

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПСОРИАЗЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ (ОБЗОР)

Н. А. Слесаренко — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук; **С. Р. Утц** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Ю. М. Штода** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, аспирант; **А. Н. Платонова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, ассистент, кандидат медицинских наук.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PSORIASIS AND TYPE 2 DIABETES IN TERMS OF COMORBIDITY (REVIEW)

N. A. Slesarenko — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **S. R. Utz** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **U. M. Shtoda** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Graduate student; **A. N. Platonova** — Saratov State Medical University, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant of Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 14.09.2013 г.

Дата принятий в печать — 17.10.2013 г.

Слесаренко Н. А., Утц С. Р., Штода Ю. М., Платонова А. Н. Эндотелиальная дисфункция при псориазе и сахарном диабете 2-го типа в условиях коморбидности (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 590–595.

Представлен анализ данных литературы об изменении функции эндотелия сосудов при псориазе и сахарном диабете 2-го типа в условиях их сочетания.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, псориаз, сахарный диабет 2-го типа.

Slesarenko N. A., Utz S. R., Shtoda U. M., Platonova A. N. Endothelial dysfunction in psoriasis and type 2 diabetes in terms of comorbidity (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 3. P. 590–595.

In the article the analysis of medical literature of changing in a vascular endothelium in psoriasis and type 2 diabetes in a combination is given.

Key words: endothelial dysfunction, psoriasis, type 2 diabetes.

Псориаз — хроническое гетерогенное гиперпролиферативное иммунозависимое заболевание кожи с возможным ассоциативным поражением других органов и систем [1]. Согласно клинико-статистическим данным, псориазом страдают 1–3% населения земного шара. В последние годы отмечается рост числа тяжелых форм заболевания, резистентных к стандартным методам терапии [2]. Псориаз значительно снижает качество жизни, а сопутствующая патология, такая, как метаболические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и депрессивные состояния, сокращает продолжительность жизни больных. Несмотря на то что этиология псориаза до сих пор остается невыясненной, современные научные данные указывают на то, что заболевание является мультифакториальным иммунозависимым дерматозом с генетической предрасположенностью к его развитию [3].

Пациенты, страдающие псориазом средней или тяжелой степени тяжести, имеют повышенный риск смертности в более молодом возрасте по сравнению с популяцией [4]. Причиной этого могут быть сопутствующие заболевания, такие, как сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа), метаболический синдром, злокачественные новообразования [5]; существует также взаимосвязь между тяжестью псориазического процесса и выраженностью ССЗ [5, 6].

Являясь сложным иммунозависимым дерматозом, псориаз нередко сочетается с другими иммунозависимыми заболеваниями (коморбидностями): псориазическим артритом, кардиоваскулярной патологией, СД 2 типа, инфекциями (в частности, со *Streptococcus pyogenes*), канцероматозными изме-

нениями, лимфомой, ожирением, дислипидемиями и др. [7, 8].

Понятие «коморбидность» (лат. со — вместе, morbus — болезнь) ввел выдающийся американский врач Alvan Feinstein в 1970 г. Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [7]. В дальнейшем коморбидность была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления [9]. Несмотря на отсутствие единой общепринятой классификации, выделяют 5 типов коморбидностей:

1. **Причинная** — вызвана поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым этиопатогенезом, например алкогольная висцеропатия у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, патология, ассоциированная с курением, или системное поражение соединительной ткани при коллагенозах [10].

2. **Осложненная** — является осложнением основного заболевания и проявляется в виде поражения органов-мишеней (хроническая почечная недостаточность вследствие диабетической нефропатии у больных СД 2 типа).

3. **Ятрогенная** — проявляется при вынужденном медикаментозном воздействии, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры. Широко известен глюкокортикостероидный остеопороз у больных, длительное время получающих системную гормональную терапию, а также лекарственный гепатит в результате химиопрофилактики туберкулеза легких, назначенной по поводу выража туберкулиновых проб [11].

4. **Неуточненная** — предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, но требует проведения ряда тестов,

Ответственный автор — Штода Юлия Максимовна
Адрес: г. Саратов, ул. Чапаева, 79, кв. 3.
Тел. (сот.): +79372668604
E-mail: sarderma@rambler.ru

подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста. Примерами этого вида коморбидности служат развитие эректильной дисфункции у пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у «сосудистых» больных.

5. Примером так называемой «случайной» разновидности коморбидности является сочетание ИБС и желчно-каменной болезни или же комбинация приобретенного порока сердца и псориаза. Однако кажущаяся «случайность» данных комбинаций в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций [12].

Сочетание заболеваний, таких, как псориаз и СД 2 типа, является примером неуточненной коморбидности. Оба заболевания имеют наследственную предрасположенность, сложный характер наследования, мультифакториальную природу и связаны с действием многих генов. Кроме наследственной предрасположенности для развития этих заболеваний необходимо также влияние триггерных факторов. Например, обсуждается формирование псориаза и СД 2 типа на фоне стресса, употребления алкоголя, психических нагрузок, нарушения питания, переизбытка, ожирения, атеросклероза и т.д. [13].

Как при псориазе, так и при СД 2 типа высока вероятность развития метаболического синдрома [14–17]. В крупном исследовании по распространенности ССЗ изучены 130 000 историй болезней пациентов с псориазом. При тяжелом псориазе артериальная гипертензия встречалась у 20% (в контрольной группе у 11,9%), сахарный диабет у 7,1% (в контрольной группе у 3,3%), ожирение у 20,7% (в контроле у 13,2%), гиперлипидемия у 6% больных (в контроле у 3,3%) [18].

СД 2 типа — синдром хронической гипергликемии, развивающийся в результате воздействия генетических и экзогенных факторов, обусловленный абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме и характеризующийся нарушением всех видов обмена, в первую очередь углеводного [19, 20]. Распространенность составляет до 5% населения России, а в мире насчитывается до 100 млн больных, и ежегодно их количество увеличивается на 5–10% [20]. Тяжелые метаболические нарушения, лежащие в основе патогенеза СД 2 типа, приводят к изменениям почти во всех органах и тканях организма. Нарушение углеводного обмена и накопление соответствующих продуктов измененного метаболизма приводят к структурным изменениям в дерме, эпидермисе, фолликулах и потовых железах, которые в сочетании с диабетическими ангиопатиями, нарушениями местного и общего иммунитета лежат в основе развития поражения кожи при СД 2 типа [21]. Нередко дерматологические проявления могут выступать в качестве «сигнальных признаков» заболевания [22]. В настоящее время описано более 30 видов дерматозов, которые предшествуют СД 2 типа или развиваются на фоне манифестного процесса [19, 23].

Условно патологию кожи при СД 2 типа подразделяют на 5 основных групп:

- 1) дерматозы, связанные с СД 2 типа;
- 2) патология кожи, связанная с СД 2 типа и инсулинорезистентностью;
- 3) патология кожи, ассоциированная с ангиопатией;
- 4) идиопатические высыпания;
- 5) бактериальные и грибковые инфекции.

Обменно-эндокринные нарушения нередко являются пусковым механизмом развития некоторых дерматозов (пипоидный некробиоз, микробная экзема, черный акантоз, эруптивные ксантомы, кольцевидная гранулема, диабетический пузырь и т.д.). Отмечается определенная взаимосвязь течения этих заболеваний с наличием эндокринопатии. Кожные проявления, сочетанные с нарушениями углеводного обмена, характеризуются состояниями, имеющими признаки метаболического, васкулярного, неврологического или иммунологического патогенеза, который вызывается нарушениями со стороны обмена глюкозы и инсулина, а также сочетанными с СД 2 типа расстройствами с неясным патогенезом [25]. В ходе крупномасштабного исследования для определения связи между псориазом и общим состоянием здоровья было установлено, что женщины, страдающие псориазом, на 63% больше предрасположены к развитию СД 2 типа, по сравнению с пациентками, не имеющими данного дерматоза [24]. Мета-анализ, проведенный April Armstrong (2012) в Калифорнийском университете в Дэвисе, показал, что у больных псориазом средней тяжести риск заболеть СД 2 типа в 1,5 раза выше, чем в общей популяции. У больных тяжелым псориазом риск выше в 2 раза. В исследованиях, оценивавших распространенность псориаза, риск развития СД 2 типа был выше на 27% по сравнению с общей популяцией. На фоне СД 2 типа псориаз, как правило, имеет тяжелое течение, может осложняться вторичной инфекцией. Наблюдаются такие формы, как экссудативный псориаз, псориазический артрит, псориаз крупных складок [19].

Как при псориазе, так и при СД 2 типа хроническое воспаление сосудистой стенки является одним из звеньев патогенеза заболевания. Большую роль в прогрессирующем поражении сосудов играет дисфункция эндотелия, выражающаяся в снижении секреции оксида азота (NO) и повышении секреции эндотелина-1.

Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающих сосуды. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелий сосудов специфически реагирует на различные молекулярные сигналы, выполняет разнообразные функции: селективную, транспортную и барьерную, участвует в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулирует процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммунновоспалительные процессы [15, 26]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, высоким гидростатическим давлением и т.д. В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при псориазе, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушения функции эндотелия [27, 28]. Повреждение эндотелиальных клеток (ЭК) у пациентов с псориазом может происходить под влиянием факторов роста фибробластов и эндотелиоцитов, а также вследствие активации ангиогенных провоспалительных цитокинов, усиливающих синтез молекул клеточной адгезии, которые определяют степень микроциркуляторных

изменений и нарушений эндотелиальной функции сосудов [19, 20].

У больных псориазом иммунное воспаление возникает не только в коже, но и в сосудистой стенке, что приводит к повреждению эндотелиоцитов и к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде длительной вазоконстрикции, тромбообразования и клеточной пролиферации [29].

Кожный эндотелий также уникален в своем сходстве с кератиноцитами, образуя оболочку перекрывающего эпителия. Известно, что кератиноциты экспрессируют множество ангиогенных факторов, в том числе из семейства белков фибробластов или трансформирующих факторов роста (TGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [30, 31]. При повреждении, гипоксии или воспалении кератиноциты начинают усиленно производить и выделять эти ростовые факторы. Сходным образом на ЭК повышается количество рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия 2 (VEGFR-2), который усиливает ответ эндотелия на VEGF [32].

Особенностью функционирования иммунной системы в коже и эндотелии сосудов является так называемый хоминг-эффект (эффект возврата), т.е. включение иммунного ответа в коже и эндотелии сосудов одновременно, вне зависимости от очага антигенного воздействия [50].

Исследования последних лет убедительно показали, что сосудистый вазодилататор NO является медиатором выработки других биологически активных веществ в эндотелии; короткоживущим агентом, эффекты которого проявляются только местно [39]. Эта сигнальная молекула принимает участие в регуляции межклеточной коммуникации, нейротрансмиссии, иммунологической и антиоксидантной защите. Дефицит или избыток NO играет роль в патогенезе СД 2 типа и артериальной гипертензии. Дисфункция эндотелия определяется как изменение концентрации химических посредников, синтезируемых ЭК, и уменьшение NO-зависимого вазодилататорного ответа на ацетилхолин [17, 28].

При псориазе (как при изолированном, так и при сочетанном течении) изменяется активность окислительного метаболизма L-аргинина, сопровождающаяся уменьшением содержания нитритов и активности эндотелиальной NO-синтазы, незначительным повышением уровня нитратов и активности индуцибельной NO-синтазы [17, 29]. Увеличение уровня NO и индуцибельной NO-синтазы (при псориазе средней и тяжелой степени) указывает на состояние оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной системы, что может усиливать дисфункцию эндотелия [17].

В патогенезе псориаза имеет значение ремоделирование сосудов. Сосуды при псориазе становятся извитыми и вытянутыми, и граница между ЭК капилляров, которые лежат на артериальной гомогенной и венозной слоистой базальных мембранах, отчетливая в норме, становится размытой. Внутрисосочковые участки капилляров приобретают венулярный фенотип. Неизвестно, вызвано ли это метаплазией из альвеолярного эндотелия в венулярный или продлением посткапиллярной вены. При световой микроскопии каплевидной псориазической сыпи было показано, что сосудистые изменения — первые определяемые ультраструктурные изменения в дермальной составляющей. Эти изменения представлены образованием промежутков в посткапиллярных венах, гипертрофией ЭК с кубической формой,

как в венах с высоким эндотелием и компрессией просвета капилляров, что предшествует инвазии воспалительных клеток в ткани [33]. Такие морфологические изменения сопровождаются нарушением функции эндотелия. При псориазе в коже вокруг высыпаний кровотоки усилены даже при отсутствии микроскопических изменений [34]. Роль, которую играют ангиогенные факторы в ремоделировании сосудов при псориазе, частично изучена. Предполагают, что эти сосудистые нарушения могут быть вызваны повышенной продукцией VEGF кератиноцитами. Также наблюдается повышенная экспрессия рецепторов VEGF 1 и 2 на клетках эндотелия микрососудов сосочков дермы [35]. VEGF усиливает экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии-1, васкулярной клеточной молекулы адгезии-1 и E-селектина. Сосудистая утечка, вызванная VEGF, и повышение содержания молекул адгезии может быть ингибирована одновременной экспрессией ангиотензина-1. Другой пример значения ангиогенеза в воспалительных процессах — противовоспалительные эффекты ингибиторов ангиогенеза [27, 36].

Развивающиеся при СД 2 типа макро- и микроангиопатии значительно усугубляют течение кожных осложнений этого заболевания. У пациентов с СД 2 типа отмечается повышенная «негерметичность» или проницаемость сосудистой стенки, снижение реактивности сосудов на симпатическую иннервацию и гипоксемический стресс [25]. Кроме того, при СД 2 типа развивается потеря кожной иннервационной чувствительности, что предрасполагает к инфекциям и повреждениям и может иметь значение в инициации или течении псориаза [37].

Механизм развития дисфункции эндотелия при СД 2 типа во многом схож с таковым при псориазе. При СД 2 типа установлено повреждение системы NO-синтазы [38, 39]: снижен уровень NO в эндотелии, нарушена эндотелийзависимая дилатация сосудов [40].

Гипергликемия при СД 2 типа, возможно, зависит от функции эндотелия [41]. Гипергликемия активирует в ЭК протеинкиназу C, что может вызвать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые обладают непосредственным или опосредованным повреждающим действием на сосудодвигательную реактивность [42]. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что может привести к увеличению толщины основной мембраны. Гипергликемия увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с увеличением активности ферментов, вовлеченных в синтез коллагена [43]. Целый ряд метаболических и гемодинамических факторов могут оказывать влияние на дисфункцию эндотелия у больных СД 2 типа. Гиперхолестеринемия, а возможно, и гипертриглицеридемия нарушают эндотелиальную вазодилатацию. Как инсулин, так и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) могут оказывать действие на эндотелиальные клетки путем стимуляции синтеза ДНК. Существует гипотеза, что эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа связана с увеличением активности протеинкиназы C в сосудистом эндотелии, что приводит к увеличению тонуса сосудов и развитию атеросклероза [39, 44].

Иницирующую роль в формировании эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и актива-

ции свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [45]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток.

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение эндотелия, они стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию вазодилататоров и усиливают — вазоконстрикторов. Результатом этих процессов является дефицит NO и нарушение инициируемых им реакций, что является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этой категории больных [46].

Главная роль в развитии сосудистых осложнений СД 2 типа принадлежит гипергликемии, которая запускает ряд патологических механизмов. Основные механизмы, определяющие развитие микро- и макроангиопатий, — это эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и нарушение реологических свойств крови и гемостаза [45].

При более продолжительном течении СД 2 типа эндотелиальная антитромбогенная активность резко снижена [47], что проявляется как угнетением выработки дезагрегантов и антикоагулянтов, так и подавлением фибринолиза, приводящих к ускорению процесса внутрисосудистого свертывания крови [39].

Таким образом, развитие дисфункции эндотелия при таких часто сочетающихся заболеваниях, как псориаз и СД 2 типа, имеет множество общих черт, выражающихся в преобладании вазоконстрикции над вазодилатацией, начальных атеросклеротических изменениях сосудов и склонности к гиперкоагуляции крови. Учитывая изложенное, в терапию таких больных целесообразно включать лекарственные препараты, которые нормализуют состояние функции эндотелия и ангиогенез и которые пока не входят в клинические рекомендации по лечению больных псориазом. Препарат сулодексид (Вессел Дуэ Ф, «Alfa Wasserman») из группы гепариноидов, показан и успешно применяется в лечении и профилактике васкулярной патологии у больных СД 2 типа. Сулодексид оказывает выраженное ангиопротекторное, антитромботическое и фибринолитическое действие [48].

В литературе имеются сообщения об успешном применении сулодексида и в комплексной терапии больных псориазом. Включение этого препарата улучшает результаты, сокращает сроки лечения, удлиняет ремиссию, способствует более быстрому и значительному регрессу высыпаний на коже, нормализует показатели липидного обмена, свертываемости крови, состояние микроциркуляции, оказывает цитопротекторное и противовоспалительное влияние [49, 50].

Библиографический список

1. Довжанский С. И., Утц С. Р. Псориаз и псориазическая болезнь. Саратов: СГУ. 1992.

2. Кубанова А. А., Тихонова Л. Н. Дерматовенерология в России: реальность и перспективы // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 2. С. 4–11.

3. Имунные механизмы псориаза: новые стратегии биологической терапии / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Дж. Ф. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47.

4. The risk of mortality in patients with psoriasis / J. M. Gelfand, A. B. Troxel, J. D. Lewis [et al.] // Arch Dermatol. 2007. № 143. P. 1493–1499.

5. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. 2007. № 370. P. 263–271.

6. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis / Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B. [et al.] // JAMA. 2006. № 29. P. 1735–1741.

7. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease // Journal Chronic Disease. 1970. № 23 (7). P. 455–468.

8. Кочергин Н., Смирнова Л., Потекаев Н., Билалова У. Псориаз: коморбидности и комедикации // Врач. 2009. № 5. С. 15–20.

9. Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике. Ч. 1 // Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 14–19.

10. Aronow W. S. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // Am. J. Card. 2000. № 86. С. 1142–1143.

11. Wolff J. L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in elderly // Arch. Inter. Med. 2002. № 162. P. 2269–2276.

12. Performance status of health care facilities changes with risk adjustment of HbA1c / Q. Zhang, M. Safford, J. Ottenweller [et al.] // Diabetes Care. 2000. № 23. С. 919–927.

13. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997.

14. Ткаченко С. Г., Кондрашова В. Б. Кардиометаболический риск у больных псориазом // Дерматология и венерология. 2010. № 48 (2). С. 11–16.

15. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Мультипринт, 2005.

16. Lakka H. M., Laaksonen D. E., Lakka T. A. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA. 2002. № 288 (12). С. 2709–2716.

17. Беловол А. Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом // Украинский журнал дерматол., венерол., косметол. 2010. № 36 (1). С. 17–21.

18. Школьник М. Н., Васюк Ю. А., Перламутров Ю. Н., Школьник Е. Л. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов // Клиническая дерматол. и венерол. 2008. № 4. С. 10–17.

19. Хлебникова А. Н., Марычева Н. В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом // Клиническая дерматол. и венерол. 2011. № 6. С. 52–58.

20. Древалев А. В. Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний. М.: Эксмо, 2010.

21. Дерматозы в эндокринологической практике / Т. Б. Моргунова, Л. Я. Рожинская, А. Н. Львов [и др.] // Российский журнал кож. и вен. болезней. 2010. № 4. С. 20–27.

22. Ferringer T., Miller O. F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus // Dermatol. Clin. 2002. № 20 (3). P. 483–492.

23. Cox N. H. Diabetes and the skin: an update for dermatologists // Expert Rev. Dermatol. 2007. № 2. P. 305–316.

24. Qure A. A., Choi H. K. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses // Arch. Dermatol. 2009. № 145 (4). P. 379–382.

25. Kalus Andrea A., Chien Andy J., Olerud John E. Сахарный диабет и другие эндокринные заболевания // Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / под ред. А. А. Кубановой [и др.]. М.: Бином, 2012.

26. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M. Psoriasis and cardiovascular disorders // Przegl. Lek. 2002. № 59 (10). P. 844–847.

27. Petzelbauer Peter, Peng Lisan S., Pober Jordan S. Эндотелий при воспалении и ангиогенезе // Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / под ред. А. А. Кубановой [и др.]. М.: Бином, 2012.

28. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов азота в сыворотке крови // *Клин. лаб. диагностика*. 2005. № 6. С. 15–18.
29. Michet C. J. Hip involvement in psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. № 60 (1). P. 220–221.
30. Kolls J.K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation // *Immunity*. 2004. № 21. P. 467.
31. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma / D.A. Oble [et al.] // *Cancer Immun.* 2009. № 9. P. 3.
32. Corthay A. How do regulatory T cells work? // *Scand. J. Immunol.* 2009. № 70. P. 326.
33. Integrins alpha4beta7 and alphaEbeta7 are expressed on epidermotropic T cells in cutaneous T cell lymphoma and spongiotic dermatitis / J.S. Schechner [et al.] // *Lab Invest.* 1999. № 79. P. 601–607.
34. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1 / E.L. Berg [et al.] // *J. Exp. Med.* 1991. № 174. P. 1461–1466.
35. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites / L.J. Picker [et al.] // *Am. J. Pathol.* 1990. № 136. P. 1053–1068.
36. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells / R.C. Fuhlbrigge [et al.] // *Nature*. 1997. № 389. P. 978–981.
37. Interactions of the skin and nervous system / J.C. Ansel [et al.] // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1997. № 2. P. 23.
38. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck [et al.] // *Blood*. 1998. № 91 (10). P. 3527–3561.
39. Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И. Дисфункция эндотелия. Саратов: СГМУ, 2008.
40. Qoyyumi A.A. Endothelial function in health and disease; new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Am. J. Med.* 1998. № 105. P. 32–39.
41. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization / L. Kobzik, D.S. Bredt, C. J. Lowenstein [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. № 9. P. 371–377.
42. Затеищикова А. А., Затеишиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология*. 1998. № 9. С. 68–80.
43. Nitric oxide synthase gene therapy rapidly reduces adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits / Qian HuSheng, V. Nepioeva, A. Geetha [et al.] // *Circulation*. 1999. № 99. P. 2979–2982.
44. Insulin suppresses endothelial — secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide / T. Igaki, H. Itoh, S. Suga [et al.] // *Diabetes*. 1996. № 45 (3). P. 62–64.
45. Impaired nitric oxide-dependent cyclic guanosine monophosphate generation in glomeruli from diabetic rats / P. A. Craven, R.K. Studer, F.R. DeRubertis [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1994. № 93. P. 311–320.
46. Regulation of expression of the endothelial cell nitric oxide synthase / D.G. Harrison, H. Sayegh, Y. Ohara [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996. № 23. P. 251–255.
47. Киричук В. Ф., Свистунов А. А., Глыбочко П. В. Механизмы сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: клинико-физиологические аспекты. Саратов: СГМУ, 1998.
48. Гаврилова Н. А., Тищенко О. Е. Влияние сулодексидина на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетическое ретинопатией // *Сахарный диабет*. 2011. № 2. С. 66–68
49. Показатели обмена соединительной ткани при псориатической болезни / Р. М. Загратдинова, П. Н. Шараев, Н. А. Коляева [и др.] // *Вестник дерматол. и венерол.* 2001. № 5. С. 47–48.
50. Катунина О. Р., Резайкина А. В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах // *Вестник дерматол. и венерол.* 2009. № 2. С. 39–49.
2. Kubanova A.A., Tihonova L.N. Dermatovenerologija v Rossii. real'nost' i perspektivy // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2004. № 2. S. 4–11.
3. Immunnnye mehanizmy psoriaza: novye strategii biologicheskoy terapii / A.A. Kubanova, A.A. Kubanov, Dzh. F. [i dr.] // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010. № 1. S. 35–47.
4. The risk of mortality in patients with psoriasis / J.M. Gelfand, A.B. Troxel, J.D. Lewis [et al.] // *Arch Dermatol.* 2007. № 143. P. 1493–1499.
5. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // *Lancet*. 2007. № 370. P. 263–271.
6. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis / Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B. [et al.] // *JAMA*. 2006. № 29. P. 1735–1741.
7. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *Journal Chronic Disease*. 1970. № 23 (7). P. 455–468.
8. Kochergin N., Smirnova L., Potekaev N., Bilalova U. Psoriaz: komorbidnosti i komedikacii // *Vrach*. 2009. № 5. S. 15–20.
9. Vertkin A.L., Rumjancev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost' v klinicheskoy praktike. Ch. 1 // *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2011. № 1. S. 14–19.
10. Aronow W.S. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // *Am. J. Card.* 2000. № 86. S. 1142–1143.
11. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in elderly // *Arch. Inter. Med.* 2002. № 162. P. 2269–2276.
12. Performance status of health care facilities changes with risk adjustment of HbA1c / Q. Zhang, M. Safford, J. Ottenweller [et al.] // *Diabetes Care*. 2000. № 23. S. 919–927.
13. Bochkov N.P. *Klinicheskaja genetika. M.: Medicina*, 1997.
14. Tkachenko S. G., Kondrashova V.B. Kardiometabolicheskiy risk u bol'nyh psoriazom // *Dermatologija i venerologija*. 2010. № 48 (2). S. 11–16.
15. Mamedov M.N. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma. M.: Mul'tiprint, 2005.
16. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*. 2002. № 288 (12). S. 2709–2716.
17. Belovol A.N. Disfunkcija sosudistogo jendotelija u bol'nyh psoriazom // *Ukrainskij zhurnal dermatol., venerol., kosmetol.* 2010. № 36 (1). S. 17–21.
18. Shkol'nik M. N., Vasjuk Ju.A., Perlamutrov Ju.N., Shkol'nik E.L. Sovremennye predstavlenija ob immunopatogeneze psoriaza: perspektivy primeneniya statinov // *Klinicheskaja dermatol. i venerol.* 2008. № 4. S. 10–17.
19. Hlebnikova A.N., Marycheva N.V.. Osobennosti naru-zhnoj terapii patologii kozhi u bol'nyh saharnym diabetom // *Klinicheskaja dermatol. i venerol.* 2011. № 6. S. 52–58.
20. Dreval A.V. *Lechenie saharного diabeta i soputstvujushhih zabolevanij. M.: Jeksmo*, 2010.
21. *Dermatozy v jendokrinologicheskoy praktike / T.B. Morgunova, L. Ja. Rozhinskaja, A.N. L'vov [i dr.] // Rossijskij zhurnal kozh. i ven. boleznej*. 2010. № 4. S. 20–27.
22. Ferringer T., Miller O.F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus // *Dermatol. Clin.* 2002. № 20 (3). P. 483–492.
23. Cox N.H. Diabetes and the skin: an update for dermatologists // *Expert Rev. Dermatol.* 2007. № 2. P. 305–316.
24. Qure A.A., Choi H.K. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses // *Arch. Dermatol.* 2009. № 145 (4). P. 379–382.
25. Kalus Andrea A., Chien Andy J., Olerud John E. Saharnyj diabet i drugie jendokrinnye zabolevanija // *Dermatologija Ficpatrika v klinicheskoy praktike: v 3 t. / pod red. A.A. Kubanovoj [i dr.]*. M.: Binom, 2012.
26. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M. Psoriasis and cardiovascular disorders // *Przegl. Lek.* 2002. № 59 (10). P. 844–847.
27. Petzelbauer Peter, Peng Lisan S., Pober Jordan S. Jendotelij pri vospalenii i angiogeneze // *Dermatologija Ficpatrika v klinicheskoy praktike: v 3 t. / pod red. A.A. Kubanovoj [i dr.]*. M.: Binom, 2012.
28. Metel'skaja V. A., Gumanova N.G. Skrinig-metod opredelenija urovnja metabolitov azota v sыворотке крови // *Klin. lab. diagnostika*. 2005. № 6. S. 15–18.

Translit

1. Dovzhanskij S. I., Utc S. R. Psoriaz i psoriaticeskaja bolezn'. Saratov: SGU. 1992.

29. Michet C. J. Hip involvement in psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. № 60 (1). P. 220–221.
30. Kolls J. K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation // *Immunity.* 2004. № 21. P. 467.
31. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma / D. A. Oble [et al.] // *Cancer Immun.* 2009. № 9. P. 3.
32. Corthay A. How do regulatory T cells work? // *Scand. J. Immunol.* 2009. № 70. P. 326.
33. Integrins alpha4beta7 and alphaEbeta7 are expressed on epidermotropic T cells in cutaneous T cell lymphoma and spongiotic dermatitis / J. S. Schechner [et al.] // *Lab Invest.* 1999. № 79. P. 601–607.
34. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1 / E. L. Berg [et al.] // *J. Exp. Med.* 1991. № 174. P. 1461–1466.
35. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites / L. J. Picker [et al.] // *Am. J. Pathol.* 1990. № 136. P. 1053–1068.
36. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells / R. C. Fuhlbrigge [et al.] // *Nature.* 1997. № 389. P. 978–981.
37. Interactions of the skin and nervous system / J. C. Ansel [et al.] // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1997. № 2. P. 23.
38. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D. B. Cines, E. S. Pollak, C. A. Buck [et al.] // *Blood.* 1998. № 91 (10). P. 3527–3561.
39. Kirichuk V. F., Glybochko P. V., Ponomareva A. I. Дисфункция эндотелия. Саратов: SGMU, 2008.
40. Qoyyumi A. A. Endothelial function in health and disease; new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Am. J. Med.* 1998. № 105. P. 32–39.
41. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization / L. Kobzik, D. S. Bredt, C. J. Lowenstein [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. № 9. P. 371–377.
42. Zatejshhikova A. A., Zatejshhikov D. A. «Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение» // *Кardiologija.* 1998. № 9. S. 68–80.
43. Nitric oxide synthase gene therapy rapidly reduces adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits / Qian HuSheng, V. Neplioueva, A. Geetha [et al.] // *Circulation.* 1999. № 99. P. 2979–2982.
44. Insulin suppresses endothelial — secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide / T. Igaki, H. Itoh, S. Suga [et al.] // *Diabetes.* 1996. № 45 (3). P. 62–64.
45. Impaired nitric oxide-dependent cyclic guanosine monophosphate generation in glomeruli from diabetic rats / P. A. Craven, R. K. Studer, F. R. DeRubertis [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1994. № 93. P. 311–320.
46. Regulation of expression of the endothelial cell nitric oxide synthase / D. G. Harrison, H. Sayegh, Y. Ohara [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996. № 23. P. 251–255.
47. Kirichuk V. F., Svistunov A. A., Glybochko P. V. Механизмы сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: клинико-физиологические аспекты. Саратов: SGMU, 1998.
48. Gavrilova N. A., Tishhenko O. E. Влияние сулодексидина на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетическое ретинопатией // *Сахарный диабет.* 2011. № 2. S. 66–68
49. Показатели обмена соединительной ткани при псориазической болезни / R. M. Zagrdinova, P. N. Sharaev, N. A. Koljaseva [i dr.] // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2001. № 5. S. 47–48.
50. Katunina O. R., Rezajkina A. V. Современное представление об участии кожных иммунных процессов // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2009. № 2. S. 39–49.

УДК 616.5+616.97 (470.44)

САРАТОВСКОМУ ОБЛАСТНОМУ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОМУ ДИСПАНСЕРУ — 90 ЛЕТ

А. И. Завьялов — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук; **С. Р. Утц** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук; **А. Л. Бакулев** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры кожных и венерических болезней, доктор медицинских наук; **А. В. Моррисон** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры кожных и венерических болезней, кандидат медицинских наук; **Д. А. Шнайдер** — главный врач ГУЗ Саратовский областной кожно-венерологический диспансер; **Л. А. Шерстобитова** — заместитель главного врача по лечебной работе ГУЗ Саратовский областной кожно-венерологический диспансер.

90 YEARS TO THE SARATOV REGIONAL DERMATOVENEROLOGICAL DISPANSER

A. I. Zavyalov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of skin and venereal diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **S. R. Utz** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of skin and venereal diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **A. L. Bakulev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **A. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of skin and venereal diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **D. A. Schneider** — head physician SEH «Saratov regional dermatovenerologic dispensary»; **L. A. Sherstobitova** — head physician SEH «Saratov regional dermatovenerologic dispensary».

Дата поступления — 2.04.2013 г.

Дата принятия в печать — 17.10.2013 г.

Завьялов А. И., Утц С. Р., Бакулев А. Л., Моррисон А. В., Шнайдер Д. А., Шерстобитова Л. А. Дерматовенерологической службе Саратовской области — 90 лет // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013. Т. 9, № 3. С. 595–601.

В статье представлены основные исторические этапы становления и развития дерматовенерологической службы в Саратовской области с конца XIX в. по настоящее время, показана ведущая роль кожно-венерологических диспансеров в санитарном просвещении населения области, профилактике и совершенствовании методов борьбы с инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными заболеваниями.

Ключевые слова: дерматовенерологическая служба, диспансер.

Zavyalov A. I., Utz S. R., Bakulev A. L., Morrison A. V., Schneider D. A., Sherstobitova L. A. 90 years to the dermatovenerological service in the Saratov region // *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2013. Vol. 9, № 3. P. 595–601.

In the article the basic historical stages of formation and development of dermatovenerologic service in the Saratov area from the end of XIX century on present time are presented, the leading role of dermatovenerologic dispensary