ПСОРИАЗИС И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

И. Груев и А. Тончева
Клиника по вътрешни болести, НМТБ „Цар Борис III" – София

PSORIASIS AND CARDIOVASCULAR RISK

I. Gruev and A. Toncheva
Clinic of Internal Diseases, NMTH "Tsar Boris III" – Sofia

Резюме:

Все повече автори приемат, че псориазисът е не само кожно заболяване, а системен възпалителен процес. Сърдечно-съдовите заболявания са най-важната причина за болестност и смъртност при пациенти с псориазис. В последните години се натрупаха многобройни доказателства за ключовата роля на хроничното възпаление като свързващо звено между псориазиса и атеросклерозата. Лечението със статини, както и с модерните системни противовъзпалителни агенти, дава големи надежди за прекъсване на общите възпалителни патогенетични механизми на псориазиса и на атеросклерозата.

Ключови думи: псориазис, възпаление, атеросклероза, сърдечно-съдови болести

Адрес за кореспонденция: *Кардиологично отделение, Клиника по вътрешни болести, НМТБ „Цар Борис III", бул. „Мария Луиза" № 104, 1233 София, e-mail: ivangruev@yahoo.com*

Summary:

An increasing amount of scientific information proves that psoriasis is not only a skin disease, but a systemic inflammatory process. Cardiovascular diseases are the most common cause of mortality and morbidity among the patients with psoriasis. Recently the chronic inflammation is found to be the "missing link" between psoriasis and atherosclerosis. There are great expectations that therapy with statins and modern anti-inflammatory agents could block the common pathogenic pathways of both psoriasis and atherosclerosis.

Key words: psoriasis, inflammation, atherosclerosis, cardiovascular diseases

Address for correspondence: *Ivan Gruev, M. D., Clinic of Internal Diseases, NMTH "Tsar Boris III", 108, Maria Luiza Blvd., Bg – 1233 Sofia, e-mail: ivangruev@yahoo.com*

Псориазисът е наследствено обусловено, имуномедиирано възпалително заболяване на кожата с все още неизвестна етиология. Счита се, че болестта засяга 2-3% от общата популация в световен мащаб [1]. Псориазисът има комплексна генетична предиспозиция, но неговото развитие и обостряне се дължат на взаимодействието на генетични фактори и на такива от околната среда. Възпалителният компонент в патогенезата на заболяването е безспорен и все повече автори приемат, че псориазисът е не само кожно заболяване, а системен възпалителен процес [2, 3].

Сърдечно-съдовите заболявания са най-важната причина за болестност и смъртност при пациенти с псориазис. Тази теза е изказана още през 1973 г. от Mc Donald и Calabresi [4]. Проучване, проведено в Маями (САЩ) върху 5700 амбулаторни пациенти, в това число 3236 души с псориазис, за периода 1985-2005 г. е установило, че болните от псориазис имат 78% по-голяма вероятност да развият ИБС, 70% по-голяма вероятност да получат мозъчен инсулт, почти два пъти по-голяма вероятност да развият периферносъдова болест и с 86% по-висока обща смъртност, сравнени с останалите пациенти в проучването [5]. Наскоро докладвано датско проучване, проведено от Ahlehoff и сътр. за периода 1997-2006 г. и сравняващо 40 000 пациенти с псориазис и 4 000 000 души без това заболяване (по данни на националния здравен регистър), установява значимо по-голяма честота на предсърдното мъждене, мозъчните инсулти, миокардните инфаркти и на перкутанните

коронорни интервенции, както и значително повисока обща смъртност при пациентите с тежък псориазис [6]. Важно е да се подчертае, че резултатите запазват статистическа значимост дори след отчитане влиянието на традиционните рискови фактори за атеросклероза. Особено мащабно и добило голяма популярност е проучването, проведено от Gelfand и сътр. във Великобритания, обхващащо 130 976 болни с псориазис и 556 995 съответни по пол и възраст контроли. Изследването установява значително повишен риск за развитие на миокарден инфаркт, особено в групата на млади пациенти с тежък псориазис [7].

Това сигнификантно повишаване на риска от сърдечно-съдови заболявания се дължи, от една страна, на факта, че при тези пациенти са значително по-разпространени някои установени рискови фактори, като затлъстяване, хипертония, дислипидемия, нарушения на въглехидратната обмяна. Важно е да се отбележи, че при много болни заболяването води до социална изолация, повишена употреба на алкохол и цигари, намалена физическа активност и депресия [8, 9]. Все повече автори обаче изтъкват ролята на псориазиса като независим сърдечно-съдов рисков фактор [6, 7]. В последните години се натрупаха многобройни доказателства за ключовата роля на възпалението като свързващо звено между псориазиса и атеросклерозата [10, 11]. Активирането на имунитета и на проинфламаторните цитокини (IL-6, 7, 8, 12, 15, 18, TNF-α, IFN-γ) има водещо значение в патогенезата и на двете заболявания. Нещо повече, и при двата патологични процеса има индентично Т-хелпер 1-свързано нарушение на клетъчния имунитет и активация на експресията на едни и същи адхезионни молекули (VCAM-1, ICAM-1, L-selectin) [12]. Хистологичните проучвания показват сходна инфилтрация от Т-лимфоцити, макрофаги, неутрофили, дендритни клетки и мастоцити при атеросклеротичните плаки и псориатичните лезии [13].

Общият патогенетичен механизъм на псориатичното възпаление и на атеросклерозата може да бъде описан по следния начин: в лимфните възли, антиген-презентиращите клетки активират „наивните" Т-лимфоцити, които увеличават експресията на свързания с левкоцитната функция антиген-1 (LFA-1 – leukocyte-function associated antigen-1). Активираните Т-клетки мигрират в кръвоносните съдове и се прилепват към ендотела (и към макрофагите при атеросклерозата). Следва екстравазация, медиирана от LFA-1 и ICAM-1, както и взаимодействие на Т-клетките с дендритните клетки и макрофагите, също и с кератоцитите при псориазиса и гладкомускулните клетки при атеросклерозата. Там реактивираните Т-клетки и макрофагите секретират химиокини и цитокини, допълващи възпалителния процес, който води в крайна сметка до образуването на псориатични и атеросклеротични плаки [14].

Ето защо е необходимо да обърнем внимание на важността на потискането на хроничния възпалителен процес и при двете заболявания (псориазис и атеросклероза). Приложението на лекарства от групата на статините носи ползи, надхвърлящи чистото понижаване на холестерола (т. нар. „плейотропни" ефекти на статините). Няколко проучвания доказват ползи отвъд липидопонижаващия ефект след приложението на статини при пациенти с псориазис. Така например проучване, използващо симвастатин, е показало освен очакваното понижаване на общия холестерол и LDL холестерола, също така и повишаване на HDL холестерола и намаляване на PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [15]. Проучването на Wolkenstein и сътр. е обхванало 10 000 пациенти, 365 от които са били диагностицирани с псориазис. Това проучване потвърждава връзката между затлъстяването, тютюнопушенето и употребата на бета-блокери с псориазиса, но отчита и намален риск от развитие на псориазис при прием на статини [16].

Друга група медикаменти с потенциални ползи при псориазис са тиазолидиндионите. Проучването на Shafiq и сътр. оценява ефекта от приложението на розиглитазон при псориазис. Изследвани са 70 пациенти с умерена до висока степен на активност на заболяването и е установено сигнификантно намаление на PASI при пациентите на активно лечение, сравнени с плацебо-групата [17].

Традиционното системно лечение на псориазиса с метотрексат и циклоспорин може да редуцира сърдечно-съдовия риск чрез потискане на хроничното възпаление. Тези терапии обаче са със сравнително ограничено приложение поради потенциалните нежелани ефекти, които включват хипертония, дислипидемия, нефро- и хепатотоксичност [14]. Много надежди се възлагат на новите биологични противовъзпалителни агенти, като ефализумаб (Efalizumab) – моноклонални антитела срещу CD 11a-субединица на LFA-1 [18] и инфликсимаб (Infliximab) – блокер на TNF-α [19]. Проучване на Boehnke и сътрудници, публикувано през февруари 2011 г., убедително показва, че пациенти с тежка форма на псориазис, които дават добър отговор на продължителното системно лечение, понижават не само PASI, но и редица биомаркери, свързани

със сърдечно-съдовия риск, като hs CRP (high sensitive C-reactive protein), vascular endothelial growth factor (VEGF) и др. Авторите намират и подобряване на показателите за инсулинова резистентност, която също се намира в патогенетична връзка с хроничното възпаление [20].

В заключение можем да кажем, че все повече автори изтъкват псориазиса като независим сърдечно-съдов рисков фактор [6, 7, 14]. Разбира се, други изследователи като J. Stern отхвърлят тази теза с аргумента, че добавянето на псориазиса към традиционните рискови фактори не променя съществено стратегиите за повлияване на риска [21]. Решението на този спор изисква по-мащабни и целенасочени проучвания. Но според нас най-важно е да се подчертае фактът, че пациентите с псориазис се нуждаят от комплексни интердисциплинарни (включващи дерматолози и кардиолози) грижи, за да бъдат адекватно лекувани и профилактирани както кожните, така и атеросклеротичните усложнения на заболяването. Тези болни трябва да бъдат щателно скринирани за традиционните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (дислипидемии, хипертония, диабет, тютюнопушене, затлъстяване). Клиницистите трябва да се стремят да повлияят модифицируемите рискови фактори посредством медикаментозно лечение и настойчиви съвети за диета, спиране на тютюнопушенето и злоупотребата с алкохол и за промяна на нездравословния уседнал начин на живот при пациентите с псориазис.

Лечението със статини, както и с модерните системни противовъзпалителни агенти, дава големи надежди за прекъсване на общите възпалителни патогенетични механизми на псориазиса и на атеросклерозата. Тези терапевтични стратегии се нуждаят от по-нататъшни проучвания, за да се утвърдят в клиничната практика [14].

Библиография

1. L a n g l e y , R. G., G. G. Krueger et C. E. Griffiths. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. – Ann. Rheum. Dis., 64, 2005, Suppl. 2, ii18-23 .
2. L o w e s , M. A., A. M. Bowcock et J. G. Krueger. Pathogenesis and therapy of psoriasis. – Nature, 445, 2007, 866-873.
3. K r u e g e r , J. G. et A. Bowcock. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. – Ann. Rheum. Dis., 64, 2005, Suppl. 2, ii30-ii36 .
4. M c D o n a l d , C. J. et P. Calabresi. Thromboembolic disorders associated with psoriasis. – Arch. Dermatol., 107, 1973, № 6, 918.
5. P r o d a n o v i c h , S. R. S. Kirsner et J. D. Kravetz. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. – Arch. Dermatol., 145, 2009, № 6,700-703.
6. A h l e h o f f , O. et al. Psoriasis is associated with significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. – J. Intern. Med., 2010, 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.
7. G e l f a n d , J. M. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. – JAMA, 296, 2006, № 14,1735-1741.
8. S t e r r y , W., B. E. Strobber et A. Menter. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. – Br. J. Dermatol., 157, 2007, 649-655.
9. H e r r o n , M. et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. – Arch. Dermatol., 141, 2005, 1527-1534.
10. S p a h , F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. – Br. J. Dermatol., 159, 2008, Suppl. 2, 10-17.
11. S a b a t , R. et al. Three decades of psoriasis research: where has it led us? – Clin. Dermatol., 25, 2007, 504-509.
12. N i c k o l o f f , B. J. et al. The cytokine and chemokine network in psoriasis. – Clin. Dermatol., 25, 2007, 568-573.
13. N i c k o l o f f , B. J., J. Z. Qin et F. O. Nestle. Immunopathogenesis of psoriasis. – Clin. Rev. Allergy Immunol., 33, 2007, 45-56.
14. G h a z i z a d e h , R. et al. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. – Int. J. Med. Sci., 7, 2010, 284-289.
15. S h i r i n s k y , I. V. et V. S. Shirinsky. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. – J Am. Acad. Dermatol., 57, 2007, 529-531.
16. W o l k e n s t e i n , P. et al. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. – Dermatology, 218, 2009, 103-109.
17. S h a f i q , N. et al. Pilot trial: pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis (the P6). – Int. J. Dermatol., 44, 2005, 328-333.
18. W e r t h e r , W. A. et al. Humanization of an anti-lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. – J. Immunol., 157, 1996, 4986-4995.
19. R e i c h , K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. – Lancet, 366, 2005, 1367-1374.
20. B o e h n k e , M. et al. Systematic therapy could reduce CV risk in psoriasis patients. – J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., February 2011, advance online publication.
21. S t e r n , R. S. et A. Huibregtse. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. – J. Invest. Dermatol., 131, 2011, № 5, 1159-1166. Epub 2011 Jan 20.

Постъпил за печат на 27 юни 2011 г.