

19 Особенности развития псориатической болезни у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией

Макурина Г. И.

19.1 Современные представления об общности патогенетических механизмов развития псориаза и артериальной гипертензии

Псориаз – системное хроническое воспалительное заболевание кожи, затрагивающее 1-3 % населения Земного шара. У пациентов с псориазом отмечается выраженная зависимость между психологической составляющей и степенью кожных проявлений, а также системных поражений, таких как сопутствующий псориатический артрит (у 40 % пациентов), более частая встречаемость метаболического синдрома (особенно при тяжелой форме заболевания) [1, 10, 12, 13].

Psoriasis vulgaris является общим подтипом болезни и характеризуется клинически присутствием характерных бляшек розово-красного цвета с серебристо-белыми чешуйками на поверхности. К гистологическим особенностям псориаза следует отнести:

- наличие дермального и эпидермального воспалительного инфильтрата;
- наличие эпидермальной гиперплазии;
- неправильную дифференцировку кератиноцитов;
- усиление кожной васкуляризации с наличием извилистых капиллярных петель.

Классическим проявлением увеличения васкуляризации является появление точечного кровотечения при поскабливании поверхности псориатической бляшки (так наз. «симптом Аушпитца») [3].

В более ранних исследованиях считалось, что псориаз является заболеванием с ведущей патологией кератиноцитов; однако в последние годы было признано, что это сложное аутоиммунное заболевание, в котором важное значение имеет влияние определенных факторов окружающей среды в сочетании с генетической предрасположенностью, что способствует манифестации заболевания в определенной популяции людей.

В ряде работ показано, что псориаз является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний в общем (инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца) и особенно – цереброваскулярной патологии. В более ранних исследованиях отмечена ассоциация между псориазом и цереброваскулярной патологией или инсультом.

Учитывая тот факт, что большинство мозговых инсультов имеют ишемический генез, вероятно, существует взаимосвязь между псориазом и ишемическим инсультом. Следует учесть, что ассоциация между тяжелым псориазом и инсультом была отмечена в популяции пациентов, получавших лечение по поводу цереброваскулярной патологии ишемического генеза. В то же время, не было проведено исследований, в которых отслеживались

цереброваскулярные события с момента установления диагноза псориаза. Не изучено влияние длительности течения псориаза на риск мозгового инсульта по нескольким причинам. Так, следует учитывать, что на протяжении многих лет некоторые пациенты не обращаются за медицинской помощью, поэтому не могут быть охвачены наблюдением; наблюдательное исследование может не ограничиться одним десятком лет. Не было изучено влияние употребления алкоголя на возникновение цереброваскулярных событий у больных с псориазом, хотя этот фактор широко распространен среди населения. Перспективными направлениями изучения патогенеза развития кардиоваскулярной патологии у больных с псориазом является определение механизмов, приводящих к сердечно-сосудистым событиям, с учетом степени тяжести псориаза и его влияния на сердечно-сосудистый риск.

При изучении компонентов иммунной системы было показано, что *T*-клетки (особенно *Th*-1 и *Th*-17), вероятно, являются ведущими ключевыми игроками в иницировании и прогрессировании псориаза. В то же время, отмечается значимая роль и ряда других типов клеток. Определенную роль отводят эндотелиальным клеткам, дендритным клеткам, моноцитам, нейтрофилам, кератиноцитам. Они формируют многообразие провоспалительных агентов, хемокинов и цитокинов, найденных у пациентов с псориазом. Понимание этих механизмов патогенеза позволило существенно расширить терапевтический арсенал в лечении псориаза, хотя он по-прежнему остается заболеванием, которое не излечивается.

19.2 Механизмы нарушения суточного профиля артериального давления у больных с псориазом в сочетании с гипертонической болезнью

Во всем мире насчитывается более 125 млн. человек, страдающих псориазом. Патогенез псориаза в настоящее время остается недостаточно изученным, хотя доказано значение явлений оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа как наиболее важных его звеньев. По данным ряда исследований, у пациентов с псориазом имеется повышенный риск развития сосудистой патологии атеросклеротического генеза, которая включает [16]:

- ишемическую болезнь сердца;
- артериальную гипертензию (АГ);
- метаболический синдром;
- ожирение и сахарный диабет типа 2.

Было продемонстрировано, что распространенность АГ у пациентов с псориазом достигает практически 45 %. Хотя риск АГ, как было показано, коррелировал со степенью тяжести псориаза, манифестная АГ встречалась чаще у пациентов со средней степенью тяжести в сравнении с лицами без клинических признаков патологии кожи; при этом учитывалось значение таких факторов риска, как возраст, курение, потребление алкоголя, индекс массы тела, степень физической активности.

Метод суточного мониторинга артериального давления (СМАД) позволяет изучать патогенетические механизмы АГ, поскольку еще в середине XX века было указано о низкой информативности измерения «офисного» артериального давления (АД). В 1997 г. этот метод исследования был включен в перечень диагностических процедур пациентов

с АГ в рекомендациях JNC VI. Преимуществом метода САМД является отображение АД в условиях обычной жизнедеятельности пациентов. Средние значения АД, определенные в течение суток, имеют преимущества перед оценкой «офисного» АД, поскольку взаимосвязаны с изменениями со стороны органов-мишеней:

- увеличением массы миокарда левого желудочка;
- дисфункцией левого желудочка;
- микроальбуминурией;
- протеинурией;
- выраженностью гипертензивной ретинопатии.

Показатели СМАД являются прогностическими факторами развития сердечно-сосудистых событий.

Среди показателей СМАД следует выделить «нагрузку давлением», которая характеризует степень тяжести АГ и включает в себя:

- индекс времени гипертензии;
- индекс измерений;
- индекс площади гипертензии.

Наиболее точно при высоких значениях АД нагрузку давлением отображает индекс площади гипертензии. Было доказано, что сила взаимосвязи между массой миокарда левого желудочка, максимальной скоростью наполнения левого желудочка была более выраженной с индексом площади гипертензии, чем со значениями АД.

Изменения АД в ночное время зависит от активности ряда нейрогуморальных систем. Так, в медленную фазу сна снижение АД обусловлено снижением симпатического компонента регуляции в лице циркулирующих катехоламинов. В ночное время снижается чувствительность барорецепторов, что также приводит к снижению АД.

Недостаточное снижение ночного АД и даже его повышение отмечаются чаще у лиц с симптоматическим характером АГ (при патологии почек, эндокринной системы и др.): для них характерны типы суточного ритма АД «non-dipper» или «night-peaker». В то же время, тип «non-dipper» часто определяется у больных с эссенциальной формой АГ и взаимосвязан с повышенным риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка, инсульта, инфаркта миокарда. Увеличение степени АГ обуславливает снижение суточного индекса АД; общее число лиц «non-dipper» и «night-peaker» не превышало:

- при I степени АГ – 39 %;
- при II степени – 63 %;
- при III степени – 72 %.

По другим данным, количество лиц с типом «non-dipper» при АГ II степени достигает 56 %. Суточный индекс АД взаимосвязан с активностью симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Кроме этого, в ходе исследований было выяснено, что суточный ритм АД подвержен влиянию таких факторов, как наследственность, курение, гиподинамия, избыточное употребление алкоголя, поваренной соли, что сопрягается с механизмами формирования псориаза.

У лиц с АГ при нарушенном суточном ритме АД более часто выявляют поражение

органов-мишеней. Недостаточное снижение АД в ночное время рассматривается как независимый неблагоприятный прогностический фактор. У пациентов этой категории отмечены достоверно более высокие значения индекса массы миокарда левого желудочка, чем у пациентов с достаточным снижением АД в ночное время. У пациентов с типом суточного профиля «non-dipper» и «night-peaker» чаще выявляются:

- изменения со стороны артерий мелкого калибра;
- диастолическая дисфункция левого желудочка;
- атеросклеротическое поражение сонных артерий;
- более высокая смертность от инфаркта миокарда.

Более высокие значения АД в ночное время взаимосвязаны с выраженностью микроальбуминурии, которая является ранним проявлением гипертензивной нефропатии. В одном из крупных исследований у больных гипертонической болезнью определена связь между характером суточного ритма АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью; при недостаточном снижении АД в ночное время относительный риск смертности от сердечно-сосудистой патологии был в 2 раза выше, чем у лиц «dipper». Независимым предиктором смертности является комбинация факторов снижения ночного АД и уровня среднесуточного АД.

Вариабельность АД формируют центральные нервные механизмы возбуждения и торможения в коре головного мозга и подкорковых структурах с циркадной периодичностью. Уровень вариабельности АД в определенной степени определяют:

- общее периферическое сосудистое сопротивление;
- сердечный выброс;
- потребность внутренних органов в энергетическом субстрате и кислороде;
- состояние баро-, хемо- и адренорецепторов.

Высокий уровень вариабельности АД у больных псориазом ассоциируется с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений. Высокие значения вариабельности АД ассоциированы с [3]:

- ремоделированием миокарда левого желудочка;
- тяжестью гипертензивной ретинопатии;
- снижением почечной функции.

У пациентов с псориазом достаточно часто имеет место так наз. скрытая АГ (СкАГ). Она является клиническим состоянием у пациентов, когда офисное АД – в пределах нормальных значений (менее 140/90 мм рт. ст.), однако значения АД, оцененные в процессе процедуры СМАД, превышали верхние границы нормы:

- САД за дневной период – более 135 мм рт. ст.;
- ДАД за дневной период – менее 85 мм рт. ст.

Эти показатели тесно коррелируют с развитием манифестной АГ, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Распространенность СкАГ в общей популяции оценена на уровне 8 %, а в различных исследуемых группах это число достигало 49 %. К факторам, которые приводят к СкАГ, относят:

- старший возраст;

- мужской пол;
- курение;
- использование противозачаточных средств у женщин;
- сидячий образ жизни.

Количество пациентов с СкАГ и псориазом остается невыясненным.

СкАГ у пациентов с псориазом встречалась более чем в 1,5 раза чаще, чем у практически здоровых лиц. С этим состоянием были ассоциированы такие факторы как:

- мужской пол;
- возраст;
- абдоминальное ожирение;
- дислипидемия;
- степень тяжести псориаза.

В процессе проведенных исследований была установлена взаимосвязь между псориазом и болезнями, увеличивающими сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность:

- метаболический синдром;
- ожирение;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- сахарный диабет II типа.

АГ довольно широко представлена среди пациентов с псориазом. Кроме того, показано, что у пациентов с псориазом и сопутствующей АГ в последующем повышается риск развития более тяжелой степени АГ, которая будет хуже контролироваться и потребует более агрессивной антигипертензивной терапии, чем у пациентов с АГ без псориаза. Доклинический атеросклероз, вызванный хроническим системным воспалительным процессом и увеличением интенсивности оксидативного стресса при псориазе, способствует развитию и/или прогрессированию эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов, приводит к структурным и функциональным изменениям артериальной сосудистой стенки, что определяет высокое АД. Кроме того, в развитии и прогрессировании АГ у данной категории пациентов предполагается роль:

- расстройств вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности;
- повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- инсулинорезистентности.

У пациентов с псориазом и отсутствием клинических признаков сердечно-сосудистой патологии была продемонстрирована сосудистая дисфункция, связанная с АГ (повышенная жесткость артерий, толщина интимы-медии сонной артерии).

Существующий консенсус о коморбидных состояниях у пациентов с псориазом рекомендует, с целью ранней диагностики АГЭ, измерять АД:

- у пациентов, получающих местное лечение, – ежегодно;
- у пациентов, находящихся в системном лечении, – каждые 6 месяцев.

Несмотря на то, что измерение офисного АД остается рутинным методом для диагностики АГ, он зачастую не позволяет выявить патологическое состояние. Измерение АД при использовании СМАД позволяет обеспечить оценку профиля АД в течение всего 24-часового периода, а также идентифицировать пациентов с СкАГ, выявить лица с нару-

шением суточного профиля АД как потенциальных лиц с развитием кардиоваскулярной патологии и поражением органов-мишеней. В исследованиях показано, что недостаточное снижение АД (типы суточного профиля «non-dipper» и «night-peaker») чаще встречается у пациентов с псориазом и отсутствием признаков АГ, по данным измерения офисного АД, в сравнении с практически здоровыми лицами. Практически у каждого второго пациента с псориазом и СКАГ отсутствовало достаточное снижение АД в ночное время.

СКАГ была описана недавно и рассматривалась как наличие высоких значений АД при проведении СМАД, когда фиксировалось нормальное офисное АД. В нескольких проспективных исследованиях показано, что СКАГ была связана с гипертензивными изменениями со стороны органов-мишеней:

- гипертрофия левого желудочка;
- нарушение функции почек;
- атеросклеротическое поражение сонных артерий;
- ухудшение сердечно-сосудистого прогноза.

Было показано, что масса миокарда левого желудочка и толщина интима-медия каротидных артерий у лиц, страдающих псориазом со СКАГ:

- были сравнимыми с пациентами с манифестной АГ;
- были больше по сравнению с лицами с нормальными значениями АД.

Ряд факторов, способствующих развитию СКАГ, были ранее описаны – старший возраст, мужской пол, курение, потребление алкоголя, использование противозачаточных средств у женщин, сидячий образ жизни. Кроме того, у мужчин показано важное значение для развития СКАГ увеличения связанных с избыточной массой тела таких антропометрических индексов, как окружность талии, индекс массы тела (ИМТ), отношение ОТ/ОБ. В других исследованиях показана более частая встречаемость СКАГ у курящих пациентов мужского пола с признаками абдоминального ожирения. В нескольких исследованиях не было доказано, что распространенность СКАГ была выше у пожилых лиц, что основано на исследовании значительной части населения, где не было выявлено ассоциации возраста и СКАГ.

Для определения наличия взаимосвязи между СКАГ и выраженностью псориаза использовались различные индексы, позволяющие объективно установить степень тяжести заболевания (*PASI*, *PSI*, *BSA* и *NAPSI*). Как показали некоторые исследования, только индекс *BSA* был связан со СКАГ у лиц с умеренной выраженностью псориаза. Распространенность СКАГ у пациентов с псориазом, по данным метаанализа 22 исследований, колеблется:

- от 15 до 32 % – у пациентов с умеренным псориазом;
- от 19 до 40 % – у лиц с тяжелым течением псориаза.

Следует помнить, что в изучении СМАД существуют некоторые ограничения, которые дают погрешности в исследовании:

- не всегда учитывается потребление алкоголя, уровень физической активности во время досуга;
- процедура СМАД проводится на протяжении суток, когда пациент в дневное время (активный период суток) может проводить время в горизонтальном положении, что может изменять в некоторой степени уровень АД.

Поэтому измерение офисного АД остается общепризнанным методом диагностики АГ, а проведение СМАД позволяет проводить исследования с использованием вспомогательных индексов.

Следовательно, нужно учитывать высокую распространенность СКАГ у пациентов с псориазом, у которых офисное АД не превышает нормальных значений, в том числе у лиц молодого возраста и имеющих нормальный ИМТ. Высокая распространенность СКАГ среди лиц с псориазом может обосновывать наличие поражения со стороны органов-мишеней, характерных для АГ. Поэтому у пациентов с псориазом, в том числе с нормальным уровнем АД и умеренной выраженностью заболевания, отмечается увеличение кардио-васкулярного риска. Одним из подходов ведения пациентов с псориазом должен быть контроль уровня АД и максимально возможного снижения риска развития осложнений со стороны органов-мишеней. Этому может способствовать модификация образа жизни, включая диету с низким содержанием соли, сокращение веса, отказ от курения, а также назначение при необходимости фармакологического лечения, в том числе профилактического.

Остаются не изученными особенности суточного профиля, показателей вариабельности, утренней динамики АД у больных с АГ, страдающих псориазом, а также выявление основных параметров функции сердечно-сосудистой, ВНС, других функциональных систем организма, участвующих в патогенетических механизмах развития псориаза.

19.3 Значение эндотелиальной дисфункции, явлений иммунных нарушений у больных с артериальной гипертензией и псориазом

В конце XX века одним из ведущих звеньев ряда кардиоваскулярных заболеваний была признана дисфункция сосудистого эндотелия. Сегодня доказано многообразие функций сосудистого эндотелия, среди которых следует отметить:

- вазоактивную;
- антитромбоцитарную;
- антикоагулянтную;
- противовоспалительную;
- антиоксидантную;
- антипролиферативную.

В экспериментальных и клинических работах отмечено значение эндотелия в большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. Дисфункцию эндотелия коронарных сосудов рассматривают в качестве независимого фактора риска острых сердечно-сосудистых катастроф при наличии поврежденных атеросклерозом сосудов.

Тонус сосудов эндотелия регулируется находящимися в динамическом равновесии вазодилататорами (простациклин, оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) и вазоконстрикторами (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A_2 и др.). В состоянии физиологического покоя оксид азота выделяется в небольших количествах, оказывая влияние на тонус сосудов не только дилатацией, но и ингибированием синтеза эндотелина-1 и выхода катехоламинов из нервных окончаний. Механическое воздействие на стенки сосудов, увеличение концентрации вазоконстрикторов стимулирует секрецию оксида азота. Оксид азота участвует в регуляции адгезии лейкоцитов и тром-

боцитов, ремоделировании стенок сосудов, процессах воспаления.

Признаки эндотелиальной дисфункции (ЭД) определяются у лиц с сердечно-сосудистой патологией и лиц с факторами риска этих заболеваний. Снижение продукции оксида азота способствует активизации атерогенных процессов в стенке кровеносных сосудов.

Оксид азота относится к свободнорадикальным кислородным соединениям. Явления оксидативного стресса сопровождают процессы атеросклеротических изменений сосудов:

- липидоз аорты с увеличением числа пенистых клеток;
- ремоделирование сосудов с миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток;
- дисфункция эндотелия и др.

У пациентов с АГ отмечен дисбаланс антиоксидантов и оксидативных процессов в сторону последних. Радикальные соединения способствуют развитию ЭД и ремоделированию сосудов у пациентов с АГ. При воздействии радикальных форм кислорода происходит защелачивание среды и изменение сократительной способности гладкомышечных клеток сосудов. В процессе оксидативного стресса происходит инактивация оксида азота и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации; усиление воспалительной реакции отмечается за счет увеличения экспрессии индуцибельной формы синтазы оксида азота [4, 5]. В процессе взаимодействия свободнорадикальных кислородных соединений с оксидом азота образуется пероксинитрит, оказывающий непосредственное токсическое действие на эндотелий, активируя процессы апоптоза и мутагенеза.

Процессы свободно-радикального окисления занимают важное место в развитии сердечно-сосудистой патологии. Гиперпродукция свободных радикалов обуславливает необратимые изменения в структуре жиров, белков, нуклеиновых кислот.

Процессы оксидативного стресса взаимосвязаны с аутоиммунными изменениями в стенке артерий. При активации оксидативного стресса атерогенные липопротеиды получают свойства аутоантигенов, стимулируя секрецию антител. В процессе формирования циркулирующих иммунных комплексов, а также их присоединения к стенке эндотелия фиксируется повреждение внутренней сосудистой оболочки, а также проникновение липопротеидов вглубь сосудистой стенки. В этих местах продукты деградации соединительной ткани индуцируют пошаговое прогрессирующее развитие атеросклеротического процесса. Признаки иммунного воспаления и наличие иммунных комплексов выявлены на всех стадиях развития атеросклеротического процесса. В этих местах отмечается отёк эндотелия и субэндотелиального слоя, происходит деструкция клеток с формированием дефектов сосудистой стенки, где происходит миграция моноцитов и лимфоцитов. ЦИК на поверхности эндотелия стимулирует выработку цитокинов, интерферона, молекул клеточной адгезии, что обеспечивает поддержание воспалительного процесса. Следовательно, аутоиммунный процесс играет важную роль в ремоделировании сосудистой стенки у пациентов с АГ.

Процессы воспаления сопровождают большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы, принимая непосредственное участие в развитии и прогрессировании ЭД и эволюции атеросклеротической бляшки. В местах повреждения сосудистого эндотелия отмечено большое скопление клеток, выделяющих цитокины; воспаление при этом не является защитным механизмом, а способствует прогрессированию патологического процесса.

Воспалительные процессы на эндотелии обеспечивает активация эндотелиоцитов с повышением экспрессии на поверхности клеток хемокинов, активирующих тромбоциты и обеспечивающих миграцию лейкоцитов к очагу повреждения. Селектин и молекулы адгезии обеспечивают направленное движение лейкоцитов, которые связываются с

тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Сигнальную информацию через клеточную мембрану передают интегрины.

Экспрессия селектина на эндотелиоцитах обеспечивает нарушение целостности эндотелия и проницаемости в результате их взаимодействия с лейкоцитами и тромбоцитами. Эндотелиальные клетки выделяют цитокины (ИЛ-1 и ФНО- α), которые уже непосредственно влияют на продукцию селектина. Фиксация клеток с формированием очага воспаления обеспечивается молекулами клеточной адгезии (*VCAM-1*, *ICAM-1*), а их продукция регулируется провоспалительными цитокинами.

В присутствии цитокинов и факторов роста наблюдается сокращение эндотелиоцитов; при этом увеличивается проницаемость внутренней сосудистой стенки. Создаются благоприятные условия для миграции лейкоцитов. Гиперпродукция индуцибельной формы *NO*-синтазы приводит к гиперпродукции оксида азота с последующей активацией процессов оксидативного стресса. Цитокины усиливают активность секвестрации нейтрофилов в микроциркуляторное русло. Сосудистую проницаемость еще больше усиливают выделяющиеся протеолитические ферменты со свободнорадикальными кислородными соединениями. Цитокиновые сигналы распространяют воспалительный процесс на другие группы эндотелиоцитов.

В крупных сосудах воспалительная реакция способствует атеросклеротическому процессу; в сосудах среднего и мелкого калибра, повреждение которых характерно для АГ, активация тромбоцитов нарушает кровоснабжение соответствующих участков организма, в частности миокарда; это приводит к тканевой гипоксии, а также усилению явлений оксидативного стресса. Следовательно, локальное воспаление возможно при условии секреции молекул адгезии, выделения эндотелием цитокинов и факторов роста, а также при участии повышенного числа лейкоцитов и тромбоцитов.

В процессах локального воспаления важную роль отводят белкам системного воспаления:

- С-реактивный белок (СРБ);
- фибриноген и др.

Роль СРБ заключается в участии последнего в регуляции синтеза цитокинов, активности нейтрофильных лейкоцитов. Взаимодействие СРБ и активатора тромбоцитов облегчает синтез вазоконстрикторных тромбоксанов и активацию комплемента. Кроме этого, выявлено значение СРБ в энзиматической деградации проатерогенных липопротеидов, что важно для прогрессирования атеросклеротического процесса.

Во многих исследованиях показана роль факторов воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии независимо от пола.

Высокие значения СРБ взаимосвязаны с гиперреактивностью сосудов при действии на них триггерных факторов, которые в неблагоприятных условиях способствуют активации локального внутрисосудистого воспалительного процесса, увеличению прокоагуляторных свойств крови.

Регуляция иммунной и воспалительной реакции осуществляется цитокинами, которые выполняют свои функции в низких концентрациях путем связывания с рецепторами клеток-мишеней. После воздействия цитокинов возрастает адгезивность провоспалительных клеток к эндотелию, хемотаксис, активируются моноциты, нейтрофилы и лимфоциты. Наоборот, в случае отсутствия явлений воспаления продукция цитокинов практически отсутствует, т. к. отсутствует фактор стимуляции их выработки в лице ин-

дуцибельных генов.

К цитокинам можно отнести:

- интерлейкины;
- факторы некроза опухолей;
- факторы роста хемокинов;
- колониестимулирующие факторы.

Цитокины могут быть как провоспалительными, так и противовоспалительными [14]:

- к провоспалительным цитокинам относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10;
- к противовоспалительным – ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13.

В процессе воспаления цитокины выделяются пошагово; на начальных стадиях происходит выделение провоспалительных ИЛ-1 β и ФНО- α , в дальнейшем противовоспалительный ИЛ-6 подавляет их экспрессию, таким образом завершая развитие воспаления на местном уровне [9, 15]. Выделение цитокинов осуществляют не только лейкоциты, но и эндотелиальные клетки, а также гладкомышечные клетки. В ходе исследований было доказано значение провоспалительных цитокинов в индукции апоптоза. Провоспалительные цитокины принимают участие в формировании дисфункции левого желудочка.

Поддерживающий воспалительную реакцию ФНО- α оказывает на сосудистую стенку иммунорегуляторное и тромбогенное влияние, а именно:

- обеспечивает в физиологических условиях гибель опухолевых клеток;
- стимулирует синтез тромбопластина;
- снижает антикоагулянтную и фибринолитическую активность;
- усиливает сосудистый рост.

Гиперсекреция ФНО- α создает благоприятные условия для развития метаболического ацидоза, а также снижения сократительной способности миокарда. Такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 оказывают отрицательное инотропное действие. ФНО- α играет важную роль в процессах дилатации левого желудочка, т. к. связан с эффектами металопротеиназ. При этом происходит растворение коллагена, служащего каркасом для групп кардиомиоцитов. Это способствует нарушению структуры волокон миокарда и последующему ремоделированию миокарда.

Действие противовоспалительных цитокинов связано с подавлением активности макрофагов и экспрессии провоспалительных цитокинов, что лимитирует распространение процесса воспаления.

У пациентов с псориазом на ранних доклинических стадиях в результате дефекта эпидермальных структур происходит активация иммунокомпетентных клеток; при этом возрастает секреция биологически активных веществ, повышается содержание иммунопатологических комплексов [3]. В пораженной коже фиксируются отложения в различных ее слоях [6, 7]:

- паракератотическом роговом слое;
- на базальной мембране;
- надсосочковой зоне эпидермиса.

Отражается взаимодействие антигенных соединений рогового слоя, антикорнеальных антител, IgG и комплемента. При условии антигенной стимуляции и наличии генетической предрасположенности в наиболее уязвимых отделах кожи происходит процесс формирования аутоантигена при участии внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса), которые в процессе миграции передают информацию, таким образом презентирова «псо-

риатический антиген» *T*-хелперам (*Th*) -лимфоцитам; при этом активизируются участки главного комплекса гистосовместимости. Антиген-презентирующие клетки, которые наблюдаются в повышенных концентрациях, обнаруживаются в верхних слоях дермы.

У пациентов с псориазом выявлен дисбаланс в функциональной системе *Th1/Th2*-цитокинов. При воздействии до сих пор не идентифицированного фактора индуцируется активация *Th1-CD4+* лимфоцитов при участии информирующих антиген-представляющих клеток. Согласно инфекционной теории псориаза, происходит перекрывание эпитопов стафилококков с поверхностным белком *M*-кератиноцитов человека (феномен кросс-презентации) [8]. При этом образуется пул цитотоксических лимфоцитов, которые активно действуют на кератиноциты кожи человека и индуцируют там апоптотический процесс. В норме кератиноциты живут 27-30 дней, тогда как у лиц с псориазом это время сокращается в 3 раза. Местное воспаление, которое сопровождается активацией *Th1*-цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α), а также активаторов транскрипции *NF-kB* (nuclear factor *kB*) и металлопротеиназ, способствует стимуляции ангиогенеза при повышенной экспрессии *VEGF*. Формируются клинические проявления псориаза (псориазической бляшки – с шелушением, возвышением над кожей, а также усиленным кровоснабжением). Вовлечение цитокиновой системы в воспалительный процесс сопровождается высоким содержанием в местах псориазических бляшек моноядерных фагоцитов, антиген-активированных *T*-лимфоцитов, эндотелиоцитов и нейтрофилов. Провоспалительные цитокины обеспечивают хемотаксис нейтрофилов, а также стимуляцию и активацию гранулоцитов. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α усиливают адгезивные свойства нейтрофилов при повышении экспрессии поверхностных молекул адгезии, усиливая взаимодействия с эндотелиоцитами. Это облегчает попадание гранулоцитов из сосудистого русла в тканевые структуры. Представляет интерес изучение фактора транскрипции *NF-kB* из-за того, что он имеет необычную регуляцию, большое число контролируемых генов, центральную роль в регуляции функций процессов иммунитета. Его активация происходит в ответ на ИЛ-1, ФНО- α , вирусную инфекцию, УФО, а также многие другие факторы. Индуцибельная активация *NF-kB* приводит к стимуляции транскрипции индуцибельной изоформы *NO* синтазы, катализирующей синтез *NO*. В регуляции *NF-kB* принимает активное участие ФНО- α . Этот цитокин способствует активации *NF-kB* и, таким образом, пролиферации клеток и воспалительному процессу. С другой стороны, активируются каспазы, что индуцирует процессы апоптоза клетки. Эти изменения характерны для псориазической бляшки. ФНО- α представляет собой одну из основных эффекторных молекул, которая выделяется макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, базофилами, эозинофилами, астроцитами, клетками микроглии, гладкой мускулатуры, фибробластами, клетками Лангерганса, Купфферовскими клетками и др. в ответ на инфекционные факторы и присутствие опухолевых клеток. На синтез ФНО- α оказывают влияние такие факторы, как ИНФ, ИЛ-2, брадикинин, иммунные комплексы; они стимулируют его выработку, ингибируют секрецию ФНО- α ИЛ-6, ТФР- β , витамин D_3 .

Под влиянием эпидермальных иммунокомпетентных клеток происходит активация и дифференциация *Th*, которые выделяют эндогенные медиаторы с широким спектром действия (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α). Эти цитокины иницируют раннюю фазу иммунного воспаления (провоспалительные цитокины). Однако ведущая роль в иммунном ответе отводится активированным *Th* (*Th1* и *Th2*), которые выделяют цитокины II поколения: *Th1*-клетки выделяют ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α , колониестимулирующий фактор (КСФ),

интерферон- γ и др.; *Th2*-клетки вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.

При формировании очага псориатического поражения последовательно происходят такие реакции:

- повреждение клеток эпидермиса и непосредственно дермы с повышением проницаемости для антигенов;
- включаются механизмы с выделением большого количества цитокинов кератиноцитами и клетками Лангерганса;
- развитие вазодилатации с повышением проницаемости сосудов и миграцией в дерму клеточных элементов крови.

В инфильтрате дермы происходит активация и дифференциация *T*-лимфоцитов, *Th1*- и *Th2*-клетки секретируют провоспалительные цитокины, под влиянием которых стимулируется гиперпролиферация кератиноцитов [2].

Цитокины, высвобождающиеся в коже, оказывают влияние на клетки-мишени кожи, отражая различные этапы локального воспалительного процесса, типичного для псориаза. На первых стадиях при повышенной активности ИЛ-1 и ФНО- α , определяющих интенсивность и продолжительность воспалительного процесса, *T*-лимфоцитами выделяется большое количество ИЛ-2 и ИЛ-4. При стимуляции экспрессия ряда рецепторов на лимфоцитах наблюдается увеличение миграции мастоцитов и эозинофилов в очаги воспаления. Цитокины ИЛ-3 и ИЛ-5 способствуют этому процессу и увеличению активности мастоцитов в дерме. Под действием ИЛ-8 в зону воспаления прибывают лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты. Хемотаксис нейтрофилов в месте тканевого повреждения происходит под влиянием ФНО- α . Предполагается, что образование инфильтрата в дерме и субкорнеальных микроабсцессов Мунро определяется активностью цитокинов, которые привлекают в места поражения клетки иммунной системы.

Имеет определенное значение для псориатической гиперпролиферации кератиноцитов активность ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-19, ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора. Эти элементы являются механизмами защиты в процессе формирования локальных очагов воспаления. У пациентов с псориазом защита становится патологической из-за дисбаланса регуляторных систем иммунитета и механизмов, контролирующих митоз клеточных элементов [11]. В результате увеличения содержания митогенного эпидермального фактора роста, формирующего акантоз, стимулируются митотические процессы в дерме, что характеризует фазу прогрессирования псориаза. В псориатическом процессе гиперпродукция цитокинов ярко отражена в зоне воспаления и воспалительного микроокружения, в то же время в периферической крови эти изменения могут быть крайне не выраженными.

Остаются не изученными механизмы локальных процессов воспаления у пациентов с псориазом и сопутствующей АГ ввиду различных механизмов развития. Следует учесть, что при псориазе в первую очередь наблюдаются местные изменения содержания цитокинов в местах формирования воспалительных инфильтратов, в то время как АГ характеризуется глобальными изменениями в сосудах резистивного типа, формирующими повышенный уровень АД.

19.4. Собственные исследования

Цель исследования – определение особенностей эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей АГ.

Обследовано 138 больных с различными формами псориатической болезни, из них – 63

мужчины и 75 женщин в возрасте от 21 до 82 лет, с давностью заболевания от 1 мес. до 50 лет, проходивших лечение в клинике КУ Запорожского областного кожно-венерологического диспансера ЗОС в 2013-2014 гг. Распределение больных по возрасту, месту жительства, социальному положению и роду занятий было проведено в соответствии с типичным распределением этих демографических показателей для населения исследуемого региона, что было необходимо для достоверности сравнительного эпидемиологического анализа, в процессе проведения которого исследовалась взаимосвязь распределения АГ с полом, возрастом и другими перечисленными выше характеристиками больных псориазом. Кроме того, у этих больных дифференцированно, в зависимости от наличия у них сопутствующей АГ, изучались такие особенности течения псориатической болезни, как:

- характер причинных факторов ее возникновения;
- причины и частота рецидивов;
- тип течения;
- клинические особенности:
 - 1) форма поражения кожи;
 - 2) стадия поражения кожи;
 - 3) распространенность поражения кожи;
 - 4) поражение опорно-двигательной системы.

Среди обследованных псориазом больных сопутствующая АГ была выявлена у 32,9 % пациентов, что в 1,5 раза превышало ее распространенность среди лиц исследуемого региона – 18 %. Зависимости от пола у больных псориазом мужчин и женщин не отмечено, в то время как среди лиц, не страдающих псориазом, АГ встречалась чаще у женщин (у 20 %), чем у мужчин (у 16 %). Исследование взаимосвязи АГ и возраста обследуемых показало значительное преобладание ее во всех возрастных группах и несколько иное ее распределение в зависимости от возраста больных псориазом. Следует отметить, что у больных псориазом частота АГ нарастала с увеличением возраста пациентов, однако первоначальный рост заболеваемости ее отмечался примерно на 10 лет раньше – в возрасте 27-37 лет.

Анализ особенностей клинических проявлений и течения псориаза у больных с сопутствующей АГ показал, что у них, в сравнении с больными без АГ, отмечается гораздо большая частота распространенных поражений кожи, чем у больных псориазом без сопутствующей гипертензии:

- эритродермические, диффузные формы дерматоза встречались в 3 раз чаще;
- ограниченные формы дерматоза встречались в 2 раза реже

Таким образом, нами были выявлены особенности псориатической болезни в сочетании с сопутствующей АГ, касающиеся её:

- эпидемиологии, которые проявляются в значительно большей ее распространенности (32,9 % больных);
- распределения в зависимости от пола, возраста;
- течения и клинических проявлений.

Это свидетельствует о взаимосвязи псориаза и АГ, о целесообразности дальнейшего изучения его патогенеза, что позволит обосновать дифференцированную комплексную рациональную терапию обоих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бамер Ю. А. Роль психосоциальной нагрузки при вульгарном псориазе / Ю. А. Бамер, Ф. Петерманн, Ю. Куль // Дерматология. – 2010. – № 1. – С. 39-47.
2. Белозоров А. П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (Т 22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи / А. П. Белозоров // Дерматол. та венерол. – 2010. – № 2 (48). – С. 7-10.
3. Беляев Г. М. Псориаз, псориагическая артропатия / Г. М. Беляев, П. П. Рыжко. – 3-е изд., доп. – М.: МедПресс-информ, 2005. – С. 123-125.
4. Волосовець О. П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Т. С. Мороз // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5). – С. 32-37.
5. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватугин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журн. АМН України. – 2008. – № 14 (1). – С. 51-62.
6. Катунина О. Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе / О. Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 25-29.
7. Кубанова А. А. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе / А. А. Кубанова, О. Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 70-80.
8. Роль иммунных воспалений в патогенезе псориаза: новые стратегии биологической терапии и значимость пути IL-12/23 / А. А. Кубанова, Е. Ризова, Дж. Ф. Николас и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 4-15.
9. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л. И. Маркушева, В. А. Самсонов, А. Г. Саруханова, М. В. Саватеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4-6.
10. Солошенко Э. Н. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома / Э. Н. Солошенко, Н. В. Жукова // Междунар. мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 134-138.
11. Черкашина Л. В. Регуляція порушень вуглеводно-енергетичного обміну у хворих на псориаз за допомогою антиоксидантів / Л. В. Черкашина // Дерматол. та венерол. – 2005. – № 1 (27). – С. 52-55.
12. Psoriasis and stress: a prospective study / Berg M., Svensson M., Brandberg M., Nordlind K. // J. Eur. Acad. Dermatol.-Venereol. – 2008. – Vol. 22, No 6. – P. 670-674.
13. Bougueon K. Depression and psoriasis / K. Bougueon, L. Misery // Annales de Dermatologie et de Venereologie. – 2008. – Vol. 135. – Suppl. 4. – P. 254-258.
14. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris / Buske-Kirschbaum A., Kern S., Ebrecht M., Hellhammer D. H. // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21, No 1. – P. 92-109.
15. The IL-23/Th17 axis in the immuno-pathogenesis of psoriasis / Di Cesare A. et al. // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 1339-1350.
16. Farley E. Psoriasis: comorbidities and associations / E. Farley, A. Menter // Skin Therapy Lett. – 2008. – Vol. 13, No 1. – P. 1-5.
17. Veale D. J. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / D. J. Veale, C. Ritchlin, O. FitzGerald // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, No 2. – P. 26-29.