

Об эндотелиальной дисфункции и ее терапевтической коррекции у больных псориазом

Ю.М. Штода, Н.А. Слесаренко, А.Л. Бакулев, С.Р. Утц, А.Н. Платонова

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Цель. Оценка влияния комбинированной цитостатической терапии и сулодексида на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных псориазом.

Материал и методы. Обследованы 74 пациента с вульгарной и экссудативной формами псориаза. В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы: больные 1-й группы ($n = 41$) получали цитостатическую терапию, больным 2-й группы ($n = 33$) дополнительно в лечение был включен сулодексид. Выраженность дисфункции эндотелия оценивали по результатам лабораторных показателей — оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови.

Результаты. До лечения у большинства пациентов определялось снижение уровня оксида азота и повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови. Значительное улучшение патологического процесса у больных 1-й группы отмечалось после проведения цитостатической терапии (суммарная доза метотрексата 100 мг), тенденции к нормализации лабораторных показателей выявлено не было. У больных 2-й группы, получавших метотрексат (суммарная доза 40 мг) в комплексе с сулодексидом, после окончания терапии наблюдалось улучшение или разрешение процесса, нормализовались показатели дисфункции эндотелия.

Заключение. Включение в комплексную терапию сулодексида нормализует эндотелиальную дисфункцию при псориазе и помогает уменьшить дозу и длительность приема метотрексата.

Ключевые слова: **псориаз, дисфункция эндотелия, метотрексат, сулодексид, терапия.**

Контактная информация: al_ba05@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 62—66.

Endothelial dysfunction and its treatment in psoriasis patients

Yu.M. Shtoda, N.A. Slesarenko, A.L. Bakulev, S.R. Utz, A.N. Platonova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Bolshaya Kazachiya str., bldg 112, Saratov, 410012, Russia

Goal. To assess the effect of a combined cytostatic therapy and sulodexide on the functional condition of the vascular endothelium in psoriatic patients.

Materials and methods. The authors examined 74 patients suffering from psoriasis vulgaris and exudative form of psoriasis. Depending on the treatment option, the patients were subdivided into two groups: Group I ($n = 41$) receiving a cytostatic therapy and Group II where patients received sulodexide as well. The severity of the endothelium dysfunction was assessed based on laboratory assessments such as nitrogen oxide and endothelin 1 in the blood serum.

Results. Prior to the treatment, the level of nitrogen oxide was reduced and endothelin 1 was increased in the blood serum of most patients. Substantial improvement of the pathological process was observed in patients from Group I after the cytostatic therapy (total dose of methotrexate: 100 mg); no normalization of laboratory assessments was observed. In patients from Group II receiving methotrexate (total dose: 40 mg) along with sulodexide, improvement or recovery was observed after the completion of the treatment; endothelium dysfunction was normalized.

Conclusion. The inclusion of sulodexide in a complex therapy normalizes endothelial dysfunction in case of psoriasis and reduces the dose and duration of methotrexate treatment.

Key words: **psoriasis, endothelium dysfunction, methotrexate, sulodexide, therapy.**

Corresponding author: al_ba05@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 1: 62—66.

■ Псориаз — хронический дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических и средовых факторов. По данным многочисленных исследований, от 2 до 7% населения земного шара страдают этим заболеванием [1].

В последнее время наблюдается стойкая тенденция увеличения числа пациентов с тяжелыми и инвалидизирующими формами псориаза, резистентными к проводимой терапии [2]. Являясь сложным иммунозависимым дерматозом, псориаз нередко сочетается с другими заболеваниями (коморбидностями), имеющими в своем патогенезе иммунные механизмы развития: псориатическим артритом, кардиоваскулярной патологией, сахарным диабетом 2-го типа, инфекциями (в частности, *Streptococcus pyogenes*), канцероматозными изменениями, лимфомой, ожирением, дислипидемиями и др., что предрасполагает к поиску новых терапевтических подходов [3].

Лечение псориаза представляет собой сложную задачу, так как существующие возможности терапии не всегда позволяют достичь высокой эффективности, а использование цитостатических, иммуносупрессивных, антибактериальных препаратов, высоких доз синтетических ретиноидов нередко сопровождается нежелательными явлениями со стороны печени, почек, костного мозга, кишечника, иммунной системы. Лечение метотрексатом наряду с гепатотоксическим действием сопровождается значимым повышением уровня гомоцистеина — одного из маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4, 7].

Псориаз — дерматоз с неизвестной этиологией, и успех терапии любого заболевания с неустановленной причиной заключается в возможности воздействия на все звенья патогенеза. Задачами терапии псориаза являются: устранение воспаления, подавление избыточной пролиферации кератиноцитов, нормализация их дифференцировки и восстановление сосудистого компонента, являющегося одним из важных этапов развития заболевания [5]. Иммунопатологический процесс при псориазе сосредоточен в стенках сосудов сосочкового слоя дермы, где обнаруживают отложения иммунных комплексов, в состав которых входят иммуноглобулины основных классов (G, M, A) и C3 — компонент комплемента. Данные изменения сочетаются с нарушением структуры сосудистых петель, выражающимся в расширении сосудов и увеличении их длины. Глубокое поражение стенок сосудов дермы сопровождается фибринозной экссудацией и выпадением фибрина в окружающую ткань. Как и всякий денатурированный белок, фибрин элиминируется из организма, в том числе через эпидермис [6].

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний. При псориазе отмечена более высокая продукция кератиноцитами эндотелина-1 (Et-1), а повышенный уровень свободнорадикального окисления

приводит к нарушению функции эндотелия и биодоступности оксида азота (NO).

Et-1 — мощный вазоконстриктор эндотелиального происхождения, пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Помимо вазоконстрикторных свойств Et-1 также оказывает митогенное действие за счет ускорения роста клеток различного гистологического типа. В дерме находятся многочисленные локусы связывания Et с рецепторами. Et-1 и Et-3 синтезируются помимо сосудов печени эндотелиоцитами сосудов кожи. Эндотелий сосудов кожи имеет высокую иммунореактивность по отношению к Et-1-конвертирующему ферменту, и повышенная концентрация этого пептида может быть причиной усиленного превращения предшественника Et-1 в активный Et-1 [7, 8].

NO — один из важнейших медиаторов физиологических и патофизиологических процессов, интерес к которому неуклонно растет [9]. NO — эндотелиальный фактор релаксации, вазодилатор, обладает антитромбогенными свойствами, ингибирует патологический рост сосудов. Сведения о роли NO в патогенезе псориаза в литературе противоречивы. Одним из объяснений гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе является локальное снижение активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и, следовательно, недостаточная выработка NO.

Описано двухфазное антипролиферативное действие NO: низкие концентрации NO стимулируют пролиферацию кератиноцитов *in vitro*, высокие — наоборот, ингибируют клеточную пролиферацию и индуцируют дифференциацию [10]. Таким образом, многофункциональная сигнальная молекула NO, входящая в число регуляторов роста и дифференциации кератиноцитов, при псориазе может иметь важное патогенетическое значение.

В последние годы появилось множество сообщений о применении в лечении васкулярных патологий, в том числе и при псориазе, препарата сулодексид («Вессел Дуэ Ф», Alfa Wasserman) из группы гликозаминогликанов (ГАГ), состоящего из гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Сулодексид оказывает выраженное ангиопротективное действие. Обладая тропизмом к сосудистой стенке и адсорбируясь в основном (90%) эндотелием, препарат восстанавливает плотность отрицательного электрического заряда базальной мембраны и целостность сосудистой стенки; антитромботическое действие — подавляет активированный фактор Ха, тромбин, снижает уровень фибриногена; фибринолитическое — активирует выделение тканевого активатора плазминогена (t-PA) и уменьшает содержание в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена [11].

Фармакологические свойства сулодексида и наличие успешных результатов его применения у больных с васкулярной патологией позволили сделать предположение о возможности использования данного пре-

парата у пациентов с псориазом, сопровождающимся эндотелиальной дисфункцией в коже.

Цель: оценка влияния комбинированной цитостатической терапии и сулодексида на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных псориазом.

Материал и методы

Наблюдали 74 пациентов с псориазом, в том числе 33 (44,5%) — женского пола и 41 (55,5%) — мужского. Средний возраст участников исследования составил $56,2 \pm 1,8$ года.

У большинства пациентов — 60 (81%) констатировали экссудативную форму псориаза, у 14 (19%) — вульгарную. У всех больных патологический процесс был в стадии прогрессирования. Заболевание имело тяжелое течение (PASI в среднем $39,5 \pm 3,2$).

В зависимости от проводимой терапии все испытуемые были разделены на две группы. Стандартное лечение псориаза с применением метотрексата внутримышечно в дозе 20 мг/нед. (курсовая доза 100 мг) получал 41 пациент (1-я группа). Пациентам 2-й группы (33 человека) дополнительно в терапию был включен сулодексид. Лечение начиналось 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 лечения методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли маркеры эндотелиальной дисфункции — NO и Et-1 до и после терапии.

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 сыворотки крови устанавливали методами описательной статистики, непараметрической и параметрической статистики с расче-

том уровней достоверности различия между группами по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До начала терапии у 59 больных отмечалось достоверное снижение содержания NO: почти на 65,5% по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$), и у 71 больного было выявлено статистически достоверное повышение уровня Et-1: в 4 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о высокой степени нарушения функции эндотелия сосудов, причем у больных с экссудативной формой псориаза эндотелиальная дисфункция наиболее выражена. Снижение содержания NO является одним из провоцирующих факторов ускоренной гиперпролиферации кератиноцитов, а повышение уровня Et-1 усиливает клеточный митоз [10, 12], что способствует утяжелению и хронизации патологического процесса.

По окончании лечения у 62% больных 1-й группы отмечалось значительное улучшение патологического процесса на коже, у 38% — улучшение, сопровождавшееся редукцией субъективных симптомов. Среди испытуемых 2-й группы после проведения цитостатической терапии (суммарная доза метотрексата 40 мг) в комплексе с сулодексидом у 43% больных наблюдали значительное улучшение процесса и уменьшение субъективных симптомов, у 57% пациентов — разрешение процесса. Тенденции к нормализации лабораторных показателей у больных 1-й группы после окончания терапии не отмечалось. Среди больных 2-й группы, получавших цитостатическую терапию в комплексе с сулодексидом, отмечалось достоверное снижение содержания Et-1 в сыворотке крови и повышение содержания NO до нормальных значений при меньшей суммарной дозе метотрексата. Результаты и динамика лабораторных показателей представлены в таблице и на рисунке.

Таким образом, включение в терапию гепариноидов позволяет снизить лекарственную нагрузку пациентов и уменьшить курсовую дозу и длительность применения метотрексата. При высокой эффективности лечения удается максимально избежать нежелательных явлений цитостатической терапии. Исходя из данных

Таблица

Эндотелиальные факторы в сыворотке крови больных псориазом ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 30$)	1-я группа ($n = 41$)		2-я группа ($n = 33$)	
		до лечения	после лечения (через 1,5 мес.)	до лечения	после лечения (через 1,5 мес.)
NO мкмоль/л	$37,5 \pm 8,4$	$12,7 \pm 3,2^*$	$13,6 \pm 2,9'$	$13,2 \pm 3,5^*$	$34,83 \pm 5,56^{**}$
Et-1 фмоль/мл	$0,26 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,03^*$	$1,05 \pm 0,06'$	$1,07 \pm 0,02^*$	$0,38 \pm 0,05^{**}$

Примечание. * — различия достоверны с контролем с вероятностью $p < 0,05$; ** — различия достоверны с показателями 2-й группы до лечения с вероятностью $p < 0,05$; ' — различия малодостоверны с показателями 1-й группы до лечения с вероятностью $p < 0,2$.

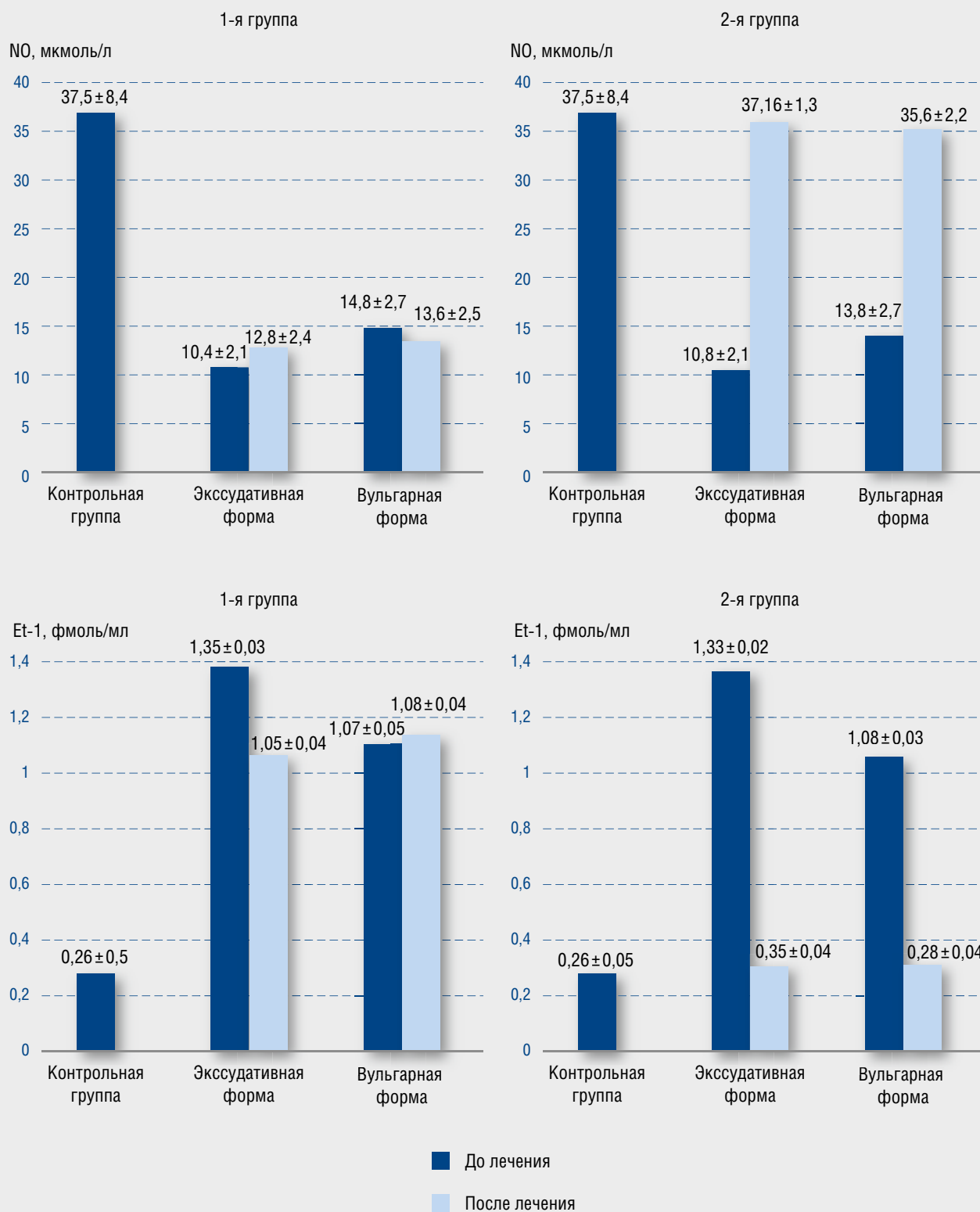


Рисунок. Динамика уровня NO и Et-1 у больных псориазом

лабораторных исследований сулодексид оказывает нормализующее влияние на уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, которая является одним из важных звеньев патогенеза псориаза, особенно при экссудативной форме. Сулодексид также снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии, рассматриваемой в качестве коморбидности при псориазе. Необходимо отметить влияние цитостатиков на состояние эндотелия сосудов и, соответственно, повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. Нормализация сосудистого звена патогенеза представляет важную задачу в терапии пациентов

с псориазом, особенно имеющих экссудативную форму дерматоза, при которой эндотелиальная дисфункция выражена наиболее отчетливо.

2. Применение цитостатической терапии в сочетании с сулодексидом оказывает нормализующее действие на эндотелиальную дисфункцию, улучшает лабораторные показатели, способствуя более быстрому улучшению или разрешению патологического процесса.

3. Включение в комплексную терапию сулодексида помогает уменьшить риск развития нежелательных побочных явлений цитостатиков и приводит к достижению более раннего и стойкого терапевтического эффекта. ■

Литература

1. Kubanova A.A., Martynov A.A., Lesnaya I.N., Kubanov A.A. Organization of the dermatovenerologicheskoy help: achievements and prospects. *Vestn Dermatol Venerol* 2008; (1): 4—22. [Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и соавт. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. *Вестн дерматол венерол* 2008; (1): 4—22.]
2. Vladimirova I.S., Monakhov K.N. Possibilities of enhancement of the efficiency of complex psoriasis treatment *Vestn Dermatol Venerol* 2010; (2): 58—63. [Владимирова И.С., Монахов К.Н. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза. *Вестн дерматол венерол* 2010; (2): 58—63.]
3. Gottlieb Alice B., Dann Frank. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Am J Med.* 2009; Vol. 122 (12): 1150e1—1150e9.
4. Xobejsh M.M., Moshkalova I.A., Sokolovskiy E.V. Psoriasis. Modern methods of treatment *SpB.Sotis.*:1999; 70—134. [Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб: Сотис. 1999. 70—134.]
5. Langley R.G. Effective and sustainable biologic treatment of psoriasis: what can we learn from new clinical data? *J EADV.* 2012; 26 (Suppl. 2): 21—29.
6. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. *Dermatovenerology. National management, short edition.* M.: GOETAR-Media. 2013; 52. [Дерматовенерология. Национальное руководство, краткое издание / Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 52.]
7. Sarian E.N. Endothelium dysfunction at patients with a psoriasis and statines. *International medical magazine.* 2012; (3): 89—93. [Сариан Е.Н. Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины. *Межд мед журн* 2012; (3): 89—93.]
8. Cecchi R., Giomi A., Ciuti M. et al. Increased levels of plasma endothelin-1 in patients with psoriasis. *Clin. Chim. Acta.* 1994; 226 (1): 113—115.
9. Furchgott R. F., Zawadski J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288: 373—376.
10. Krischel V., Bruch Gerharz D., Suschek C. Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin — derived keratinocytes, but not fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 286—291.
11. Gavriova N.A., Tishchenko A.L. The impact of sulodexide on the endothelial functional state in patients with diabetes mellitus and diabetic retinopathy *Diabetes Mellitus.* 2011; (2): 66—68. [Гаврилова Н.А., Тищенко О.Е. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетическое ретинопатией. *Сахарный диабет.* 2011; (2): 66—68.]
12. Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis.* 2002; 5 (1): 231—236.

об авторах:

Ю.М. Штода — аспирант кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Н.А. Слесаренко — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

С.Р. Утц — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

А.Н. Платонова — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье