ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ОБЫЧНЫМ ПСОРИАЗОМ

Г.И. Мавров, Е.И. Сариан

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»,

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. *Представлены результаты исследования уровня гомоцистеина, липидного спектра сыворотки крови у больных обычным псориазом. Умеренное повышение содержания гомоцистеина выявлено у 80% больных, значительные нарушения липидного обмена у 68% пациентов. Степень изменения лабораторных показателей зависела от тяжести патологического процесса. Гипергомоцистеинемия и гиперлипидемия являются потенциальными факторами кардиоваскулярного риска у больных псориазом.*

Ключевые слова: *псориаз обычный, гипергомоцистеинемия, гиперлипидемия, факторы кардиоваскулярного риска.*

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз - одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, им страдает 1-3% населения. Хронический рецидивирующий дерматоз характеризуется гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительной реакцией в дерме. В последние годы наблюдается увеличение количества больных, поражение кожи появляется в более молодом возрасте, увеличивается удельный вес инвалидизирующих форм, учащается резистентность к традиционным методам терапии [6].

Псориаз имеет мультифакторную природу, в патогенезе болезни ведущую роль играют иммунологические нарушения [5]. Результаты многочисленных исследований показали, что у больных псориазом отмечены существенные функциональные расстройства центральной и периферической нервной системы, нарушения разных видов обмена веществ (водно-солевого, углеводного, белкового и т.п.), а также функции органов пищеварения, в частности печени и поджелудочной железы [5]. Такие иммуноопосредованные системные заболевания как сахарный диабет, сердечная недостаточность, ожиренние у больных псориазом встречаются достоверно чаще, чем у больных другими дерматозами. Также известно, что при псориазе чаще, чем в общей популяции, встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [12, 17]. Европейские ученые, опираясь на ретроспективные даные, утверждают, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда, отмечают увеличение риска смерти от ССЗ на 50% у молодых лиц с псориазом [13].

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, приводит к ускоренному развитию ангиопатий, атеро-

склероза и т.д. У больных псориазом мужчин установлено повышение активности фактора Виллебранда, эндотелина I, особенно при распространенном процессе и сочетании с метаболическим синдромом [9]. 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 [4]. Повреждения эндотелия могут быть итогом действия различных факторов, в том числе увеличение концентраций гомоцистеина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), резистентности к инсулину и т.д.

В настоящее время гипергомоцистеинемия наряду с гиперлипидемией, курением, ожирением, сахарным диабетом рассматривается в качестве фактора риска кардиальной патологии [3, 7]. По данным J. Blacher и соавт. [14], гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка. При псориазе, так же как и при некоторых пролиферативных заболеваниях (системная красная волчанка, рак молочной железы, яичников) установлено повышение концентрации гомоцистеина в крови [2, 10]. Увеличение уровня гомоцистеина выявлено при распространенном псориазе у мужчин до 40 лет с артериальной гипертензией и у курящих пациентов по сравнению с некурящими [1, 19]. В отечественной литературе отсутствуют данные о содержании гомоцистеина у больных обычным псориазом различного возраста, его взаимосвязи с клиническими проявлениями дерматоза и возможным развитием ССЗ.

Накопленные клинико-статистические данные исследований подтверждают факты нарушений липидного обмена при псориазе, характерные для атеросклеротического процесса [11, 12]. У большинства больных с тяжелым течением псориаза установлена дислипидемия IIб типа, при этом у 60% больных с патологией сердечно-сосудистой системы [12]. При сопутствующей артериальной гипертензии у больных псориазом мужчин также выявлен атерогенный профиль сыворотки крови [11]. Однако указанные публикании не отмечают, насколько опасны липидные нарушения для развития сердечно-сосудистых катастроф у больных псориазом.

Цель исследования - определение уровня гомоцистеина, показателей липидного спектра крови у больных с различными клиническими проявлениями обычного псориаза, анализ клинического и прогностического значения изменений изучаемых параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 25 больных обычным псориазом в возрасте 23-60 лет, из них 11 мужчин и 14 женщин. Длительность заболевания псориазом составила 11,5 ± 1,9 лет. Генетическая предрасположенность к развитию псориаза выявлена в 8 (32%) случаях. Кожный процесс у 6 (24%) больных имел ограниченный характер, у 19 (76%) – распространенный, при этом прогрессивная стадия дерматоза установлена у 15 (60%), стационарная – 10 (40%) пациентов. Преобладали больные с зимним типом псориаза (80%). У значительной части обследуемых больных (60%) отмечались многократные рецидивы в течение года. Наиболее часто выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени (соответственно в 36% и 20% случаев). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 11 (44%) больных выявлено курение. На основании дерматологического осмотра и индекса PASI легкая форма псориаза установлена у 8, умеренная – 9 и тяжелая - 8 пациентов. Больные псориазом разделены на две группы: до 45 лет (n=13) и более 45 лет (n=12). Группы контроля составили практически здоровые лица соответствующего возраста.

Обследование пациентов включало общеклиническое исследование, определение

концентрации общего гомоцистеина иммуноферментным методом (мкмоль/л), уровня ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) энзиматическим колориметрическим методом (ммоль/л). Содержание ХСЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: ХСЛПНП = ОХС – (ХСЛПВП + ТГ/2,2). Оценку суммарного риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) осуществляли с помощью калькулятора, указывая в соответствующих полях пол, возраст, уровень систолического АД, курит ли пациент и уровень ОХС. Полученная цифра представляет собой вероятность наступления смертельного исхода от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет. В зависимости от полученного значения риска (в процентах) пациента следует отнести в одну из следующих категорий: низкий риск – менее 5%; высокий риск – 5% и более [16].

Образцы сыворотки крови забирали до лечения из локтевой вены с 8.00 до 9.00 утра натощак. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов при центрифугировании в течение 10 мин при 2500 g, аликвотировали и хранили при температуре –20°С до проведения исследования.

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 5a (корпорация Statsoft, США). Определение значимости выявленных отличий между показателями проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных обычным псориазом выявлено значительное повышение уровня гомоцистеина, изменения большинства показателей липидного спектра сыворотки крови (табл.).

Таблица

Уровень гомоцистеина и показателей липидного спектра крови (M±δ) у больных обычным псориазом

Показатель	Больные псориазом, возраст		Контрольная группа, возраст	
	до 45, n=13	более 45, n=12	до 45, n=12	более 45, n=12
Гомоцистеин	21,13±1,42**	27,26±1,64**	6,68±0,15	10,14±0,82
ОХС	5,87±0,96*	7,64±1,05*	4,29±0,20*	5,06±0,28
ХСЛПВП	1,24±0,22	1,11±0,21	1,52±0,11	1,54±0,08
ХСЛПНП	3,85±0,49*	5,43±0,55**	2,24±0,18	3,02±0,20
ХСЛПОНП	0,75±0,16*	1,08±0,25*	0,52±0,05	0,57±0,08
ТГ	1,73±0,48*	2,26±0,53**	1,17±0,14	1,20±0,16

*Примечание. Отличия достоверны между показателями у больных и лиц контрольной группы при p < 0,05 - *, p < 0,01 - **.*

У больных обеих возрастных групп отмечено значительное повышение уровня гомоцистеина крови относительно аналогичного показателя у здоровых лиц соответствующего возраста. Однако содержание гомоцистеина достоверно не отличалось у больных до 45 и более 45 лет, так же как и в контрольных группах, поэтому дальнейший анализ проводился без учета возраста. Выявлено повышение уровня гомоцистеина у больных ограниченным псориазом по сравнению с показателем при распространенном дерматозе (соответственно 14,17±0,72 мкмоль/л и 29,35±1,49 мкмоль/л, p < 0,05). Достоверных отличий уровня изучаемого показателя в зависимости от стадии болез-

ни (прогрессирующей или стационарной) не установлено. Нарастание тяжести процесса сопровождалось достоверным увеличением концентрации гомоцистеина, особенно при тяжелых формах дерматоза (38,4±2,06 мкмоль/л) по сравнению с легкими формами (12,38±0,84 мкмоль/л, $p < 0,05$). Сравнение концентрации этой аминокислоты у больных псориазом - курильщиков и лиц контрольной группы - курильщиков позволило выявить резкое увеличение гомоцистеина при дерматозе (соответственно 32,71±4,35 мкмоль/л и 20,71±3,41 мкмоль/л, $p < 0,05$).

У больных обычным псориазом значения ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ имели достоверные различия с группой контроля во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Уровень ОХС колебался в пределах от 3,12 ммоль/л до 7,84 ммоль/л. Гиперхолестеринемия выявлена у 4 пациентов до 45 лет и 9 больных старше 45 лет (соответственно в 30,8 % и 75,0% случаев). Содержание ХСЛПНП в сыворотке крови у больных псориазом колебалось от 3,12 до 5,54 ммоль/л. У 17 (68%) больных уровень ХСЛПНП оказался выше нормы. Значения ТГ варьировали от 0,93 ммоль/л до 3,68 ммоль/л, при этом у 18 (72%) пациентов (у 8 больных до 45 и 10 больных более 45 лет) выявлена гипертриглицеридемия. Содержание ХСЛПВП составило от 0,91 ммоль/л до 2,05 ммоль/л и оказалось ниже показателя у здоровых лиц в 14 (56%) случаев, чаще у пациентов старше 45 лет. Выявлена сильная корреляционная связь ХСЛПНП и ТГ со стадией псориаза ($r=+0,89$, $p < 0,001$);

Проведенный анализ показал четкую взаимосвязь уровня липидов крови с концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови: с повышением уровня гомоцистеина увеличивается содержание атерогенных фракций липопротеидов: ТГ, ХСЛПНП, в то время как концентрация ХСЛПВП, наоборот, снижается.

Определение шкалы SCORE у больных обычным псориазом без установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания и ОХС крови менее 8 ммоль/л позволило отнести большинство пациентов к группе низкого риска - менее 5% вероятности наступления смертельного исхода от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет. У 4 (16,0%) больных старше 45 лет риск составил более 5%, что диктует необходимость проведения гиполипидемической терапии и модификации факторов риска ССЗ.

Умеренная гипергомоцистеинемия (содержание гомоцистеина в сыворотке крови от 16 до 30 мкмоль/л) выявлена у 15 больных (60%), пограничная или средней выраженности (31-100 мкмоль/ л) у 5 (20%) пациентов-курильщиков. Выявлена умеренная прямая корреляция концентрации общего гомоцистеина с индексом PASI у всех больных ($r= +0,65$, $p < 0,05$).

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5-15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемию диагностируют в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. [10]. Известно, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствует ряд факторов. Гипергомоцистеинемия (чаще тяжелая, более 100 мкмоль/л) может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена гомоцистеина (мутация генов цистатионин-β-синтаза, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) [3, 10]. Вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме (в коже при псориазе), которые расходуют громадное количество метильных групп, происходит нарушение метаболизма гомоцистеина [10]. Высокий уровень гомоцистеина может свидетельствовать о дефиците витаминов (фолиевая кислота, B6, B12), нарушении функции почек [15, 18]. Некоторые лекарственные препараты, применяемые в том числе и при псориазе (метотрексат, метилпреднизолона), способствуют повышению уровня гомоцистеина крови. Курение также способствует увеличению содержания гомоцистеина у больных псориазом в 1,45 раза (по сравнению с некурящими пациентами) и соответственно, риск сердечно-сосудистой патологии.

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [18, 20]. Известно, что повышение содержания гомоцистеина сыворотки на каждые 5 мкмоль/л свыше 10 мкмоль/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска церебро-васкулярной патологии на 50% у мужчин и женщин [14].

Остается открытым вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня гомоцистеина является следствием других состояний, предрасполагющих к развитию сердечно-сосудистой патологии – курения, дислипидемии, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии. Требуется проведение длительных популяционных исследований для определения места гомоцистеинемии в патогенезе коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо решить вопрос о целесообразности и способах коррекции этого состояния.

ВЫВОДЫ

1. Определены различия уровня гомоцистеина крови у больных обычным псориазом с различной степенью тяжести. Обнаруженная умеренная прямая корреляция концентрации гомоцистеина с индексом PASI, атерогенными фракциями липидов определяет негативную роль гипергомоцистеинемии в развитии псориаза.

2. Установлены однонаправленные нарушения показателей липидного спектра крови у больных обычным псориазом различного возраста, характеризующиеся увеличением уровня ОХС.ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ. Изолированная гиперхолестеринемия выявлена у 24%, изолированная гипертриглицеридемия – у 12%, комбинированная гиперлипидемия – 32% больных псориазом.

3. Гипергомоцистеинемия и гиперлипидемия являются потенциальными факторами кардиоваскулярного риска у больных псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова А.С. Некоторые особенности клинического течения псориаза и их связь с гомоцистеином сыворотки крови / А.С. Абдрахманова // Астана медициналык журналы. - 2006. - № 2. - С. 58-61.

2. Анфілова М. Р. Стан ендогенної інтоксикації при псоріазі в залежності від віку хворих та комплексна дезінтоксикаційна коригуюча терапія: дис... канд. мед. наук: 14.01.20 / Вінницький національний медичний ун-т ім. М.І. Пирогова. - К., 2007. - 186 с.

3. Баранова Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. - 2004. - Т. 10, № 1. - 55 - 68.

4. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом / Беловол А.Н. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол . – 2010. - № 1 (36). – С. 17-21.

5. Белозоров А.П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (ТН22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи / А.П. Белозоров // Дерматологія та венерологія. – 2010. - № 2 (48). – С. 7-10.

6. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз, псориатическая артропатия. 3-е изд. – М.: МЕД-Пресс-информ, 2005.

7. Бондарь И.А. Гипергомоцистеинемия: как фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50. - № 2. - 24 - 29

8. Верткин А.Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // Фарматека. - 2007. - Т. 149, № 15. - С. 10-14.

9. Кауд Д. Особенности эндотоксин- и липофлавон-зависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-lb, IL-4 и TNFα эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом / Д. Кауд // Дерматол. венерол. - 2008. - № 1. - С. 34-39.

10. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко // Лаборатория. – 2002. - № 1. – С. 3–7.

11. Школьник М.Н. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов / М.Н. Школьник, Ю.А. Васюк, Ю.Н. Перламутров, Е.Л. Школьник // Клин. дерматология и венерология. – 2008. - № 4. – С. 10- 17.

12. Шмакова А.С. Роль липидных нарушений и провоспалительных цитокинов в патогенезе псориаза и их коррекция: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.11 / Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - М., 2009. - 18 с.

13. Barclay L.L. Severe, but not mild, psoriasis may increase mortality by 50% / L.L. Barclay // Arch. Dermatol. – Vol. 143, № 9. – P. 1493-1499.

14. Blacher J. Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population / J. Blacher, A. Beneto, J. Kirzin // Am. J. Cardiol. - 2002. – Vol. 90, № 6. - P. 591–595.

15. Bergen C. Total homocysteine concentration and associated cardiovascular and renal implications in adults / C. Bergen, C. Compher // J. Cardiovasc. Nurs. - 2006. - Vol.1, № 7 - P. 40 - 46.

16. Conroy R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald // Eur. Heart. J. - 2003. - Vol. 24, № 4. – P. 987-1003.

17. Dabrera G. A potencial role of psoriasis in cardiovascular disease / G. Dabrera, R. Wakeel // J.R. Coll. Phisicain. Edinb. – Vol. 37, № 6. – P. 327-328.

18. Genser D. Homocysteine, folate and vitamin bl2 in patients with coronary heart disease / D. Genser, H. Prachar, R. Hauer // Ann. Nutr. Metab. - 2006. -Vol.50, № 9. - P.413-419.

19. Heimy M.I. Effect of smoking on plasma homocysteine levels in patients with psoriasis: an alarming signal / M.I.Heimy, M. El-Gayyar, S.M. Farok // 2008. - Vol. 19, № 1. – P. 51-64.

20. Holven K. B. Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects / K.B. Holven, P. Aukrust, K. Retterstol, T.A. Hagve // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 2006. - Vol. 8, № 7. – P. 45-54.

ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА ЗВИЧАЙНИЙ ПСОРІАЗ

Г.І. Мавров,
О.І. Саріан

Резюме. *Представлені результати дослідження рівня гомоцистеїну, ліпідного спектра сироватки крові хворих на звичайний псоріаз. Помірне підвищення вмісту гомоцистеїну виявлено у 80% хворих, значні порушення ліпідного обміну у 68% пацієнтів. Ступінь змін лабораторних показників залежала від тяжкості патологічного процесу, куріння. Гіпергомоцистеїнемія і гіперліпідемія є потенційними факторами кардіоваскулярного ризику у хворих на псоріаз.*

Ключові слова: *псоріаз звичайний, гіпергомоцистеїнемія, гіперліпідемія, фактори кардіоваскулярного ризику.*

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH ORDINARY PSORIASIS

G.I. Mavrov,
E.I. Sarian

Resume. *The results of studies of homocysteine and lipid spectrum of blood serum of patients with ordinary psoriasis. Moderate elevation of homocysteine levels was detected in 80% of patients, significant lipid metabolism in 68% of patients. The degree of changes in laboratory parameters depend on the severity of the pathological process of smoking. Hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia are potent cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.*

Key words: *psoriasis ordinary, hyperhomocysteinemia, hyperlipidemia, cardiovascular risk factors.*