

А.Н. Беловол

Харьковский национальный медицинский университет

Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом

Ключевые слова

Псориаз, артериальная гипертензия, система азота оксида, дисфункция эндотелия.

Псориаз остается одной из актуальных проблем дерматологии в связи со значительной распространенностью этого хронического рецидивирующего заболевания, отсутствием четких представлений об этиопатогенезе, увеличением количества случаев тяжелого течения дерматоза, часто приводящего к инвалидизации [5, 7].

Согласно современным представлениям, псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках, воспалением в дерме, усиленным ангиогенезом [3]. Эти процессы опосредуются, главным образом, активированными Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, синтезирующими различные хемокины и цитокины [4, 11]. В современном учении о псориазе важная патогенетическая роль отведена хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» (иммунопатологический характер воспаления) приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [17].

Одним из распространенных проявлений псориазической болезни является поражение сердечно-сосудистой системы (почти у 39 % пациентов) [10]. Наиболее часто при псориазе встречаются артериальная гипертензия (АГ) — у 29 % (то есть в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции) [2, 18], нарушения углеводного, липидного обмена и поражение клапанов сердца (особенно при псориазическом артрите) [13, 14]. В связи с этим пациентов с псориазом можно отнести к группе риска, в которой высока вероятность выявления метаболического синдрома. К этой категории относятся люди как с начальными

признаками метаболического синдрома, так и с его осложнениями [8, 15]. Несомненный вклад в прогрессирующее поражение сосудов при метаболическом синдроме вносит дисфункция эндотелия, выражающаяся в снижении секреции азота оксида (NO) и повышении секреции мощнейшего вазоконстриктора — эндотелина-1.

Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем выстилающих сосуды клеток. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, выполняют разнообразные функции, в том числе селективную, транспортную и барьерную, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы [1, 8]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, высоким гидростатическим давлением и т. д.

В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при псориазе, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушений функции эндотелия [14, 16]. У больных псориазом мужчин установлено повышение уровня активности фактора Виллебранда на 35,8 %, увеличение содержания эндотелина-1 на 30,4 %, особенно при рас-

пространенном процессе, выявлении сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности и др. [6]. Цель исследования — определение функционального состояния эндотелия при псориазе на основании активности NO-синтазы (NOS) и метаболитов NO (NO_2 , NO_3 и S-нитрозотиола).

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 146 больных различными формами псориаза, из них 77 мужчин и 69 женщин в возрасте 18–72 лет. Средний возраст пациентов составил ($55,0 \pm 3,6$) года. Прогрессирующая стадия болезни диагностирована в 115 случаях, стационарная — в 31. Осенне-зимний тип псориаза установлен у 86 больных, летний — у 11, недифференцированный — у 49. Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI составил от 13,4 до 26,2 баллов (в среднем $(21,2 \pm 1,6)$ балла). Легкая степень тяжести псориаза была у 69 больных, средняя — у 55 и тяжелая — у 22.

Начало заболевания в детском, подростковом возрасте и в 18–40 лет (I тип псориаза) отмечено у 56 (38,4 %) больных, было связано с генетической предрасположенностью, чаще провоцировано инфекциями, стрессом, обострением сопутствующей патологии. Псориаз II типа (в возрасте старше 40 лет) впервые возник у 90 (61,6 %) пациентов, ассоциировался с возрастанием частоты хронических заболеваний и нарушением обмена веществ. Длительность псориаза составляла от 4 до 10 лет, в среднем ($13 \pm 1,5$) года. Провоцирующими факторами заболевания стали стресс — у 36 (24,6 %) больных, очаговые инфекции — у 18 (12,3 %), травмы — у 16 (10,9 %), обострение сопутствующих заболеваний — у 41 (28,1 %), непереносимость лекарств — у 10 (6,8 %). У 102 (76,7 %) больных были повторные госпитализации в связи с обострением псориаза в течение последних трех лет.

АГ установлена у 54 больных, из них у 19 (35,2 %) диагностирована I степень, у 35 (64,8 %) — II степень. Длительность АГ составила ($7,2 \pm 1,8$) года. Степень риска сердечно-сосудистых осложнений оценена как очень высокая у 17 (31,5 %), высокая — у 21 (38,9 %) и средняя — у 16 (29,6 %) больных. Индекс массы тела (ИМТ) у 45 (83,3 %) пациентов составил ($27,2 \pm 3,2$) $\text{кг}/\text{м}^2$. Увеличение ИМТ до $33,4 \text{ кг}/\text{м}^2$, свидетельствующее о лишней массе тела, выявлено у 6 (11,1 %) пациентов, дефицит массы тела ($18–18,4 \text{ кг}/\text{м}^2$) — у 3 (5,6 %).

У обследованных больных выявлены следующие факторы риска развития псориаза: курение — у 65 (44,5 %), ожирение — у 16 (10,9 %), малоподвижный образ жизни — у 45 (30,8 %), злоупот-

ребление поваренной солью — у 61 (41,8 %), чрезмерное потребление жиров животного происхождения — у 49 (33,6 %), постоянные психоэмоциональные нагрузки — у 93 (63,7 %). Преобладали пациенты умственного характера труда — 92 (63,0 %), физическим трудом занимались 54 (37,0 %) больных. Заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) выявлены в 32 (21,9 %) случаях, дыхательной системы — у 29 (19,8 %), опорно-двигательного аппарата — у 44 (30,1 %).

Всем пациентам с псориазом проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара (препараты кальция, тиосульфат натрия, АТФ, витамины группы В, гепатопротекторы, наружная терапия). При анализе особенностей медикаментозного лечения АГ отмечено, что ингибиторы АПФ получали 40 (74,1 %) пациентов, β -адреноблокаторы — 4 (7,5 %), антагонисты кальция — 10 (18,5 %).

Уровень базальной секреции NO, NOS и S-нитрозотиола определяли у больных псориазом (I группа, $n = 90$), у пациентов с псориазом и АГ (II группа, $n = 56$), у практически здоровых лиц (контрольная группа, $n = 26$). Забор крови для исследования проводили в первые дни пребывания больных в стационаре в утренние часы. При этом все пациенты находились в условиях одинаковой физической активности, не принимали антигипертензивных и препаратов, содержащих нитраты.

Стабильные метаболиты NO определяли биохимическим методом [9]. Принцип метода: NOS катализирует превращение L-аргинина в цитруллин и NO, который превращается в нитрит (NO_2) и нитрат (NO_3). Содержание метаболитов NO узнавали по методу L. Green с помощью реактива Griess. По увеличению содержания нитратов и нитритов в исследуемых пробах (после инкубирования) судили об активности суммарной (суммNOS) и индуцибельной NOS (iNOS). Активность эндотелиальной NOS (eNOS) определяли по формуле: $eNOS = \text{суммNOS} - iNOS$. Спектрофотометрическим методом определяли уровень S-нитрозотиола на основании способности NO окислять соединения, содержащие SH-группы [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 7,0. При анализе материала для нормально распределенных величин рассчитывали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD), а в случае неравномерного распределения признака — медиану и процентиля.

Для оценки достоверности различий между двумя группами при нормальном распределении непрерывных величин использовали непарный критерий Стьюдента (t-критерий), в остальных случаях при сравнении двух групп — непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

У всех больных псориазом установлено незначительное снижение среднего уровня NO₂ ((13,20 ± 1,32) мкМ/л, p < 0,05) и eNOS ((0,713 ± 0,024) пмоль/(мин · мг белка), p < 0,05), тенденция к повышению содержания NO₃ ((28,79 ± 2,41) мкМ/л, p > 0,05), выраженное увеличение активности iNOS ((0,411 ± 0,076) пмоль/(мин · мг белка), p < 0,01) и содержания S-нитрозотиола ((0,36 ± 0,07) ммоль/л, p < 0,01) в плазме крови относительно показателей у здоровых лиц. Анализ параметров базальной секреции NO по уровню его стабильных метаболитов, ферментов и нитрозотиола с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выявил более выраженные нарушения. Значительное уменьшение концентрации NO₂ ((12,67 ± 1,43) мкМ/л) и eNOS ((0,678 ± 0,039) пмоль/(мин · мг белка), повышение S-нитрозотиола ((0,43 ± 0,08) ммоль/л) в крови отмечено у больных псориазом и АГ (p < 0,05) относительно таковых у пациентов с псориазом.

Анализ плазменного уровня факторов, влияющих на эндотелийзависимую вазодилатацию с учетом возраста и пола, сопутствующей патологии больных псориазом не выявил существенных различий, однако следует указать тенденцию к снижению активности eNOS, уменьшению содержания стабильных метаболитов (NO₂ и NO₃) с увеличением возраста пациентов.

Для более детального изучения влияния нарушений сосудистого тонуса и изменений со стороны вазоактивного пула NO проанализированы показатели в зависимости от тяжести псориаза у пациентов I и II групп (таблица).

При изолированном псориазе легкой степени тяжести установлено нормальное содержание стабильных метаболитов NO, тенденцию к повышению активности обеих NOS и нитрозотиола. У больных I группы средней и тяжелой степени отмечено снижение уровня NO₂ и активности eNOS, повышение содержания NO₃ и нитрозотиола, активности iNOS в плазме крови (особенно при тяжелом псориазе) относительно показателей в контрольной группе. При сочетании варианте псориаза и АГ выявлены аналогичные сдвиги параметров вазоактивного пула, но еще более значимые, свидетельствующие о дисфункции эндотелия и приводящие к ремоделированию сосудистой стенки. Обращает внимание резкое снижение концентрации NO₂ и активности eNOS, особенно при тяжелой степени дерматоза. Значения показателей NO₃, iNOS и S-нитрозотиола у пациентов с дерматозом средней и тяжелой степени достоверно превышали аналогичные у здоровых лиц, но не отличались от таковых у больных I группы.

Полученные данные свидетельствуют о дисфункции эндотелия и указывают на непосредственное вовлечение системы азота оксида в механизм развития микроциркуляторных нарушений при псориазе и сопутствующей патологии, а именно АГ, посредством регуляции сосудистого тонуса.

Исследования последних лет убедительно показали, что в незначительном количестве NO представляет по своей природе и механизмам

Таблица. Сравнительная характеристика состояния вазоактивного пула NO (M ± SD) у больных псориазом и при сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от степени тяжести дерматоза

Больные	NO ₂ , мкМ/л	NO ₃ , мкМ/л	eNOS,	iNOS,	S-нитрозотиол, ммоль/л
			пмоль мин · мг белка	пмоль мин · мг белка	
Псориаз:					
легкая степень (n = 43)	14,25 ± 1,46	25,01 ± 2,30	0,783 ± 0,036	0,204 ± 0,083	0,23 ± 0,03
средняя степень (n = 35)	13,48 ± 1,50	30,22 ± 2,65*	0,714 ± 0,03*	0,551 ± 0,10*	0,30 ± 0,06
тяжелая степень (n = 12)	11,20 ± 1,4*	33,05 ± 3,27**	0,651 ± 0,032**	0,727 ± 0,113**	0,60 ± 0,11**
Псориаз и АГ:					
легкая степень (n = 26)	14,06 ± 1,57	25,04 ± 2,48	0,764 ± 0,051	0,229 ± 0,097*	0,35 ± 0,05*
средняя степень (n = 20)	12,63 ± 1,38*	32,26 ± 2,71*	0,612 ± 0,044**	0,503 ± 0,105**	0,44 ± 0,07**
тяжелая степень (n = 10)	9,15 ± 1,11**	36,74 ± 3,03**	0,585 ± 0,032**	0,719 ± 0,118**	0,62 ± 0,10**
Контрольная группа (n = 26)					
	14,37 ± 1,65	24,20 ± 2,48	0,779 ± 0,045	0,193 ± 0,065	0,21 ± 0,04

Примечание. Различия достоверны между показателями у больных и здоровых лиц: * p < 0,05; ** p < 0,01.

действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. Эта сигнальная молекула принимает участие в регуляции межклеточной коммуникации, нейротрансмиссии, иммунологической и антиоксидантной защите. Дефицит или избыток NO играет роль в патогенезе сахарного диабета, АГ, септического шока. В основе поражения сосудов при многих заболеваниях лежит эндотелиальная дисфункция, которая определяется как изменение концентрации химических посредников, синтезируемых эндотелиальными клетками, и уменьшение NO-зависимого вазодилаторного ответа на ацетилхолин.

У больных псориазом (как при изолированном, так и при сочетанном течении) изменяется активность окислительного метаболизма L-аргинина, сопровождающаяся уменьшением содержания нитритов и активности eNOS, незначительным повышением уровня нитратов и активности iNOS. Возможно, фенотипическое моделирование эндотелия, приводящее к развитию его дисфункционального состояния и ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации, имеет определенные особенности при сочетании псориаза и АГ и объясняется снижением синтеза NO₂, повышенным депонированием и снижением биодоступности, что отражается в снижении активности eNOS и повышении содержания S-нитрозотиола в плазме крови. Дефицит NO обуславливает потерю протекторных свойств этого соединения, проявляющихся

увеличением толщины стенок артерий (в случае сочетания с АГ), а его гиперпродукцию без увеличения депонирования можно расценивать как защитную реакцию эндотелия у больных легкой и средней степенью псориаза. Подобная направленность в изменениях плазменного уровня факторов, относящихся к одной системе регуляции, объясняется, с одной стороны, развитием дефицита эндогенного NO вследствие снижения активности eNOS (при псориазе), с другой — тем, что в условиях ремоделирования сосудов при уменьшении диаметра повышается скорость кровотока для обеспечения достаточного объема крови, предотвращения хронической гипоксии, и в ответ на увеличивающееся напряжение сдвига происходит гиперсекреция NO. Увеличение уровня NO₃ и iNOS (при псориазе средней и тяжелой степени) указывает на состояние оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной системы, что может усиливать дисфункцию эндотелия.

Выводы

У пациентов с псориазом, особенно при сочетании с АГ, выявлена дисфункция эндотелия, вероятно, связанная с нарушением активности окислительного метаболизма L-аргинина, проявляющаяся снижением биодоступности NO и высоким уровнем его инактивации, состоянием оксидативного стресса и нарушением антиоксидантного состояния.

Список литературы

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный журнал*.— 2001.— № 3.— С. 202–208.
2. Горбунцов В.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией // *Вестник дерматологии и венерологии*.— 1998.— № 2.— С. 51–53.
3. Довжанский СИ., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // *Российский журнал кожных и венерологических болезней*.— 2006.— № 1.— С. 14–19.
4. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Характеристика клеточного иммунитета у больных псориазом // *Сучасні інфекції*.— 2000.— № 2.— С. 55–60.
5. Кунгуров Н.В., Филimonкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазическая болезнь.— Екатеринбург, 2002.— 150 с.
6. Кауд Д. Особенности эндотоксин- и липофлавоин-зависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-1β, IL-4 и TNFα эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом // *Дерматология та венерология*.— 2008.— № 1.— С. 34–39.
7. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза // *Дерматология та венерология*.— 2002.— № 2.— С. 3–11.
8. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома.— М.: Мультипринт, 2005.— 165 с.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // *Клиническая диагностика*.— 2005.— № 6.— С. 15–18.
10. Соколовский Е.В., Петухова А.В., Смирнова Т.С. Анализ заболеваемости псориазом в Санкт-Петербурге // *Журнал дерматовенерологии и косметологии*.— 2002.— № 2.— С. 6–9.
11. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2001.— Vol. 26, N 2.— P. 314–320.
12. Goldman R., Vlessis A., Trunkey D. Nitrosothiol quantification in human plasma // *Analytical Biochemistry*.— 1998.— Vol. 259, N 5.— P. 98–103.
13. Grzybowski P. Evaluation of glucose, insulin, C-peptide, uric acid serum levels in patients with psoriasis // *Pol. Merkuriusz Lekarski*.— 2001.— Vol. 11, N 6.— P. 495–498.
14. Henseler T., Christophers E. Disease concomitance in psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— Vol. 32, N 6.— P. 982–986.
15. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*.— 2002.— Vol. 288, N 12.— P. 2709–2716.
16. Sochorova R., Sinka L., Svecova D. Endothelial cells in the blood in psoriasis // *Bratisl. Lek. Listy*.— 2000.— Vol. 101, N 9.— P. 529–530.
17. 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, N 7.— P. 321–328.
18. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M. Psoriasis and cardiovascular disorders // *Przegl. Lek.*— 2002.— Vol. 59, N 10.— P. 844–847.

А.М. Біловол

Дисфункція судинного ендотелію у хворих на псоріаз

Представлено результати визначення функціонального стану ендотелію у хворих на псоріаз і супутню артеріальну гіпертензію на підставі активності NO-синтаз (NOS) і метаболітів азоту оксиду. Встановлено зміну активності окиснювального метаболізму L-аргініну, що супроводжується зменшенням вмісту нітриту і активності ендотеліальної NOS, незначним підвищенням рівня нітратів, активності індукцибельної NOS та нітрозотіолу, особливо в разі поєднання псоріазу з артеріальною гіпертензією.

A.N. Belovol

Disfunction of vascular endothelium at patients with psoriasis

The results of determination of the functional state of endothelium in patients with psoriasis and concomitant arterial hypertension on the basis of activity of the NO-synthase (NOS) and metabolites oxide of nitrogen are presented. The change of activity of the oxidizing metabolism L-arginin is set, attended with reduction of maintenance of nitrites and activity of endothelial NOS, by the insignificant rise of level of nitrates, activity of inducible NOS, nitrosothiol, especially at the psoriasis concomitant with arterial hypertension.

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Редермализация — новая эпоха anti-age терапии

В рамках выставки Intercharm прошло мероприятие, которое ждали все специалисты в области эстетической медицины. Для борьбы со временем и процессами старения была представлена уникальная процедура новой эпохи инъекционного омоложения — редермализация. Процедура производится инновационным препаратом Hyalual®, в состав которого входит гиалуроновая кислота и инновационный компонент для сферы anti-age терапии — сукцинат (янтарная кислота). Этот естественный метаболит цикла трикарбоновых кислот в синергии с гиалуроновой кислотой действуют на все без исключения патогенетические механизмы старения кожи. Это революционное открытие позволит косметологам получать более мощный и комплексный anti-age эффект за счет действия именно сукцината. Янтарная кислота активизирует метаболические процессы в коже, а также обеспечивает мощный антиоксидантный эффект. Докладчиками, которые исследовали действие препарата Hyalual® и его эффективность для омоложения кожи лица и тела, выступили мэтры эстетической медицины: В.А. Цепколенко, И.И. Медведева, С.И. Шармазан, а также профессор-биохимик — В.И. Коржов, который многие годы занимался исследованием биохимических и патогенетических механизмов старения и доказал кардинально иное anti-age действие уникальной формулы Hyalual® на кожу. Событие произвело ажиотаж среди косметологов и дерматовенерологов страны, а эффект редермализации признали открытием столетия.

Подробную информацию, а также видеодоклады данной конференции вы можете посмотреть на сайте www.hyalual.com