

---

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДОВ

О.А.Сосновская, О.В.Синяченко, И.А.Мильнер

*Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького*

**Резюме.** Эффективность комплексной патогенетической терапии наблюдается более, чем у 90% от числа больных, страдающих псориатическим артритом, на что негативно влияет вовлечение в патологический процесс лучезапястных и тазобедренных суставов, наличие узураций артикулярных поверхностей костей и высокого уровня в крови вазоконстриктора эндотелина-1, а позитивно – повышенных параметров нитритемии и использование препаратов, корригирующих эндотелиальную дисфункцию сосудов. Результаты лечения прямо соотносятся с положительной динамикой показателей в крови простагландина-E2 и нитритов, а на отдельные параметры эндотелиальной сосудистой функции влияет применение полиферментных смесей системной энзимотерапии, сульфасалазина и стимуляторов-донаторов оксида азота.

---

**Ключевые слова:** псориаз, артрит, лечение, сосуды, эндотелий, функция.

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз характеризуется выраженными капиллярными и артериолярными сосудистыми изменениями [6, 8], которые негативно сказываются на результатах проводимой патогенетической терапии псориатического артрита (ПА) [5, 10, 12]. Вазкулярные расстройства при псориазе во многом связывают с развитием эндотелиальной дисфункции сосудов (ЭДС) [9, 14, 16], наглядным примером которой у такой категории больных считается дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами в пользу последних [15]. Комплексная медикаментозная патогенетическая терапия больных ПА обычно

включает в себя применение нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидных гормонов и иммунодепрессантов цитотоксического действия [3, 4, 7], но эффективность лечения периферического суставного синдрома, спондилопатии и воспаления периартикулярных тканей нередко остается неудовлетворительной [2, 13], что, помимо прочего, тесно связано с состоянием у больных эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) [1, 11].

Целью и задачами данной работы стали оценка эффективности патогенетической терапии больных ПА и характера влияния на нее исходного состояния ЭФС, выяснение возможных путей коррекции ЭДС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 72 больных ПА в возрасте от 19 до 68 лет (в среднем  $42 \pm 1,1$  года). Среди этих пациентов было 40% мужчин и 60% женщин. Длительность заболевания составила  $12 \pm 1,0$  лет, причем у женщин она была на 6 лет большей ( $p=0,006$ ). В 18% наблюдений отмечена наследственная предрасположенность по псориазу (у женщин в 8 раз чаще;  $p=0,008$ ). Пустулезный вариант кожного псориаза констатирован в 26% случаях. Вульгарная форма болезни диагностирована в 68% наблюдений, каплеобразная – в 13%, пальмоплантарная – в 8%, эритродермическая и экссудативная генерализованная – в 6%. Онихопатия установлена у 83% от числа обследованных больных, псориазический олигоартрит диагностирован в 26% наблюдений, полиартрит – в 74%, а средние параметры суставного счета составили  $5 \pm 0,2$ . Гендерные особенности касались не только частоты развития полиартрита, которая у женщин обнаружена в 1,4 раза чаще ( $p=0,018$ ), а также степени активности и стадии поражения опорно-двигательного аппарата. У 7% больных констатирована ремиссия ПА, у 51% имела место I степень активности болезни, у 29% – II, у 13% – III. Ремиссия суставного синдрома наблюдалась только у женщин, а высокая степень активности артропатии у мужчин обнаружена в 5,2 раза чаще ( $p<0,001$ ). В 60% наблюдений установлена I рентгенологическая стадия ПА, в 17% – II, в 19% – III, в 4% – IV.

Всем пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат “Multix-Compact-Siemens”, Германия) и ультразвуковое (аппарат “Envisor-Philips”, Голландия) исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. ЭФС оценивали с учетом концентраций в плазме крови эндотелина-1 (ET1), тромбксана-A2 (TxA2), простаглицина (Pgl2), простаглицлинов (Pg) E2 и F2a, интерлейкина (IL) 1b, туморонекротического фактора (TNF)

а и циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), которые определяли иммуноферментным методом (ридер “PR2100 Sanofi diagnostic pasteur”, Франция) с использованием наборов реагентов “ProCon” (Россия) и “Amercham” (Великобритания). Уровень оксида азота (NO) в крови оценивали по конечным продуктам его метаболизма – нитритам (NO2), используя методику с применением реактива Гриса (абсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 546 нм, а в качестве стандарта использовали нитрит натрия). Предварительно переводя все значения в нг/мл, определяли коэффициент реактивности сосудистой стенки (W) как критерий «вазоконстрикции/вазодилатации» по формуле:  $W = (ET1 : 100 + TxA2) : Pgl2 \times 100\%$ . Вычисляли также интегральную степень изменений показателей ЭФС (G) у больного, а тяжесть ЭДС (Q) определяли как произведение G на число измененных параметров ЭФС. В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых людей (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 18 до 62 лет.

У больных ПА показатели в крови ET1 составляют  $6,7 \pm 0,18$  пг/мл, TxA2 –  $19,6 \pm 1,03$  нг/мл, Pgl2 –  $34,1 \pm 0,86$  нг/мл, PglE2 –  $5,9 \pm 0,28$  нг/мл, PglF2a –  $20,4 \pm 0,78$  нг/мл, IL1b –  $229,7 \pm 19,19$  пг/мл, TNFa –  $283,2 \pm 30,80$  пг/мл, NO2 –  $6,0 \pm 0,12$  мкмоль/л, сGMP –  $13,6 \pm 0,28$  пкмоль/мл, W –  $63,2 \pm 5,09$  о.е. Все параметры высокодостоверно ( $p<0,001$ ) отличаются от аналогичных у здоровых людей контрольной группы. Изменения (более или менее  $M \pm s$  здоровых) показателей ET1 обнаружены у 76% обследованных, TxA2 у 67%, Pgl2 у 58%, PglE2 у 64%, PglF2a у 71%, IL1b у 78%, TNFa у 72%, NO2 у 68%, сGMP у 74%, W у 69%. Всего же ЭДС ( $G>2$  о.е.) выявлена у 71% от числа больных ПА, а средние значения G составили  $2,44 \pm 0,063$ .

75% от числа обследованных больных получали нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак по 50-100 мг/сут, мелоксикам по 15 мг/сут, нимесулид

по 200 мг/сут, целекоксиб по 200 мг/сут), 49% глюкокортикоидные гормоны (метилпреднизолон по 8-28 мг/сут, преднизолон по 5-20 мг/сут), 53% метотрексат по 7,5-15 мг/нед, 10% циклоспорин (лайфмун) по 100-200 мг/сут, 11% сульфасалазин по 2000 мг/сут, 21% лефлуномид (арава) по 10-20 мг/сут, 47% полиферментные смеси (ПФС) системной энзимотерапии (вобэнзим по 9-15 др/сут, флогэнзим по 6 др/сут). Терапию, проводимую на предыдущих этапах, оставляли прежней. 46% от числа наблюдаемых пациентов в комплексе лечебных мероприятий были добавлены донаторы-стимуляторы синтеза NO, положительно влияющие на ЭФС. У 26% больных были использованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРАТ), а у 19% – препарат аргинина тивортин. Среди ИАПФ применяли периндоприл либо лизиноприл по 5-10 мг 1 раз в сутки, среди БРАТ – лазортан по 20 мг/сут, а тивортин – по 5 мл 5 раз в сутки.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (лицензионные программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Определяли средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (s), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао, хи-квадрат Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей (p).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 6% больных эффект от лечения отсутствовал, у 36% констатировано незначительное улучшение, у 54% – улучшение, у 4% – значительное улучшение. Под «значительным улучшением» понимали исчезновение

артралгий, тендовагинитов и энтезопатий, уменьшение активности заболевания на две степени, признаков синовита при ультразвуковом исследовании. Результаты терапии оценивали через 3-22 недели (в среднем спустя  $5 \pm 0,3$  недель). Значительное улучшение констатировано только у женщин. В целом результаты терапии в мужской группе оказались значительно хуже ( $p < 0,001$ ).

По данным дисперсионного анализа на эффективность лечебных мероприятий не влияют пол и возраст больных, кожная форма псориаза, наследственная отягощенность по псориазу, длительность болезни, степень активности и стадия ПА, наличие онихопатии, тендовагинитов и энтезопатий. Как свидетельствует ANOVA, результаты проведенных терапевтических мероприятий достоверно связаны с вовлечением в патологический процесс лучезапястных и тазобедренных суставов. Негативно на эффективность лечения влияет наличие остеоузураций суставных поверхностей кистей при рентгенологическом исследовании. Не выявлено корреляционных связей эффективности терапии больных ПА с их возрастом, продолжительностью болезни, показателями суставного счета, степенью активности и стадией суставного синдрома, а также с параметром прогрессирования артрита, оцененного как частное от деления квадрата стадии на продолжительность заболевания.

Результаты лечения ПА оказались достоверно связаны с применением в комплексе лечебных мероприятий ПФС системной энзимотерапии, тивортина, ИАПФ и БРАТ. Эти данные представлены на рис. 1.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Как видно из рис. 2, наличие у больных ПА ЭДС резко ухудшает эффективность лечебных мероприятий ( $p = 0,001$ ), а отсутствие эффекта констатируется только у пациентов с нарушениями ЭФС (8%). Необходимо

отметить, что по данным дисперсионного анализа не выявляется влияния тяжести изменений ЭФС на результаты последующей терапии, что отмечается в отношении па-

раметров G и Q. Не обнаруживается также существенных корреляционных связей с исходными показателями G и Q.

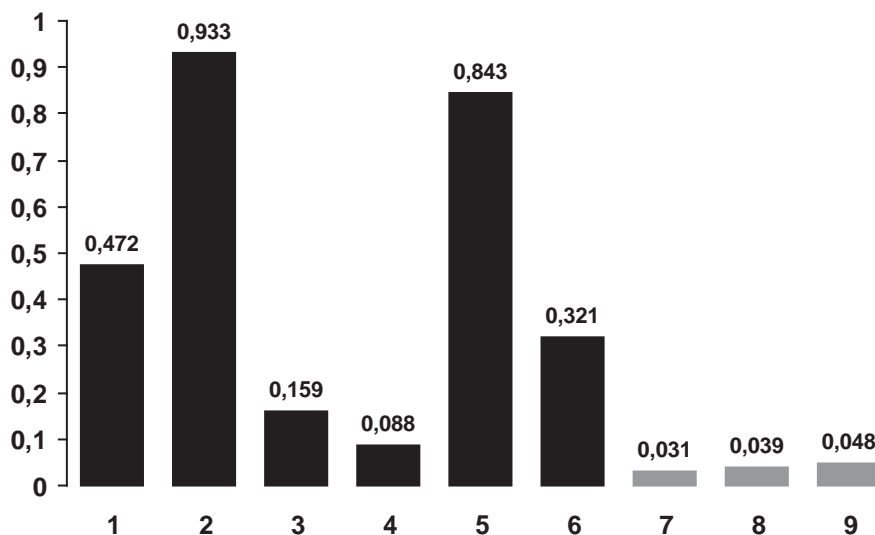


Рис. 1. Достоверность влияния (р D) отдельных групп медикаментозных препаратов на общую эффективность лечения больных ПА.

Примечание. 1 – нестероидные противовоспалительные препараты, 2 – глюкокортикоидные гормоны, 3 – метотрексат, 4 – циклоспорин, 5 – сульфасалазин, 6 – лефлуномид, 7 – ПФС, 8 – тивортин, 9 – ИАПФ, БРАТ.

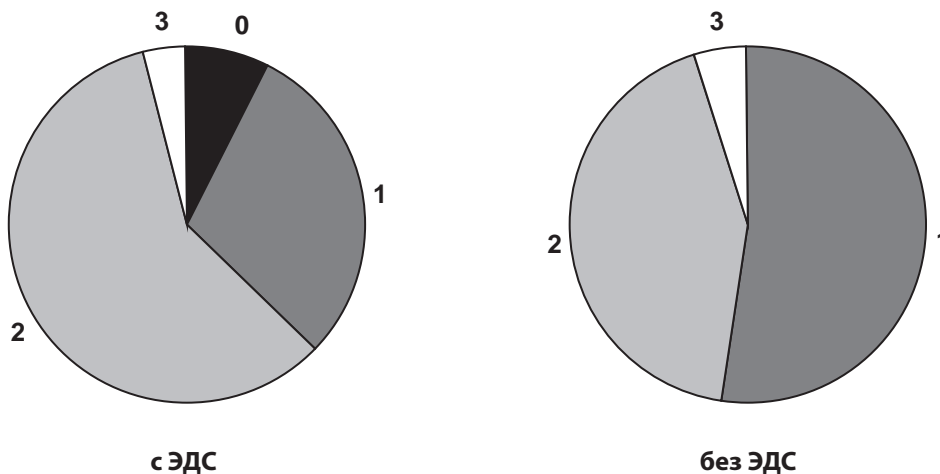


Рис. 2. Распределение больных ПА по эффективности лечения в зависимости от наличия и отсутствия ЭДС.

Примечание: 0 – отсутствие эффекта, 1 – незначительное улучшение, 2 – улучшение, 3 – значительное улучшение.

Негативное влияние на эффективность лечебных мероприятий при ПА оказывает содержание в крови вазоконстриктора ET1, а позитивное – вазодилататора NO2 (таблица). По результатам дисперсионного анализа на

эффективность терапии влияют концентрации ET1 и NO2, с которыми имеют место разнонаправленные корреляционные связи – соответственно обратная и прямая. Мы установили, что показатели в крови ET1 < 5 пг/мл (< M-s

больных) и  $NO_2 > 7$  мкмоль/л ( $>M+s$ ) являются прогнозпозитивными в отношении дальнейшей эффективности лечения больных ПА.

По результатам ANOVA/MANOVA влияние эффективности лечения на интегральную динамику показателей ЭФС отсутствует. Вместе с тем, как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, результаты проведенной патогенетической терапии больных ПА оказывают воздействие на изменения показателей в крови P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> и NO<sub>2</sub>. Отмечается достоверное уменьшение показателя P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> и увеличение параметра нитритемии. Нужно подчеркнуть, что значения как P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, так и NO<sub>2</sub> остаются в эти относительно короткие сроки наблюдения еще существенно отличимыми ( $p < 0,001$ ) от аналогичных в группе здоровых людей контрольной группы.

На наш взгляд, представляет определенный интерес анализ влияния на динамику показателей ЭФС у больных ПА отдельных групп препаратов патогенетической терапии. Так, констатируется достоверное воздействие на изменения параметров ET1 ПФС системной энзимотерапии, на содержание TxA<sub>2</sub> – сульфасалазина, на уровень P<sub>g</sub>F<sub>2a</sub> – ИАПФ и БРАТ, на концентрацию TNF $\alpha$  – тивортина. Необходимо подчеркнуть, что препарат аргинина тивортин (донатор-стимулятор синтеза NO) способствует уменьшению интегрального параметра тяжести ЭДС G. Гипотетически, представленные данные позволят в будущем проводить индивидуальную корректирующую терапию ЭДС у больных ПА определенными группами средств патогенетической терапии.

Таблица

**Связь эффективности лечения больных ПА с исходными показателями ЭФС**

Показатели ЭФС	Характер связи			
	влияние показателей ЭФС на эффективность лечения		корреляции показателей ЭФС с эффективностью лечения	
	D	p D	r	p r
ET1	3,08	0,033	-0,250	0,034
TxA <sub>2</sub>	1,49	0,225	-0,103	0,387
P <sub>g</sub> I <sub>2</sub>	0,36	0,780	+0,024	0,844
P <sub>g</sub> E <sub>2</sub>	0,29	0,834	-0,047	0,698
P <sub>g</sub> F <sub>2a</sub>	0,74	0,535	+0,146	0,220
IL1 $\beta$	1,40	0,250	-0,008	0,945
TNF $\alpha$	0,14	0,938	-0,033	0,786
NO <sub>2</sub>	3,03	0,035	+0,291	0,048
cGMP	0,83	0,484	+0,171	0,151
W	0,39	0,763	-0,068	0,571
G	0,72	0,545	-0,040	0,741
Q	0,42	0,742	-0,124	0,301



Представленные данные диктовали необходимость проведения дополнительного анализа результатов лечения. Использование в комплексной терапии больных ПА ПФС системной значительно повышает общую эффективность лечебных мероприятий ( $p < 0,001$ ), причем, во всех случаях регистрируется то или иное улучшение течения патологического процесса. Достоверно лучше оказались результаты у пациентов, получавших донаторы-стимуляторы синтеза NO тивортин, ИАПФ и БРАТ, т.е. корректоры ЭФС. Мы считаем, что у всех больных ПА с ЭДС показано использование ПФС (вобэнзим, флогэнзим) и тивортина, а в случаях сопутствующей артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца возможно применение ИАПФ и БРАТ. Периферические вазодилататоры, отчасти восстанавливающие ЭФС, могут являться препаратами выбора при лечении больных с дактилитом, обусловленным ПА, а используемые для лечения антагонисты кальция могут улучшать ЭФС. Для лечения ЭДС при ПА возможно в будущем применение статинов, антиоксиданта N-ацетилцистеина, стимуляторов синтеза NO силденафила и тадалафила, антагонистов ET1 (например, бозентана).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong A. W. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis / A. W. Armstrong, S. V. Voyles, E. J. Armstrong, E. N. Fulle // *Exp. Dermatol.* - 2011. - Vol. 20, N 7. - P. 544 - 549.
2. Cantini F. Psoriatic arthritis: a systematic review / F. Cantini, L. Niccoli, C. Nannini, O. Kaloudi // *Int. J. Rheum. Dis.* - 2010. - Vol. 13, N 4. - P. 300 - 317.
3. Claudepierre P. Psoriatic arthritis / P. Claudepierre, M. Bagot // *Ann. Dermatol. Venereol.* - 2008. - Vol. 135, suppl. 4. - P. 263 - 268.
4. Diamanti A. P. Reversion of resistance to immunosuppressive agents in three patients with psoriatic arthritis by cyclosporine A: modulation of P-glycoprotein function / A. P. Diamanti, M. Rosado, V. Germano, M. Scarsella // *Clin. Immunol.* - 2011. - Vol. 138, N 1. - P. 9 - 13.

## ВЫВОДЫ

1. Положительный эффект от комплексной патогенетической терапии наблюдается у 90% от числа мужчин и у 98% женщин, страдающих ПА, на что негативно влияет вовлечение в патологический процесс лучезапястных и тазобедренных суставов, наличие узураций артикулярных поверхностей костей и высокого уровня в крови вазоконстриктора ET1, а позитивно – повышенных параметров нитритемии и использование препаратов, корригирующих ЭФС.

2. Степень эффективности лечения больных ПА соотносится с положительной динамикой показателей в крови P<sub>gE2</sub> и NO<sub>2</sub>, хотя в трехнедельные сроки наблюдения они остаются еще значительно измененными, на параметры ET1 достоверно влияет использование ПФС системной энзимотерапии, на содержание TxA<sub>2</sub> – сульфасалазина, на уровень P<sub>gF2a</sub> – ИАПФ и БРАТ, на концентрацию TNFa – тивортина.

3. Используя показатели ЭФС можно контролировать ход патогенетической терапии больных ПА и прогнозировать эффективность лечебных мероприятий, а для корригирующего воздействия на ЭДС возможно в будущем применение при псориазе не только ПФС, ИАПФ, БРАТ и тивортина, а также статинов, N-ацетилцистеина, силденафила, тадалафила и других донаторов-стимуляторов NO.

- 
5. Fearon U. Pathogenesis of psoriatic arthritis / U. Fearon, D. J. Veale // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2010. - Vol. 26, N 4. - P. 333 - 337.
  6. Green L. An overview and update of psoriasis / L. Green // *Nurs. Stand.* - 2011. - Vol. 25, N 35. - P. 47 - 55.
  7. Homer D. Providing patients with information about disease-modifying anti-rheumatic drugs: Individually or in groups? A pilot randomized controlled trial comparing adherence and satisfaction / D. Homer, P. Nightingale, P. Jobanputra // *Musculoskeletal Care.* - 2009. - Vol. 7, N 2. - P. 78 - 92.
  8. Honsel A. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses / A. Honsel, C. Gujnter, J. Ingwersen, J. Starke // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2011. - Vol. 127, N 3. - P. 787 - 794.
  9. Kuroda K. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis / K. Kuroda, A. Sapadin, T. Shoji, R. Fleischmajer // *J. Invest. Dermatol.* - 2010. - Vol. 116, N 5. - P. 713 - 720.
  10. Michet C. J. Hip involvement in psoriatic arthritis / C. J. Michet // *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - Vol. 60, N 1. - P. 220 - 221.
  11. Presta M. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis / M. Presta, G. Andras, D. Leali, P. Dellara // *Eur. Cytokine Netw.* - 2009. - Vol. 20, N 2. - P. 39 - 50.
  12. Rycz E. Molecular pathophysiology of psoriasis and molecular targets of antipsoriatic therapy / E. Rycz, E. P. Prens // *Expert. Rev. Mol. Med.* - 2009. - Vol. 14, N 1. - P. 38 - 48.
  13. Sharma A. Management of psoriatic arthritis / A. Sharma, S. Dogra // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* - 2010. - Vol. 76, N 6. - P. 645 - 651.
  14. Ulusoy R. E. Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis / R. E. Ulusoy, O. Karabudak, M. Yokusoglu, F. Kilicaslan // *Rheumatol. Int.* - 2010. - Vol. 30, N 4. - P. 479 - 483.
  15. Weger W. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and the endothelin -134 3A/4A gene polymorphisms in patients with chronic plaque psoriasis / W. Weger, A. Hofer, P. Wolf, Y. El-Shabrawi // *Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 16, N 12. - P. 993 - 998.
  16. Yiu K. H. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation / K. H. Yiu, C. K. Yeung, H. T. Chan, R. M. Wong // *Br. J. Dermatol.* - 2011. - Vol. 164, N 3. - P. 514 - 520.

---

**ЕФЕКТИВНІСТЬ  
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА ПСОРИАТИЧНИЙ  
АРТРИТ В ЗАЛЕЖНОСТІ  
ВІД ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ  
ФУНКЦІЇ СУДИН**

**Сосновська О.О.,  
Синяченко О.В.,  
Мільнер І.А.**

**Резюме.** Ефективність комплексної патогенетичної терапії спостерігається більше, аніж у 90% від числа хворих, які страждають на псоріатичний артрит, на що негативно впливає втягування в патологічний процес променевозап'ясткових й кульшових суглобів, наявність узурацій артикулярних поверхнів кісток та високого рівня в крові вазоконстриктору ендотеліну-1, а позитивно – підвищених параметрів нітридії й використання препаратів, коригуючих ендотеліальну дисфункцію судин. Результати лікування прямо співвідносяться з позитивною динамікою в крові простагландину-E2 і нітридії, а на окремі параметри ендотеліальної судинної функції впливає застосування поліферментних сумішей системної ензимотерапії, сульфасалазину та стимуляторів-донаторів оксиду азоту.

---

**Ключові слова:** псоріаз, артрит, лікування, судини, ендотелій, функція.

**MEDICAL TREATMENT  
EFFICIENCY OF PATIENTS  
WITH PSORIATIC  
ARTHRITIS ACCORDING  
TO ENDOTHELIAL  
VESSELS FUNCTION**

**Sosnovska O.O.,  
Synyachenko O.V.,  
Milner I.A.**

**Summary.** Efficiency of complex pathogenetic therapy is observed more, than at 90% of patients with psoriatic arthritis; the involving in the pathological process radiocarpal and coxofemoral joints, the erosion of articular surface and high level of vasoconstrictor endothelin-1 in the blood are negatively exerted on it; the upgrade parameters of nitritemia and the administration of preparations with the correction of endothelial vessels function are positively exerted on it. The results of medical treatment are straight correlated with the positive dynamics of such indexes in the blood as prostaglandin-E2 and nitrites, and on the separate parameters of endothelial vessels function affects the application of polyenzymatic mixtures of the system enzymotherapy, sulfasalazine and stimulators - donators of nitrogen oxide.

---

**Keywords:** psoriasis, arthritis, treatment, vessels, endothelium, function.