

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И СТАТИНЫ

Е. И. САРИАН

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показана взаимосвязь псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями и роль хронического системного воспаления в развитии псориаза и атеросклероза, рассматриваются причины эндотелиальной дисфункции, представлены результаты использования статинов в лечении обычного псориаза.

Ключевые слова: псориаз, сердечно-сосудистые заболевания, маркеры повреждения эндотелия сосудов, терапия, статины.

Псориаз — одна из наиболее важных медико-социальных проблем современной дерматологии. Значимость этого заболевания обусловлена его высокой популяционной частотой (2–3%), системностью проявлений, торпидностью к традиционной терапии, значительным снижением качества жизни пациентов [1, 2].

Псориаз — хронический рецидивирующий дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительной реакцией в дерме [3–5]. Для заболевания характерно частое поражение суставов и возможное вовлечение в патологический процесс других органов (сердца и сосудов, глаз, кишечника, почек) [1, 2]. Пристальное внимание к этому заболеванию обусловлено не только высоким удельным весом дерматоза среди других болезней кожи, но и ростом заболеваемости, учащением случаев тяжелого течения, поражения лиц молодого возраста, ранней инвалидизацией больных [6, 7].

Псориаз сегодня рассматривается как иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Иммунологические механизмы развития относятся к Th-1 типу, при этом клеточный ответ сопровождается экспрессией интерферона (ИФН) γ , фактора некроза опухоли (ФНО) α , продукцией интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, 8, 17 и т. д. [3, 5, 8, 9].

Пациенты с различными иммуноопосредованными болезнями, включая псориаз, имеют высокий риск развития «системной» коморбидности, например, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, сахарный диабет, лимфома, рассеянный склероз [10–12]. Почти половина больных псориазом в возрасте старше 65 лет имеет 2–3 коморбидных заболевания. При псориазе чаще, чем в общей популяции, встречаются сопутствующие ССЗ (почти у 39% пациентов) — артериальная гипертензия (в 1,5 раза чаще), ишемическая болезнь сердца и др. [13–15]. У 14% больных псориазом молодого возраста регистрируется сопутствующая сердечно-сосудистая патология в виде различных нарушений ритма, малых аномалий сердца

(пролапса митрального клапана, аномально расположенных хорд), артериальной гипертонии [16].

В крупном исследовании по распространенности ССЗ изучены 130 000 историй болезней пациентов с псориазом [17]. При тяжелом псориазе артериальная гипертензия встречалась у 20% (в контрольной группе — у 11,9%), сахарный диабет у 7,1% (в контрольной группе — у 3,3%), ожирение у 20,7% (в контроле — у 13,2%), гиперлипидемия — у 6% больных (в контроле — у 3,3%). При псориазе отмечается более высокий процент курильщиков — 30,1 (в контроле — 21,3%). При более легком течении дерматоза различия по сравнению с контролем менее выражены, однако сохраняли статистическую значимость. Сходные данные получены при анализе больных псориазом в исследовании EXPRESS-II с инфликсимабом [18]. Частота случаев сахарного диабета составила 9,9%, артериальной гипертензии — 21,1%, гиперлипидемии — 18,4%, что значительно превышает показатели в общей популяции. Выявлено несколько механизмов повышения артериального давления при псориазе. Во-первых, отмечена более высокая продукция кератиноцитами эндотелина-1 — мощного вазоконстрикторного фактора. Во-вторых, повышенный уровень свободнорадикального окисления при псориазе приводит к нарушению функции эндотелия и биодоступности NO.

Европейские ученые, основываясь на ретроспективных данных, утверждают, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда. Причем наибольший риск инфаркта миокарда имеют молодые пациенты с тяжелыми проявлениями псориаза. Отмечено увеличение риска смерти от ССЗ на 50% у молодых лиц, страдающих псориазом [19, 20]. Продолжительность жизни таких больных меньше, чем здоровых лиц: мужчин — на 3,5 года, женщин — на 4,4 года.

Псориаз сопровождается повышением частоты сердечных сокращений как в дневное, так и в ночное время по данным холтеровского мониторирования, суправентрикулярными нарушениями ритма [21]. При тяжелом течении псориаза развивается состояние гиперкоагуляции.

Тромбоциты адгезируются к активированным эндотелиальным клеткам, выделяют целый ряд провоспалительных цитокинов, создавая основу раннего формирования атеросклеротической бляшки при псориазе.

Предполагают, что развитие коморбидных состояний, скорее всего, основано на общности патогенеза сочетающихся заболеваний и не зависит от экономических факторов, доступности медицинской помощи и др. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе многих хронических воспалительных системных заболеваний, включая псориаз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, а также в развитии атеросклероза. В современном учении о псориазе весомая патогенетическая роль отводится хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» (иммунопатологический характер воспаления) приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [11, 19, 22, 23].

По данным клинических исследований, псориаз сам по себе в целом может быть фактором риска развития атеросклероза, что согласуется с известным представлением об участии хронического системного воспаления в развитии заболеваний [24]. Клинико-экспериментальные исследования показали, что ключевую роль в развитии атеросклероза и псориаза преимущественно играют одни и те же цитокины (ИЛ-1, -6, ФНО α и т. п.) [25]. Причина ассоциации псориаза с атеросклерозом остается предметом научной дискуссии, однако при этих патологических состояниях, возможно, происходит активация генерализованного неспецифического воспаления и повреждение эндотелия реактивными свободными радикалами, окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), высоким гидростатическим давлением, гипергликемией и т. п. Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, приводит к ускоренному развитию ангиопатий, атеросклероза и т. д. [26].

В литературе имеются немногочисленные сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при псориазе [22]. У больных псориазом мужчин установлено повышение активности фактора Виллебранда, эндотелина I, особенно при распространенном процессе и сочетании с метаболическим синдромом [10]. Дисфункция эндотелия у пациентов с псориазом и артериальной гипертензией обусловлена, вероятно, нарушением активности окислительного метаболизма L-аргинина и проявляется снижением биодоступности NO и высоким уровнем его инактивации, состоянием оксидативного стресса и нарушением антиоксидантного состояния [22]. У больных псориазом, по данным ультразвукографии, нарушена функция эндотелия, утолщен слой интима-медиа по сравнению со здоровыми лицами, что позволяет считать псориаз независимым фактором субклинического атеросклероза [27].

Повреждения эндотелия могут быть итогом действия различных факторов, в том числе повышенного содержания гомоцистеина, ЛПНП, резистентности к инсулину и т. д., их уровень коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [26]. Накопленные клинико-статистические данные исследований подтверждают факты нарушений липидного обмена при псориазе, характерные для атеросклеротического процесса [8]. У 72,3% больных псориазом выявлен IIb тип дислипидемии, который сочетался с тяжелым течением псориаза, у 60% больных — с ССЗ [8, 16, 20]. При сопутствующей артериальной гипертензии у больных псориазом мужчин наблюдался атерогенный профиль сыворотки крови [13]. Повторяющиеся повреждения эндотелия (механическое давление на стенки сосудов при артериальной гипертензии и пр.) и увеличенное фокальное поступление липопротеинов плазмы являются главными механизмами атерогенеза.

Нами показано наличие эндотелиальной дисфункции у больных обычным псориазом на основании исследования содержания в сыворотке крови некоторых факторов, повреждающих эндотелий, и веществ, с помощью которых эндотелий регулирует рост сосудов [28]. Одним из множества биохимических маркеров, направленных на выявление дисфункции эндотелия, является С-реактивный белок (СРБ). У больных псориазом установлено значительное повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в крови. У 83,9% больных уровень VEGF превышал 200 пг/мл (более чем в 3 раза относительно контрольной группы). Степень изменения этого показателя зависела от стадии и распространенности дерматоза, наличия сопутствующей (кардиоваскулярной) патологии, нарушений липидного обмена. Значительное увеличение содержания СРБ отмечено у пациентов с распространенным псориазом. Выявлена прямая корреляционная связь уровня СРБ и индекса PASI. Изучение показателей липидного спектра сыворотки крови позволило установить нарушения липидного обмена у 68% пациентов, достоверные различия ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ у пациентов в возрасте до и после 45 лет по сравнению с аналогичными у здоровых лиц ($p < 0,05$). Гиперхолестеринемия выявлена у 30,8% пациентов до 45 лет и 75,0% больных старше 45 лет. У 68% больных уровень ХС ЛПНП был выше нормы, у большинства обследуемых выявлена гипертриглицеридемия. Содержание ХС ЛПВП оказалось ниже показателя у здоровых лиц в 56% случаев, чаще у пациентов старше 45 лет.

Выбор метода лечения больного псориазом, как правило, определяется тяжестью заболевания. По некоторым оценкам, у 60–75% пациентов эффективно наружное лечение, однако при распространенном псориазе необходимо дополнительное использование фототерапии, системного лечения или их сочетания [4]. Все системные методы

лечения псориаза рассчитаны на короткие курсы в связи со значительным спектром клинически значимых побочных эффектов используемых при этом лекарственных препаратов. Системная терапия не позволяет контролировать течение болезни продолжительное время, пациенты с тяжелыми формами псориаза часто разочаровываются низкой эффективностью лечения. Необходимо отметить влияние системной терапии (цитостатики) псориаза на состояние эндотелия сосудов и, соответственно, повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, лечение метотрексатом наряду с гепатотоксическим действием сопровождается значимым повышением уровня гомоцистеина — одного из маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Неблагоприятными изменениями липидного обмена характеризуется и терапия ацитретином. Циклоспорин обладает нефротоксическим действием, вызывает метаболические нарушения в виде гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии [29].

В последние годы все больше внимания уделяется применению при различных хронических воспалительных заболеваниях ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — статинов. У пациентов с ревматоидным артритом обнаружена благоприятная ассоциация между приемом статинов (симвастатин, аторвастатин), активностью заболевания, а также уровнями маркеров воспаления — СРБ, ИЛ-6 и т. д. Существует мнение, согласно которому статины, относящиеся к гиполипидемическим средствам, обладают и рядом дополнительных нелипидных, плейотропных эффектов и могут использоваться у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кожи (ограниченная склеродермия, хроническая красная волчанка) [30]. Органопротективные эффекты статинов — улучшение эндотелиальной функции, понижение уровней маркеров воспаления, деструкции тканей — развиваются гораздо быстрее, чем снижается содержание ОХС крови. У больных с хроническими воспалительными заболеваниями кожи одними из важнейших в реализации механизмов действия статинов представляются их иммуномодулирующие свойства. Статины обладают способностью снижать экспрессию и действие

различных молекул на поверхности лейкоцитов, способны блокировать трансэндотелиальную миграцию и хемотаксис нейтрофилов, секрецию некоторых провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α , ИНФ γ .

В 2007 г. представлены результаты первого исследования симвастатина у больных псориазом. Терапия симвастатином 7 пациентов в течение 8 нед привела к достоверному уменьшению индекса PASI на 47,3%, а также улучшению качества жизни по шкале DLQI [31]. Лечение аторвастатином 48 больных распространенным псориазом и артериальной гипертензией в сочетании со стандартной терапией достоверно уменьшала содержание ОХС, ТГ и ЛПНП, индекс PASI к концу 1-го мес лечения. К 6-му мес терапии отмечено дальнейшее нарастание клинического эффекта [13].

Розувастатин — это статин последнего поколения, полностью синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы [32]. Препарат имеет самый длительный период полувыведения среди всех статинов и является единственным статином, который минимально метаболизируется системой цитохрома P450, в связи с чем вероятность его взаимодействия со многими лекарственными препаратами невелика. Это свойство розувастатина облегчает его назначение в составе комплексной терапии больных. Молекулы розувастатина более гидрофильные, чем молекулы большинства других статинов, высокоселективные к мембранам гепатоцитов и оказывают более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие статины. Одной из главных особенностей розувастатина считается его гиполипидемическая эффективность уже в начальной дозе (10 мг в сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной. Установлено также, что препарат способен достоверно повышать уровень ХС ЛПВП, который является независимым маркером сердечно-сосудистого риска, и по этому эффекту превосходит аторвастатин. Мощный противовоспалительный потенциал розувастатина можно объяснить его способностью попадать в системный кровоток в очень высоких концентрациях, тогда как другие статины «работают» только в печени.

Динамика уровня VEGF, СРБ и показателей липидного спектра крови у больных обычным псориазом под влиянием терапии (M \pm δ)

Показатель	Больные псориазом, n = 24		Контрольная группа, n = 12
	до лечения	в процессе лечения	
VEGF, пг/мл	325,47 \pm 45,19*	207,7 \pm 32,25**	87,03 \pm 8,35
СРБ, мг/л	9,36 \pm 1,22*	4,27 \pm 0,85**	0,70 \pm 0,13
ОХС, моль/л	6,87 \pm 1,05*	5,13 \pm 0,63**	5,06 \pm 0,28
ХС ЛПВП, моль/л	1,17 \pm 0,21*	1,26 \pm 0,19	1,54 \pm 0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,75 \pm 0,83*	3,02 \pm 0,45**	3,02 \pm 0,20
ТГ, моль/л	2,12 \pm 0,46*	1,43 \pm 0,32**	1,20 \pm 0,16

Примечание. Отличия достоверны ($p < 0,05$) между показателями: * у больных до лечения и лиц контрольной группы; ** у больных до и в процессе терапии.

Наш опыт использования в комплексной терапии 24 больных обычным псориазом в возрасте 47–65 лет розувастатина (в дозе 10 мг) свидетельствует не только о гиполипидемическом, но и противовоспалительном действии препарата к концу 4-й нед (таблица). В процессе терапии розувастатином получено достоверное снижение уровней VEGF (на 36,2%) и СРБ (на 54,4%), ОХС (на 25,3%), ТГ (на 32,6%), ХС ЛПНП (на 36,4%) относительно показателей до лечения. Отмечено достоверное уменьшение значения индекса PASI (с $19,3 \pm 2,3$ до $11,4 \pm 1,1$ балла).

Следует отметить, что каких-либо побочных явлений, а также изменений уровня печеночных трансаминаз, билирубина и глюкозы крови на фоне приема розувастатина не выявлено.

Таким образом, терапия розувастатином привела не только к снижению атерогенных фракций липидов и факторов воспаления, но и снижению

уровня сосудистого эндотелиального фактора роста. Отсутствие корреляции между СРБ и VEGF позволяет предположить, что снижение VEGF является прямым, а не опосредованным через влияние на липиды крови и факторы воспаления эффектом препарата. В настоящее время доказано, что эффекты статинов многогранны — они положительно влияют на липидный спектр, рост новообразований, ингибируя развитие данного процесса, оказывают благоприятное плеiotропное воздействие (в том числе улучшение функции эндотелия, увеличение биоактивности оксида азота, возможно, стабилизацию псориатической и атеросклеротической бляшки за счет угнетения в них ангиогенеза). Учитывая вышеописанные эффекты статинов, а также безопасность их применения, возможность перорального приема и относительно невысокую стоимость, представляется целесообразным их применение при псориазе.

Литература

1. *Беляев Г. М., Рыжко П. П.* Псориаз, псориатическая артропатия. 3-е изд.— М.: МЕДПресс-информ, 2005.— 128 с.
2. *Griffiths C. E., Barker J. N.* Pathogenesis and clinical features of psoriasis // *Lancet*.— 2007.— Vol. 370, № 11.— P. 263–271.
3. *Белозоров А. П.* Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (ТН22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи // *Дерматология та венерология*.— 2010.— № 2 (48).— С. 7–10.
4. *Мавров И. И., Болотная Л. А., Сербина И. М.* Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии.— Харьков: Факт, 2007.— 792 с.
5. *Ghoreschi K., Weigert C., Rocken M.* Immunopathogenesis and role of T-cells in psoriasis // *Clin. Dermatol.*— 2007.— Vol. 25, № 11.— P. 574–580.
6. *Сизон О. О., Степаненко В. I.* Артропатичний псориаз: проблемні питання діагностики та диференціації. Част. I. // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2010.— № 2 (37).— С. 42–49.
7. *Naldi I., Gambini D.* The clinical spectrum of psoriasis // *Clin. Dermatol.*— 2007.— Vol. 25, № 11.— P. 510–518.
8. *Шмакова А. С.* Роль липидных нарушений и провоспалительных цитокинов в патогенезе псориаза и их коррекция: автореф. дис.... канд. мед. наук.— М., 2009.— 18 с.
9. The cytokine and chemokine network in psoriasis // *V. J. Nickoloff, H. Xin, F. O. Nestle, J. Z. Qin* // *Clin. Dermatol.*— 2007.— Vol. 25, № 6.— P. 568–573.
10. *Кауд Д.* Особенности эндотоксин- и липофлавонозависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-1b, IL-4 и TNF α эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом // *Дерматол. та венерол.*— 2008.— № 1.— С. 34–39.
11. *Каченко С. Г., Кондрашова В. Б.* Кардиометаболический риск у больных псориазом // *Дерматол. та венерол.*— 2010.— № 2 (48).— С. 11–17.
12. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions / *B. B. Davidovici, N. Sattar, P. C. Jörg et al.* // *J. Invest. Dermatol.*— 2010.— Vol. 130, № 7.— P. 1785–1796.
13. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов / *М. Н. Школьник, Ю. А. Васюк, Ю. Н. Перламутров, Е. Л. Школьник* // *Клин. дерматол. и венерол.*— 2008.— № 4.— С. 10–17.
14. *Соколовский Е. В., Петухова А. В., Смирнова Т. С.* Анализ заболеваемости псориазом в Санкт-Петербурге // *Журн. дерматовенерол. и косметол.*— 2002.— № 2.— С. 6–9.
15. *Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M.* Psoriasis and cardiovascular disorders // *Przegl. Lek.*— 2002.— Vol. 59, № 10.— P. 844–847.
16. *Абдрахманова А. С.* Некоторые особенности клинического течения псориаза и их связь с гомоцистеином сыворотки крови // *Астана медициналык журналы*.— 2006.— № 2.— С. 58–61.
17. *Schon M. P., Drewniok C., Boehncke W.-H.* Targeting selectin functions in the therapy of psoriasis // *Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy*.— 2004.— Vol. 3, № 8.— P. 163–168.
18. *Boehncke W. H., Schon M. P.* Interfering with leukocyte rolling — a promising therapeutic approach in inflammatory skin disorders? // *Trends. Pharmacol. Sci.*— 2003.— Vol. 24, № 7.— P. 49–52.
19. *Wu Y.* Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities among psoriasis patients // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2007.— Vol. 191, № 9.— P. 23–27.
20. *Mallbris L., Monge G. C.* Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2006.— Vol. 54, № 5.— P. 614–621.
21. *Markuszeski L., Zielinska M.* Heart rate and arrhythmia in patients with psoriasis vulgaris // *Arch. Med. Res.*— 2007.— Vol. 38, № 6.— P. 64–69.
22. *Беловол А. Н.* Дисфункция сосудистого эндотелия

- у больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2010.— № 1 (36).— С. 17–21.
23. *Sommer D., Jenisch M., Suchan M.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.*— 2006.— Vol. 298, № 7.— P. 321–328.
 24. *Späh F.* Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159, Suppl 2.— P. 10–17.
 25. *Sabbat R., Philips S., Hoflich C.* Immunopathogenesis of psoriasis // *Exp. Dermatol.*— 2007.— Vol. 16, № 9.— P. 779–798.
 26. *Писаржевский С. А.* Проницаемость эндотелия и атеросклероз // *Кардиология.*— 2005.— № 12.— С. 27–42.
 27. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis / D. D. Balci, A. Balci, S. Karazinci et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol., Venereol.*— 2009.— Vol. 23, № 1.— P. 1–6.
 28. *Сариан Е. И.* Сосудистый эндотелиальный фактор роста у больных псориазом // *Дерматол. та венерол.*— 2012.— № 1 (55).— С. 37–42.
 29. *Lowes M. A., Wojcick A. M., Krueger J. G.* Pathogenesis and therapy of psoriasis // *Nature.*— 2007.— Vol. 445, № 8.— P. 866–873.
 30. *Болотная Л. А., Хаустова Н. Н.* Коррекция дисфункции эндотелия при ограниченной склеродермии // *Международ. мед. журн.*— 2006.— № 1.— С. 79–82.
 31. *Shirinsky I. V., Shirinsky V. S.* Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 57, № 3.— P. 529–531.
 32. *Ершова А. К.* Розувастатин — оптимальный препарат для лечения и профилактики атеросклероза // *Кардиология.*— 2011.— Т. 19, № 26.— С. 1658–1661.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ І СТАТИНИ

О. І. САРІАН

Показано взаємозв'язок псоріазу із серцево-судинними захворюваннями та роль хронічного системного запалення у розвитку псоріазу та атеросклерозу, розглянуто причини ендотеліальної дисфункції, представлено результати використання статинів у лікуванні звичайного псоріазу.

Ключові слова: псоріаз, серцево-судинні захворювання, маркери пошкодження ендотелію судин, терапія, статини.

ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND STATINS

E. I. SARIAN

Association of psoriasis and cardiovascular diseases is shown. The role of chronic systemic inflammation in psoriasis and atherosclerosis development is discussed. The causes of endothelial dysfunction are featured. The results of statins use in treatment of common psoriasis are discussed.

Key words: psoriasis, cardiovascular diseases, markers of vascular endothelium damage, therapy, statins.

Поступила 12.07.2012