

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Емченко Я.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренних болезней и медицины неотложных состояний с дерматовенерологией; Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина

Псориаз - хронический, генетически детерминированный аутоиммунный полиэтиологический воспалительный дерматоз с нарушением эпидермальной пролиферации, провоцируемый экзогенными и эндогенными факторами и проявляющийся эритематозно-чешуйчатými элементами; является одним из наиболее частых хронических заболеваний кожи, распространенность которого составляет 1,5-4% [12].

В современном учении о псориазе весомая патогенетическая роль отводится хроническому воспалению, которое приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [1,2,13,15]. Клинико-экспериментальные исследования показали, что ключевую роль в развитии атеросклероза и псориаза играют преимущественно одни и те же цитокины (ИЛ-1,-6, ФНО- α) [14].

Цель исследования - установление зависимости клинико-лабораторных показателей и клинического течения псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом от уровня системного воспаления.

Материал и методы. Обследованы 129 больных псориазом, из них отобраны для исследования 40 больных с диагнозом распространенный псориаз, средней степени тяжести (индекс PASI от 12,6 до 16,1 балла), стационарная стадия с сопутствующим метаболическим синдромом (МС), 25 (62,5%) мужчин и 15 (37,5%) женщин в возрасте от 40 до 60 лет, продолжительность основного заболевания - от 1 до 44 лет, дебют заболевания от 5 до 59 лет. Анамнестически осенне-зимний тип псориаза выявлен у 6 (15%) пациентов, весенне-летний - 1 (2,5%), недифференцированный - 33 (82,5%).

Псориаз диагностировали в соответствии с протоколом (приказ МОЗ Украины от 8.05.2009 г. №312). Для оценки тяжести клинического течения псориаза и площади повреждения кожи применяли индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) и показатель BSA (Body Surface Area) [5]. Следует отметить, что у всех больных псориазические высыпания имели розовый цвет с умеренно выраженной инфильтрацией, грубым, выраженным шелушением, покрывающим всю поверхность бляшек, что характерно для стационарной стадии заболевания. Площадь поражения кожного

покрова у обследованных больных была различна, что характеризовало выраженность клинической картины псориаза. Так, показатель индекса BSA, отображающего площадь поражения кожных покровов, колебался в пределах от 10 до 29.

МС диагностировали согласно рекомендациям Международной диабетической ассоциации (IDF) и АНА/NHLBI (2005 г., с модификацией 2009 г.). Определяли антропометрические показатели с оценкой индекса массы тела (ИМТ), которую рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, тип распределения жировой ткани определяли по величине соотношения окружности талии к окружности бедер, которое при абдоминальном ожирении у женщин превышает 0,85, а у мужчин - 1.

Объем лабораторных исследований включал определение в периферической крови, забранной утром натощак, общеклинических и биохимических данных, общепринятыми методами. Исследование липидного обмена проводили путем оценки уровня общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ), концентрацию холестерина в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по соотношению $ТГ/22,5$. Исследование углеводного обмена производили путем определения уровня глюкозы в сыворотке крови, утром натощак с помощью количественного определения глюкозы глюкозооксидазным методом (Диакон-ДС, Россия) и инсулина в соответствии с протоколом производителя (DRG, США), рассчитывали индекс инсулинорезистентности (ИР) НОМА-IR по формуле: $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМО/мл)} / 22,5$. С целью оценки выраженности показателей системного воспаления определяли в сыворотке крови, забранной утром натощак, иммуноферментным методом, концентрацию: высоко чувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли - альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (ЗАО «Вектор - Бест», Россия), а концентрацию церулоплазмينا по методу Равина (ПрАТ «Реагент» Украина).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0, используя непараметрические критерии для малых выборок.

Результаты и их обсуждение. У всех исследуемых пациентов наблюдалось выраженное повышение артериального давления (АД), избыточная масса тела, соответственно увеличение ИМТ (классификация ожирения по ИМТ - ВОЗ, 1997); с избыточной массой тела - 1 (2,5%) больной, с ожирением I степени - 22 (52,5%), с ожирением II степени - 12 (30%), с ожирением III степени - 5 (12,5%) пациентов); ОТ - $117,05 \pm 1,06$ см, ОБ - $114,57 \pm 1,26$, соотношение ОТ/ОБ у женщин - $1,0 \pm 0,009$, мужчин - $1,04 \pm 0,007$, что свидетельствует о наличии у всех пациентов ожирения по абдоминальному типу. Среднее значение индексов PASI - $14,23 \pm 0,184$ балла и BSA - $17,52 \pm 0,88\%$, что свидетельствует о наличии у всех больных псориазом средней степени тяжести течения заболевания. При исследовании липидного обмена у всех больных выявлено повышение ОХС, ТГ и ЛПОНП. Накопленные клиничко-статистические данные исследований подтверждают факты нарушений липидного обмена при псориазе, характерные для атеросклеротического процесса [3]. Мониторинг состояния углеводного обмена выявил у больных исследуемой группы повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак у 20 (25%) больных, инсулина - у 3 (7,55%) и НОМА-IR - у 32 (77,5%) пациентов, что свидетельствует о преобладании у больных состояния инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность как индуктор воспаления является результатом эндотелиальной дисфункции. Псориаз и МС, особенно избыточная масса тела, стимулируют атеросклероз.

У исследуемых больных отмечено повышение активности трансаминаз: АЛТ - у 13 (33,5%) и АСТ - у 7 (17,5%), что указывает на воспаление гепатобилиарной системы, это подтверждено исследователями N.N. Mehta и соавт. [8]. При оценке показателей системного воспаления выявлено повышение концентрации СРБ - у 39 (97,5%) больных, ФНО- α - у 37 (92,5%), ИЛ-6 - у 6 (15%) больных; значимых изменений показателей церулоплазмينا не наблюдалось. Одним из множества биохимических маркеров, направленных на выявление дисфункции эндотелия, является СРБ. Значительное его увеличение отмечено у пациентов с распространенным псориазом. Выявлена прямая корреляционная связь уровня СРБ и индекса PASI. Решающим процессом в понимании кардиоваскулярных заболеваний при псориазе выступает атеросклероз, который ускоряется вследствие системного воспаления [6]. Системно определяемые провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , повышенный уровень СРБ и активированные тромбоциты, указывают на системный характер псориазического воспаления [4,7,10]. Тромбоциты задействованы в образовании воспалительного инфильтрата в атеросклеротиче-

ской бляшке, что не только указывает на системный характер псориазического воспаления, но и демонстрирует механизм, с помощью которого псориаз напрямую ведет к атеросклерозу [7]. Кроме того, свой вклад в развитие системного воспаления привносит избыточный вес, поскольку адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α [16]. Таким образом, у больных псориазом с сопутствующим МС происходит формирование патологически замкнутого круга: инсулинорезистентность - ожирение - системное воспаление - ремоделирование тканей - артериальная гипертензия - гиперинсулинемия - липотоксичность, что не так давно получило название «марш псориаза» [11].

Для проведения оценки влияния системного хронического воспаления на течение псориаза с сопутствующим МС пациенты были разделены на четыре подгруппы по квартилям в зависимости от уровня содержания СРБ в сыворотке крови. В I подгруппу вошли пациенты с умеренным уровнем СРБ - 7,5-13,4 мг/л, во II - со средним - 13,4-13,9 мг/л, в III - с высоким - 14-14,6 мг/л, в IV - с очень высоким - 15-17,2 мг/л. В подгруппах рассчитаны средние значения антропометрических показателей, выраженности течения псориаза, углеводного и липидного обменов, воспалительного процесса (таблица 1).

Как следует из представленных данных, в выделенных подгруппах наблюдается четкая зависимость между параллельным увеличением уровня вч-СРБ и повышением уровня индексов PASI, BSA, ИМТ, САТ, инсулина, НОМА, ИЛ-6, ФНО- α и церулоплазмينا, что указывает на взаимосвязь между тяжестью течения псориаза, выраженностью метаболических нарушений и системного воспаления. При анализе данных, полученных в результате проведенных исследований установлено, что у больных IV подгруппы наблюдаются более частые рецидивы заболевания, иногда до 4 раз в год, более тяжелое течение псориаза, что характеризуется большей площадью поражения кожных покровов, это хорошо видно по показателю индекса BSA и вовлечением в патологический процесс волосистой части головы, а так же более длительным периодом рецидивов, плохо поддающихся стандартным методам лечения. Так у некоторых больных отмечается постоянное наличие «дежурных» бляшек и отсутствие полной ремиссии. Следовательно, системное воспаление усугубляет течение псориаза и приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и диабету [9]. Проведенный внутрigrупповой корреляционный анализ среди подгрупп пациентов позволил установить достоверные положительные взаимосвязи между низким уровнем показателя СРБ и ИМТ, а также между высоким уровнем вч-СРБ и индексами PASI и BSA, САД и ИЛ-6 (таблица 2).

Таблица 1. Зависимость клинико-лабораторных показателей и степени выраженности клинической картины у больных псориазом средней степени тяжести с сопутствующим МС от уровня СРБ (M±m)

Показатели	I подгруппа (n=10)	II подгруппа (n=10)	III подгруппа (n=10)	IV подгруппа (n=10)
индекс PASI (баллы)	13,09±0,21	14±0,28	14,56±0,27*	15,33±0,31 *
индекс BSA (%)	11,4±0,93	15,5±0,85*	18,3±0,71*#	24,9±0,72*#!
окружность талии (см)	117,4±6,1	116,7±4,22	117,8±10,13	116,5±7,93
ИМТ(кг/м ²)	34,93±0,57	33,2±0,57	37,33±2,13#	37,76±3,21#
САД (мм.рт.ст.)	164,5±1,89	165,5±1,89	165,5±2,89	166,0±2,21
ДАД (мм.рт.ст.)	95,6±3,9	96,0±2,96	92,0±2,6	90,0±1,67#
глюкоза(ммоль/л)	6,51±1,1	5,93±0,47	5,87±0,44	6,96±1,22
инсулин (мкЕд/мл)	11,18±1,89	14,84±1,56 *	16,59±2,18*	19,19±3,55*
НОМА-IR	3,22±0,64	3,91±0,5	4,08±0,45	5,33±0,92
ОХС (ммоль/л)	8,8±0,3	9,5±0,58	8,66±0,42	9,07±0,27
ТГ (ммоль/л)	3,56±0,13	3,34±0,1	3,26±0,09 *	3,52±0,07
ЛПОНП (ммоль/л)	1,56±0,09	1,52±0,05	1,48±0,04*	1,6±0,09
церулоплазмин(мг/л)	188,88±17,9	221,20±18,83	226,01±22,23	227,68±21,96
ФНО-б(пг/мл)	13,91±1,94	14,68±2,17	26,57±5,75 *#	30,48±3,3*#
IL-6(пг/мл)	2,69±0,51	3,6±0,56	5,74±1,6	9,93±2,37 *#

* - различия показателей в сравнении с I подгруппой статистически достоверны ($p \leq 0,05$);

- различия показателей в сравнении с II подгруппой статистически достоверны ($p \leq 0,05$);

! - различия показателей в сравнении с III подгруппой статистически достоверны ($p \leq 0,05$)

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа по Пирсону между СРБ и данными клинико-лабораторных исследований (коэффициенты корреляции r)

Показатели	СРБ (I гр.) r=	СРБ (II гр.) r=	СРБ (III гр.) r=	СРБ (IV гр.) r=
Индекс PASI	+0,43	+0,40	+0,03	+0,82
Индекс BSA	+0,53	+0,57	+0,39	+0,79
окружность талии	+0,01	+0,45	+0,09	+0,33
ИМТ	+0,65	-0,29	+0,29	+0,19
САД	+0,21	-0,27	+0,20	+0,77
ДАД	+0,34	-0,17	+0,58	+0,06
ОХС	+0,22	+0,16	+0,27	-0,78
ТГ	+0,09	+0,52	+0,58	+0,15
церулоплазмин	+0,13	+0,39	+0,12	-0,24
ФНО-б	-0,10	-0,33	+0,06	+0,10
IL-6	+0,36	-0,20	-0,16	+0,66
глюкоза	+0,23	-0,06	-0,23	-0,04
инсулин	+0,47	+0,25	+0,19	+0,44
НОМА-IR	+0,50	+0,15	+0,10	+0,46

Выявленные корреляционные связи подтверждают, что высокий уровень системного воспаления сопровождается нарушениями регуляции сосудистого тонуса и значительным поражением кожи при псориазе.

Таким образом, у пациентов с псориазом и сопутствующим МС значимую роль играет системный воспалительный процесс, который сопровождается

развитием инсулинорезистентности, нарушением липидного и азотистого обменов, регуляцией тонуса сосудов. Нарастание интенсивности системного воспаления сопровождается усилением кожных повреждений, повышением уровня САД, нарушением липидного и углеводного обменов. Процессы системного воспаления и ИР у больных псориазом и МС могут быть потенциальными мишенями комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия больных псориазом. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2010;1(36): 17-21.
2. Ткаченко С.Г., Кондрашова В.Б. Кардиометаболический риск у больных псориазом. Дерматол. та венерол. 2010; 2(48): 11-17.
3. Шмакова А.С. Роль липидных нарушений и провоспалительных цитокинов в патогенезе и их коррекция. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2009; 18.
4. Chodorowska G., Wojnowska D., Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2004; 18:180-183.
5. Henseler T., Schmitt-Rau K.A. Comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. Int J Dermatol. 2008; 47(10):1019-23.
6. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444:860-867.
7. Hansson G.I. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005; 52:1685-1695.
8. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Am Acad Dermatol. 2006; 54:614-621.
9. Mehta N.N., Yu Y.D., Saboury B. et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT): A Pilot Study. Arch Dermatol 2011; 147(9): 1031-1039.
10. Pereira M.G., Brito L., Smith T. Dyadic adjustment, family coping, body image, quality of life and psychological morbidity in patients with psoriasis and their partners. Int. J. Behav. Med. 2011; 25.
11. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. Br J Dermatol. 2004; 150:917-928.
12. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. JEADV 2012; 26 (Suppl. 2): 3-11.
13. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis – review and the German perspective. Dermatology. 2006; 212: 327-337.
14. Späth F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. Br. J. Dermatol. 2008; 159 (Suppl 2). 10-17.
15. Sabbat R., Philips S., Hofflich C. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp. Dermatol. 2007; 16(9): 779-798.
16. Wu Y. Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities among psoriasis patients. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 191(9): 23-27.

SUMMARY

DEPENDENCE OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS OF THE LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS OF MODERATE SEVERITY WITH CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME

Yemchenko Y.

Ukrainian Medical Dental Academy, Department of Internal Medicine and Emergency Medicine States and dermatology; Research Institute for Genetic and Immunological Bases for the Development of Pathology and Pharmacogenetics, Poltava, Ukraine

The purpose of this study is to establish the relationship between clinical and laboratory indicators of the level of systemic inflammation in patients with psoriasis with concomitant metabolic syndrome. Clinical and laboratory studies conducted in 40 patients with uncomplicated common plaque psoriasis, the stationary stage, the average degree of severity with concomitant metabolic syndrome. There is a clear relationship between the level of hs-CRP and indices PASI, BSA, BMI, SAT, insulin, HOMA, IL-6, TNF- α and ceruloplasmin. This indicates the relationship between the severity of psoriasis, metabolic disorders and systemic inflammation. Systemic

inflammatory process is accompanied by insulin resistance, disorders of lipid and nitrogen metabolism and regulation of vascular tone. Increase in the intensity of systemic inflammation is accompanied by increased skin lesions, increased systolic blood pressure and disorders of lipid and carbohydrate metabolism. Processes of systemic inflammation and insulin resistance in patients with psoriasis and metabolic syndrome may be potential targets of complex therapy.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, systemic inflammation, insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Емченко Я.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренних болезней и медицины неотложных состояний с дерматовенерологией; Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина

Целью исследования является установление зависимости клиничко-лабораторных показателей от уровня системного

воспаления у больных псориазом средней степени тяжести с сопутствующим метаболическим синдромом.

Клинико-лабораторные исследования проведены у 40 пациентов с распространенным неосложненным бляшечным псориазом стационарной стадии, средней степени тяжести течения с сопутствующим метаболическим синдромом. Выявлена четкая зависимость между увеличением уровня вч-СРБ и повышением уровня индексов PASI, BSA, ИМТ, САД, инсулина, НОМА, ИЛ-6, ФНО- α и церулоплазмина, что указывает на взаимосвязь между тяжестью течения псориаза, выраженностью метаболических нарушений и системного воспаления.

Системный воспалительный процесс сопровождается развитием инсулинорезистентности, нарушением липидного и азотистого обменов и регуляцией тонуса сосудов. Нарастание интенсивности системного воспаления сопровождается усилением кожных повреждений, повышением уровня систолического артериального давления, нарушением липидного и углеводного обменов. Процессы системного воспаления и инсулинорезистентности у больных псориазом и метаболическим синдромом могут быть потенциальными мишенями комплексной терапии.

რეზიუმე

ფსორიაზის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურება მეტაბოლური სინდრომის თანხლებით ავადმყოფებში სისტემური ანთების დინამიკასთან დამოკიდებულებაში

ი. ემხენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, შინაგანი სნეულებათა, გადაუდებელი მდგომარეობების და დერმატოვენეროლოგიის კათედრა; პათოლოგიის და ფარმაკოგენეტიკის განვითარების გენეტიკური და იმუნოლოგიური საფუძვლების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კლინიკური და ლაბორატორიული მაჩვენებლების დამოკიდებულების განსაზღვრა სისტემური ანთების დონესთან საშუალო ხარისხის სიმძიმის ფსორიაზით ავადმყოფებში თანხლები მეტაბოლური სინდრომით.

ჩატარებულია გავრცელებული, არაგართულებული, ბალთური, საშუალო ხარისხის სიმძიმის, სტაციონარული სტადიის და თანხლები მეტაბოლური სინდრომით 40 პაციენტის კლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევა.

გამოვლინდა მკვეთრი კორელაცია C-რეაქტიული ცილის ზრდის და PASI, BSA, BMI, SAP ინდექსების, ინსულინის HOMA-ს, IL-6, TNF- α და ცერულო-

ფლაზმინის დონის მატებას შორის, მეტაბოლური დარღვევების გამოხატულების და სისტემური ანთების ურთიერთდამოკიდებულება.

სისტემურ ანთებით პროცესს თან ახლავს ინსულინრეზისტენტობის განვითარება, ლიპიდური და აზოტის ცვლათა და სისხლძერღვა ტონუსის რეგულაციის დარღვევა. სისტემური ანთების ინტენსივობის ზრდას თან ახლავს კანის დაზიანების გაძლიერება, სისტოლური არტერიული წნევის დონის მატება, ლიპიდური და ნახშირწყლების ცვლის დარღვევა. სავარაუდოა, რომ სისტემური ანთების და ინსულინრეზისტენტობის პროცესები ფსორიაზით ავადმყოფებში მეტაბოლური სინდრომის თანხლებით კომპლექსური თერაპიის პოტენციურ სამიზნეს წარმოადგენს.