

© КОЗИНА Ю.В., 2010

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАЛТЕПАРИНА НАТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТОРПИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАСПРОСТРАНЕННОГО ОБЫКНОВЕННОГО ПСОРИАЗА

КОЗИНА Ю.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра дерматовенерологии

Резюме. Псориаз – хроническая рецидивирующая воспалительная болезнь кожи, сопровождающаяся гиперкоагуляционным синдромом. Цель исследования – изучение терапевтической эффективности низкомолекулярного гепарина – далтепарина натрия у пациентов с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза на фоне традиционной терапии.

Эффективность препарата оценена у 33 пациентов: 18 лиц страдали часторецидивирующим течением заболевания (PASI $25,1 \pm 0,5$), а 15 – непрерывнорецидивирующим течением псориаза (PASI $27,3 \pm 0,8$).

Показано, что ежедневное подкожное введение далтепарина натрия по 2500 МЕ/сут в течение 8-10 дней наиболее эффективно у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза и у лиц молодого возраста (18-30 лет) из общей группы лиц с торпидным псориазом (PASI после лечения $6,9 \pm 1,1$ и $5,8 \pm 0,7$ соответственно, $p < 0,001$). Длительность нахождения этих пациентов в стационаре составила $19,5 \pm 0,2$ дня. Курсовое применение далтепарина натрия способствует снижению протромботического потенциала (фибриноген, РФМК) плазмы крови у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, что коррелирует с выраженным клиническим эффектом у этой группы лиц.

В испытываемой группе пациентов не выявлено существенного влияния далтепарина натрия на количество тромбоцитов, время свертывания капиллярной крови. У этих пациентов также не появлялись геморрагии и не развивалась кровоточивость слизистых.

Стойкая ремиссия через 6 месяцев после лечения сохранялась у 72,2% пациентов с часторецидивирующим псориазом. У 53,2% лиц с непрерывнорецидивирующим течением заболевания была выявлена относительная ремиссия в течение 4-6 месяцев.

Ключевые слова: псориаз обыкновенный торпидный, лечение, далтепарин натрия, PASI, PASI-ответ, система гемостаза.

Abstract. Therapeutic effectiveness of low molecular heparin – sodium dalteparine against the background of traditional treatment was studied in 33 patients with torpid generalized common psoriasis: 18 persons had often recurrent course of the disease (PASI $25,1 \pm 0,5$) and 15 – persistent recurrent one (PASI $27,3 \pm 0,8$).

During 8-10 days sodium dalteparine (2500 IU/d) was injected subcutaneously into the abdominal field. The mean duration of patients staying in the hospital was $19,5 \pm 0,2$ days. After treatment PASI score less than 8 was determined in patients with often recurrent course of psoriasis and in persons (18-30 years) from general group with torpid course that correlated with the significant improvement of skin psoriatic process (PASI -75).

The administration of sodium dalteparine contributes to the reduction of prothrombin potential of blood plasma in patients with often recurrent course of psoriasis that correlated with the marked clinical effect in this group of patients. No significant effect of sodium dalteparine on the number of thrombocytes, coagulation time of capillary blood was found. Hemorrhagic complications were also not observed in these patients.

In 6 months stable remission after the treatment was preserved in 72,2% of patients with often recurrent psoriasis. During 4-6 months relative remission was noted in 53,2% of persons with persistent recurrent course of the disease.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. – Козина Ю.В.

Для практики стационарного лечения торпидных форм псориаза в 1982 г. предложен антикоагулянт прямого действия – нефракционированный гепарин (НФГ), который оказывает гипокоагулирующее, липотропное, умеренное иммунодепрессивное действие, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, тем самым уменьшая тяжесть проявлений псориаза [1, 2]. НФГ (средняя м.м. 12,0 кДа) назначают обычно в виде подкожных или внутримышечных инъекций до 20 тыс. ЕД/сут 2-4 раза в день, что связано с его коротким периодом полураспада (около 1 ч). Лечение НФГ проводят несколькими циклами по 7-10 дней с перерывами 3-10 дней [1]. Такая методика применения НФГ достаточно сложна для выполнения, т.к. регламентирована сроками лечения пациентов в стационаре. Нежелательным эффектом, вызываемым НФГ, является увеличение вероятности развития гипокоагуляции и появления геморрагий, вызванных его ингибирующим действием на факторы VIII, IX, XI, XII, а также высокая вероятность развития тромбоцитопении [3]. Поэтому при введении НФГ требуется регулярный клинико-гемостазиологический контроль пациентов [3].

Значительный интерес для дерматологов представляют низкомолекулярные гепарины (НМГ, их средняя м.м. менее 6,0 кДа), образующие комплекс с антитромбином III (АТ III), ингибируемой мишенью которого является фактор Ха; в меньшей мере такой мишенью является фактор Па [3]. НФГ ингибируют активность факторов Ха и Па в соотношении 1:1, а НМГ – до 4:1. НМГ практически полностью абсорбируются после подкожного введения, в отличие от НФГ. Биодоступность НМГ при назначении в низких дозах составляет около 90%, а НФГ – только 30% [6]. НМГ существенно реже вызывают развитие «синдрома тромбоцитопении и тромбоза, индуцированного гепарином», геморрагические осложнения и остеопороз [3, 7]. НМГ в меньшей мере, чем НФГ, связываются с белками плазмы крови (в том числе и с белками острофазного ответа), а также с тромбоцитами, эндотелиоцитами и моноцитами. Поэтому выраженность антикоагулянтного действия НМГ является бо-

лее предсказуемой, по сравнению с НФГ. Более высокая клиническая эффективность НМГ обусловлена также достаточно продолжительным их действием (до 12 ч) [8, 9]. Поэтому их вводят 1-2 раза в день подкожно и без дополнительного лабораторного контроля [3].

Ожидаемые механизмы лечебного действия НМГ (далтепарина натрия) у пациентов с торпидным псориазом: снижение гиперкоагуляционного потенциала крови (блокада Ха) и активности тромбоцитов; улучшение реологических свойств крови и трофики тканей, снижение выраженности воспаления в результате уменьшения провоспалительного действия фактора Ха, тромбина и активированных тромбоцитов; уменьшение пролиферации клеток из-за снижения освобождения факторов роста из тромбоцитов и митогенного действия тромбина. Ожидаемые клинические эффекты: улучшение результатов традиционной стационарной терапии торпидных форм псориаза, уменьшение частоты рецидивов заболевания, удобный для пациентов метод введения препарата, отсутствие побочных действий и необходимости в частом гемостазиологическом контроле.

Целью настоящего исследования явилось изучение в условиях дерматологического стационара клинической эффективности низкомолекулярного гепарина далтепарина натрия у пациентов с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза на фоне общепринятого лечения, не включающего применение системных химиотерапевтических препаратов.

Методы

Дизайн исследования. С использованием двойного слепого рандомизированного метода были сформированы группы пациентов с псориазом: испытываемая и сравнения.

Испытуемую группу составили 33 пациента с распространенным торпидным обыкновенным псориазом (28 мужчин – 78,7% и 5 женщин – 21,3%). Пациенты были в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $34,1 \pm 1,6$ года) с частыми обострениями (более двух раз в год) и непрерывнорецидивирующим (хроничес-

ким активным) течением заболевания. Часторецидивирующее и непрерывнорецидивирующее течение заболевания наблюдалось у 18 (54,6%) и 15 (45,4%) пациентов, соответственно. Псориазом продолжительностью до 5 лет страдали 6 пациентов (18,2%), 5-10 лет – 9 чел. (27,3%), свыше 10 лет – 18 человек (54,5%). PASI (индекс тяжести клинических проявлений псориаза) у пациентов с часторецидивирующим (ЧРТ) и непрерывнорецидивирующим (НРТ) течением заболевания составил $25,1 \pm 0,5$ и $27,3 \pm 0,8$ балла, соответственно. Данные величины PASI свидетельствуют о тяжелых клинических проявлениях псориаза [4]. Клинические признаки псориатической артропатии у пациентов испытуемой группы и группы сравнения выявлены не были.

Группу сравнения составили 24 пациента с псориазом (18 мужчин – 75%, 6 женщин – 25%) в возрасте 18-60 лет (средний возраст $40,5 \pm 2,6$ лет). Часторецидивирующее и непрерывнорецидивирующее течение заболевания наблюдалось у 18 (75%) и 6 (25%) пациентов, соответственно. Псориазом продолжительностью до 5 лет страдал 1 пациент (4%), 5-10 лет – 8 чел. (33%), свыше 10 лет – 15 человек (63%). PASI в группе сравнения пациентов с часторецидивирующим и непрерывнорецидивирующим течением составил $22,9 \pm 0,6$ и $24,1 \pm 0,9$ балла, соответственно.

В контрольную группу вошли 17 здоровых доноров в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст $22,3 \pm 1,05$ года).

Всего в исследовании принимали участие 74 человека (57 пациентов и 17 доноров). Пациенты всех клинических групп получали общее и наружное лечение: внутривенное капельное введение 0,9% раствора натрия хлорида по 400 мл с добавлением 2-4 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида через день № 5, аевит по 1 капсуле 2 раза в день, лоратадин – 10 мг/сут 7-10 дней, ежедневную наружную терапию с 2% салициловой мазью 2 раза в день, общие теплые ванны 3 раза в неделю.

Пациенты испытуемой группы, наряду с указанной терапией, получали подкожные инъекции (область живота) далтепарина натрия 2500 МЕ/сут, ежедневно, №8-10. Одна МЕ далтепарина натрия способна нейтрали-

зовать 1,0 МЕ фактора Ха. Однократное введение дозы этого НМГ, равной 2500 МЕ анти-Ха активности для пациента массой 80 кг, не сопровождается гемorragиями [3]. При снижении активности фактора X менее 1,0 до 0,2 МЕ/мл плазмы вероятность возникновения гемorragий существенно повышается. Следовательно, избранная разовая доза далтепарина натрия 2500 МЕ/сут в виде курса ежедневных инъекций может оказать у пациентов с псориазом дополнительное противовоспалительное, умеренное антитромботическое и антитромботическое действие, не вызывая гемorragических осложнений.

Среднее количество койко-дней, проведенных пациентами клинических групп, составило $19,5 \pm 0,2$.

Из исследования исключали пациентов с каплевидным, артропатическим, генерализованным пустулезным и пустулезным ладонно-подошвенным псориазом, псориатической эритродермией; пациентов, получавших ранее системную антипсориатическую химиотерапию; пациентов с зависимостью от психоактивных веществ (наркотики, алкоголь); пациентов страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями (печёночная и почечная недостаточность тяжёлой степени, неконтролируемая артериальная гипертензия, гипертензивная или диабетическая нефропатия), а также беременных и кормящих грудью женщин.

Объективность клинических исследований в динамике (при поступлении в стационар и при выписке) оценивали методом PASI [5] и PASI-ответа на проведенное лечение [4]. PASI-50 признается как клиническое улучшение, PASI-75 – как значительное улучшение, PASI-90 – соответствует практически клиническому выздоровлению [4].

Для определения показателей системы гемостаза у пациентов и доноров в плазме их крови с помощью анализатора AP 2410 (Solar) исследовали: активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (Ф), растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) (реактивы НТПК «Анализ-Х», РБ), подсчитывали протромбиновый индекс (ПТИ), а также

количество тромбоцитов в мазке по Фонио и время свертывания капиллярной крови.

Статистическую обработку выполняли с помощью аналитического пакета SPSS 17 и STATISTICA 8. Для анализа показателей использовали непараметрические методы: критерий Уилкоксона для проверки достоверности различий изучаемых признаков в парных выборках (исследуемая группа до и после лечения); U-тест Манна-Уитни для проверки достоверности различий средних величин (медианы или математического ожидания) изучаемых признаков в независимых выборках.

Результаты и обсуждение

При исследовании терапевтической эффективности далтепарина натрия (согласно PASI и PASI-ответа на лечение) и его влияния на гемостазиологические показатели у пациентов испытываемых групп, а также на величины PASI и PASI-ответ у пациентов в группе сравнения, выявлены следующие результаты, которые представлены в таблицах 1-3.

В общей выборке пациентов (n=33) с торпидным обыкновенным распространен-

ным псориазом курсовое лечение, включающее далтепарин натрия, способствовало достоверному снижению клинических проявлений: индекс PASI с $26,1 \pm 0,5$ уменьшился до $9,9 \pm 1,1$ балла, что соответствовало PASI-ответу 62,1%, т.е. клиническому улучшению, переходу заболевания из тяжелой формы в более легкую. Пациенты хорошо переносили лечение, без признаков геморрагий на коже и кровоточивости слизистых.

PASI-ответ, выявленный в группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, заметно превышал таковой в группе пациентов с непрерывнорецидивирующим течением заболевания (таблица 1).

Так, в испытываемой группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза (n=18) PASI, составлявший до лечения $25,1 \pm 0,5$ балла, уменьшился после лечения до $6,9 \pm 1,1$ балла. Согласно классификации PASI полученный клинический эффект менее 8 баллов признается как «значительное улучшение» [5], т.е. переход заболевания в стадию регрессирования. PASI-ответ у пациентов с часторецидивирующим течением после лечения

Таблица 1

Изменения PASI и PASI-ответа у пациентов с частым и непрерывнорецидивирующим течением псориаза после традиционной терапии и аналогичной терапии с включением курса инъекций далтепарина натрия

Параметры	Часторецидивизирующее течение (n=18)*		Часторецидивизирующее течение (n=18)**		Непрерывнорецидивизирующее течение (n=6)*		Непрерывнорецидивизирующее течение (n=15)**	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PASI, баллы	22,9±0,6	15,6±1,04	25,1±0,5	6,9±1,1	24,1±0,9	14,07±1,4	27,3±0,8	13,4±1,6
р-значение в группах до и после лечения	p=0,031		p=0,001		p=0,031		p=0,001	
PASI-ответ на лечение, %	32,3±3,6%		72,8±3,7%		41,4±5,6%		52,5±5,0%	
р-значение между соответствующими группами сравнения и испытуемыми	p=0,001				p=0,213			

Примечание: * – группы сравнения, получавшие традиционное лечение; ** – испытываемые группы, получавшие традиционное лечение и далтепарин натрия.

составил $72,8 \pm 3,7\%$, что также соответствует выраженному клиническому улучшению ($p < 0,001$). PASI-ответ в группе сравнения у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза был существенно ниже и составил $32,3 \pm 3,6\%$. Различия между испытуемой группой пациентов с ЧРТ и группой сравнения с ЧРТ оказались высоко достоверными ($p = 0,001$), см. табл. 1.

PASI в группе пациентов с непрерывно-рецидивирующим течением псориаза ($n = 15$), получавших далтепарин натрия, существенно снизился с $27,3 \pm 0,8$ до $13,4 \pm 1,6$ балла ($p = 0,001$), что свидетельствует о переходе заболевания из тяжелой формы в среднетяжелую. PASI-ответ на лечение составил у этих лиц $52,5 \pm 5,0\%$ (см. табл. 1), что соответствует клиническому улучшению. PASI-ответ в группе сравнения на традиционное лечение также достоверно снизился, однако в меньшей степени ($41,5 \pm 5,6\%$), т.е. у них отмечалось некоторое улучшение течения кожного псориазического процесса.

Сравнение результатов терапии с применением далтепарина натрия у пациентов с частым и непрерывно-рецидивирующим течением псориаза позволило выявить достоверно больший терапевтический эффект ($p < 0,001$) у пациентов с часторецидивирующим течением заболевания. Терапевтический эффект применения далтепарина натрия также существенно превышал терапевтический эффект традиционного лечения пациентов группы сравнения с аналогичной формой заболевания ($p = 0,001$).

Определенный интерес представляло изучение PASI-ответа на лечение далтепарин натрия в общей группе пациентов с торпидным псориазом в зависимости от возраста пациентов (возрастные группы). Результаты PASI-исследований свидетельствуют, что наиболее выраженный PASI-ответ на лечение далтепарин натрия ($77,12 \pm 2,94\%$) выявляется у лиц молодого возраста (18-30 лет). Это подтверждается высокой степенью достоверности ($p = 0,002$) при сравнении величин

Таблица 2

Значения PASI и PASI-ответа на лечение с далтепарин натрия пациентов различных возрастных групп с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза

Параметры	Возрастные группы					
	I		II		III	
	18-30 лет (n=12)		31-40 лет (n=14)		41-60 лет (n=7)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Средний возраст, лет	$24,2 \pm 0,9$	-	$35,7 \pm 0,7$	-	$47,8 \pm 2,2$	-
Длительность заболевания, лет	$7,08 \pm 1,01$	-	$13,07 \pm 0,9$	-	$16,8 \pm 1,9$	-
PASI, баллы	$25,3 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,7$	$26,3 \pm 0,6$	$12,1 \pm 1,6$	$27,2 \pm 2,1$	$12,6 \pm 2,9$
p-значение	$p = 0,001$		$p = 0,001$		$p = 0,031$	
PASI-ответ, %	$77,1 \pm 2,9\%$		$54,8 \pm 5,5\%$		$57,7 \pm 7,9\%$	
p-значение PASI-ответа между группами: I и II, III	$p = 0,002$		—		—	
p-значение PASI-ответа между группами: I и III	$p = 0,05$		—		—	
p-значение PASI-ответа между группами: II и III	—		$p = 0,689$		—	
Клиническая значимость PASI-ответа	PASI >75 < 90 – значительное улучшение		PASI >50 <75 – улучшение		PASI >50 <75 – улучшение	

Таблица 3

Гемостазиологические показатели в группах пациентов с распространенным торпидным псориазом до и после лечения, включающего курс инъекций далтепарина натрия

Параметры	Общая группа пациентов (n=33)		Пациенты с ЧРТ (n=18)		Пациенты с НРТ (n=15)		Доноры 18-27 лет (n=17)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Тромбоциты, тыс. $\times 10^9/\text{л}$	264,03 $\pm$ 11,06	272,5 $\pm$ 9,3	267,5 $\pm$ 13,9	279,6 $\pm$ 10,9	259,8 $\pm$ 18,1	264,1 $\pm$ 15,8	271,7 $\pm$ 9,1
Время свертывания, сек	39,4 $\pm$ 1,8	41,5 $\pm$ 1,63	39,0 $\pm$ 2,3	41,9 $\pm$ 2,3	40,0 $\pm$ 2,9	41,07 $\pm$ 2,4	38,8 $\pm$ 2,8
АЧТВ, сек	27,9 $\pm$ 0,7 $p_1=0,05$	27,5 $\pm$ 0,7 $p_2=0,04$	27,6 $\pm$ 1,1 $p_1=0,04$	26,7 $\pm$ 1,0 $p_2=0,01$	28,2 $\pm$ 1,2	28,5 $\pm$ 1,09	30,1 $\pm$ 0,9
ПТИ, ед.	0,9 $\pm$ 0,06 $p_1=0,01$	1,03 $\pm$ 0,06 $p_2=0,009$	1,03 $\pm$ 0,1 $p_1=0,03$	1,1 $\pm$ 0,1 $p_2=0,03$	0,90 $\pm$ 0,05 $p_1=0,05$	0,95 $\pm$ 0,05 $p_2=0,015$	0,7 $\pm$ 0,06
ТВ, сек	16,7 $\pm$ 0,5	16,7 $\pm$ 0,51	17,1 $\pm$ 0,7	17,1 $\pm$ 0,7	16,2 $\pm$ 0,6	16,2 $\pm$ 0,7	14,3 $\pm$ 1,1
Фибриноген, г/л	3,5 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,2	3,01 $\pm$ 0,1 $p_2=0,03$	3,5 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,2
РФМК, г/л $\times 10^2$	3,6 $\pm$ 0,2 $p_1=0,02$	3,3 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,3 $p_1=0,04$	3,3 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,2

Примечание: p_1 – достоверные отличия при сравнении показателей пациентов до лечения и доноров; p_2 – достоверные отличия при сравнении показателей пациентов после лечения и доноров; p_3 – достоверные отличия при сравнении показателей пациентов до и после лечения; ЧРТ – пациенты с часторецидивирующим течением псориаза; НРТ – пациенты с непрерывнорецидивирующим течением псориаза.

PASI-ответа данной группы пациентов с PASI-ответом у пациентов старших возрастных групп (31-60 лет) (таблица 2).

До лечения в общей группе пациентов с торпидным псориазом выявлено достоверное уменьшение АЧТВ, увеличение ПТИ и РФМК. Количество тромбоцитов в периферической крови, время ее свертывания, тромбиновое время и концентрация фибриногена в плазме крови были в пределах нормальных значений (таблица 3). После лечения количество тромбоцитов и время свертывания капиллярной крови, концентрация фибриногена, тромбиновое время не изменились. Снизился до нормальных величин уровень РФМК. Показатели, характеризующие начальную фазу свертывания крови (ее тромбогенность), сохранялись: АЧТВ было достоверно ниже контрольных величин, а ПТИ превышал контрольные значения.

У пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, получавших инъекции далтепарина натрия, до и после лечения количество тромбоцитов, время свертывания крови, ТВ сохранялись в пределах контрольных значений, а АЧТВ и ПТИ были, соответственно, достоверно ниже и выше аналогичных показателей контрольной группы лиц. После лечения наблюдалось снижение концентрации фибриногена в плазме крови ниже значений доноров, а повышенный до лечения уровень РФМК оказался после его завершения в пределах контрольных величин (см. табл.3).

Среди пациентов, страдающих непрерывнорецидивирующим течением псориаза и получавших далтепарин натрия, выявлены повышенные значения ПТИ как до лечения, так и после его завершения. Остальные исследованные параметры системы гемостаза

(включая количество тромбоцитов и время свертывания крови) не изменились после лечения и не отличались достоверно от аналогичных показателей доноров.

Нами было проведено закрытое анкетирование пациентов, получавших испытываемую терапию с далтепарином натрия. При анкетировании использовали опросник «Оценка симптомов псориаза» [5]. Цель опросника – определить, насколько часто беспокоили симптомы псориаза пациентов за последние две недели до применения испытываемой терапии и по её окончании. Анкета составлена из 8 вопросов, предусматривающих на каждый вопрос 4 варианта ответа: всегда беспокоили – 3 балла, часто – 2 балла, иногда – 1, никогда – 0 баллов.

Пациенты, получавшие испытываемую терапию, до лечения отмечали, что их часто беспокоили умеренно: зуд, жжение, чувствительность кожи и ее шелушение в очагах поражения. По окончании лечения пациенты отметили значительное улучшение: уменьшение зуда с умеренного до слабого или полное его исчезновение, достоверное уменьшение чувства раздражения, боли, чувствительности, кровоточивости в очагах поражения (таблица 4).

Следовательно, после проведенной испытываемой терапии с включением далтепарина натрия значительно уменьшились основные жалобы пациентов на ощущения, связанные с псориазом.

Ближайшие результаты лечения пациентов с часторецидивирующим и непрерывно-рецидивирующим псориазом после применения далтепарина натрия были оценены нами через шесть месяцев после окончания лечения в дерматологическом стационаре.

Обследование показало, что обострение псориаза в группе пациентов с часторецидивирующим течением заболевания ($n=18$) через два месяца возникло у 1 (5,5%) пациента, через 4 месяца – у 4 (22,2%) лиц. У основной части пациентов – 13 (72,2%) – положительный эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 6 месяцев. При их осмотре на местах бывших псориазных бляшек выявлялись участки гипопигментации, обнаруживались также отдельные слабо инфильтрированные с небольшим шелушением мелкобляшечные «дежурные» элементы на туловище или конечностях.

В группе пациентов с непрерывно-рецидивирующим течением псориаза ($n=15$) относительная ремиссия (улучшение) после терапии с далтепаринем натрия до 2-х месяцев сохранялась у 7 (46,8%) пациентов, до 4-х месяцев – у 4 (26,6%) пациентов. У 4 (26,6%) пациентов положительный эффект (значительное уменьшение инфильтрации бляшек, частичное их рассасывание, заметное снижение шелушения элементов и субъективных симптомов) после проведенной терапии сохранял-

Таблица 4

Насколько часто беспокоили пациентов симптомы псориаза за последние две недели до поступления в стационар и после лечения с далтепаринем натрия ($\bar{x} \pm Sx$)*

№	Вопросы	До лечения	После лечения	p-значение
1.	Ваша кожа причиняла вам боль?	$1,63 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,13$	$p=0,025$
2.	Состояние кожи ощущалось как жжение?	$1,45 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,08$	$p=0,026$
3.	Ваша кожа зудела (чесалась)?	$1,36 \pm 0,13$	$0,78 \pm 0,11$	$p=0,006$
4.	Вода причиняла беспокойство вашей коже, (например, при приеме ванны или мытье рук)?	$1,09 \pm 0,14$	$0,57 \pm 0,09$	$p=0,051$
5.	Ваша кожа была раздражена?	$1,12 \pm 0,14$	$0,97 \pm 0,12$	$p=0,161$
6.	Ваша кожа была чувствительна?	$1,57 \pm 0,17$	$0,96 \pm 0,15$	$p=0,012$
7.	Ваша кожа кровоточила?	$1,42 \pm 0,16$	$0,57 \pm 0,09$	$p=0,001$
8.	Ваша кожа шелушилась?	$1,42 \pm 0,18$	$0,90 \pm 0,12$	$p=0,061$

Примечание: * – в таблице выраженность симптомов приведена в баллах.

ся на протяжении 6 месяцев контролируемого наблюдения.

Заключение

1. Применение далтепарина натрия по 2500 МЕ/сут в течение 8-10 дней на фоне традиционного лечения распространенного обыкновенного торпидного псориаза продолжительностью $19,5 \pm 0,2$ дней приводило к положительному клиническому результату, который был максимально выражен у пациентов с его часторецидивирующим течением (значение PASI, выраженное в баллах, уменьшалось с $25,1 \pm 0,5$ до $6,9 \pm 1,1$; $p < 0,001$). В течение контрольного периода наблюдения после лечения (6 мес.) у большей части этих пациентов (72,2%) рецидивов заболевания не отмечено, что свидетельствует о патогенетически обоснованном назначении далтепарина натрия у пациентов с часторецидивирующими формами обыкновенного псориаза.

2. При непрерывнорецидивирующем псориазе применение далтепарина натрия способствовало переходу заболевания из тяжелого течения в среднетяжелое (значение PASI, выраженное в баллах, уменьшалось с $27,3 \pm 0,8$ до $13,4 \pm 1,6$; $p < 0,001$) и продлению состояния относительной ремиссии до 4-6 мес. у 53,2% пациентов.

3. По результатам исследования АЧТВ, ПТИ, фибриногена, РФМК большая выраженность протромботического статуса характерна для пациентов с часторецидивирующим течением псориаза в отличие от пациентов с непрерывнорецидивирующим течением заболевания.

4. Курс инъекций далтепарина натрия уменьшает протромботический потенциал у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, способствуя снижению концентрации фибриногена и растворимых фибриномерных комплексов в плазме крови пациентов. Применение далтепарина натрия у пациентов с часто- и непрерывнорецидивирующим течением псориаза не изменяет

количество тромбоцитов и время свертывания капиллярной крови, не сопровождается появлением геморрагических сыпей на коже и кровоточивостью слизистых.

5. Курсовое подкожное введение далтепарина натрия наиболее показано пациентам дерматологического стационара с тяжелыми проявлениями часторецидивирующего обыкновенного псориаза (PASI-ответ $72,8 \pm 3,7\%$), а также лицам молодого возраста общей группы с торпидным его течением (PASI-ответ $77,12 \pm 2,94\%$), т.к. способствует переходу заболевания из активной стадии в регрессирующую. В группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, получавшей только традиционную терапию, PASI-ответ ($32,3 \pm 3,6\%$) был достоверно ниже ($p = 0,001$), чем в испытываемой, где использовался далтепарин натрия.

Литература

1. Псориатический артрит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Г. Милевская [и др.]. – Казань, 1997. – С. 49-52.
2. Вербенко, Е.В. Эффективность гепарина в комплексном лечении больных псориазом Проллиферативные заболевания кожи; под ред. Б.А. Беренбейна. / Е.В. Вербенко, А.Н. Карпунчев. – М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 1988. – С. 66-70.
3. Дмитриев, В.В. Практическая коагулология / В.В. Дмитриев. – Мн.: Бел. наука, 2004. – 544 с.
4. Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита / Г. Воцель // Дерматолог, Т.1, №1. – Киев, 2010. – С. 47-55.
5. Адашкевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адашкевич. – М.: Мед. кн., 2004. – 165 с.
6. Wintrobe's Clinical Hematology. 12 th Ed. / Ed. J.P. Greer [et al.]. – 12 th Ed. – Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – 2496p.
7. Jang, I-K. When heparins promote thrombosis. Riview of heparin – induced thrombocytopenia. / I-K. Jang, M.J. Hursting // Circulation. – 2005. – Vol.111. – P.2671-2683.
8. Heparin and low – molecular – weight heparin: mechanisms of actions, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. / J. Hirsh [et al.] // Chest. – 2001. – Vol.119. Suppl. – P.645-945.
9. Weitz, S.J. Low-molecular-weight heparins / S.J. Weitz // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol.337. – P.688-692.

Поступила 14.04.2010 г.

Принята в печать 02.09.2010 г.