

УДК 616.517-08

Ю.М. ШТОДА

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

О коррекции нарушений ангиогенеза и гемостаза у больных псориазом в процессе цитостатической терапии

Штода Юлия Максимовна — аспирант кафедры кожных и венерических болезней, тел. +7-937-266-86-04, e-mail: shtoda-sarderma@rambler.ru

В статье представлены результаты исследований ангиогенеза и гемостаза у больных псориазом, получавших цитостатическую терапию в комплексе с сулодексидом. Доказана эффективность сулодексидом: значительное улучшение клинической картины псориаза и нормализация лабораторных показателей, характеризующих ангиогенез и процессы свертывания крови.

Ключевые слова: псориаз, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, гемостаз, сулодексид.

Yu.M. SHTODA

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation, 410012

Correction of angiogenesis and hemostasis violations in patients with psoriasis during cytostatic therapy

Shtoda Yu.M. — postgraduate student of the Department of Skin and Venereal Diseases, tel. +937-266-86-04, e-mail: shtoda-sarderma@rambler.ru

The article presents the results of studies of angiogenesis and hemostasis in patients with psoriasis treated with cytotoxic therapy in combination with sulodexide. The efficacy of sulodexide was proved: significant clinical improvement of psoriasis and normalization of laboratory parameters characterizing the processes of angiogenesis and blood clotting.

Key words: psoriasis, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, hemostasis, sulodexide.

Несмотря на большое количество современных средств и методов лечения псориаза, проблема эффективной и безопасной терапии больных с данным заболеванием сохраняет свою актуальность. В течение последних 10-15 лет наблюдается рост заболеваемости псориазом, «омоложение» контингента больных и увеличение числа тяжелых форм. Обусловлено это, в первую очередь, отсутствием эффективных терапевтических подходов, так как до сих пор нет единой концепции этиологии и патогенеза данного дерматоза [1].

Многочисленными исследованиями показано, что в патогенезе псориаза важная роль принадлежит сосудам микроциркуляторного русла [2]. Их изменения находят в видимо здоровой коже больных во время обострения, они предшествуют возникновению псориазных папул, прогрессируют в ходе их развития, являясь основным компонентом воспаления [2, 3]. Сосуды при псориазе становятся изви-

тыми и вытянутыми, что сопровождается развитием дисфункции эндотелия. При световой микроскопии каплевидной псориазической сыпи было показано, что сосудистые поражения — первые определяемые ультраструктурные изменения в дермальной составляющей. При псориазе в коже вокруг высыпаний кровоток усилен даже при отсутствии определяемых микроскопически изменений [4]. В псориазической коже повышена экспрессия многих факторов роста, в частности — фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС). Избыточная секреция ФРЭС может способствовать гиперпролиферации кератиноцитов и формированию новых функционально-нестабильных кровеносных сосудов [5].

При псориазе непосредственно в коже возникают нарушения в системе гемостаза. Они характеризуются гиперкоагуляцией, резким снижением активности системы естественных антикоагулянтов и угнетением системы фибринолиза. Возникающие в

результате изменения соответствуют I (субклинической) стадии ДВС-синдрома, что ведет к появлению тромбов в микрососудистом русле и нарушению работы отдельных органов и систем, что значительно отягощает состояние больных [6, 7].

В последние годы появилось множество сообщений о применении в лечении васкулярной патологии, в том числе и при псориазе, препарата сулодексид (Вессел Дуэ Ф, «Alfa Wasserman») из группы гликозаминогликанов [8]. Сулодексид оказывает выраженное ангиопротективное действие, обладает фибринолитическими и антитромботическими свойствами [9].

Фармакологические свойства сулодексида и наличие успешных результатов его применения у больных с васкулярной патологией позволили предположить возможность использования данного препарата у пациентов с псориазом.

Целью исследования явилось изучение влияния комбинированной цитостатической терапии и сулодексида на ангиогенез и гемостаз у больных псориазом.

Материал и методы

Обследованы 74 пациента с псориазом — 33 (44%) женщины и 41 (56%) мужчина. Средний возраст больных составил $56,2 \pm 1,8$ лет. Экссудативная форма дерматоза диагностирована у 60 (81%) пациентов, вульгарная — у 14 (19%) больных. У всех испытуемых патологический процесс был в стадии прогрессирования, индекс PASI в среднем составил $39,5 \pm 3,2$.

В зависимости от проводимой терапии все участники исследования были рандомизированы слепым

методом на две группы. В I группу были включены больные (41 человек), получающие стандартную терапию псориаза с применением метотрексата в дозе 20 мг/нед. внутримышечно по схеме Вайнштейн — Фроста (суммарная доза 100 мг). Пациентам II группы (33 человека) дополнительно в терапию (суммарная доза метотрексата составила 40 мг) был включен сулодексид. Лечение начинали с ежедневного внутривенного введения 1 ампулы (2 мл 600 ЛЕ) препарата в течение 15 дней, затем терапию продолжали, принимая препарат внутрь по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в сутки в течение 30 дней.

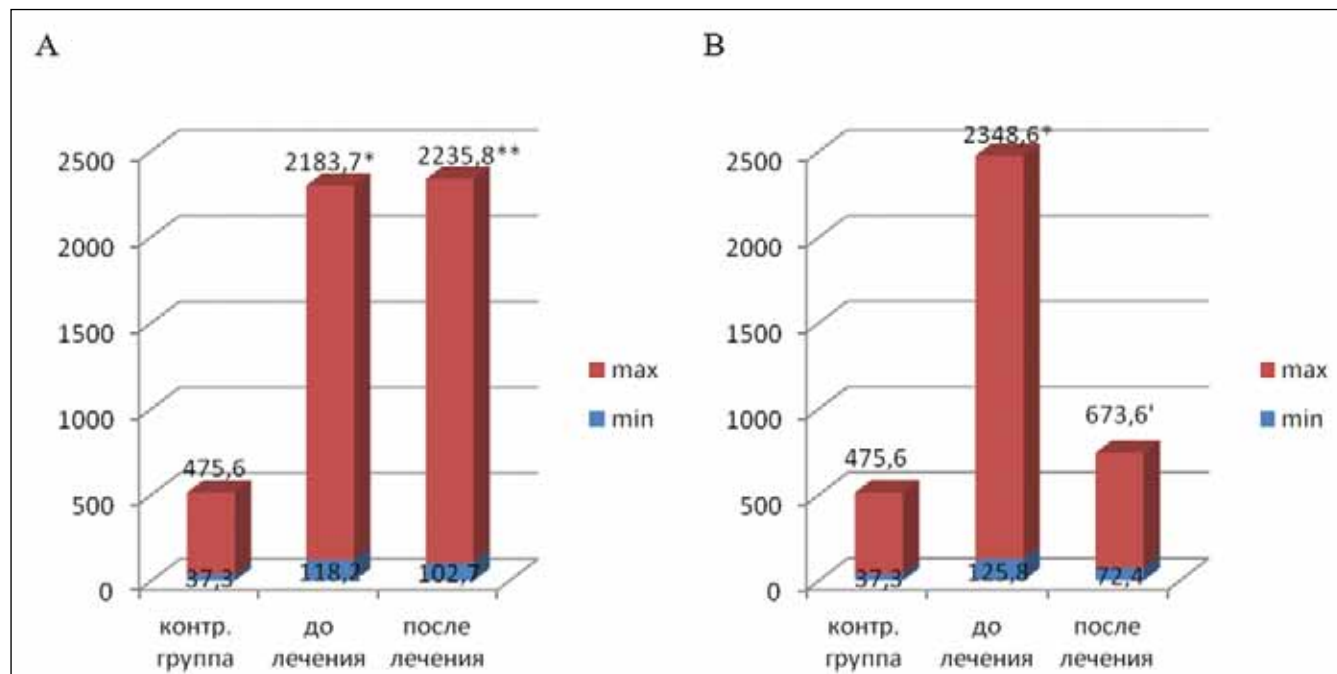
Уменьшение значений индекса PASI на 90% рассматривали как клиническое разрешение, на 75% — как значительное улучшение, на 50% — как улучшение.

Для лабораторной оценки эффективности проводимого лечения в сыворотке крови определяли уровень содержания ФРЭС (методом иммуноферментного анализа) и показатели свертывающей системы крови (время свертывания крови — ВСК, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбиновый индекс — ПТИ, фибриноген). Контрольную группу для сравнения лабораторных показателей составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 48 лет.

Для статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. Изменения уровня показателей устанавливали методами описательной статистики, непараметрической и параметрической статистики с расчетом уровней достоверности различия между группами по критерию Стьюдента.

Рисунок 1.

Динамика уровня ФРЭС у больных псориазом (пг/мл) (А — группа испытуемых, получавших только цитостатическую терапию; В — группа больных, получавших цитостатическую терапию в комплексе с сулодексидом)



Примечание: * — различия достоверны с группой контроля с вероятностью $p < 0,01$; ** — различия недостоверны с показателями до лечения с вероятностью $p > 0,05$; ' — различия достоверны с показателями до лечения с вероятностью $p < 0,01$

Таблица 1.

Динамика показателей свертывающей системы крови на фоне проводимой терапии (M±m)

Лабораторные показатели	Контрольная группа	I группа		II группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ВСК (мин.)	6,3±0,4*	4,2±0,8*	4,5±0,6**	3,9±0,7*	7,3±1,8"
АЧТВ (сек.)	28,3±2,7	30,2±2,5	32,3±3,7	26,3±4,06	48,3±2,5"
ПТИ (%)	105,5±3,8	100,3±4,9	102,4±4,8	100,7±3,5	105,7±3,8
Фибриноген (г/л)	2,85±1,02*	5,82±1,05*	5,25±0,95**	5,35±0,86*	3,75±0,46"

Примечание: * — различия достоверны с группой контроля с вероятностью $p < 0,05$; ** — различия недостоверны с показателями I группы до лечения с вероятностью $p > 0,05$; " — различия достоверны с показателями II группы до лечения с вероятностью $p < 0,01$

Результаты

До проведения терапии у всех пациентов в сыворотке крови отмечалось статистически значимое повышение содержания ФРЭС (min — 118,2 пг/мл, max — 2348,6 пг/мл) по сравнению с контрольной группой, в среднем составляло 659,5±279,5 пг/мл. У 55 (74%) больных было выявлено уменьшение ВСК, в среднем составило 4,3±0,5'. У 59 (79%) пациентов отмечалось повышение уровня фибриногена, в среднем — 5,26±0,75 г/л. Показатели АЧТВ и ПТИ у всех участников исследования были в пределах нормы.

После проведенного лечения у 78% пациентов I группы отмечалось значительное улучшение кожного процесса, у 22% — улучшение, сопровождавшееся уменьшением субъективных симптомов. Среди пациентов II группы значительное улучшение наблюдалось у 74% человек, у 26% — разрешение. Тенденции к нормализации лабораторных показателей у больных I группы на фоне проводимой терапии выявлено не было. У пациентов II группы отмечалась статистически достоверная нормализация уровня ФРЭС (min — 72,4 пг/мл, max — 673,6 пг/мл), в среднем составила 344,7±142,5 пг/мл, повышение ВСК до 8,5' (в среднем — 7,3±1,8'), снижение уровня фибриногена до среднего значения 3,75±0,46 г/л и повышение АЧТВ до 48,3±2,5, что может наблюдаться при приеме сулодексида. Более наглядно динамика лабораторных показателей отражена на рисунке 1 и таблице 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-морфологическое обоснование комплексного подхода к лечению легких и среднетяжелых форм псориаза / А.И. Новиков, В.А. Охлопков, О.В. Правдина и др. // Практическая медицина. — 2013. — № 73. — С. 61-65.
2. Angiogenesis in psoriasis / D. Creamer, D. Sullivan, R. Bicknell et al. // Angiogenesis. — 2002. — № 5. — P. 231-236.
3. Альбанова В.И. Морфологические изменения микроциркуляторного русла кожи больных псориазом после лечения / В.И. Альбанова, В.Н. Мордовцев, Г.Г. Тимошин // Вестн. дерматол. и венерол. — 1988. — № 3. — С. 4-8.
4. Петельбауэр П., Пенг Лисан С., Побер Джордан С. Эндотелий при воспалении и ангиогенезе // Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / под ред. А.А. Кубановой, О.Л. Иванова, А.А. Кубанова, А.Н. Львова. — М.: Бином, 2012. — Гл. 163. — С. 1729-1743.

Обсуждение и выводы

Сосудистые изменения при псориазе являются важным звеном патогенеза заболевания. Эндотелиальные клетки активизированы в значительной степени в развивающихся и зрелых очагах псориаза и играют главную роль в контроле над притоком лейкоцитов и сывороточных протеинов в псориазической коже [4].

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что у больных псориазом повышение ФРЭС играет важную роль в сосудистом звене патогенеза дерматоза и отражает избыточный ангиогенез и, как следствие, нарушение функции эндотелиальных клеток. Имунные нарушения могут поддерживаться и усугубляться расстройствами микроциркуляции, что приводит к утяжелению и хронизации патологического процесса. Учитывая, что у больных псориазом также имеются нарушения в системе гемостаза, необходим мониторинг за показателями этой системы.

Применение цитостатической терапии в сочетании с сулодексидом оказывает нормализующее действие на дисфункцию эндотелия и гемостаз, способствуя более быстрому улучшению или разрешению патологического процесса. Включение в комплексную терапию сулодексида помогает уменьшить риск развития нежелательных побочных явлений цитостатиков и приводит к достижению более раннего и стойкого терапевтического эффекта.

5. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis — A possible target for novel therapies? / M. Canavese, F. Altruda, T. Ruzicka et al. // J. of dermatological science. — 2010. — № 58. — P. 171-176.

6. Псориаз и гемостаз / А.Р. Газиев, В.Н. Ослопов, Б.А. Шапов и др. // Практическая медицина. — 2013. — № 73. — С. 20-23.

7. Inflammation and Hypercoagulable State in Adult Psoriatic Men / O. Karabudak et al. // Acta Derm. Venereol. — 2008. — Vol. 88. — P. 337-340.

8. Показатели обмена соединительной ткани при псориазической болезни / Р.М. Загратдинова, П.Н. Шараяев, Н.А. Колясева и др. // Вестник дерматол. и венерол. — 2001. — № 5. — С. 47-48.

9. Гаврилова Н.А. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетическое ретинопатией / Н.А. Гаврилова, О.Е. Тищенко // Сахарный диабет. — 2011. — № 2. — С. 66-68.