

© КОЗИНА Ю.В., 2013

ПСОРИАЗ, СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА: ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

КОЗИНА Ю.В.

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

Резюме. Обнаружены доказательства, указывающие на то, что изменения системы гемостаза выражены в большей степени у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза, чем у пациентов, страдающих более тяжелым непрерывно рецидивирующим течением псориаза. Изменения системы гемостаза при частых обострениях псориаза проявляются главным образом снижением уровня протеина С и увеличением содержания фибриногена в плазме крови. При непрерывно рецидивирующем течении псориаза достигается новый уровень баланса («стабильности») между системами гемостаза, антигемостаза и фибринолиза. Применение низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) наиболее эффективно (PASI-75) у 56% пациентов с частыми рецидивами псориаза и у 67% лиц с торпидным псориазом в возрасте 18-30 лет.

Выявленные новые данные об особенностях нарушений системы гемостаза, подтвержденные клиническими исследованиями, являются основанием для использования в практике врача-дерматовенеролога низкомолекулярного гепарина при лечении пациентов с часто рецидивирующим псориазом и у молодых лиц при торпидном течении заболевания.

Ключевые слова: псориаз, система гемостаза, низкомолекулярный гепарин.

Abstract. There is evidence indicating that the changes of hemostasis system are marked to a greater extent in patients with frequently recurring psoriasis than in those who suffer from severe constantly recurring psoriasis. The changes of hemostasis system in case of frequent psoriasis exacerbations manifest themselves mainly in the reduction of protein C level and the increase of fibrinogen concentration in blood plasma. The new balance level («stability») between the systems of hemostasis, antihemostasis and fibrinolysis is achieved in constantly recurring psoriasis. The use of low molecular heparin (sodium dalteparin) is the most effective (PASI-75) method in 56% of patients with frequent relapses of psoriasis and in 67% of individuals aged 18-30 with torpid psoriasis.

The newly detected data on the peculiarities of hemostasis system disturbances confirmed by clinical studies are the ground for the use of low molecular heparin in dermatovenerologist's practice for the treatment of patients with frequently recurring psoriasis and young persons with torpid course of the disease.

Key words: psoriasis, hemostasis system, low molecular heparin.

Сведения о состоянии первичного и вторичного звеньев гемостаза при псориазе достаточно разнообразны, однако порой противоречивы.

Обнаружение повышенных уровней маркеров воспаления поддерживает идею, что псориаз – это системная воспалительная болезнь [18, 5]. Это предположение подтверждается выявлением активированных тромбоцитов [14] с увеличенным объемом и их гиперагрегацией (спонтанной и индуцированной), повышенным образованием продуктов эстерификации арахидиновой кислоты, Р-селектина [19]. С другой стороны, не было найдено существенных

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. Раб.тел.: 8 (0212) 37-28-02, e-mail: vokvd@vitebsk.by – Козина Юлия Владимировна.

отличий от здоровых лиц по количеству тромбоцитов и их циркулирующих агрегатов в периферической крови, общего антитромбина плазмы и фибринолитической активности. Эти данные предполагают, что гемостатический дисбаланс при псориазе поддерживается, в основном, фенотипически, повышенной активностью тромбоцитов [14, 19].

Увеличение вязкости крови у пациентов с псориазом указывает на активное участие коагуляционных механизмов гемостаза в патогенезе заболевания [9]. Поддерживается гипотеза, что эндотелиальное воспаление вследствие активации коагуляционного пути и эндотелиальная дисфункция, возникающая при псориазе, могут служить основой для дальнейших клинических исследований в этом направлении, которые смогут внести новые сведения в патогенез болезни [18].

Имеется несколько публикаций о связи псориаза и коагулопатии [18, 20]. В них сообщается, что уровни фибринопептида А и фибринопептида повышаются, а уровни протеина С, плазминогена и антиплазмина снижаются при псориазе по сравнению с лицами контрольной группы. Авторы приходят к выводу, что эти изменения являются следствием вторичной субклинической коагулопатии потребления. Появление в периферической крови молодых тромбоцитов увеличенного объема (MPV) также подтверждает явление коагулопатии потребления. Некоторые авторы обнаружили у пациентов с псориазом увеличение уровней общего гомоцистеина, фибриногена, фибронектина, растворимых межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена тип-1), антител к окисленным липидам низкой плотности, снижение концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты. Изменения этих параметров могут играть роль в формировании атеротромботических осложнений при псориазе, усиливая механизмы воспаления и коагуляции [18, 20].

Обнаружено также, что состояние коагулопатии при псориазе может сопро-

вожаться сниженным уровнем АТ-III и гомоцистеинемией, стабильным уровнем протеина С и протеина S. Показано, что уже у молодых пациентов (с учетом «критериев исключения») выявляется склонность к нарушению гемостатических и коагуляционных механизмов [18]. Хотя исследования гетерогенных небольших групп пациентов, в т.ч. с коронарной болезнью, страдающих различной длительностью псориаза, не позволили выявить какие-либо отклонения в системе гемостаза [18].

Гиперкоагуляционный статус при псориазе может развиваться в ответ на системное воспаление. Предполагается, что пациенты молодого возраста, особенно с недостаточным ответом на лечение и другими факторами предрасположенности к тромбозу, а также нуждающиеся в продолжительном лечении в стационаре должны быть тщательно мониторированы с целью предотвращения тромбоза, кардиоваскулярной болезни и их осложнений [18].

При исследовании частоты обострений распространенного псориаза у пациентов с PASI > 20 баллов на показатели гемостаза (спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда) было обнаружено, что больные с частыми обострениями (более 1-го раза в год) и непрерывно рецидивирующим течением псориаза имеют более выраженные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, чем с однократным рецидивом за год и менее частыми эпизодами. Причем у пациентов с «дебютом» заболевания, со «стажем» псориаза более 15 лет, наследственной отягощенностью, I и II типами этого дерматоза отмечены однотипные изменения исследованных показателей [12]. По мнению автора, нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза могут быть одной из причин, предрасполагающих к развитию висцеральной патологии при псориазе, и требуют адекватных методов коррекции с учетом формы и стадии заболевания, распространенности кожного процесса. После курса традиционной терапии выявлена нормализация

агрегационной функции тромбоцитов и состояния эндотелия, однако по-прежнему сохранялись высокие значения гиперагрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном.

Изучение реологических свойств крови у больных торпидно протекающим вульгарным распространенным псориазом показало, что они почти полностью совпадают с таковым и у пациентов с эксудативным псориазом, отличаясь меньшей степенью увеличения вязкости крови при сниженном содержании фибриногена [1]. В этом исследовании системы гемостаза у большинства пациентов с вульгарным распространенным псориазом обнаружена склонность к гипокоагуляции на фоне гипофункции противосвертывающей системы и сниженного фибринолиза. В частности, выявлено снижение протромбинового индекса, тромбинового времени, активности фибринстабилизирующего фактора, свободного гепарина, спонтанного фибринолиза; у половины обследованных с этой формой псориаза обнаружено усиление спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Реокорригирующая терапия (реополиглюкин, гепарин, трентал, солкосерил, курантил, аутоотрансфузии УФ-облученной крови) улучшала гемостатические и гемореологические свойства крови. Обнаружена тенденция к восстановлению сниженных уровней фибриногена и антитромбина III на фоне повышения эффективности лечения пациентов с различными по тяжести и формам псориаза [1]. Положительные сдвиги гемореологических и гемостатических показателей в результате реокорригирующей терапии сохранялись в течение 4-6 месяцев, что позволило автору рекомендовать проведение повторных курсов подобной терапии через 4-5 месяцев для поддержания стабильности текучих свойств крови и функционирования системы гемостаза.

Обнаруженные у больных торпидно протекающими формами псориаза нарушения реологических свойств крови и системы гемостаза являются патогенетиче-

скими факторами, утяжеляющими течение псориаза и его торпидность к терапии. Инфузионная реокоррекция этих нарушений, улучшая текучие свойства крови, заметно повышает эффективность традиционного лечения [13].

Степень выраженности реологических и гемостатических нарушений в большей степени выражена у больных с длительным сроком болезни, тяжелыми проявлениям псориаза, имеющих очаги хронической инфекции, получавших ранее глюкокортикоидную или цитостатическую терапию, с вредными привычками, у лиц с псориатическим артритом и высокой степенью активности воспалительного процесса в суставах [1]. Одним из эффективных средств воздействия на патогенетические звенья псориаза является антикоагулянт прямого действия – гепарин [4, 13].

Стандартный нефракционированный гепарин (НФГ) – смесь полисахаридов (гексасахаридные цепи, чередующиеся с остатками гликозаминогликана и урсной кислоты) с молекулярной массой от 4,0 до 30,0 кДа (средняя молекулярная масса 12,0 кДа), который получают из легких крупного рогатого скота. Гепарин у человека в значительных количествах содержится в печени и легких. Синтезируется в межгранулярной цитоплазме тучных клеток и выделяется ими в виде гранул или их агрегатов, которые могут поглощаться и лизироваться макрофагами и фибробластами. При накоплении гепарина эндотелиальные клетки выделяют липопротеидлипазу, которая осветляет хилезную плазму. В плазме крови взрослого человека содержится 0,5-1,8 мкг/мл гепариноподобного вещества. Гепарин вместе со своим кофактором – антитромбином III инактивирует последовательно большинство сериновых протеиназ свертывающей системы. Период полураспада нефракционированного гепарина (100 ЕД/кг) при внутривенном введении – не менее 1ч, он снижается на фоне тромботических осложнений [7, 8].

Кроме участия в инактивации сериновых протеиназ свертывающей системы,

НФГ активирует липидный, углеводный, белковый обмен; оказывает гипогликемическое действие; обладает сосудорасширяющим и противовоспалительным действием; снижает артериальное давление; улучшает микроциркуляцию; регулирует трофическую функцию соединительной ткани; тормозит кооперацию Т- и В-лимфоцитов, миграцию Т-эффекторных лимфоцитов к очагам локализации антигенов; снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α и IL-4); обладает антигистаминным и антимиотическим эффектом; стимулирует ангиогенез, способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата в клетках [3, 4, 7].

При псориазе НФГ использовали вначале как средство, способное нормализовать дисбаланс липидов, а также для коррекции нарушенных функций печени, нормализации активности гистаминазы и уруканиназы сыворотки пациентов, применяя препарат по 2500 ЕД через день подкожно, затем повышая по 1250 ЕД до 12000-15000 ЕД, через день, всего – 10-15 инъекций [11].

Оптимальная терапевтическая эффективность гепарина (НФГ) достигается у пациентов с торпидными формами псориаза в виде 4-х подкожных инъекций до 20 тыс. ЕД/сут. (его период полураспада около 1 ч) в течение 10 дней, затем переходят на его введение по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10-12 дней [4]. Лечение НФГ проводят также внутримышечными или подкожными инъекциями до 10-20 тыс. ЕД/сут. несколькими циклами по 7-10 дней с перерывами 3-10 дней [11]. Такая методика применения НФГ достаточно сложна для выполнения, т.к. регламентирована сроками лечения пациентов в стационаре.

Сообщается, что гепаринизация крови эффективна при лечении пациентов с торпидными формами псориаза, которым противопоказано назначение цитостатиков, циклоспорина, ПУВА-терапии [13].

Нежелательным эффектом, вызываемым нефракционированным гепарином, является увеличение вероятности развития гипокоагуляции, появления геморрагий,

случаев тромбоза, вызванных его ингибирующим действием на факторы VIII, IX, XI, XII, а также высокая вероятность развития «гепарининдуцированной» тромбоцитопении [7, 15]. Поэтому при введении НФГ требуется регулярный клинико-гемостазиологический контроль за допустимым диапазоном гипокоагуляционных изменений для предотвращения геморрагических осложнений и кровоизлияний [7].

В последние годы широко применяются для лечения тромботических осложнений и тромбофилий фракционированные или низкомолекулярные гепарины (НМГ) [6, 7, 16, 17]. НМГ выделяют из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи путем частичной ферментативной или химической деполимеризации и последующего хроматографического разделения полученного НФГ. Молекулярная масса НМГ составляет 2-7 кДа (в среднем 4-5 кДа). С уменьшением размера молекулы НМГ способность его ингибировать фактор Ха резко возрастает, а способность угнетать фактор IIa (тромбин) и проявлять гипокоагуляционные свойства существенно снижается [7].

Способность нефракционированного гепарина ингибировать активный фактор Стюарта-Прауэра – Ха (анти-Ха), входящего в состав протромбиназного комплекса, и его влияние на превращение протромбина в тромбин – фактора IIa (анти-IIa) выражено соотношением 1:1, в отличие от низкомолекулярных фракций гепаринов, для которых это соотношение изменяется от 2:1 (далтепарин натрия) до 4:1 (ревипарин натрия) [7, 8].

НМГ более однородный, чем НФГ, обладает более высокой удельной антикоагулянтной активностью. Период полураспада НМГ вдвое дольше, чем стандартного гепарина, и не зависит от дозы введенного препарата. 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, что определяет его более высокую биологическую доступность [7, 21, 22]. Поэтому

выраженность антикоагулянтного действия НМГ является более предсказуемой, по сравнению с НФГ. Более высокая клиническая эффективность НМГ обусловлена также достаточно продолжительным действием НМГ (до 12 ч) [21, 22].

При подкожном введении биодоступность НМГ в 3-4 раза выше, чем НФГ. Перечисленные свойства позволяют вводить расчетную (с учетом массы тела) дозу НМГ подкожно 1-2 раза в день без дополнительного лабораторного контроля. НМГ метаболизируется в печени, а 60% препарата в неизменном виде выводится почками. Фармакокинетические параметры НМГ не зависят от величины введенной дозы. После подкожной инъекции биодоступность НМГ составляет 90% (НФГ – 30%), а период полувыведения – 3-4 ч. [23]. После внутривенного болюсного введения биодоступность НМГ равна 90%, период полувыведения – больше 2 часов [7, 8].

Антитромботическое действие НМГ обусловлено, главным образом, способностью создавать комплексные соединения с АТ III. Конформационное изменение структуры глюкозаминогликана, потенцируемое отрицательным зарядом его молекулы, способно ингибировать активность факторов Ха и Па. Гипокоагуляционный эффект при введении НФГ зависит от ингибирования факторов VIII, IX, XI, XII. Протеин С, активированный тромбином в присутствии тромбомодулина и протеина S, ингибируя образование активных факторов VIIIa и Va, потенцирует антитромботический эффект гепарина, в том числе его низкомолекулярной фракции. Ингибитор тканевого фактора, высвобождаемый эндотелиальными клетками и тромбоцитами под влиянием прямых антикоагулянтов, потенцирует антикоагулянтный эффект препаратов гепарина [8, 21, 22].

После первого подкожного введения 2500 МЕ далтепарина натрия с целью профилактики тромботических осложнений взрослому пациенту контроль АЧТВ не требуется. При отсутствии аллергической реакции или иных проявлений, связанных с непереносимостью препарата, следую-

щее подкожное введение далтепарина натрия обычно выполняют через 12 или 24 ч. Его режим введения в суммарной дозе 50 МЕ/кг/сут. (2500 МЕ подкожно 2 раза в сутки через 12 часов) не требует специального контроля свертывания крови. В случае необходимости суммарная доза препарата может повышаться до 100 МЕ/кг/сут. (5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки через 12 часов). Оба режима введения НМГ применяются для профилактики тромботических осложнений в зависимости от выделенных групп риска. Специальный лабораторный контроль при отсутствии осложнений не проводят [7, 8].

Опубликованы результаты клинической эффективности при торпидных формах псориаза комбинированного препарата «Сулодексид», содержащего естественную смесь быстро движущейся гепариноподобной фракции и дерматан сульфата, получаемую путем экстракции из слизистой оболочки тонкой кишки животных. Препарат обладает антитромботическим, фибринолитическим и ангиопротекторным действием [2]. Следует отметить, что сулодексид применяли в сочетании с инъекциями метотрексата (10-25 мг внутримышечно 1 раз в неделю) и общей традиционной терапией. Сулодексид назначали по 600 ЕД внутримышечно ежедневно (15 таких введений), затем по 250 ЕД/сут. внутрь ежедневно 1 месяц на фоне химиотерапии метотрексатом [10], что не позволяет судить о моноэффективности препарата при тяжелых формах псориаза.

Таким образом, способность предотвращать тромбофилические состояния с минимальным риском кровоизлияния и безопасностью для пациента – наиболее важные качества, отличающие низкомолекулярные гепарины от нефракционированных. НМГ дают меньшее количество геморрагических осложнений. При длительном использовании НМГ развитие остеопороза или «гепарининдуцированной тромбоцитопении» встречается значительно реже, чем после назначения нефракционированного гепарина. Кроме

того, возможность подкожного введения НМГ 1 или 2 раза в сутки, в отличие от применения НФГ 4-2 раза/сут., является важным моментом с позиции комплаентности для пациента.

Цель настоящего пилотного исследования – изучение терапевтической эффективности низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) у взрослых пациентов с торпидно протекающим (часто и непрерывно рецидивирующим) распространенным обыкновенным псориазом, которые ранее неоднократно лечились в условиях дерматологического стационара общепринятыми «традиционными» средствами и методами.

Методы

В клинических исследованиях приняли участие 130 пациентов с распространенным обыкновенным папулезно-бляшечным (75,3% чел.) и крупно-бляшечным (24,7% чел.) псориазом в активной стадии, мужского (72,6% чел.) и женского (27,4% чел.) пола от 18 до 60 лет, страдавших этим дерматозом 5-10 и более лет (85,9% чел.). В клиническом исследовании приняли участие пациенты с тяжелым течением псориаза – средний PASI у них составил $23,2 \pm 0,2$ балла (от 18,3 до 36,1 балла).

Распространенным часто рецидивирующим обыкновенным псориазом страдали 82 чел. и непрерывно рецидивирующим – 48 чел. Традиционное лечение в стационаре у пациентов в последние 1-3 года вызывало частичные ремиссии на период от 1-го до 4-х месяцев.

В структуре сопутствующей патологии у пациентов с псориазом, принявших участие в клиническом исследовании, преобладали частые обострения заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (25,3%), психоэмоциональные расстройства и стресс (18,4%); семейная отягощенность по псориазу выявлена у 10,2% пациентов.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений псориаза и эффективности испытанных методов тера-

пии – курса инъекций низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия), а также традиционной терапии применяли шкалу PASI (Psoriasis Area and Severity Index), рассчитываемую в баллах. PASI < 10 баллов означает легкое течение псориаза, PASI от 10 до 20 баллов – среднетяжелое, PASI > 20 баллов – как тяжелое течение дерматоза. При тяжелом течении псориаза эффективность терапевтических мероприятий, приводящих к уменьшению PASI до 8 и менее баллов, обозначали как «значительное улучшение» [5]. В соответствии с международными рекомендациями [5] в настоящих клинических исследованиях использовали показатель процентного изменения уровня PASI после лечения, обозначаемый как PASI-ответ 50, 75, 90, что соответствует «улучшению», «значительному улучшению» или клинической ремиссии (разрешению кожного процесса на 50, 75 или 90%). Приемлемой целью эффективности терапии признается уровень PASI-ответа = 75% [5]. Среднесрочные результаты терапевтической эффективности проведенных методов терапии оценивали через 6 месяцев.

Состояние системы гемостаза оценивали по расширенной «Рабочей программе», включающей показатели основных ее звеньев: коагуляционного (АЧТВ, ПТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген), антикоагулянтного (АТIII, протеин С), фибринолиза (РФМК, Д-димеры, СЭЛ) и тромбоцитарного (количество тромбоцитов в капиллярной крови и время ее свертывания) в соответствии с общепринятыми современными методиками их определения [8]. Исследовали также общий анализ крови и мочи, основные биохимические показатели венозной крови.

Статистическую обработку выполняли с помощью аналитического пакета SPSS 17 и STATISTICA 8. В связи со смещенными типами у пациентов распределения всех изучаемых признаков использовали только непараметрические методы анализа: критерий Уилкоксона, тест Манна-Уитни, метод дисперсионного анализа, критерий Levene.

Результаты и обсуждение

Выраженность повышения коагуляционного потенциала крови у пациентов с распространенным обыкновенным псориазом в стадии обострения оказалась существенно зависящей от особенностей клинического течения заболевания. Наиболее выраженные изменения состояния системы гемостаза выявлены у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза: укорочение активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение концентрации фибриногена, снижение уровня протеина С, повышение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), замедление спонтанного эуглобулинового лизиса (СЭЛ), снижение уровня D-димеров. У пациентов с непрерывно рецидивирующим течением псориаза изменения системы гемостаза были выражены в меньшей степени, чем у пациентов с часто рецидивирующим течением. У них определялось только укорочение АЧТВ, повышение концентрации фибриногена и РФМК. Вероятно, при непрерывно рецидивирующем течении заболевания возникает новый уровень баланса («стабильности») между системами гемостаза, антигемостаза и фибринолиза [22].

При различном характере течения псориаза значения тромбинового, протромбинового времени и уровня антитромбина III не отличались существенно от значений доноров.

Применение дисперсионного анализа для оценки характера изменений системы гемостаза позволило выявить, что в группе пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза снижение уровня протеина С (доноры $113,6 \pm 2,5\%$, пациенты $80,4 \pm 5,7\%$, $p < 0,037$) и увеличение содержания фибриногена (доноры $2,6 \pm 0,1$ г/л, пациенты $3,4 \pm 0,11$ г/л, $p < 0,046$) в плазме крови являются наиболее значимыми изменениями в системе гемостаза. Это свидетельствует о важности повышения коагуляционного и снижении противовоспалительного потенциала крови в патогенезе псориаза, особенно при его часто рецидивирующем течении.

Традиционная терапия пациентов с частыми рецидивами распространенного обыкновенного псориаза, находившихся на стационарном лечении, оказывала только частичный клинический эффект (PASI-ответ $< 50\%$), не снижала вариабельный гиперкоагуляционный потенциал крови, что сочеталось с наступлением обострений заболевания у большей части пациентов в течение 2-4 месяцев после курса лечения. Эти данные указывают на целесообразность осуществления коррекции системы гемостаза у лиц, страдающих псориазом, с применением лекарственных средств, в частности профилактических антитромбофилических доз одного из низкомолекулярных гепаринов – далтепарина натрия.

Применение курса подкожных инъекций далтепарина натрия по 2500 МЕ/сут. в течение 7-10 дней на фоне традиционного лечения распространенного обыкновенного торпидного псориаза продолжительностью $19,5 \pm 0,2$ дней приводило к положительному клиническому результату, который был наиболее выражен у взрослых пациентов с его часто рецидивирующим течением. Значения PASI в баллах уменьшились у них с $25,1 \pm 0,5$ до $6,9 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). PASI-ответ 75 был достигнут у 55,5% пациентов этой группы, а у остальных лиц – PASI-ответ 50. В течение контрольного периода наблюдения после лечения в течение 6 месяцев у большей части этих пациентов (72,2%) рецидивов заболевания не отмечено, что свидетельствует о патогенетически обоснованном назначении далтепарина натрия у пациентов с часто рецидивирующими формами распространенного обыкновенного псориаза.

При непрерывно рецидивирующем псориазе курсовое применение далтепарина натрия (по 2500 МЕ/сут. до №10) способствовало переходу заболевания из тяжелого течения в среднетяжелое. Значения PASI уменьшились у пациентов этой группы с $27,3 \pm 0,8$ до $13,4 \pm 1,6$ баллов ($p < 0,001$) по окончании курса лечения. PASI-ответ 75 был достигнут у 13,3% пациентов, PASI 50 отмечен у 33,3% лиц, а у 53,4% пациен-

тов PASI-ответ соответствовал некоторому клиническому улучшению (PASI < 50). Состояние относительной ремиссии до 4-6 месяцев наблюдалось у 53,2% пациентов.

PASI-ответ 75 был более выраженным у пациентов молодого возраста (18-30 лет) в общей их группе с торпидным течением псориаза; PASI-ответ 75 достигался у 66,6% лиц, т.е. у большей части пациентов этой возрастной группы наблюдался переход заболевания из активной стадии в регрессирующую. В группе пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза, получавшей только традиционную терапию, PASI-ответ ($32,3 \pm 3,6\%$) был достоверно ниже ($p=0,001$), чем в испытываемой, где применяли далтепарин натрия.

Анкетирование пациентов (их ответы в баллах) показало, что курс терапии с применением далтепарина натрия достоверно уменьшает чувство зуда, жжения, боли, чувствительности, раздражающее действие воды и кровоточивость кожи в очагах поражения ($p < 0,05$) и, следовательно, способствует улучшению их «качества жизни».

По результатам исследования АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриногена и РФМК в выборке пациентов, которым проводили курс далтепаринотерапии, большая выраженность протромботического статуса выявлялась у лиц с часто рецидивирующим течением псориаза (снижение АЧТВ, увеличение ПТИ, РФМК) в отличие от пациентов с непрерывно рецидивирующим течением заболевания (повышение значений ПТИ).

Курс инъекций далтепарина натрия уменьшал протромботический потенциал у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза, способствуя снижению концентрации фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов в плазме крови пациентов. Применение далтепарина натрия у пациентов с часто и непрерывно рецидивирующим течением псориаза не влияло на количество тромбоцитов и время свертывания капиллярной крови, не сопровождалось появлением геморрагических сыпей на коже и кровоточивостью слизистых.

Заключение

Полученные данные о развитии у пациентов с обычным псориазом признаков переменного субклинического гиперкоагуляционного статуса подтверждены эффективностью назначения курса низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) по 2500 МЕ/сут. ежедневно до 10 инъекций взрослым пациентам разного возраста с часто рецидивирующим течением распространенного псориаза (PASI $25,1 \pm 0,5$ баллов), а также пациентам 18-30 лет с часто и непрерывно рецидивирующим течением заболевания. Метод терапии распространенного псориаза с применением далтепарина натрия в приведенных дозах существенно улучшал клинические и среднесрочные результаты традиционного лечения данных групп пациентов. У пациентов с более тяжелым (средний PASI $27,3 \pm 0,8$ баллов), непрерывно рецидивирующим течением псориаза необходимо, на наш взгляд, клиническое исследование эффективности более высоких доз далтепарина натрия – 5000 – 10000 МЕ/сут.

Литература

1. Абрамкина, М.М. Нарушения реологических свойств крови и системы гемостаза у больных с торпидно протекающими формами псориаза и пути их коррекции: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / М.М. Абрамкина; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – Ленинград, 1990. – 19 с.
2. Бурбелло, А.Т. Современные лекарственные средства. – М.: ОЛМА, 2006. – 896 с.
3. Быков, В.Л. Дендритные антигенпредставляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях / В. Л. Быков // Арх. пат. – 1997. – Т. 59. – Вып. 2. – С. 71-75.
4. Вербенко, Е.В. Эффективность гепарина в комплексном лечении больных псориазом / Е.В. Вербенко // Пролиферативные заболевания кожи / под ред. Б. А. Беренбейна. – М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 1988. – С. 66-70.
5. Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориазического артрита / Г. Воцель // Дерматолог. – 2010. – Т. 1, № 01. – С. 47-56.
6. Генетические аспекты тромбофилий / И.П. Данилов [и др.] // Мед. новости. – 2010. – № 9. – С. 18-20.

7. Дмитриев, В.В. Антитромботическая терапия: фрагмин / В.В. Дмитриев // Мед. новости. – 2002. – № 8. – С. 39-45.
8. Дмитриев, В.В. Практическая коагулология / В.В. Дмитриев. – Мн.: Бел. наука, 2004. – 544 с.
9. Евстафьев, В.В. Нарушение системы гемостаза у больных псориазом по данным электрокоагулографических исследований / В.В. Евстафьев, В.А. Лосева, М. М. Левин // Вестн. дерматол. – 1984. – № 5. – С. 59-62.
10. Загртдинова, Р.М. Сосудистые нарушения у больных псориазом, возможности их коррекции / Р.М. Загртдинова // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2006. – № 3. – С. 19-23.
11. Псориатический артрит (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / С.Г. Милевская [и др.]. – Казань, 1997. – 83 с.
12. Усова, С. А. Клинико-патогенетическая оценка нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при различных формах псориаза: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.16; 14.00.11 / С.А. Усова. – Омск, 2004. – С.17.
13. Шилов, В.Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение) / В. Н. Шилов. – М.: Издатель В. Н. Шилов, 2001. – 304 с.
14. Berretini, M. Platelet activation in psoriasis. / M. Berretini [et al.] // Thromb. Haemost. – 1985. – Vol. 53. – P. 195-197.
15. Dalen, J.E. American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy / J.E. Dalen, J. Hirsh // Arch. Inter. Med. – 1986. – Vol. 146. – P. 462-472.
16. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R.W. Colman [et al.]. – Lippincott Williams and Wilkins, 2006. – 1689 p.
17. 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.
18. Inflammation and Hypercoagulable State in Adult Psoriatic Men / O. Karabudak [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88. – P. 337-340.
19. Kasperska-Zajac, A. Platelet function in cutaneous diseases / A. Kasperska-Zajac, Z. Brzoza, B. Rogala // Platelets. – 2008. – Vol. 19, N 5. – P. 317-321.
20. Marongiu, F. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis. / F. Marongiu [et al.] // Dermatol. – 1994. – Vol. 189. – P. 32-37.
21. Weitz, S.J. Low-molecular-weight heparins / S.J. Weitz // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 688-692.
22. Wintrobe's Clinical Hematology / Ed. J. P. Greer [et al.] – 12 th ed. – Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – 2496 p.

*Поступила 20.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.*

Сведения об авторах:

Козина Ю.В. - к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».