

Псориазис и сърдечно-съдов риск

Доц. Снежана Тишева,¹ д-р Димитър Господинов²

¹ Клиника по кардиология и ревматология, МУ – Плевен

² Клиника по дерматология и Венерология, МУ – Плевен

Резюме

Псориазисът е хронично възпалително заболяване на кожата, което е свързано с повишен сърдечно-съдов риск. Сърдечно-съдовият ко-морбидитет, включващ артериална хипертония, диабет, дислипидемия и затлъстяване, нараства при пациенти с псориазис в сравнение с общата популация. В настоящия обзор се обобщават големи популационни проучвания, изучаващи връзката между дерматозата и сърдечно-съдовите рискови фактори, както и най-важните предполагаеми механизми за наблюдаваните епидемиологични връзки. Повечето от проучванията представят данни за повишаване на нивото на рисковите фактори и случаите на сърдечни инциденти при пациенти с изявен псориазис. Повишеният риск, особено при тежките форми на болестта, изисква редовен скрининг за други придружаващи заболявания. Прави се преглед на терапевтичните стратегии за намаляване на рисковите фактори и сърдечно-съдови усложнения при псориазици. (*Наука Кардиология*, 2012, 72(2), 72–80)

Ключови думи: сърдечно-съдово заболяване, сърдечно-съдов риск, псориазис, захарен диабет, миокарден инфаркт, артериална хипертония.

Summary

Psoriasis is a systemic inflammatory disorder, which has been reported to be associated with adverse cardiovascular (CV) risks. CV comorbidities, such as diabetes, dyslipidemia, hypertension, and obesity appear to be increased in psoriasis patients compared with the general population. In this article, it was aimed to summarize large population studies that examine the relationship between psoriasis and CV risk factors and major adverse cardiac outcomes, and highlight proposed mechanisms for the observed epidemiologic link. The majority of the studies presented evidence for an increased incidence of CV risk factors and an increased risk for major adverse cardiac outcomes in patients with severe psoriasis. The increased risk in severe psoriasis necessitates regular screening for other comorbidities. Also reviewed is the scarce literature in therapeutic strategies to reduce CV risk factors and major adverse cardiac outcomes in psoriasis patients. Specifically, an emerging area of research on the effects of biologic agents on CV risk factors and CV adverse outcomes in psoriasis is discussed. (*Science Cardiology*, 2012, 72(2), 72–80)

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, psoriasis, diabetes mellitus, myocardial infarction, arterial hypertension.

Въведение

Псориазисът е хронично възпалително заболяване на кожата, което е свързано с повишен сърдечно-съдов рисков профил. Системното възпаление, засягащо целия организъм при псориазис, различните схеми на системно

лечение и увеличеното разпространение на нездравословен начин на живот са факторите, които могат да играят роля за увеличаването на кардиоваскуларния риск при тази клесическа дерматоза.

Генетичните изследвания показват, че псори-

азисът и сърдечно-съдовите заболявания имат общи патогенни черти. Например възпалителните цитокини, които са неспецифични, като TNF-алфа, IL-1 и др., играят важна роля в патогенезата и на двете патологични състояния.

Хроничното възпаление при псориазис има неблагоприятен ефект върху сърдечно-съдовия рисков профил. Могат да бъдат повлияни множество сърдечно-съдови рискови фактори: артериално налягане, оксидативен стрес, дислипидемия, ендотелна клетъчна дисфункция, нивата на хомоцистеина и адхезията на тромбоцитите в кръвта. Освен това, класическите сърдечно-съдови рискови (ССР) фактори, като тютюнопушене и затлъстяване, често разпространени сред псориазиците, косвено влошават профила на ССР, а същевременно стимулират активността на кожата заболяване.

Системното лечение при псориазис намалява ССР чрез намаляване на възпалението, но трябва да се вземе предвид, че повечето терапевтични схеми също могат да предизвикат нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система, като дислипидемия, хиперхомоцистеинемия и хипертония.

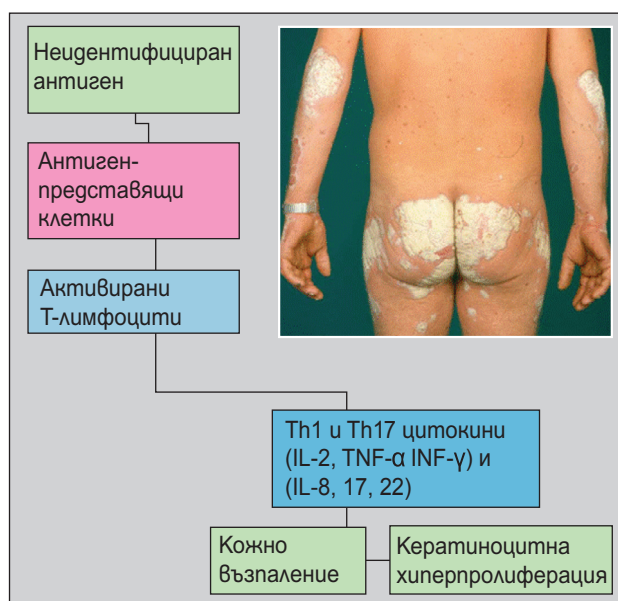
Епидемиология

Псориазисът е еритемо-папуло-сквамозна дерматоза, която може да се прояви във всяка възраст, при двата пола и във всички географски региони, с известна предилекция в ареалите с по-ограничено слънцегреене. Разпространението варира между 0.6% и 4.8% от популацията на земята.²⁷ За България, по данни на Н. Ботев, засегнати са 1.8% от населението на страната.¹ Честотата на псориазис при хората от бялата раса е приблизително от 2 до 4%. В Холандия се изчислява, че около 300 000 души са диагностицирани с болестта. Разпространението му е еднакво при мъжете и жените, с лек превес на мъжкия пол, и може да се появи за първи път във всяка възраст – от детството до старостта, въпреки че средната възраст е 30 години. В някои проучвания, свързани с възрастта, изследователите приемат наличието на две форми на псориазис. Ранният псориазис, който се среща при приблизително 75% от болните, се появява преди 40-годишна възраст предимно при фамилно обременени лица и често се съпътства с по-тежко заболяване.⁷ Късният псориазис се появява след 40-годишна възраст и може да има по-лек кли-

ничен курс. Въпреки това, други изследвания не потвърждават наличието на по-тежки форми на псориазис при пациенти с ранна поява на болестта. Степента на засегнатата от псориазици плаки телесна повърхност е променлива, но при повечето пациенти тежестта на заболяването е сравнително стабилна във времето. Въз основа на проучване при псориазици, честотата на умерено тежка до тежка форма на болестта (т.е. засегната повече от 3% от повърхността на тялото) е изчислена приблизително на 17%.³¹

Патогенеза

Известен факт е, че ключови функции в патологичния процес имат кератиноцитите и Т-клетките. Но и до днес патогенезата на псориазиса остава неясна в детайли. Освен синтеза на кератин, кератиноцитите допринасят и за кожния имунен отговор чрез отделяне на различни цитокини, един от които е интерлевкин-23 (IL-23). Увеличената активност на IL-23 стимулира паметовите Т-клетки, за да произведат интерферон-гамма (IFN-γ), който, от своя страна, допринася за продължителността и активността на възпалителния процес.⁸ Съществуват едновременно външни и системни действащи фактори, които могат да предизвикат псориазис. Появата на псориазици лезии на места на нараняване на кожата (феномен на Коебнер) е едно доказателство за това и се наблюдава при около 25% от пациентите (фиг. 1).¹²



Фиг. 1. Имунопатогенеза на псориазиса (по Ly Chong, 2010)

Т-клетките се считат за движеща сила в патогенезата на псориазиса. Чрез имунофенотипизиране се потвърждава наличието на множество Т-клетъчни субпопулации в различните фази на болестта и могат да бъдат маркер за терапевтичен отговор на системната антипсориазична терапия. На мястото на възпалението активирани CD4+ лимфоцити освобождават цитокини, като IFN- γ , тумор некротичен фактор- α (TNF- α) и IL-2. IFN- γ може да допринесе за хиперпролиферация на кератиноцитите в кожата чрез инхибиране на апоптозата.²¹ IL-2 стимулира пролиферацията на Т-лимфоцитите, а TNF- α дисбалансира равновесието между пролиферацията и диференциацията на кератиноцитите. Други ефекти на TNF- α са стимулиране на производството на цитокини от Т-лимфоцити и макрофази, освобождаване на хемокини от макрофагите, както и експресия на адхезионни молекули от клетките на съдовия ендотел.

Т-хелперите тип 1 (Th1) и тип 17 (Th17), както и регулаторните Т-клетки (Treg), играят интегрална роля в патогенезата на псориазиса и атеросклерозата. Th1 активират макрофази, неутрофили и CD8-цитотоксични Т-клетки. Създава се патологичен кръг през Th1 цитокините (IFN- γ , IL-2, TNF- α), стимулиране на кератиноцитите в производство на още повече цитокини (TNF- α , IL-1 β и IL-6) и хемокини.^{8, 9, 31} Натрупването и локализацията на Т-клетките в дермата и епидермиса се медира от различни адхезионни молекули и интегрини. При псориазис има свръхпродукция на адхезионни молекули като Е-селектин, ICAM-1 (вътреклетъчни адхезионни молекули-1) и др.^{34, 35} В атеросклеротичните плаки ендотелната дисфункция се свързва с повишени нива на TNF- α и други цитокини. Дендритните клетки в плаките са активирани да излъчват IL-12 и се стартира транскрипция на IFN- γ .²⁹ Повишаването на IFN- γ транскрибиращи фактори се установява в Т-клетки при пациенти с остър коронарен синдром.²⁶ Стартирането и персистирането на тези Th1 отговори при псориазис и атеросклеротичните плаки демонстрира патогенетичната връзка между двете състояния.⁸

Th17 клетките продуцират цитокини IL-17 и IL-22, които активират кератиноцитната пролиферация и освобождават възпалителни протеини.³¹ IL-17 не се установява в нормална кожа, но корелира със засегнатата от псориазис площ, тежестта на дерматозата и ефекта от прилаганата терапия.^{37, 39} При пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) IL-17 нивата се появяват паралелно със CRP и

IL-6, които предсказват риск от ОКС.¹⁰ Синергичният ефект на IL-17 с TNF- α се изразява с повишена продукция на възпалителни и ангиогенни фактори, един от които е съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF).^{8, 32} Увредата на ендотелните клетки води до освобождаване на цитокини и Th17 диференциация. Както при псориазиса, така и при ОКС, TNF- α и IL-17 синергично регулират по-нататъшната транскрипция на цитокините. При здрави доброволци не се установяват нива на IL-17 и IFN- γ , но те нарастват при пациенти с ИБС. Това дава основание да се приеме, че измерването на IL-17 при псориазис е полезно за идентифициране на риска от ОКС.^{8, 16}

Регулаторните Treg инхибират Т-клетъчната активация и пролиферация чрез IL-10 и трансформиращия растежен фактор β (TGF- β). Инхибиращата функция на Treg вероятно е регулирана при псориазис. Повишени нива на TGF- β се установяват в серума и епидермиса при псориазис и корелира с тежестта на заболяването. Намалената експресия на TGF- β рецептори в псориазисния епидермис би могла да показва намалена активност на TGF- β .^{18, 22} При атеросклероза и TGF- β , и IL-10 участват във формирането на плаката, а най-съвременни данни показват, че при псориазис и ИБС има намаляване на инхибиращата функция на Treg.^{8, 9}

Ангиогенеза и оксидативен стрес при псориазис и атеросклероза

Ангиогенезата е патологичен процес както при възпалителни заболявания, така и при атеросклероза, докато ролята на оксидативния стрес е неясна. Възпалението води до повишен оксидативен стрес, което може да има системни последици. Тъй като високите нива на оксидантите стимулират образуването на атеросклеротични лезии в стените на кръвоносните съдове, това повишава риска за сърдечно-съдова болест.

Хистопатологично в псориазисните лезии се наблюдават хипер- и паракератоза, акантоза и папиломатоза, заедно с дилатирани, извити капилляри в дермалните папили. Микросъдовите промени обикновено предхождат хиперплазията на кератиноцитите и появата на самите обриви. Патологичната ангиогенеза се отключва от хипоксия или от нараняване както при псориазис, така и при ендотелна дисфункция при атеросклероза. Факторите, индуциращи ангиогенезата (VEGF, хипоксия-индуциращ се фактор-1, TNF- α , TGF- β и IL-17),

активират ендотелните клетки за изграждане на нови съдове. VEGF при псориазис е свръхекспресиран, като нивата му корелират с тежестта на заболяването.^{8, 11, 16, 35}

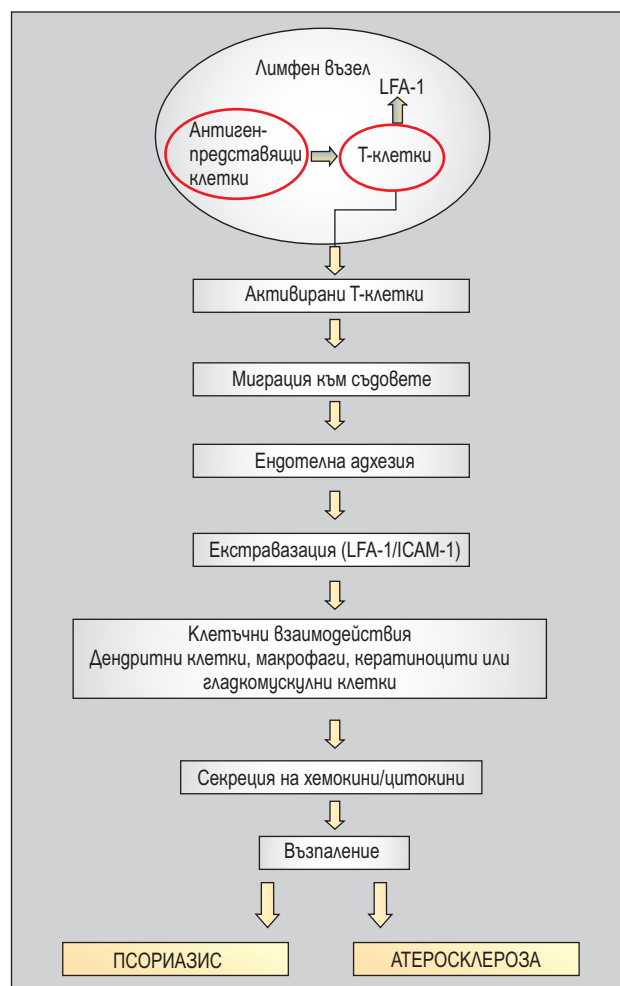
Атеросклерозата има същите механизми като псориазиса, но неоваскуларизацията се появява по-късно в хода на заболяването. След оформяне на началната лезия се освобождават VEGF и другите ангиогенни фактори. Големината на плаките е свързана с нивото на VEGF. TNF- α и VEGF повишават ендотелната продукция на тъканния фактор, който покачва риска от тромботични събития. VEGF нивата корелират със, и вероятно предсказват, сърдечните усложнения. Повишените нива на VEGF при псориазис могат да повлияват и влошават атеросклерозата. Същевременно в лимфните възли антиген-представящите клетки активират Т-лимфоцитите и повишават експресията на антигена, асоцииран с левкоцитната функция (LFA-1). Активираните Т-клетки мигрират към кръвоносните съдове и прилепват към ендотела. След екстравазация, медираните от LFA-1 и интерцелуларни адхезионни молекули-1 (ICAM-1) междуклетъчни взаимодействия повлияват дендритни клетки, макрофаги и кератиноцити при псориазис или ГМК при атеросклерозата. Тези Т-клетки и макрофаги излъчват хемокини и цитокини, които опосредстват изявата и разпространението на възпалението, което се реализира във формиране на псориазичната плака или атеросклеротичната такава (фиг. 2).^{8, 20}

Инфекциите също могат да индуцират или обострят вече съществуващ псориазис. Най-сериозното доказателство за това е проявата на т. нар. гутатен псориазис след стрептококов тонзилит, която се предполага, че включва първоначално Т-клетъчно активиране от стрептококовите токсини, последвано от имунен отговор на антиген-специфични Т-клетки, които могат също така да отговорят и срещу автоантигени на кожата. Тоест, налице е аналогичен принцип на формиране на лезиите, както при ревматизъм.

Клинични особености

Псориазичната болест е хронично-рецидивираща дерматоза, изявяваща се клинично с различни форми – плакатна, гутатна, еритродермична, пустулозна, артропатична, инвертна, нокътна. Рядко могат да се засегнат лигавиците, предимно по гениталиите. Размерът на обривните единици варира от папули, често конfluиращи до пла-

ки, които могат да обхванат големи области на тялото и да се променят във времето. Psoriasis placata е най-често срещаният вариант на дерматозата – приблизително 70–90% от всички случаи.^{1, 26, 31} Той се характеризира с еритематозни инфилтрирани хиперкератотични разнокалибрени лезии, които са рязко отграничени от нормалната кожа. Плаките често са симетрични и предимно ангажират лактите, коленете, скалпа, поясна област, глутеусите и местата на травма (феномен на Коебнер). Други отличителни характеристики са сребристите сквами по повърхността на плаките, при отстраняването на които се появяват капки кръв (феномен на кръвавата роса или знак на Auspitz), а в хода на лечението е възможно да се появи светла хипопигментна зона в периферията на плаката (знак на Воронов) като белег за обратно развитие на болестта.^{1, 3}



Фиг. 2. Схематично представяне на сходните механизми в развитието на патологичния процес псориазис и атеросклероза (по R. Ghazizadeh и съпр., 2010)

Близко половината от пациентите имат и нокътни дистрофични промени – мазни петна по нокътната плочка, точковидни депресии, надлъжни или напречни набраздявания, липса на епонихиум, онихолиза. Ониходистрофията е по-честа при болни с псориатичен артрит. Честотата му варира от 6% до 39%, според различните автори. Псориатичният артрит е серонегативен артрит, който най-често представлява олигоартикуларно заболяване (на големи стави), интерфалангеален артрит, клинично повтарящ ревматоидния, но той може да се изяви и като спондилоартропатия.

Субективни оплаквания по правило липсват, но понякога пациентите съобщават за умерено изразен сърбеж или болки в областта на засегнатите стави при артропатичния псориазис.

Псориазис и рисков фактори за атерогенезата

Псориатичната болест все повече и повече се свързва с увеличаване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, и следователно има тенденция за „наградване“ от кожно към системно заболяване.^{1, 2, 4, 14}

Още през 1973 г. се съобщава³⁹ за повишена честота на оклузивни съдови заболявания сред пациенти с псориазис, сравнено с останалите дерматологично болни, лекувани в болница (11.5% срещу 5.0%).

През 1986 г. е проведено сравнително проучване в Швеция,²⁷ в което се докладва за асоциация между псориазис и хипертония, но това не е потвърдено от голямо проспективно проучване в САЩ. Друго шведско проучване³⁹ показало 50% по-висок риск смърт от ССЗ при пациенти, които поне веднъж са лекувани в болница за псориазис, сравнено с общата популация. От друга страна, общият относителен риск от СС смърт е малко по-нисък сред амбулаторно лекуваните пациенти с псориазис – 0.94 (95% доверителен интервал [CI] 0.89–0.99). Доказателства, че пациентите с псориазис, лекувани в болница, особено тези с тежко изявена болест, са с повишен СС-риск, са получени и от ретроспективни проучвания в Германия и Италия.^{7, 38} Популационно-базирани кохортни проучвания във Великобритания и САЩ показват, че пациентите с псориазис са с повишен риск от миокарден инфаркт, стенокардия, атеросклероза, периферни съдови заболявания и инсулт. Наличието на псориазис е независим рисков фактор за субклинична атеросклероза.⁵ Пациентите с псориазис са с ендотелна дисфункция и задебелена интима-медия

(IMT) на общата каротидна артерия, в сравнение с контрола от здрави индивиди. Относителният риск от миокарден инфаркт е най-висок сред младите с тежък псориазис. Например 30-годишен пациент с тежък псориазис е с относителен риск от 3.10 (95% CI 1.98–4.86) за миокарден инфаркт спрямо общата популация. Същото това проучване от Великобритания (General Practice Research Database – GPRD) показва силна връзка между тежкопротичащ псориазис и сърдечно-съдови рискови фактори като захарен диабет, хипертония, хиперлипидемия, затлъстяване и мютюнопушене. След адаптация на резултатите към съществуващите се показва, че относителният риск от диабет е 1.62 (95% CI 1.30–2.01), за мютюнопушене – 1.31 (95% CI 1.17–1.47), а за наднормено тегло (BMI>30) – 1.79 (95% CI 1.55–2.05). Проучвания, анализиращи UK General Practitioner Research Database (GPRD), установили повишен риск от инфаркт на миокарда, особено при по-млади пациенти с псориазис, и почти два пъти по-висока смъртност при пациенти, които използват системни терапии за псориазис, но не и при по-леките случаи в сравнение с контролите.¹⁹ Интересното е, че скорошно изследване, използвайки една и съща база данни, не показва разлика във вероятността от използването на антихипертензивни, липидопонижаващи и антидиабетни лекарства между пациентите с псориазис и техните контроли. В холандско проучване,¹⁷ използващо данни и от аптеките, е сравнено използването на антидиабетни и сърдечно-съдови медикаменти при пациенти с псориазис и контролна група. Това проучване показало, че пациенти с псориазис сигнификантно по-често използват хипотензива, антикоагуланти и антиагреганти, гизоксин, нитрати, липидопонижаващи и антидиабетни средства. Обаче след съответни корекции по отношение на броя на уникалните медикаменти, използвани в медицинската документация, като индиректен показател за потреблението на здравни грижи, псориазис вече не се асоциира с някои от тези групи медикаменти, което показва, че наблюдаваните медицински пристрастия могат да влияят на резултатите от проучването. К. Pearson и А. Armstrong³³ анализират голяма група проучвания и публикуват анализа на ССР при псориазици (табл. 1).

Връзката между псориазис и хипертония може да се свърже с повишените нива на ангиотензин-конвертиращия ензим, ендотелин-1 (ET-1) и ренин при пациенти с псориазис.¹² Sommer и сътр. съобщават, че хоспитализирани с псориазис имат >3 пъти по-висока честота

Проучване	Рисков фактор или нежелан сърдечно-съдов изход	Статистически параметър	Риск	95% доверителен интервал
Kaye et al. ¹⁰	Захарен диабет	RR	1.33	1.25–1.42
Qureshi et al. ²²	Захарен диабет	RR	1.63	1.25–2.12
Solomon et al. ²⁴	Захарен диабет	HR	1.4	1.3–1.5
Kaye et al. ¹⁰	Хипертония	HR	1.09	1.05–1.14
Qureshi et al. ²²	Хипертония	RR	1.17	1.06–1.30
Kaye et al. ¹⁰	Затлъстяване	HR	1.18	1.1 4–1.23
Kaye et al. ¹⁰	Дислипидемия	HR	1.17	1.1 1–1.23
Gelfand et al. ¹⁴	Миокарден инфаркт:	RR		
	30-годишни, лек	30-годишни, лек	1.29	1.14–1.46
	30-годишни, тежък	30-годишни, тежък	3.10	1.98–4.86
	60-годишни, лек	60-годишни, лек	1.08	1.03–1.13
	60-годишни, тежък	60-годишни, тежък	1.36	1.1 3–1.64
Lin et al. ⁸	Миокарден инфаркт	HR	2.10	1.27–3.43
Brauchli et al. ²⁷	Миокарден инфаркт:	OR		
	<60 години	<60 y/o	1.66	1.03–2.66
	>60 години	>60 y/o	0.99	0.77–1.26
Gelfand et al. ¹⁴	Инсулт:	HR		
	Лек псориазис		1.06	1.0–1.1
	Тежък псориазис		1.43	1.1–1.9
Mehta et al. ¹³	Сърдечно-съдова смъртност:	HR	1.57	1.26–1.96
	40-годишни		2.69	1.45–4.99
	60-годишни		1.92	1.41–2.62
Ahlehoff et al. ⁹	Сърдечно-съдова смъртност:	RR		
	Лека		1.14	1.06–1.22
	Тежка		1.57	1.27–1.94
Mallbris et al. ²⁵	Сърдечно-съдова смъртност	SMR	1.52	1.44–1.60
Stern and Huibregtse ²⁸	Сърдечно-съдова смъртност	SMR	1.02	0.9–1.6

HR – вероятно отношение; OR – честотно отношение; SMR – стандартно морталитетно отношение

Табл. 1. Рискови фактори и риск за сърдечно-съдови инциденти при псориазис в големите проучвания (обобщение K. Pearson и A. Armstrong, 2012)

на хипертония в сравнение с хоспитализирани без псориазис (OR 3.3; 95% CI: 2.4–4.4).

Neimann и сътр. съобщават, че честотата на **захарния диабет** при пациенти с тежък псориазис е много по-висока спрямо тази при пациенти с умерен такъв или в контролната група (7.1%, 4.4%, 3.3%). Такива закономерности се установяват за артериалната хипертония (20%, 14.7%, 11.9%), дислипидемията (6%, 4.7%, 3.3%), обезитетата (20.7%, 15.8%, 13.2%), тютюнопушенето (30.1%, 28%, 21.3%).³⁰ Според последните проучвания псориазисът се асоциира с диабет, независимо от допълнителните фактори, като затлъстяване, хипертония и хиперлипидемия. Диабетът е по-чест при пациенти с тежка форма на псориазис, отколкото при тези с леко заболяване. TNF- α , който играе централна роля в имунопатогенезата на псориазиса, може би участва в повишаване на инсулиновата резистентност, наблюдавана при пациенти с псориазис.^{6, 25}

Cohen и сътр. през 2007 г. изследват 340 пациенти с псориазис и 6643 контроли и установяват

статистически достоверна разлика в честотата на ИБС 23.5% срещу 17.2% ($p=0.003$). По-висока е честотата на **захарния диабет** – 27.4% срещу 19.5% в контролната група ($p<0.001$), **артериалната хипертония** – 44.4% при псориазици срещу 37.2% в контролната група ($p=0.007$), **затлъстяването** – 29.4% срещу 23.5% ($p=0.012$). Впечатляваща е честотата на **дислипидемията** – 50.9% при пациентите с псориазис срещу 44.2% при контролите ($p=0.015$). Мултивариационният анализ установява връзка между възрастта при псориазици и висок риск за ИБС.^{15, 24}

В свои изследвания M. Wakkee и сътр. цитират резултати на A. D. Cohen и сътр., които през 2008 г. изследват 16851 пациенти с псориазис и 48 681 контроли на средна възраст 42.7 години. Установяват статистически достоверно по-честа хипертония при пациенти с псориазис (27.5% срещу 14.4% при контролите). Статистически достоверно по-висока е честотата на захарния диабет (13.8% срещу 7.3%), на обезитетата (8.4% срещу 3.6% при контролите) и на диагностицираната исхемична болест на сърцето в това проучване (14.2

срещу 7.1%) в контролната група. Мултивариационният анализ демонстрира корелативна връзка с хипертонията (OR 1.3, 95% CI 1.2–1.5), обезитетата (OR 1.7, 95% CI 1.5–1.9), захарния диабет (OR 1.2, 95% CI 1.0–1.3), исхемичната болест на сърцето (OR 1.1, 95% CL 1.5–1.9), метаболитния синдром (OR 1.3, 95% CL 1.1–1.4).⁴⁰

Същите автори се доверяват и на резултатите на Lanotti и сътр., които установяват относително по-висока честота на големите рискови фактори при пациенти с тежък псориазис.³⁹

Метаболитният синдром се дефинира като наличие на три или повече от общо пет сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, повишени нива на холестерол и триглицериди, АХ и глюкозен intolerанс. Сравнително скоро се обърна внимание за наличие на ССЗ и метаболитен синдром при пациенти с псориазис

В подобно проучване по типа case-control Gisondi и сътр.²¹ сравняват 338 пациенти с псориазис с контролна група от 334 пациенти с други кожни заболявания по отношение на честотата на метаболитния синдром и установяват статистически достоверна разлика (30.1% срещу 20.6%; OR 1.65, 95% CI 1.16–2.35; $p=0.005$). Подобна е честотата на артериалната хипертония, хипертриглицеридемията, висцералното затлъстяване при пациентите с псориазис в друго италианско проучване.⁶ Други автори са установили по-висока честота на мютюнопушенето и алкохолната консумация при пациенти с псориазис и метаболитен синдром.^{23, 28}

Затлъстяване – комбинацията от затлъстяване и псориазис е важна грижа на здравеопазването. И двете състояния се асоцират с хронично възпаление, което може да доведе до екзацербирание на патогенетичния процес на атеросклероза. Голямо проспективно проучване сред около 80 000 медицински сестри в САЩ е показало, че увеличената подкожна мастна тъкан (установена чрез изследване на обиколката на талията, бедрото и съотношението между тях), както и наднорменото тегло са сигурни РФ за по-късна поява на псориазис, което показва, че наддаването на тегло предшества появата на псориазис. Пациентите с тежка форма на псориазис имат по-висок ИТМ, което е пряко свързано с риска от сърдечно-съдова смъртност.^{19, 28} Същият факт се потвърждава и от контролно проучване, проведено в Италия.⁵ Фактори от начина на живот, като намалена физическа активност, депресия, наличието на псориази-

чен артрит и консумацията на алкохол, може допълнително да екзацерира затлъстяването при пациенти с псориазис.

Дислипидемия. Няколко проучвания, макар и с относително малък брой пациенти, показваха, че атерогенният тип дислипидемия, характеризира се с повишение на нивата на общия холестерол, липопротеините с ниска плътност, холестерола, триглицеридите, оксидативно-модифицираните липиди и понижени нива на HDL-холестерола, е по-чест при пациенти с псориазис.⁹ Предполага се, че липопротеин (а) [Lp(a)], генетично обусловена молекула, чиято роля е свързана със сърдечно-съдовата патология и чиито нива са повишени при пациенти с псориазис, може да бъде фактор, който допринася за повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с псориазис.²⁸

Мютюнопушене. Ефектът от мютюнопушенето е сумарен и е резултат от влиянието на въглеродния монооксид, никотина и неговата концентрация, пола, дозата, генетичната предрасположба. Псориазисът е Т-клетъчно имуномедирано заболяване, при което никотинът влияе върху имунния отговор (McAllister-Sistilli et al., 1998; Sorogi, 2002). Никотинът може да влияе върху функционалния капацитет на гендритните клетки (Aicher et al., 2003; Nouri-Shirazi and Guinet, 2003), а също провокира повишаването на секрецията на проинфламаторните Th-1 и интерлевкин-12.

Терапия при псориазис и сърдечно-съдов риск

Въпреки че съществуват редица локални и системни средства за лечение на псориазис, все още липсва медикамент за окончателно ликвидиране на болестта. В този смисъл терапията цели постигане на дълготрайна ремисия и/или повлияване на заболяването до състояние, поносимо за пациента. Изборът на правилен подход зависи от множество фактори:³⁸

- фактори, свързани с псориазис – клинична форма, локализация, засегнатата телесна площ, тежест, продължителност на заболяването;
- фактори, свързани с лечението – ефективност, краткосрочен и дългосрочен план, обратими и необратими странични ефекти, противопоказания, съпътстващи заболявания, продължителност на ремисиите, предишни лечения;
- фактори, свързани с пациента – възраст,

пол, фамилна обремененост, физическо и психическо здраве, преживян психоемоционален стрес, предпочитания на пациента за формите на лечение и придържане към терапията;

■ фактори, свързани с наличието на придружаващите заболявания и влиянието на съпътстващата терапия върху хода на псориазиса.

Локалното лечение се провежда с кератолитични и резорбтивни средства, целящи излющване на повърхностните сквами и „впиване“ на инфилтратата (салицилова киселина, урея, катрани, дитранол, деривати на вит. А-киселината (ретиоиди) и на вит. D3 (калципотриол).^{1, 2, 3}

Фото(химио)терапията на псориазиса болест се позиционира като втора линия на лечение. Нейният ефект се основава главно на UV-индуцираната имунна супресия. Най-често използваните методи са със селективни UV-B лъчи и UV-A светлина, комбинирана с прием на фотосенсибилизатор (псорален) – PUVA.¹

Системната терапия включва различни лекарствени групи, целящи регулиране на дисбалансираната кератинизация, потискане на хиперпролиферацията на кератиноцитите, прекъсване на възпалителния процес, дори на субклетъчно ниво. Използват се ретиоиди, цитостатъци, имunosупресори, естери на фумаровата киселина (не са регистрирани за употреба в България), различни биологични продукти (моноклонални антители, TNF- α антагонисти и други молекули).

Настоящата тенденция, апробирана от холандски автори, е в лечението на умерено тежка до тежка форма на псориазис да се използват метотрексат (MTX) и циклоспорин (CyA), особено в случаите на псориазисен артрит, пустулозен псориазис, генерализиран плакетен псориазис и еритродермия.¹³ Ако липсват специфични противопоказания, MTX обикновено се разглежда като на най-оптималното поддържащо лечение за псориазис, тъй като максималната продължителност на предписанието за CyA е приблизително една година, а и цената му е непосилна за голям брой от пациентите.¹⁷

Двете най-важни нежелани лекарствени реакции, свързани с MTX, са миелосупресия и хепатотоксичност (особено при лица, които злоупотребяват с алкохол, или такива, чиито риск профил изисква лечение със статини).

Сред относителните противопоказания са застойна сърдечна недостатъчност, захарен диабет и улцерозен колит, които също са свързани с псориазис.³⁶ Всичко това изисква подходящи процедури за скрининг и мониторинг на псориазиците, които ще се лекуват или провеждат терапия с MTX.³⁹

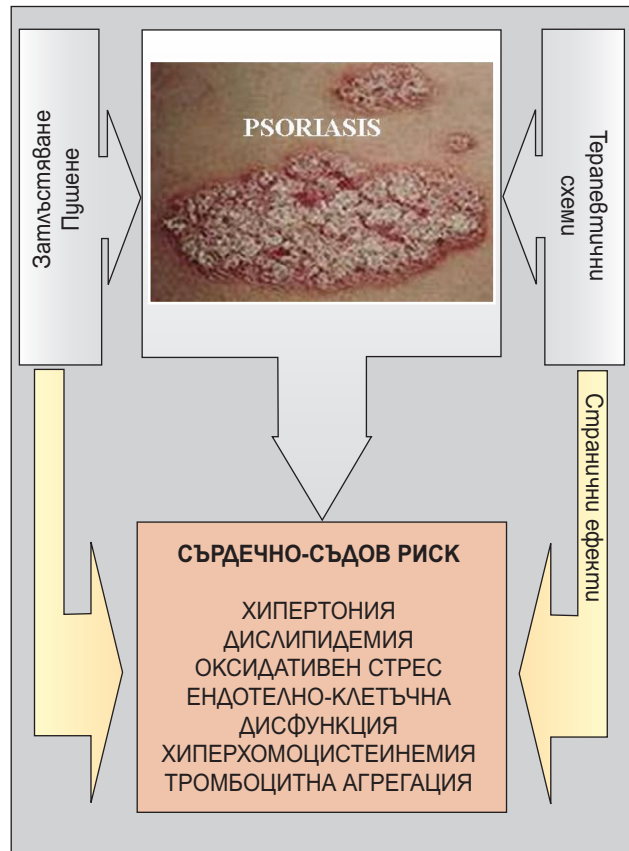
CyA избирателно, но обратимо инхибира пролиферацията на Т-лимфоцитите и производството и освобождаването на цитокини. Неговата употреба основно се предлага като индукционна терапия при възрастни с умерена до тежка форма на псориазис, показва частична ремисия на 86% след 16 седмици прием от 5 mg/kg на ден. Най-важните нежелани лекарствени реакции са нефротоксичност, повишаване на кръвното налягане и повишен риск от злокачествени заболявания, особено на кожата. Сред абсолютните противопоказания са недостатъчно контролирана артериална хипертония, тежки инфекциозни заболявания и предшестващи потенциални канцерогенно-рисккови терапии, като PUVA >1000 J/cm² кожна повърхност.³¹

Биологичните препарати, които в момента са регистрирани за лечение на псориазис, включват TNF- α антагонисти (адалимумаб, етанерцепт и инфликсимаб) и устекинумаб, насочен към често срещаната p40 субединица на IL-12/23. Някои от тези таргетни терапии могат да се окажат по-ефективни в сравнение с конвенционалните провеждани такива.⁴¹ Приложението им е абсолютно забранено при пациенти с позитивен квантиферонов тест, други активни инфекции, болни с неоплазми или съществуващ риск за такива. Могат да повлияят негативно на сърдечно-съдовата дейност на организма, поради което се прилагат при строг мониторинг контрол по време на апликацията им. До момента няма публикувани проучвания фаза IV за постмаркетинговата безопасност, които да оценят тези рискове.⁴⁰

Поради хроничния характер на псориазиса, продължителната терапия трябва да бъде безопасна и ефективна за пациента. Като цяло може да се счита, че препарати, водещи до бързо настъпващо значително подобрение на кожата могат да имат потенциално по-сериозни странични ефекти. Коморбидността при хронично протичащата псориазисна болест и съществуващата взаимовръзка с рисковите фактори за атеросклероза изискват

да приемем разбирането за системния характер на псориазиса и задължително да съобразяваме системното лечение с необходимостта да не се повишава нивото на горепосочените модифицируеми рискови фактори. Трябва да се има предвид и фактът, че нездравословният начин на живот (обезитет и тютюнопушене) влияят пряко върху кардиоваскуларния рисков профил, но при псориазици могат да влошават хода и тежестта на дерматологичната болест. От друга страна, антипсориазичната системна терапия може да има бивалентен ефект – потиска хроничното възпаление и подобрява клиниката на псориазиса, но изявяващи се негативни странични въздействия върху сърдечно-съдовата дейност могат да компрометират благоприятния резултат от лечението (фиг. 3).³⁹

Тези факти изискват необходимостта от бъдещи изследвания, които трябва да изчислят точно повишения ССР при псориазис, да определят основните процеси и да обмислят и предложат превантивни мерки, в съответствие с абсолютния риск от сърдечно-съдови заболявания в хода на кожната болест. Нужно е ранно стратифициране на пациентите с псориазис и контрол на установените рискови фактори със средства, които да не повлияват негативно развитието на системната дерматоза.



Фиг. 3. Псориазис, нездравословен начин на живот, антипсориазично лечение и ССР (по M. Wakkee и сътр., 2007)

Книгопис

1. Ботев Н., Ботев И., Псориазис, 2006, изд. Арсо Желязков А., Цанков Н., Псориазис и съпътстващи заболявания. Нов поглед върху псориазиса като системно заболяване. *Дерматол и Венерол* 2010; 48 (1):12–16.
2. Цанков Н., Камарашев Ж., Съвременни аспекти в етиологията и патогенезата на псориазиса. *Дерматол и Венерол* 1993; 32 (2):5–14.
3. Abuabara K., Lee H., Kimball A.B., The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol* 2011; 165:1066–1073.
4. Ahlehoff O., Gislason G.H., Charlott M. et al., Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011; 270 (2):147–157.
5. Altobelli E., Petrocelli R., Maccarone M. et al., Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on sociodemographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J Dermatol* 2009; 19 (3): 252–256.
6. Augustin M., Reich K., Glaeske G., et al., Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2):147–151.
7. Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong E.J. et al., A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol* 2011; 20 (7):544–549.
8. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci* 2011; 63 (1):1–9.
9. Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R.L. et al., Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99 (7):855–860.
10. Bhushan M., McLaughlin B., Weiss J.B. et al., Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141 (6):1054–1060.
11. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile P.G., et al., Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med* 2001; 7 (4):425–429.
12. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al., Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359 (9313): 1173–1177.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.