

# Псориазис и повишен сърдечно-съдов риск

Д-р Иван Груев, д.м.  
НМТБ ”Цар Борис III” - Кардиологично отделение – МДЦ ”Еуровита”

Псориазисът е наследствено обусловено, имуно- медирано 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 дължи на взаимодействието на генетични фактори и такива от околната среда. Възпалителната патогенеза на заболяването е безспорна 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 , 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- голям вероятност да развият периферно- съдова болест и с 86% по- висока обща смъртност, сравнени с останалите пациенти в проучването/5/. Наскоро докладвано датско поручване, проведено от Ahlehoff и сътрудници за периода 1997-2006 и сравняващо 40000 пациенти с псориазис и 4000000 души без това заболяване, установява значимо по- голяма честота на предсърдното мъждене, мозъчните инсулти, миокардните инфаркти и перкутанните коронарни интервенции, както и значително по- висока 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 сътрудници 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 старана 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 про-инфламаторните цитокини / IL -6,7,8,12,15,.18; TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ / имат 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 псориазичните лезии /13/.

Накратко общият патогенетичен механизъм на псориазичното възпаление и атеросклерозата може да бъде описан по следния начин. В лимфните възли, антиген презентиращите клетки активират „наивните“ Т-лимфоцити и те 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 макрофагите при атеросклерозата/. Следва екстравазация медирана от LFA-1 и ICAM-1, и взаимодействие на Т-клетките с дендритните клетки и макрофагите, както и с кератоцитите при псориазиса и гладкомускулните клетки при атеросклерозата. Там ре-активираните Т-клетки и макрофагите секретират хемокини и цитокини, допълващи възпалителния процес, който води в крайна сметка до образуването на псориазични 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, при 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 сътрудници е обхванало 10000 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 сътрудници 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 антители срещу CD 11a- субединица на LFA-1//18/ и инфликсимаб/ infliximab/- блокери на TNF-  $\alpha$ / /19/. Проучване на Boehnke и сътрудници, публикувано през февруари 2011, 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 псориазисът като независим сърдечно-съдов рисков фактор/14,6.7/. 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-мощни и целенасочени проучвания. Но според нас най-важно е да се подчертае факта, 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 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 атеросклерозата. Тези терапевтични стратегии са нуждаят от по-нататъчни проучвания, за да се утвърдят в клиничната практика./14/.

#### Библиография:

1. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. **Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life.** *Ann Rheum Dis.* 2005;**64**(suppl 2):ii18-23
2. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. **Pathogenesis and therapy of psoriasis.** *Nature.* 2007;**445**:866-73
3. Krueger JG, Bowcock A. **Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis.** *Ann Rheum Dis.* 2005;**64**(Suppl. 2):ii30-ii36
4. McDonald, C.J.; Calabresi, P. **Thromboembolic Disorders Associated With Psoriasis.***Arch Dermatol.* 1973;107(6):918.
5. Prodanovich, S.; Kirsner, R.S; Kravetz, JD; **Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality** *Arch Dermatol.* 2009;145(6):700-703.
6. Ahlehoff, 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. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. **Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis.** *JAMA* 2006 Oct 11;296(14):1735-41
8. Sterry W, Strobber B E, Menter A, **Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review.** *Brit J Dermatology*, 2007, vol 157; 649-655.

9. Herron M, Hinckley B, Hoffman M *et al.* **Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management.** *Arch Dermatol* 2005; **141**:1527–34.
10. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Brit J Dermatol.* **2008**;159(suppl 2):10-17
11. Sabat R, Sterry W, Philipp S, Wolk K. **Three decades of psoriasis research: where has it led us?** *Clinics in Dermatology.* 2007;**25**:504-9
12. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO. *et al.* **The cytokine and chemokine network in psoriasis.** *Clin Dermatol.* 2007;**25**:568-73
13. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. **Immunopathogenesis of psoriasis.** *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;**33**:45-56
14. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. **Pathogenic Mechanisms Shared between Psoriasis and Cardiovascular Disease.** *Int J Med Sci* 2010; 7:284-289.
15. Shirinsky IV, Shirinsky VS. **Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study.** *J Am Acad Dermatol.* 2007;**57**:529-31
16. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC. *et al.* **Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey.** *Dermatology.* 2009;**218**:103-9
17. Shafiq N, Malhotra S, Pahndhi P. *et al.* **Pilot trial: pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis (the P6).** *Int J Dermatol.* 2005;**44**:328-33
18. Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ. *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.* 1996;**157**:4986-95
19. Reich K, Nestle FO, Papp K. *et al.* **Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial.** *Lancet.* 2005;**366**:1367-74
20. Boehnke M, *et al.* **Systematic therapy could reduce CV risk in psoriasis patients.** *J Eur Acad Dermatol Venerol, February 2011, advance online publication*
- 21 Stern RS, Huibregtse A. [Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk.](#) *J Invest Dermatol.* 2011 May;131(5):1159-66. Epub 2011 Jan 20.

