 часа до еды или через 20-30 мин. после еды.

Восстановление функциональной активности печени возможно с помощью ряда препаратов, оказывающих положительное влияние на гепатоциты и процесс выделения желчи (Эссенциале, Гепабене и др.). Однако воздействовать на процесс восстановления функциональной активности печени, поджелудочной железы и пр. врач-дерматолог должен только после компетентной консультации специалиста гастроэнтеролога-гепатолога. А в некоторых случаях выявленная патология подлежит лечению в специализированном стационаре при одновременном наблюдении дерматолога за течением ПА.

Как известно, клетки эпителия слизистых оболочек ЖКТ человека являются важным звеном защиты организма от воздействия патогенов. Нарушение функции этого барьера связывают с состоянием иммунной системы и, в последнее время, и с дефицитом цинка. В этой связи нелишне вспомнить о каплях **Береш Плюс** (производство АО Береш Фарма, Венгрия), в состав которых входят большинство микроэлементов, способствующих нормальному функционированию иммунной системы.

При лечении пациентов с псориазической артропатией, протекающей на фоне метаболического синдрома, целесообразно «Гормональный комплекс» сочетать с внутривенным введением **Липофлавона** – по 2 флакона в 20 мл физиологического раствора один раз в неделю N 3-4 [54, 56]. Липофлавон можно заменить **Амарилом** (0,002, 0,003, 0,004) – по 1 табл. 3 раза в день, до 30 дней, который, уменьшая проявления ожирения, вызывает достоверное увеличение секреции адипонектина, обладающего защитным антиатерогенным действием по отношению к эндотелию сосудов (ангиопр-

текция), количество которого увеличивается по мере уменьшения веса тела. В результате улучшается функция эндотелия сосудов, увеличивается продукция монооксида азота. Этот препарат:

- снижает количество провоспалительных цитокинов;
- стимулирует секрецию инсулина;
- снижает содержание ферментов, которые участвуют в перекисном окислении липидов;
- снижает уровень содержания общего холестерина;
- увеличивает содержание антиатерогенного агента – ЛПВП.

Такое лечение следует сочетать с соблюдением строгой **гипосенсибилизирующей диеты**, при которой:

а) исключается:

- мясо свиное, утки, гуся, барана, индейки, кур (тех птиц, которые кормились комбикормом, содержащим искусственный белок, антибиотики, стимуляторы роста и т. п.);
- колбасные изделия;
- яйца птиц;
- рыбная икра, искусственная икра;
- мозги, печень, почки;

б) не рекомендуется:

- жареное, тушеное, маринованное, копченое, соленое и консервированное мясо даже разрешенных сортов (см. ниже);
- пресное, в том числе кипяченое, парное молоко;
- йогурт;
- плавленые сыры всех видов;
- свиное и баранье сало;
- мед, варенье, конфеты;
- торты, пирожные, сдобные булочки;
- шоколад, какао, кофе;
- макаронные изделия;
- фасоль, горох;

в) противопоказаны:

- цветная капуста, синие баклажаны, кабачки, помидоры, огурцы (и блюда из них);
- любые ягоды, дыни, арбузы (выращенные с применением стимуляторов роста и т. п.);
- абрикосы;
- цитрусовые;

г) рекомендуется

- мясо телятины, говядины, кролика, рыбы в отваренном виде или паровые котлеты; бульон следует полностью исключить, супы готовить на воде;
- молочнокислые продукты (кислое молоко, кефир, простокваша, творог, сметана);

- нерафинированное подсолнечное и сливочное масла;
- сахар-песок – до трёх чайных ложек в день;
- картофель в отваренном виде 2-3 раза в неделю;
- хлеб черный или «отрубевой»;
- красный бурлак, морковь, белокочанная капуста (в любом виде);
- гречневая и овсяная крупы, рис;
- из фруктов – только яблоки сорта «Смирненко»

Описанный выше диетический режим следует сочетать со строгим временем приема пищи: 4 раза в день, с перерывом 4,5 часа максимум, в одно и то же время при допустимом отклонении + 10 мин. Пища должна быть тёплой (ни холодной, ни горячей), необильной, недосоленной. При этом исключается перец, горчица, уксус, майонез, кетчупы, алкоголь в любом виде и курение.

В дерматологической практике могут встретиться больные ПА, у которых воспалительный процесс в области костно-суставных тканей сопровождается анкилозированием. В этих случаях «базовая терапия», описанная выше, может сочетаться с назначением протеолитических ферментов, которые гидролизуют пептиды, связывающие аминокислоты белка, и растворяют фибриновые и подобные им структуры в области пораженных суставов. Таким эффектом обладает препарат **Серрата** [63], изготовленный из непатогенной кишечной палочки *Serratia E15* и относящийся к альфа-2- макроглобулинам. Он обладает не только фибринолитической, но и противовоспалительной, противоотечной активностью, ослабляет боль, блокируя освобождение болевых аминов из воспаленных тканей. Гидрализует брадикинин, гистамин и серотонин, препарат уменьшает дилатацию и проницаемость капилляров [64].

При относительно длительном течении патологического процесса в суставах могут наблюдаться, помимо анкилозирующего процесса, структурные изменения в суставном хряще. Имеются средства, способные модифицировать этот процесс, – **глюкозоамин сульфит**, который можно использовать в процессе проведения лечения «Гормональным комплексом», что будет содействовать торможению процессов разрушения суставного хряща и элективному стимулированию его регенерации

При лечении больных ПА некоторые врачи

назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), основываясь на том, что они ослабляют воспалительный процесс в области пораженных костно-суставных тканей и болевой синдром. При этом игнорируется то, что НПВП негативно влияют на защитный потенциал и без того скомпрометированной слизистой оболочки ЖКТ, вследствие блокады циклооксигеназы -1 (ЦОГ-1) и снижения синтеза гастропротективных простагландинов.

Достоверно установлено, что даже низкие дозы аспирина способны существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита, с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [65, 66].

Исследования, проведенные во Франции в 2005 г., показали, что из 5823 человек, принимавших НПВП в течение трех недель, в 68 случаев имелись клинические проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни в виде изжоги и/или регургации кислого желудочного содержимого в пищевод, отрыжка, загруженные боли, дисфагия.

Даже малые дозы НПВП, отрицательно влияя на слизистые ЖКТ, способствуют риску развития патологии в печени и пр. Клинические проявления поранения этих органов при приеме НПВП неспецифичны, они могут быть маловыраженными или вовсе отсутствуют. Но могут быть осложнения в виде железодефицитной анемии и потери белка через поврежденную слизистую оболочку (протеиновая энтеропатия), тонкокишечная непроходимость, обострение неспецифического язвенного колита.

По частоте развития побочных эффектов НПВП занимают лидирующие позиции; в мире они достигают 20-25 %, а в Украине 50 %. Основными осложнениями при применении этих препаратов являются, помимо эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, токсические гепатиты. К факторам риска развития НПВП-ассоциированных язв в области ЖКТ относят пожилой возраст (75 лет и старше), наличие язв в желудке или двенадцатиперстной кишке в анамнезе, одновременный прием ГМК.

Для предотвращения повреждающего действия НПВП на ЖКТ были созданы препараты, селективно блокирующие циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2); однако такой представитель этой группы препаратов, как Нимесулид, проявляет высокую гепатотоксичность. Установлено, что селективные НПВП, ингибирующие

ЦОГ-2, следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой недостаточностью, нефротоксическим синдромом, циррозом печени, с содержанием креатинина в сыворотке крови 2,5 мг/л; а при склонности к тромбообразованию назначение ингибиторов ЦОГ-2 противопоказано.

Из неселективных НПВП, оказывающих обезболивающее и жаропонижающее действие, лучшим считается Диклофенак натрия. Однако назначение его по 50 мг 3 раза в сутки достоверно чаще сопровождается побочными эффектами со стороны ЖКТ, нередко повышается уровень печеночных трансаминаз, креатинина и снижается концентрация гемоглобина [67].

Больным с заболеванием костно-суставного аппарата рекомендуют назначать **Целебрекс** – по 100 мг 2 раза в сутки. Препарат способствует уменьшению боли, скованности, улучшению клинического индекса остеопороза и функционального состояния больных. Однако и этот препарат полностью не предотвращает повреждения ЖКТ.

Врачи, рекомендующие ингибиторы ЦОГ-2, должны оценивать пользу и риск их применения у конкретного больного, а также учитывать увеличение сердечно-сосудистых расстройств при применении всего класса НПВП, исключая низкие дозы Аспирина. При назначении НПВП рекомендуется использовать минимально эффективные дозы и минимально короткий период времени.

В случаях резко выраженного болевого синдрома пытаются назначать НПВП в сочетании с гастропротекторами (Омепразол, Фамотидин, Мизопростол или с сульфасалазином, метрандазолом, рифаксилином). Однако лучшим способом лечения больных с ПА, по нашим наблюдениям, является назначение «Гормонального комплекса». Боли в области пораженных суставов ослабевают и полностью исчезают уже через 1-2 недели после начала терапии. Если больной принимал НПВП до лечения «Гормональным комплексом», мы настоятельно рекомендовали отказаться от них, обращая внимание на развитие возможных поражений в ЖКТ, печень и др.

Некоторые врачи для лечения больных псориазом, в том числе осложненного артропатией, продолжают назначать антиметаболит – Метотрексат в небольших дозах (7,5-15 мг/сутки) [28, 67]. Однако на какой эффект можно рассчитывать, назначая иммунодепрессанты для лечения больных ПА? Имеются экспериментальные

данные о стимулирующем влиянии низких доз иммунодепрессантов на клеточный иммунитет и возможности регуляции супрессии с помощью различных доз и интермитирующих схем их введения, что, как будто, говорит о целесообразности применения этих препаратов. Между тем, достоверно установлено, что малые дозы метотрексата (5-25 мг/день) препятствуют образованию пуринов и пиримидинов, необходимых для синтеза ДНК и РНК и, следовательно, угнетают клеточную пролиферацию лимфоцитов, участвующих в воспалительном процессе. Ингибируется продукция *IL-4*, *IL-6*, *IL-13*, *TNF*, интерферона  $\gamma$ , гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора, замедляется темп формирования костной ткани, – что у пациентов с ПА сопровождается увеличением экскреции кальция с мочой и калом.

Даже малые дозы метотрексата способствуют развитию дисбактериоза и дефициту витамина *B<sub>9</sub>* (фолиевой кислоты), в особенности при патологии в ЖКТ, которая, как уже отмечалось выше, имеет место у 100 % больных ПА. Дефицит же витамина *B<sub>9</sub>* отрицательно сказывается на иммунной системе – образовании и функционировании лимфоцитов/макрофагов; в печени при этом развивается холестаз [68].

Обладая иммунодепрессивным свойством и, таким образом, подавляя естественную защитную реакцию организма, ослабляя и задерживая миграцию лейкоцитов в зону воспалительного повреждения в костно-суставных тканях, цитостатики, в итоге, замедляют выведение клеток, подвергшихся воздействию патогенов, что препятствует клиническому выздоровления.

Несмотря на наличие ряда серьезных побочных эффектов, сопровождающих лечение иммунодепрессантами больных ПА, некоторые врачи упорно продолжают назначать эти препараты, преследуя «быстрый эффект», который, в итоге, серьезно вредит пациентам.

Следует подчеркнуть, что НПВП и метотрексат не оказывают положительного влияния на механизмы развития и течения ПА; их действие распространяется только на симптомы заболевания:

- НПВП сравнительно быстро ослабляют проявления болевого синдрома;
- цитостатики, подавляя иммунологические процессы, только замедляют их развитие, – что способствует хронизации заболевания и клинически часто определяется, как неполная ремиссия.

«Ремиссия» или «неполная ремиссия» у больного ПА не могут означать полного или почти полного преодоления организмом хронической псориатической патологии. Наступает другая фаза течения заболевания, которая может продолжаться неопределенно долго, если система адаптации больного не испытывает чрезмерного напряжения в связи с воздействием на нее патогенов-стрессоров. Поэтому псориатическую болезнь и, в частности, ПА следует рассматривать, как хроническую патологию, течение которой связано с состоянием системы адаптации, испытывающей постоянное, порой сильное воздействие со стороны органов и систем органов, находящихся в болезненном состоянии. Это вынуждает систему адаптации обеспечивать устойчивость организма не только на воздействие патогена-стрессора, вызвавшего развитие обострения псориатической болезни, но и на преодоление патологического состояния в органах/системах органов, находящихся в болезненном состоянии (ЖКТ, печень, поджелудочная железа и др.). Чем таких органов/систем органов больше и чем тяжелее протекает в них патология, тем больше требуется от системы адаптации больного псориазом выделять биологически важных субстанций, необходимых для обеспечения устойчивости организма (жизнеспособности). При определенных условиях резервы системы адаптации могут истощиться, и организм больного не в состоянии будет выделять необходимое количество биологически активных веществ для преодоления действия патогена-стрессора, вызвавшего развитие/обострение псориатической болезни. Такое состояние может способствовать переходу одного

клинического состояния заболевания в другое качество – формирование осложнений в виде крупнобляшечного псориаза или ПА.

При продолжающемся истощении резервов системы адаптации под влиянием воздействия нарастающих по силе патогенов стрессоров, из органов, находящихся в тяжелом болезненном состоянии, развиваются тяжелые формы ПА, при которых наблюдается полиорганная патология. Это требует от организма еще большей мобилизации резервов системы адаптации. В результате может возникнуть «порочный круг», который необходимо (пока не поздно!) разорвать. При этом, мы думаем, начинать следует с систем, обеспечивающих жизнеспособность организма – ССС, МПС, ЖКТ, печени и т. д. После улучшения функционирования этих органов и систем органов уменьшаются требования к системе адаптации, и она из своих пополнившихся резервов сможет определить часть их направить на преодоление обострившегося течения псориатической болезни. В это период уместно восстановить гормональный дисбаланс, включив в комплексное лечение больного «Гормональный комплекс», и таким образом помочь организму преодолеть заболевание.

Такое, схематическое представление механизма течения псориатической болезни, клинические проявления которой зависят от состояния системы адаптации, а резервы последней могут истощаться при наличии сопутствующих заболеваний, позволяет правильно осмыслить патогенетическую связь течения заболевания и определить оптимальный план лечения больного ПА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лобода М. В., Бабов К. Д., Стеблгук В. В. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини. – К., 2004. – 205 с.
2. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз и псоритическая артропатия. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 290 с.
3. Стражеско Н.Д. О принципах лечения хронической недостаточности кровообращения в связи с её патогенезом / Избранные труды. – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – С. 329-345.
4. Малая Л.Т. Роль бета-блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности / Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Харьков, 2000. – С. 6-22.
5. Визир А.Д. Перспективы восстановления функции эндотелия у больных с застойной сердечной недостаточностью / Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Харьков, 2000. – С. 49-54.
6. Роит А., Брофстоф Д., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 1975. – 582 с.
7. Sandi C., Castro-Alamancos M.A., Cambronerо I.C. et al. Interactions between the immune system and the neuroendocrine system. Implications of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis // Arch. Neurolog. – 1989. – Vol. 52, No 6. – P. 277-286.
8. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2007. – № 2 (07). – С. 17-20.
9. Yran A.J. Infection, inflammation and cerebrovascular ischemia // Neurology. – 1997. – Vol. 49 (Suppl. 4). – P. 47-51.

10. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2007. - № 6 (11). - С. 71-75.
11. Алексеев Л.П., Яздовский В.В., Хаитов Р.В. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. - № 3. - С. 280-284.
12. Дранник Г.Н., Порошина Т.З. и др. Аналіз розподілу HLA антигенів I класу у хворих на хронічний неспецифічний простатит // Імунологія та алергологія. – 2007. - № 2. - С. 13-20.
13. Yrewe M., Buijnzeel-Koomen C., Schopfl E. et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis // Immunol. Today. - 1998. - No 19. - P. 359-361.
14. Венгеров Е. Б. Сравнительная характеристика механизма действия бета-2-агонистов // Український пульмонологічний журнал. – 2000. - № 2. - С. 51-52.
15. Черных Е.Р., Курганова Е.В., Сеньюков В.В. и др. Цитокинзависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т. 4, № 2. - С. 45-53.
16. Elenkov I.G. Chrousos Y.P. Stress hormones proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity // Ann. NY.Acad. Sci. – 2002. –Vol. 966. – P. 290-303.
17. Cavaillon I.M., Duff Y. Cytokines and cellular mechanism of inflammation / The cytokine network and immune functions. – Oxford: University Press, 1999. - P. 251-261.
18. Черенько Т.М. С-реактивный протеїн у хворих з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу: його інформативність щодо оцінки клінічного перебігу та виходу з гострого періоду захворювання // Кровообіг та гемостаз. – 2006. - № 3. - С. 78-81.
19. Потпнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и регуляция цитокинами // Имунология. – 2002. - № 4. - С. 237-242.
20. Jeannin P., Delneste Y., Sevesso M. et al. IL-12 synergizes with IL-2 and other stimulus in inducing IL-10 production by human T-cells // J. immunol. – 1996. - Vol. 156. - P. 3159-3165.
21. Казмірчук В.Е., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 528 с.
22. Ярина А.А. Система цитокинов и принципы ее санкционирования в норме и при патологии // Имунология. – 1997. - № 5. - С. 7-14.
23. Chabdan S.K., Tesh Y.K., Foti R. et al Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression mesangial cells and macrophages in vitro and vivo // Immunology. – 1998. – No 9. – P. 72-78.
24. Добржанська Е.І. Вивчення регуляторних механізмів нейроендокринної системи у хворих на псоріаз // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2006. - № 3-4 (9). - С. 48-50.
25. Козлов В. К. Сепсис: иммунопатогенез тяжелого сепсиса // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2009. - № 3(22). - С. 6-13.
26. Абу-Сара Хамиль, Ахмед-Халиль, Сохина О.Н., Костенко О.Ю. и др. Урогенитальный микоплазмоз и его роль в акушерско-гинекологической патологии (обзор литературы) // Здоровье женщины. - 2006. - № 4. - С. 247-255.
27. Иванов Д.Д. Кушницренко С.Б. Опыт применения Кситроцина для лечения рецидивирующих инфекций мочеполовых путей у детей и взрослых // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. - 2008. - № 1 (12). - С. 80-84.
28. Олійник І.А. Комплексне лікування хворих на артропатичний псоріаз з урахуванням ступеня тяжкості, особливостей перебігу захворювання: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Харків, 2009. – 32 с.
29. Губергриц Н.Б. Трофологическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника, диагностика // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 1 (39). - С. 16-28.
30. Tsada K. Bone mineral density in women with essential hypertension // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14. - P.704-707.
31. Карая О.В. Роль кальцію в організмі та вплив порушень кальцієвого обміну на окремі показники гомеостазу у хворих на хронічний безкальцієвий холецистит із супутньою гіпертонічною хворобою // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 5 (49). - С. 43-46.
32. Свиридюк В.З. Алгоритм діагностики хронічного панкреатиту в поліморбідних пацієнтів // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - № 5 (37). - С. 42-52.
33. Бабінець Л.С. Роль мікробіоцінозу кишечника в формуванні полінуклеарної та трофологічної недостатності при хронічному панкреатиті // Вісник наук. досліджень. - 2006. - № 1. - С. 12-14.
34. Зулкарнеев Р.А. Изменения в опорно-двигательной системе при хроническом панкреатите // Казанск. мед. журнал. - 1992. - Т. 73, № 5. - С. 368-371.
35. Андруша А.Б. Пасієшвілі К. Роль кальцію в формуванні остеопенії хворих на хронічний коліт // Сучасна гастроентерологія. - 2009. – № 5 (49). - С. 52-56.
36. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. - М.: Анахарсис, 2007. - 376 с.
37. Немцов В.И. Полигиповитаминозы в клинической практике. Ч. 2 // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2004. - № 2. - С. 27-35.
38. Busse R., Zuckhoff A.B., Bassenge E. Endothelium derived relaxing factor inhibits platelet activation // Arch. Pharmacol. - 1987. - Vol. 336. – P. 562-566.

39. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Atheroscler. Tromb.* - 1998. - Vol. 4, No 3. - P. 118-127.
40. Noll G., Tschudi M., Nava E., Luscher T.F. Endothelium and high blood pressure // *Int. Microcirc. Clin. Exp.* - 1997. - Vol. 17, No 5. - P. 27-39.
41. Jolma P., Kalliovalkama J. High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension // *Heart. Circ. Physiol.* - 2000. - Vol. 279, No 3. - P.1036-1043.
43. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // *Укр. ревматол. журнал.* - 2003. - № 4 (14). - С. 3-10.
44. Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Влияние индопамида на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции // *Укр. кардиол. журнал.* - 2001. - № 1. - С. 65-68.
45. Сняченко О.В., Едугина Е.Д., Шаповалова В.В., Левада И.Н. Изменения реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция у больных с реактивным спондилоартритом // *Кровообіг та гемостаз.* - 2006. - № 4. - С. 57-61.
46. Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики // *Вопр. современ. педиатрии.* - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 58-65.
47. *Остеопороз.* Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза - М.: Российская ассоциация по остеопорозу, 2005.
48. Родионов Б. А., Иванова И.Е. Особенности гастродуоденальной патологии у детей в различных эколого-биогеохимических зонах // *Вопр. современ. педиатрии.* - 2006. - Т. 3, № 2. - С.56-60.
49. Bernstein C.N., Leslie W.D., Ledoff M.S. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases // *Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 124. - P. 795-801.
50. Щеплягина Л. А., Мусеева Т.Ю. Дефицит кальция – возможности пищевой коррекции у дошкольников // *Consilium medicum. Педиатрия.* - 2007. - № 1. - С. 80-83.
51. Seylan K., Topal C., Erkok R. Effect of indopamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease // *Ann. Phamacother.* - 2005. - Vol. 39. - P. 1034-1047.
52. Кайдашов И.П. Влияние полиморфизма гена PRR на функциональное состояние моноцита макрофага в крови людей // *Имунологія та алергологія.* - 2007. - № 1. - С. 27-29.
53. Томашевська О.Л., Дзись ЕІ., Філітук А.Л. Особливості стану системи гемостазу у пацієнтів з метаболічним синдромом // *Кровообіг та гемостаз.* - 2006. - № 4. - С. 44-48.
- 53а. Томашевська О.Я., Дзись Е.І. Асоціація маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом // *Кровообіг та гемостаз.* - 2007. - № 3. - С. 18-23.
54. Кауд Диа. Патогенез і лікування псоріазу у хворих з метаболічним синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Харків, 2009. - 14 с.
55. Wirth M.M., Meier E.A., Fredrichson B.L. Schultheiss O.C. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans // *Biol. Psychol.* - 2006. - Aug. - P.97-102.
56. Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения // *Consilium medicum.* - 2001. - Т. 3, № 9. - С. 10-17.
57. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. - М.: Издатель Мокеев, 2000. - 200 с.
58. Головач И.Ю. Современные подходы к лечению остеопороза. - М., 2007. - 198 с.
59. Коломиец В.Б., Симбирцева К.Ю. Коррекция нарушенной обмена кальция и синтеза оксида азота у больных остеопорозом с артериальной гипертензией // *Кровообіг та гемостаз.* - 2007. - № 3. - С. 65-67.
60. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе посттравматического сепсиса. / *Полиатравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения.* - М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. - С. 253- 312.
61. Савустьяненко А.В. Иммуномодулирующее средство Гропринозин: калейдоскоп возможностей // *Новости медицины и фармации.* - 2009. - № 19 (293). - С. 3-4.
62. Притуло О.А., Кауд Диа. Клиническая эффективность использования Липофлавона для коррекции Цитокинового дисбаланса у больных псоріазом // *Дерматовенерология. Сексопатология. Косметология.* - 2007. - № 1-4. - С. 149-151.
63. *Серопептидаза:* акценты на приложение в хирургической практике // *Medicus Amicus.* - 2008. - № 4 (6). - С. 16.
64. Bigard M. Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal anti-inflammatory drugs // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 2004. - No 3. - P.58-61.
65. Насонов Е.Л., Лазебекник Л.Б., Мареев З.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. - М., 2006. - 32 с.
66. Semble E.W.W., Castell D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and esophageal injury // *Semin. Artheritis Rheum.* - 1989. - Vol. 19. - P. 99-109.
67. Жумикіна О.І. Клініко-морфологічні критерії діагностики і терапії псоріазу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Харків, 2008. - 12 с.
68. Григорьева Н.В. Метотрексат и костная ткань (обзор литературы) // *Новости медицины и фармации.* - 2009. - № 19 (293). - С. 16-18.