

## ОБ АССОЦИИ ПСОРИАЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Проф. Э. Н. СОЛОШЕНКО, Н. В. ЖУКОВА

ON ASSOCIATION OF PSORIASIS AND METABOLIC SYNDROME

E. N. SOLOSHENKO, N. V. ZHUKOVA

*Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков, Украина*

**Изложены современные взгляды на патогенез псориаза. Показано увеличение частоты течения псориаза на фоне метаболического синдрома. Высказано предположение, что метаболические нарушения являются важным патогенетическим механизмом развития псориаза, что необходимо учитывать при назначении комплексной терапии больных.**

*Ключевые слова: псориаз, патогенез, метаболический синдром.*

**Modern ideas about psoriasis pathogenesis are reported. Increase in the frequency of psoriasis against a background of metabolic syndrome is shown. It is suggested that metabolic disorders are an important pathogenetic mechanism of psoriasis development, which should be taken into consideration when administering complex therapy.**

*Key words: psoriasis, pathogenesis, metabolic syndrome.*

Псориаз — одно из наиболее распространенных хронических рецидивирующих мультифакторных заболеваний кожи с доминированием наследственной предрасположенности, для которого характерны гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение процесса кератинизации на фоне воспалительной реакции в дерме, а также поражение ногтей, суставов и волосистой части головы. По результатам клинико-эпидемиологических исследований псориазом болеет 3–4% населения планеты, независимо от пола, возраста и этнической принадлежности, при этом удельный вес этой патологии в общей структуре кожных болезней достигает, по данным разных авторов, от 10 до 40% [1]. Однако, несмотря на широкое распространение псориаза и многочисленность работ по этой проблеме, до сих пор не сложилось однозначных представлений о патогенезе дерматоза.

Подавляющее большинство исследователей решающую роль в механизмах развития псориаза отдает наследственной предрасположенности [1, 2], а среди провоцирующих моментов — травматическим, физическим, химическим, медикаментозным, биологическим, инфекционным факторам, а также неадаптированному питанию, эмоциональному и психогенному стрессу [3–5]. По мнению других авторов, в патогенезе псориаза ведущую роль играют нарушения адаптационно-компенсаторных и нейроэндокринных механизмов регуляции гомеостаза [4], которые тесно связаны с внутриклеточным метаболизмом и системой вторичных посредников, в частности мелатонина [6].

В некоторых работах обсуждается значение в механизмах развития псориаза перекисного

окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы, однако роль оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, который тесно связан с адаптационно-компенсаторными механизмами и нейрогуморальной системой контроля обмена веществ, включая надмолекулярные структуры передачи генетической информации, должно подтверждение в современных научных исследованиях еще не нашла [7].

Остаются до конца не обоснованными вирусная [8], иммунная и аутоиммунная теории развития псориаза [9–15]. Так, несмотря на то, что данные иммунологических исследований весьма многочисленны, они противоречивы и порой несопоставимы. Возможно, это связано с использованием разных методических подходов без учета клинических особенностей заболевания, стадии процесса, сопутствующей патологии. Большинство исследователей обнаруживали нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, проявляющиеся чаще всего снижением уровня абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов (CD4+) на фоне повышения или снижения Т-супрессоров (CD8+), а также уменьшением соотношения CD4+/CD8+ по сравнению со здоровыми лицами. Уменьшение содержания Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов, в периферической крови эти авторы объясняют их накоплением в псориазных очагах, а Т-супрессорную недостаточность рассматривают как ведущее звено в патогенезе заболевания. Активация CD4+ Т-лимфоцитов индуцирует ряд иммунологических реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр провоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ1 [12].

Что касается изменений В-звена иммунитета у больных псориазом, то они, как правило, менее выражены и проявляются содержанием в сыворотке крови больных псориазом различных типов антител, увеличенным содержанием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (Ig) класса G и A, повышенной активностью С3 и других компонентов комплемента. При этом увеличение продукции Ig G и Ig A на фоне увеличенного количества В-лимфоцитов связывают с процессами вторичной аутосенсibilизации, снижением уровня Ig M — с наличием очагов хронической инфекции, а развитие аутоиммунных процессов в эпидермисе — с отсутствием иммунологической толерантности к эпидермальным метаболитам [13, 16].

Имеются сообщения о том, что возможно развитие псориаза при ВИЧ-инфекции, причем иногда псориаз может быть первым ее клиническим проявлением, хотя данных об увеличении у больных псориазом содержания CD8<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup> T-лимфоцитов, характерного для ВИЧ-инфицированных, пока не обнаружено [17].

Немало работ посвящено изучению связи псориаза с хроническими воспалительными болезнями внутренних органов, с эндогенной интоксикацией и нарушением структуры и функции соединительной ткани [18, 19], однако они также не полностью раскрывают механизмы формирования дерматоза.

Известны работы, касающиеся состояния микробиоценоза слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кожных покровов [20] у больных псориазом.

Есть отдельные сообщения относительно роли оксида азота (NO) как нейротрансмиттера, ключевого иммуномодуляторного регулятора гомеостаза и активного участника развития воспалительных реакций, которые экспрессируются при действии экзогенных и эндогенных медиаторов (фактор некроза опухолей, ИЛ4 и др.). Высказано предположение, что гиперпродукция или дефицит NO, возникающие вследствие действия медиаторов воспаления, цитокинов, экзо- и эндотоксинов, могут превратить изменения NO из элемента адаптации в элемент патогенеза псориазической болезни [21].

Отсутствует ясность в исследованиях как содержания в плазме крови и в эпидермоцитах пораженной кожи больных псориазом инсулиноподобного фактора роста (ИФР), регулирующего метаболическую и пролиферативную активность клеток, так и содержания гормона роста гипоталамуса — соматостатина, который регулирует уровень самого ИФР [22].

Остается неизученной роль неспецифических индукторов пролиферации и дифференцирования клеток, к которым принадлежат биологически активные вещества эндогенного (нейромедиаторы, метаболиты обмена веществ, в том числе индолацетат, 5-оксииндолацетоуксусная кислота) и экзо-

генного происхождения (физические и химические факторы, условия питания, эмоциональный стресс и пр.), способные влиять на механизмы обеспечения гомеостатической функции организма при формировании псориаза [22].

Полностью отсутствуют данные о роли незаменимой аминокислоты триптофана в механизмах формирования псориаза, хотя известно, что триптофан является быстролимитирующей аминокислотой в обмене белков, а ее метаболиты (НАД<sup>+</sup>, НАДФ, серотонин, 5-ОИУК, ИУК, мелатонин) влияют на дифференцирование и пролиферацию эпителия, обмен веществ в тканях и внутренних органах. Метаболиты триптофана оказывают модулирующее действие на функцию ЦНС, на эндокринные (центральные и периферические) железы внутренней секреции и на гемодинамику капилляров. При этом, если некоторые метаболиты триптофана (индол, скатол) являются токсичными продуктами его обмена, то продукты кинуренинового пути обмена способны оказывать модулирующее тормозное и возбуждающее действие на нервную систему.

В последние годы все больше внимания при исследованиях патогенеза псориаза уделяется нарушениям метаболических процессов [22]. Так, известны сообщения о нарушении глицинконъюгирующей функции печени при псориазе, поскольку установлена взаимосвязь между увеличением концентрации неконъюгированных желчных кислот (дезоксихолиевой и холиевой) с торпидным и рецидивирующим течением заболевания [23]. Однонаправленное увеличение содержания общих липидов, фосфолипидов, триацилглицеридов и холестерина как в эпидермисе, так и в плазме крови больных псориазом подтверждают патогенетическую роль нарушений липидного обмена [24, 25]. Есть публикации об интенсификации пентозофосфатного цикла и гликолиза у больных псориазом [26]. В то же время общие сведения о комплексной оценке состояния показателей разных видов обмена веществ (белковый, углеводный, липидный) при псориазе отсутствуют.

Между тем, как показывает анализ наших собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований, у большинства больных псориазом обнаруживается ряд патологических состояний (абдоминальное ожирение, цирроз печени, артериальная гипертензия, дислипопро-теидемия, нарушение толерантности к глюкозе без развития сахарного диабета, повышенное содержание в плазме крови мочевой кислоты), получивших название метаболический синдром [27]. Предполагается, что в основе развития перечисленных патологических симптомов этого синдрома лежат общие патогенетические механизмы, а причинами, приводящими к его развитию, являются иммунологические нарушения и генетические дефекты. Промежуточным же звеном формирования метаболического синдрома считается инсулинорезистентность, которая представляет

собой сниженную чувствительность тканей к стимуляции инсулином потребления глюкозы. Инсулинорезистентность связывают с наследственными пострецепторными дефектами инсулинзависимого транспорта глюкозы [27].

Наряду с генетически обусловленными дефектами углеводного обмена развитию инсулинорезистентности способствует также и абдоминальное ожирение с преимущественной локализацией жира в брюшной полости, которое может быть первопричинным фактором развития различных проявлений метаболического синдрома. При стрессах, от которых не застрахован ни один человек, абдоминальный жир (жир сальника и брыжейки) подвергается липолизу, и в кровотоке портальной вены выбрасывается значительное количество неэтерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК). По портальной вене избыток НЭЖК самым коротким путем поступает в печень, где они должны утилизироваться.

Один путь утилизации НЭЖК, массивно поступающих в печень при липолизе абдоминального жира, — их превращение в глюкозу через процессы глюконеогенеза. При утилизации НЭЖК по этому пути печень секретирует в кровоток избыточное количество глюкозы, в результате чего развивается гипергликемия, в ответ на которую снижается уровень удаления инсулина печенью из кровотока, что способствует гиперинсулинемии, а это в свою очередь — развитию инсулинорезистентности тканей.

Второй путь утилизации поступающих в печень НЭЖК — синтез триглицеридов (ТГ), при котором усиливается секреция в кровь липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Развивается гиперлипидемия с повышенной концентрацией в плазме крови ТГ за счет ЛОНП, которая сопровождается появлением в крови повышенного уровня холестерина (ХС) вследствие увеличения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в связи с тем, что в кровотоке секретированные ЛОНП подвергаются действию липолитических ферментов — липопротеидлипазы и печеночной липазы. После распада ТГ крупные частицы ЛОНП превращаются в частицы липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП), которые после действия на них печеночной липазы превращаются в частицы ЛНП, представленные субфракцией мелких плотных частиц. Эти мелкие плотные ЛНП, характерные для липидного спектра при метаболическом синдроме, высокоатерогенны. Имея малое сродство к ЛНП-рецепторам, они долго циркулируют в кровотоке, окисляются, образуя химически модифицированные ЛНП, которые легко и неконтролируемо захватываются макрофагами. Последние играют важную роль в развитии атеросклеротической бляшки, которая легко разрывается, а на ее месте развивается тромбоз [27].

Развитию атеросклеротического поражения сосудов способствует и нарушение функций их

эндотелия. Одним из повреждающих эндотелий факторов является дислипотеидемия (ДЛП) с повышенным содержанием в плазме крови ЛНП и снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛВП), осуществляющих отток ХС в печень, где он катаболизирует до желчных кислот.

Компенсаторным ответом на резистентность тканей к инсулину независимо от ее первопричины являются увеличение синтеза инсулина в бета-клетках поджелудочной железы и его избыточная секреция в кровь. Гиперинсулинемия как закономерное следствие инсулинорезистентности ведет к активации симпатoadrenalовой системы с повышением содержания в крови катехоламинов, ренина, ангиотензина, а также к повышению реабсорбции ионов натрия в печеночных канальцах, к пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке, их спазмированию, а в итоге — к артериальной гипертензии (АГ).

Гиперинсулинемия приводит к снижению активности фермента липопротеидлипазы, что способствует развитию гипертриглицеридемии, а также к повышению аппетита, способствующему ожирению. В итоге инсулинорезистентность (гиперинсулинемия), гиперлипидемия и ожирение усугубляют друг друга. В процессе формирования метаболического синдрома возможны сочетания не всех, а лишь двух-трех его компонентов, например абдоминального ожирения, АГ и гиперлипидемии без инсулинорезистентности в виде нарушенной толерантности к глюкозе или гиперинсулинемии. Однако уже при наличии сочетания АГ с ожирением по абдоминальному типу можно говорить о проявлениях скрытой инсулинорезистентности, даже если тест на толерантность к глюкозе еще не выявил нарушений. При этом целесообразно выделять среди больных псориазом лиц с сочетанием всего лишь двух-трех компонентов метаболического синдрома с целью назначения им патогенетической терапии, так как такие больные встречаются гораздо чаще, чем лица с полным метаболическим синдромом.

Поскольку в последние годы увеличение распространенности метаболического синдрома среди населения индустриальных стран, в том числе и среди больных псориазом, в 40–50% случаев является следствием влияния таких внешних факторов, как хроническое переизбытие и малоподвижный образ жизни на фоне генетической предрасположенности, важно помнить, что клинически выраженная нарушенная толерантность к глюкозе как проявление инсулинорезистентности часто является лабильной. Поэтому толерантность к глюкозе может стать нормальной при устранении других факторов метаболического синдрома. При отсутствии у больных генетического дефекта или невозможности генетического терапевтического подхода профилактические мероприятия должны быть направлены на снижение концентрации инсулина в плазме крови. Терапевтическая

стратегия коррекции метаболического синдрома должна ориентироваться на наличие проявлений инсулинорезистентности и других компонентов этого синдрома. Основу такой стратегии должны составлять диета, физическая активность и лекарственные средства, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину и/или снижающие его концентрацию в крови [28].

Таким образом, современный уровень знаний позволяет рассматривать псориаз как болезнь, в патогенезе которой наряду с наследственной предрасположенностью важную роль играют нарушения не только состояния адаптации и регуляции нейроэндокринной системы, но и метаболических процессов, механизмы которых до сих пор изучены недостаточно. В связи с ведущим

значением белкового обмена в обеспечении всех видов обмена веществ (анаболизм, катаболизм) перспективным следует считать изучение патогенеза псориаза путем исследования общих показателей обмена веществ и обмена отдельных аминокислот, поскольку функции катализа, регуляции метаболизма, рецепторной передачи информации, обеспечения контроля за реализацией генетической информации принадлежат именно белкам. Изучение механизмов нарушения белкового, жирового и углеводного обменов позволит не только расширить наши представления о механизмах формирования псориаза, но и разработать комплексную патогенетическую терапию с учетом коррекции нарушений метаболических процессов в организме больных.

#### Литература

1. Рыжко П. П., Федота А. М., Воронцов В. М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз.— Харьков: Фолио, 2004.— 334 с.
2. Романенко К. В., Лебединская Л. А. Псориаз — полигенная форма дерматоза с наследственной предрасположенностью // Дерматол. та венерол.— 2004.— № 1 (23).— С. 7–11.
3. Псориаз и очаги фокальной инфекции в ЛОР-органах / Л. Б. Важбин, Ю. А. Хлыстов, В. В. Карпов и др. // Вестн. дерматол. и венерол.— 1995.— № 6.— С. 39–40.
4. Беляев Г. М. Стресс, адаптация, псориаз. Планирование научных исследований по проблеме этого заболевания // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 2 (16).— С. 11–14.
5. Алтатова И. А. Диагностика и профилактика экологически зависимых заболеваний кожи / Под ред. проф. А. И. Горовой.— Днепрпетровск: Пороги, 2003.— 133 с.
6. Болотна Л. А., Решетняк О. В. Новый фармакотерапевтический подход до лікування псориазу // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 2 (16).— С. 56–58.
7. Динамика перекисного окисления липидов у больных хроническими распространенными дерматозами в процессе лечения / И. А. Олейник, И. А. Маштакова, И. А. Пятикоп, Е. П. Медведева // Акт. вопр. мед. и биол.— 1995.— Вып. 6.— С. 115.
8. О вирусной этиологии псориаза / В. Ф. Корсун, А. В. Станевич, Н. З. Яговдик, М. М. Левин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 4.— С. 9–11.
9. Катунина О. Р. Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 19–21.
10. Шейнман В. Л. Лимфоциты и их субпопуляции в крови больных распространенным псориазом // Вестн. новых мед. технологий.— 1998.— Т. 5, № 3–4.— С. 51–52.
11. Балтабаев М. К., Хамидов Ш. А. Состояние клеточного иммунитета у больных псориазом и больных хроническими гепатитами // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 1.— С. 41–45.
12. Курдина М. И. Антицитокиновая терапия — новое направление в лечении псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 3–5.
13. Чуйко Н. А. Иммунопатогенетические аспекты развития псориаза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 4 (15).— С. 16–19.
14. Беляев Г. М., Огурицова А. Н. К вопросу трактовки результатов иммунологических исследований при псориазе // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 2 (28).— С. 23–27.
15. Стан гуморального імунітету у хворих на псориаз та псоріатичну артропатію: диференційна діагностика ступенів тяжкості псоріатичної артропатії із застосуванням методів нейроінформатики / Е. М. Солошенко, Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник, О. І. Соловйова // Збірник наукових праць КМАПО ім. П. Л. Шупика.— Київ, 2005.— Вип. 14, кн. 1.— С. 440–449.
16. Кутасевич Я. Ф. Современный взгляд на проблему псориаза // Дерматол. та венерол.— 2002.— № 2 (16).— С. 3–9.
17. Коляденко В. Г., Чернишов П. В. Псориаз та ВІЛ-інфекція. Можливість асоціації, підходи до лікування та імунологічні особливості // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 6–9.
18. Показатели обмена соединительной ткани при псоріатической болезни / Р. М. Загртдинова, П. Н. Шараев, Н. А. Колясева и др. // Вестн. дерматол. и венерол.— 2001.— № 5.— С. 47–48.
19. Клиническое значение изменения уровня фибронектина при псориазе / А. А. Архипенкова, Ю. С. Бутов, В. М. Верещагина и др. // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2004.— № 3.— С. 23–27.
20. Короткий Н. Г., Песляк М. Ю. Псориаз как следствие включения β-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 9–18.
21. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) / Ю. С. Бутов, А. А. Архипенкова, О. Г. Соколина, А. Г. Тумаян // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2005.— № 3.— С. 24–27.

22. *Лыкова С. Г., Немчинова О. Б., Петренко О. С.* Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2003.— № 4.— С. 34–37.
23. Псориаз и метаболизм желчных кислот / М. К. Балтабаев, Ш. А. Хамидов, У. А. Валиханов, Ф. Ш. Хамидов // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 25–28.
24. *Хышиктуев Б. С., Фалько Е. В.* Закономерности сдвигов параметров обмена липидов в различных биологических объектах у больных псориазом в периоды обострения и ремиссии // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 6.— С. 40–43.
25. Оцінка ліпідних показників крові у хворих на псориаз / З. А. Ніколаєва, В. І. Степаненко, Т. С. Брюзгіна, В. М. Холопцева // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 4 (15).— С. 13–15.
26. *Черкашина Л. В.* Регуляція порушень вуглеводно-енергетичного обміну у хворих на псориаз за допомогою антиоксидантів // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 1 (27).— С. 52–55.
27. *Перова Н. В., Метельская В. А., Оганов Р. Г.* Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Междунар. мед. журн.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 6–10.
28. *Маньковский Б. Н.* Современные принципы терапии лиц с метаболическим синдромом // Medicus Amicus.— 2005.— № 5.— С. 26.

Поступила 04.09.2006