

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Сариан Е.И.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра дерматовенерологии
г. Харьков*

Ключевые слова: псориаз, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, патогенез, клинические проявления, факторы риска.

Резюме: Представленные результаты определения гомоцистеина в сыворотке крови больных обычным псориазом. Умеренное повышение содержания гомоцистеина выявлено у 80% больных, нарушение липидного обмена за счет увеличения содержания общего холестерина - у 68% пациентов. Степень изменений уровня гомоцистеина зависела от распространенности и тяжести патологического процесса, курения.

Гипергомоцистеинемия и гиперлипидемия являются потенциальными факторами кардиоваскулярного риска у больных псориазом.

Resume: *The results of determination of homocysteine serum blood in the patients with ordinary psoriasis were presented. Moderate elevation of homocysteine levels was detected in 80% of patients, violation of lipid exchange due to the increase of maintenance of cholesterol in 68% of patients. The degree of changes of homocysteine level depended on the area and severity of pathological process, smoking. Hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia are potent cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.*

Актуальность. Псориаз – одна из наиболее важных медико-социальных проблем современной дерматологии. Значимость этого заболевания обусловлена его распространенностью, достигающей 2-3% в Европе, Азии, США, а также высокой частотой поражения лиц трудоспособного возраста, возможной инвалидизацией [1, 6, 9]. Установлена ведущая роль врожденного иммунного цитокинового ответа в развитии дерматоза, при этом одним из звеньев иммунных изменений является девиация цитокинового профиля, преимущественно по Th1/Th17-типу с доминирующими цитокинами – интерлейкинами 1, 6, фактором некроза опухоли α и др. [5]. Такие иммуноопосредованные системные заболевания как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение у больных псориазом встречаются достоверно чаще, чем у больных другими дерматозами [1, 9]. Европейские ученые, опираясь на ретроспективные данные, утверждают, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда, отмечают увеличение риска смерти от ССЗ на 50% у молодых лиц с псориазом.

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, приводит к ускоренному развитию ангиопатий, атеросклероза и т.д. У больных псориазом мужчин установлено повышение активности фактора Виллебранда, эндотелина I, особенно при распространенном процессе и сочетании с метаболическим синдромом [3]. Повреждения эндотелия могут быть итогом действия различных факторов, в том числе увеличения концентраций гомоцистеина (ГЦ), общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, резистентности к инсулину и т.д. При псориазе, так же как и при некоторых пролиферативных заболеваниях (системная красная волчанка, рак молочной железы, яичников) установлено повышение концентрации ГЦ крови [1, 4, 7, 10]. В отечественной литературе данные о содержании ГЦ у больных обычным псориазом различного возраста, взаимосвязи с клиническими проявлениями дерматоза и возможным повреждением сосудистого эндотелия, развитием ССЗ практически отсутствуют. Системность проявлений, тяжесть течения псориазического процесса, высокая частота ССЗ обуславливают актуальность изучения данного дерматоза.

Цель: определить клиническое значение изменений уровня ГЦ у больных с различными проявлениями обычного псориаза.

Задачи: 1. Изучить содержание общего ГЦ в сыворотке крови больных обычным псориазом, 2. Провести анализ зависимости концентрации ГЦ от клинических и лабораторных показателей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 32 больных обычным псориазом в возрасте 23-60 лет, из них 15 мужчин и 17 женщин. Длительность заболевания псориазом составила $11,5 \pm 1,8$ лет. Генетическая предрасположенность к развитию псориаза выявлена в 10 (31,2%) случаях. Кожный процесс у 11 (34,4%) больных имел ограниченный характер, у 21 (65,6%) – распространенный, при этом прогрессивная стадия дерматоза установлена у 19 (59,4%), стационарная – 13 (41,6%) пациентов. Преобладали больные с зимним типом псориаза (81,2%). У значительной части обследуемых больных (62,5%) отмечались многократные рецидивы в течение года. Наиболее часто выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени (соответственно в 28,1% и 15,6% случаев). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 14 (43,7%) больных выявлено курение. На основании дерматологического осмотра и PASI (Psoriasis Area and Severity Index) легкая форма установлена у 9, умеренная – 13 и тяжелая - 10 пациентов. Группу контроля составили 20 практически здоровые лица соответствующего возраста и пола.

Обследование пациентов включало общеклиническое исследование, определение концентрации общего ГЦ иммуноферментным методом (мкмоль/л), уровня общего холестерина энзиматическим колориметрическим методом (ммоль/л). Оценку суммарного риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания SCORE осуществляли с помощью калькулятора, указывая в соответствующих полях пол, возраст, уровень систолического артериального давления (САД), курит ли пациент и уровень холестерина. Полученная цифра представляет собой вероятность наступления смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет. В зависимости от полученного значения риска (в процентах) пациента следует отнести в одну из следующих категорий: низкий риск – менее 5%; высокий риск – 5% и более.

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 5a (корпорация Statsoft, США). Определение значимости выявленных отличий между показателями проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение. Определение ГЦ в сыворотке крови больных вульгарным псориазом выявило разброс показателей от 10,6 до 108,4 мкмоль/л. У больных отмечено значительное повышение уровня ГЦ относительно аналогичного показателя у здоровых лиц (соответственно $24,52 \pm 1,38$ мкмоль/л, $8,54 \pm 0,76$ мкмоль/л, $p < 0,01$). Достоверных различий уровня ГЦ у больных различного возраста (до 45 и более 45 лет), так же как и у здоровых лиц, не выявлено ($p > 0,05$). Установлено повышение уровня ГЦ у больных ограниченным псориазом по сравнению с показателем при

распространенном дерматозе (соответственно $14,17 \pm 0,72$ мкмоль/л и $29,35 \pm 1,49$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Достоверных отличий уровня изучаемого показателя в зависимости от стадии болезни (прогрессирующей или стационарной) не обнаружено. Нарастание тяжести процесса сопровождалось достоверным увеличением концентрации ГЦ, особенно при тяжелых формах дерматоза ($38,4 \pm 2,06$ мкмоль/л) по сравнению с легкой степенью тяжести ($12,38 \pm 0,84$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Сравнение концентрации этой аминокислоты у больных псориазом – курильщиков и лиц контрольной группы – курильщиков позволило выявить резкое увеличение ГЦ при дерматозе (соответственно $32,71 \pm 4,35$ мкмоль/л и $20,71 \pm 3,41$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

У 3 (9,4%) больных псориазом определен нормальный уровень ГЦ (до 10 мкмоль/л), у 11 (34,4%) пациентов – легкая степень гипергомоцистеинемии (10,6-26,7 мкмоль/л), у 17 (53,1%) больных – умеренная степень (31,2-59,7 мкмоль/л), у одного больного (3,1%) – тяжелая (108,4 мкмоль/л). Тяжелая гипергомоцистеинемия выявлена у больного 48 лет с псориазом средней степени тяжести, ишемическим инсультом в анамнезе. Легкая степень гипергомоцистеинемии установлена у двух здоровых лиц, у остальных – уровень ГЦ не превышал 10 мкмоль/л.

Уровень ОХС колебался в пределах от 3,12 ммоль/л до 7,84 ммоль/л. Гиперхолестеринемия выявлена у 4 пациентов до 45 лет и 9 больных старше 45 лет (соответственно в 30,8 % и 75,0% случаев). САД у больных обычным псориазом колебалось от 110 до 145 мм рт. ст., в среднем составляло $128,1 \pm 3,5$ мм рт. ст., у лиц контрольной группы – $122,1 \pm 3,1$ мм рт. ст. Диастолическое артериальное давление варьировало от 75 до 90 мм рт. ст., в среднем – $79,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. (у практически здоровых лиц – $80,1 \pm 2,1$ мм рт. ст.).

Определение шкалы SCORE у больных обычным псориазом без установленного диагноза ССЗ и уровне общего холестерина крови менее 8 ммоль/л позволило отнести большинство пациентов к группе низкого риска – менее 5% вероятности наступления смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет. У 6 (18,8%) больных старше 45 лет риск составил более 5%, что диктует необходимость модификации факторов риска ССЗ.

Таким образом, анализ уровня ГЦ крови у больных псориазом позволил выявить повышение показателя в 3,2 раза по сравнению с таким у практично здоровых лиц. Умеренная гипергомоцистеинемия определена у 53,1%, при этом у пациентов-курильщиков – в 85,2% случаев. Выявлена умеренная прямая корреляция концентрации общего ГЦ и PASI у всех больных ($r = +0,65$, $p < 0,05$).

ГЦ – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Гипергомоцистеинемия диагностируется в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. [4]. Известно, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствует ряд факторов. Гипергомоцистеинемия (чаще тяжелая, более 100 мкмоль/л) может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена гомоцистеина (мутация генов цистатионин-β-синтаза, 5,10-

метилентетрагидрофолатредуктаза) [7]. Вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме (в коже при псориазе), которые расходуют громадное количество метильных групп, происходит нарушение метаболизма гомоцистеина. Высокий уровень гомоцистеина может свидетельствовать о дефиците витаминов (фолиевая кислота, В6, В12), нарушении функции почек [4, 10]. Некоторые лекарственные препараты, применяемые в том числе и при псориазе (метотрексат, метилпреднизолон), способствуют повышению уровня ГЦ крови. Курение также способствует увеличению содержания ГЦ у больных псориазом в 1,45 раза (по сравнению с некурящими пациентами) и соответственно, риск сердечно-сосудистой патологии [10].

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на ГЦ как независимый модифицируемый фактор риска ССЗ [4, 7, 8]. Известно, что повышение содержания гомоцистеина сыворотки на каждые 5 мкмоль/л свыше 10 мкмоль/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50% у мужчин и женщин.

Остается открытым вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня ГЦ – следствие других состояний, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии (курение, дислипидемия, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии). Необходимо решить вопрос о целесообразности определения уровня ГЦ у больных и способах коррекции гипергомоцистеинемии при псориазе.

Выводы.

1. Определены различия уровня ГЦ крови у больных обычным псориазом с различной степенью тяжести. Обнаруженная умеренная прямая корреляция концентрации ГЦ с PASI (с распространенностью и степенью тяжести дерматоза) свидетельствует о влиянии показателя на клиническое течение псориаза.
2. Гипергомоцистеинемия, особенно при тяжелых формах псориаза, является потенциальными факторами кардиоваскулярного риска у больных псориазом.

Литература

1. Абдрахманова, А. С. Некоторые особенности клинического течения псориаза и их связь с гомоцистеином сыворотки крови [Текст] / А. С. Абдрахманова // Астана медициналык журналы. – 2006. – № 2. – С. 58-61.
2. Болотная, Л. А. Псориаз [Текст] / Практическая дерматология : учебное пособие для врачей-интернов и врачей-слушателей заведений (факультетов) последипломного образования // Л. А. Болотная и др. ; под общ. ред. проф. Л. А. Болотной. – Х. : С.А.М., 2015. – Гл. 5. – С. 113-143.
3. Кауд, Д. Особенности эндотоксин- и липофлавонозависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-1b, IL-4 и TNF α эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом [Текст] / Д. Кауд // Дерматология та венерология. – 2008. – № 1. – С. 34-39.
4. Синькеев, М. С. Аминокислоты крови в патогенезе и клинике ишемической болезни [Текст] / М. С. Синькеев, Ю. И. Скворцов, Т. М. Богданова, К. Ю. Скворцов //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11-3. – С. 480-484;

5. Смольникова, Н. В. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориазического артрита [Текст] / Н. В. Смольникова, С. В. Смирнова, А. А. Барило // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1443-1447.

6. Толмачева, Н. В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза [Текст] / Н. В. Толмачева, А. С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (ч. 10) – С. 2118-2121.

7. Шевченко, О. П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение [Текст] / О. П. Шевченко, Г.А. Олефиренко // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 3–7.

8. McDonald, I. Review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism [Text] / I. McDonald, M. Connolly, A.-M. Tobin // Journal of Nutrition and Metabolism. – 2012. – Vol. 24, Issue 1. – P. 96-100.

9. Raut, A. C. Psoriasis clinical implications and treatment: a review [Text] / A. C. Raut, R. H. Prabhu, V. B. Patravale // Crit. Rev. Ther. Carrier. Syst. – 2013. – Vol. 30, Issue 3. – P. 183-216

10. Tobin, A. M. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study [Text] / A. M. Tobin, R. Hughes, T. Leong, I. M. Graham, B. Kirby // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – Vol. 36, Issue 1. – P. 19-23.