

На правах рукописи

Царфина Юлия Вениаминовна

**Хронические воспалительные неинфекционные
заболевания кожи, эндотелиальная функция и показатели
атеросклеротического ремоделирования периферических
артерий**

14.01.10 кожные и венерические болезни

14.01.05 кардиология

Автореферат

**диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

Доктор медицинских наук
Доктор медицинских наук

**Дворянкова Евгения Викторовна
Шевченко Алексей Олегович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры кожных и венерических болезней
ФГБОУ ДПО «ИПК ФМБА России»

Матушевская Елена Владиславовна

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры профилактической и неотложной
кардиологии ФПО ГБОУ ВПО МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Глезер Мария Генриховна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» января 2016 г. в «15.00» часов на заседании диссертационного совета Д.212.203.26 в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2.

С диссертацией можно ознакомиться в учебно-научном информационном библиотечном центре ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

Кандидат медицинских наук

Баткаева Н.В

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Хронические воспалительные неинфекционные заболевания кожи (ХВНЗК), к которым относятся атопический дерматит, экзема, красный плоский лишай, крапивница, псориаз и прочие, широко распространены в популяции.

Этой группе заболеваний свойственно рецидивирующее хроническое течение дерматозов; их клинические проявления негативно влияют на качество жизни больных, вызывают значительные психоэмоциональные проблемы, нарушение социализации, а в ряде случаев приводят к стойкой утрате трудоспособности [В.А. Молочков с соавт., 2007].

В последние годы большое внимание уделяется изучению сочетанного течения ХВНЗК и заболеваний внутренних органов. Особое внимание уделяется изучению коморбидности псориаза, который является одним из наиболее широко распространенных дерматозов в структуре ХВНЗК и выявляется от 2 до 7% в популяции [Smith KE, Fenske NA 2011; Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В., 2009]. Клинические проявления псориаза также, как и других ХВНЗК, вызывают снижение качества жизни больных и сравнительно часто приводят к стойкой утрате трудоспособности [Кунгуров Н.В. и соавт. 2009; Раева Т.В., 2006; Gupta M.A., 2005]. Кроме этого, согласно исследованиям ряда авторов, наличие псориаза, особенно его тяжелых форм, сокращает ожидаемую продолжительность жизни у мужчин в среднем на 3,5 года, у женщин на - 4,4 года. Основными причинами сокращения продолжительности жизни больных псориазом являются развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть).

Изучению связи псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний уделяется большое внимание отечественными и зарубежными учеными. Результаты клинических исследований, опубликованных в последние годы, свидетельствуют о наличии патогенетической связи между ними, носящей многофакторный характер [Ahlehoff O. et al, 2011]. В частности, было показано, что у псориаза и заболеваний сердечно-сосудистой системы имеются общие факторы риска. Большое внимание уделяется изучению общих механизмов развития псориаза и заболеваний сердечно-сосудистой системы [Balci DD et al, 2009]. Однако, не смотря на предпринимаемые усилия, однозначного суждения о причинах высокой коморбидности псориаза и заболеваний сердечно-сосудистой системы до настоящего времени сформировано не было.

Атеросклероз является сложным и многофакторным патологическим процессом, лежащим в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо нарушения обмена липидов, получены доказательства активного участия

в атерогенезе иммунокомпетентных клеток крови, что придает болезни характер хронического вялотекущего воспалительного заболевания [Арабидзе Г. Г с соавт., 2008; Шевченко О. П с соавт., 2005]. Активация воспаления может быть важным механизмом, объясняющим связь хронических кожных и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако до настоящего времени не было сформировано четкого представления о механизмах связи и взаимного влияния псориаза, а также других ХВНЗК с атеросклерозом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, сочетанное течение псориаза, а также других воспалительных неинфекционных заболеваний кожи и заболеваний сердечно – сосудистой системы в настоящее время является важной и актуальной проблемой. В связи с вышеизложенным важным и актуальным является дальнейшее изучение связи псориаза и других хронических неинфекционных заболеваний кожи и ранних, доклинических проявлений атеросклероза, что может способствовать эффективному лечению больных с заболеваниями кожи, увеличению продолжительности и улучшению качества их жизни.

Цель исследования

Выявить связь хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи- псориаза, экземы, атопического дерматита, красного плоского лишая, хронической крапивницы с морфологическими и функциональными показателями атеросклеротического ремоделирования периферических артерий и эндотелиальной функции.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления и характер течения хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи (псориаза, экземы, атопического дерматита, красного плоского лишая, хронической крапивницы), госпитализированных в стационар в связи с обострением дерматоза.

2. Выявить факторы риска развития атеросклероза и нежелательных сердечно – сосудистых событий у обследуемых больных и оценить их связь с клиническими проявлениями и особенностями течения псориаза и других хронических неинфекционных воспалительных заболеваний кожи.

3. На основании результатов ультразвукового исследования общей сонной артерии изучить морфометрические (толщина комплекса интима - медиа общей сонной артерии) и функциональные (скорость распространения пульсовой волны в аорте) показатели и оценить их связь с клиническими проявлениями псориаза и хронических неинфекционных воспалительных заболеваний кожи.

4. Оценить эндотелий-зависимую вазодилатацию брахиальной артерии и провести сравнительный анализ полученных показателей в обследуемых группах больных.

5. Изучить содержание в крови уровни неоптерина и С-реактивного белка и выявить их возможную связь с изучаемыми показателями у больных хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи.

6. Изучить эффективность и безопасность назначения симвастатина у больных псориазом с высоким риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий

Научная новизна

Впервые, в ходе проспективного исследования проведена сравнительная оценка распространенности «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их субклинических проявлений у больных хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи.

Выявлено, что несмотря на одинаковую распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у всех исследуемых групп пациентов с хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи, у больных псориазом субклинические проявления атеросклеротического ремоделирования крупных магистральных артерий выражены в большей степени. В частности, установлено, что толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и скорость распространения пульсовой волны в аорте выше в группе больных псориазом по сравнению с больными другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи.

Новыми являются данные о том, что у больных псориазом по сравнению с больными другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи изменена эндотелиальная функция.

Показано, что уровни содержания в крови маркеров воспаления: С-реактивного белка и неоптерина выше в группе больных псориазом, чем в группе больных другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи.

Научно - практическая значимость работы

1. Результаты проведенного исследования показали, что у больных псориазом по сравнению с больными другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи субклинические проявления атеросклероза выражены в большей степени, что предполагает наличие патогенетической связи псориаза и нежелательных сердечно – сосудистых событий.

2. Было установлено, что включение в алгоритм ведения больных псориазом исследование эндотелиальной функции, измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, скорости распространения пульсовой волны в аорте позволяет выявить ранние проявления атеросклероза.

3. Полученные результаты показали, что назначение ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов), необходимо больным псориазом по показаниям для профилактики развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, а их применение не влияет на клиническое течение обострения псориаза и скорость достижения ремиссии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных псориазом по сравнению с больными другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи отмечаются худшие значения морфометрических и функциональных показателей атеросклеротического ремоделирования периферических артерий.

2. Назначение симвастатина не влияет на эффективность и скорость достижения клинической ремиссии у больных, госпитализированных с обострением псориаза, однако сопровождается снижением уровней С-реактивного белка и неоптерина в крови.

3. Псориаз является независимым фактором риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, что предполагает целесообразность профилактического назначения ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты настоящей работы внедрены в практику работы Самарского областного кожно-венерологического диспансера.

Полученные результаты также используются в педагогическом процессе на кафедре дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов.

Апробация диссертации и публикации

Материалы работы были представлены и обсуждены на заседании кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН (ФПКМР РУДН), а также 1 Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» Москва, 2011; Конференции «Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней» Москва, 2012; 3 Московском международном форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» Москва, 2013 г; XXXI научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Иммунозависимые дерматозы» Москва, 2014

Основные результаты работы представлены в 9 публикациях, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Отбор больных для исследования, анализ, составление и разработка программы исследования, клиническое обследование и ведение больных, исследование скрытых проявлений атеросклероза, а также научное обоснование

полученных результатов исследования в основном принадлежит непосредственно автору. Автором проведена статистическая обработка полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач и их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, списка сокращений, обзора литературы, глав, содержащих характеристику методов исследования и характеристику больных, описания результатов исследования, обсуждения, выводов, научно-практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 87 отечественных и 207 зарубежных источников. Диссертация состоит из 116 страниц, иллюстрирована 23 рисунками, сопровождается 12 таблицами.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 122 больных с хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи (псориаз, экзема, красный плоский лишай, атопический дерматит, крапивница) госпитализированные в стационар кожно-венерологического диспансера № 15 ВАО г. Москвы в период с февраля по октябрь 2010 года в связи с очередным обострением хронического неинфекционного воспалительного заболевания кожи, последовательно включенные в настоящее исследование и добровольно изъявившие желание в нем участвовать.

Все больные были разделены на две группы. Первую группу – основную, составили 81 больной псориазом. Вторую группу – сравнения, составили 41 больной другими ХВНЗ кожи: 30 больных с экземой, 4 больных с атопическим дерматитом, 4 больных с хронической крапивницей, 3 больных с красным плоским лишаем.

У всех больных был изучен анамнез жизни и текущего заболевания, проведены стандартные клинико-лабораторные тесты (клинический анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови). Кроме этого, у больных псориазом была оценена тяжесть течения псориазического процесса с помощью индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index), значения которого, измеренные при госпитализации и выписке применялись также для оценки эффективности лечения.

Все участники исследования получали необходимую медикаментозную терапию в соответствии с показаниями: гипосенсибилизирующие и дезинтоксикационные средства, антигистаминные препараты в качестве симптоматической терапии. Для наружного лечения использовались

кератопластические и кератолитические средства, анилиновые красители, глюкокортикоидные препараты. При наличии показаний больным с псориатическим артритом назначались нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). При наличии у больного торпидного, прогрессирующего течения ХВНЗК, отсутствии эффекта от проводимой базисной терапии назначались лекарственные препараты, обладающие цитостатическим противовоспалительным, иммуносупрессивным действием в дозировках, соответствующих тяжести клинического процесса. Больные, страдающие сопутствующей патологией, получали дополнительное лечение в соответствии с рекомендациями врачей смежных специальностей.

Кроме этого больным псориазом, назначался препарат из группы статинов – симвастатин в дозировке 20 мг/сут в течение всего периода нахождения в стационаре, но не менее 14 дней.

Среди всех обследуемых больных было проведено исследование содержания уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка и неоптерина) в сыворотке крови с помощью метода иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате с использованием набора реагентов «Orion Diagnostics» (Финляндия).

У всех больных, участвующих в исследовании, были изучены: эндотелиальная функция и показатели атеросклеротического ремоделирования периферических артерий путем измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии и скорости распространения пульсовой волны в аорте.

Эндотелиальная функция определялась при помощи модифицированного метода оценки эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвукового доплеровского датчика с тактовой частотой 7,5 МГц.

Суть метода состояла в том, что в начале при помощи ультразвукового доплеровского датчика с тактовой частотой 7,5 МГц, который накладывался на 2 см выше локтевой ямки, определялся диаметр плечевой артерии. После этого на плечо накладывалась окклюзионная манжета, и с ее помощью перекрывался кровоток в плечевой артерии. Манжета раздувалась под давлением, на 20 мм рт. ст., превышающим систолическое. После этого, спустя 2 мин, определялся диаметр плечевой артерии (ишемическая фаза) методом ультразвукового доплеровского сканирования. Затем воздух из окклюзионной манжеты выпускался и диаметр плечевой артерии снова измерялся, спустя 1 мин после восстановления в ней адекватного кровотока; отсчет времени велся от появления I-го тона Короткова (гиперемическая фаза).

Измерение диаметра плечевой артерии в ишемическую и гиперемическую фазы рассчитывался по формуле:

$$\Delta d = (d1 - d2): d1,$$

где **d1**- исходный диаметр плечевой артерии,
d2- конечный диаметр плечевой артерии.

Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) измерялась с помощью дуплексного сканирования сосудов по общеустановленной методике. Изучение состояния сосудистой стенки проводилось с помощью сосудистого датчика с диапазоном 7,5 МГц на ультразвуковой системе «Logic-400» (Германия). Исследование проводилось на сонных артериях слева и справа, выше места бифуркации по задней стенке. При исследовании учитывалось большее значение.

Исследование скорости распространения пульсовой волны в аорте проводилось с помощью ультразвукового датчика с частотой 7,5 мГц, синхронизированного с электродами ЭКГ. Ультразвуковой датчик прикладывался к устью сонной артерии, фиксировался пик пульсовой волны, соответствующей комплексу QRS, отображенного на мониторе. После этого с помощью того же датчика регистрировался пик пульсовой волны на бедренной артерии. Скорость распространения пульсовой волны рассчитывалась как отношение расстояния между датчиками к разнице во времени пиков.

Результаты наблюдений были объединены в электронную таблицу. Результаты исследований обрабатывались на компьютере с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS Statistics, версия 21 (2012), (производство — компания IBM, США). Достоверность различий параметров определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Достоверность различий качественных признаков в двух группах определялась при помощи *z*-теста. Для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона).

Также, для определения статистической значимости различий качественных признаков при сравнении групп больных использовалась традиционная методика, основанная на расчете *t*-критерия Стьюдента. Для оценок статистической ошибки в форме $M \pm m$ использовался расчет среднеквадратического (стандартного) отклонения (SD).

Результаты исследования

Результаты настоящего исследования основаны на анализе данных обследованных 122 больных хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи, среди которых было 81 больных псориазом, 30 больных экземой, 4 больных атопическим дерматитом, 4 больных хронической крапивницей, 3 больных красным плоским лишаем.

Оказалось, что больные псориазом, страдали преимущественно бляшечной формой заболевания в 64 (79,01%) случаев, экссудативная форма псориаза определялась у 14 (17,28%) больных, каплевидный псориаз наблюдался у 2

(2,47%) больных, псориазная эритродермия - у 2 (2,47%) больных, псориазный артрит был диагностирован у 9 (11,11%) больных.

Среди больных другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи были: 30 (75,6%) больных с экземой, 4 (9,8%) больных с атопическим дерматитом, 4 (9,8%) больных с хронической крапивницей, 3 (4,8%) больных с красным плоским лишаем.

Длительность дерматологического заболевания от момента дебюта до начала настоящего исследования в среднем составила в группе больных псориазом – $16,93 \pm 7,4$ лет, в группе больных другими ХВНЗК $12,4 \pm 8,9$ года. При этом средний возраст дебюта псориаза составил $32,72 \pm 12,4$ лет, дебюта других ХВНЗК- $36,21 \pm 11,36$ лет ($p > 0,05$).

Количество обострений основного дерматологического заболевания в течение года в группе больных псориазом составила в среднем 1,81, в группе больных другими ХВНЗК - 1,18 ($p > 0,05$). При этом, изначально амбулаторному лечению в группе больных псориазом не подлежало 21 больной (26%), в группе больных другими ХВНЗК - 5 больных (12,2%). Средняя продолжительность госпитализации больных в группе больных псориазом составила $19,3 \pm 7,36$ дней, в группе больных другими ХВНЗК $14,4 \pm 4,82$ дней ($p > 0,05$).

Таким образом, демографические показатели в обследуемых группах больных (половой и возрастной состав), а также показатели, характеризующие тяжесть течения заболевания: возраст дебюта заболевания, средняя продолжительность заболевания, количество обострений в течение года, средняя длительность пребывания в стационаре при обострении дерматоза, достоверно не отличались в обеих группах.

На основании анамнестических данных были проанализированы факторы, способствующие дебюту или обострению дерматоза в обеих группах больных (таблица 1). Психоэмоциональный стресс являлся частым провоцирующим дерматологическое заболевание фактором среди больных псориазом в 30,9% случаев (25 больных), по сравнению с больными другими ХВНЗК в 4,9% случаев (2 больных), $p < 0,05$. Алиментарный фактор, преимущественно злоупотребление алкоголем, встречался чаще среди больных псориазом 20 (24,7%) больных, по сравнению с больными другими ХВНЗК-9 (21,9%) больных, однако данные различия не были достоверными, $p > 0,05$. Назвать причину, вызвавшую обострение заболевания, достоверно чаще не могли больные ХВНЗК- 29 (70,8%) больных, по сравнению с больными псориазом -34(41,9%) больных, $p < 0,05$.

Таблица 1. Провоцирующие заболевание факторы в группах обследуемых лиц

<i>Провоцирующий фактор</i>	<i>Больные псориазом, n (%)</i>	<i>Больные другими ХВНЗК, n (%)</i>
Злоупотребление алкоголем	20 (24, 7%)	9 (21, 9%)
Психоэмоциональный стресс	25 (30, 9%)*	2 (4, 9%)
Обострение сопутствующих заболеваний	2 (2, 5%)	1 (2, 4%)
Отсутствие провоцирующего фактора	34 (41, 9%)*	29 (70, 8%)

Примечание: «»- p <0,05, по сравнению с группой больных другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи*

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем у больных псориазом достоверно чаще встречались заболевания мочеполовой сферы у 8 (9,9%) больных, по сравнению с больными другими ХВНЗК у 1 (2, 4%) больных, а заболевания опорно-двигательного аппарата среди больных у 9 (11,1%) больных псориазом, у 2 (4, 9%) больных другими ХВНЗК, (p <0,05) (таблица 2).

Таблица 2. Сопутствующая патология в обследуемых группах больных

<i>Сопутствующая патология</i>	<i>Больные псориазом, n (%)</i>	<i>Больные другими ХВНЗК, n (%)</i>
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ГБ, ИБС)	23 (28, 2%)	14 (33, 7%)
Заболевания пищеварительного тракта (хр. гастрит, хр. панкреатит, хр. холецистит, колит)	13 (16, 1%)	8 (19, 5%)
Заболевания эндокринной системы	8 (9, 9%)	4 (9, 8%)
Заболевания мочеполовой сферы	8 (9, 9%) *	1 (2, 4%)
Заболевания бронхо-легочной системы	11 (13, 7%)	6 (14, 6%)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	9 (11, 1%)*	2 (4, 9%)
Отсутствие сопутствующих заболеваний	14 (17, 3%)*	8 (19, 5%)

Примечание: «»- p <0,05, по сравнению с группой больных другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи*

Таким образом в результате проведенного исследования было установлено, что исследуемые группы больных были не только сравнительно однородны по возрастному и половому составу, но и по показателям, характеризующим тяжесть клинического течения заболеваний кожи, а также наличие у них заболеваний других органов и систем.

При анализе структуры сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы среди больных, находящихся под наблюдением, было выявлено, что клинические и/или анамнестические данные о сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в обеих группах сходны. Так, стабильная стенокардия напряжения выявлялась у 18 (22,2%) больных псориазом, в группе больных другими ХВНЗК - у 12 (29,2%) больных, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 2 (2,4%) больных среди больных псориазом и у 1 (2,4%) в группе больных другими ХВНЗК, геморрагический инсульт и транзиторные нарушения кровообращения были в анамнезе только среди больных псориазом.

Особенности течения основного заболевания кожи, а также некоторых сопутствующих заболеваний являлись причиной стойкой утраты трудоспособности у обследованных лиц. Так, среди больных псориазом инвалидность имели 6 (7,4%) больных, из них 3 женщины и 3 мужчин, в группе больных другими ХВНЗК инвалидность имели 3 (7,3%) больных, среди которых 2 женщины и 1 мужчина.

Традиционные факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней кожи, такие как курение и ожирение, одинаково часто встречались среди больных псориазом и больных другими ХВНЗК ($p > 0,05$). Кроме этого, гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа, являющиеся частыми заболеваниями среди лиц зрелого, трудоспособного возраста также достоверно одинаково часто наблюдались в обеих группах ($p > 0,05$).

Результаты биохимического анализа крови показали, что содержание в крови больных, принявших участие в настоящем исследовании, холестерина и его фракций достоверно не отличались. Холестерин, ЛПНП, ЛПВП, находились в пределах референсных значений, за исключением триглицеридов, которые были незначительно повышены относительно референсных значений, однако данное изменение не было статистически значимым: уровень общего холестерина у больных псориазом составил $4,7 \pm 1,1$ ммоль/л, у больных другими ХВНЗК - $4,4 \pm 2,3$ ммоль/л; уровни ЛПНП и ЛПВП у больных псориазом составили $2,1 \pm 0,8$ ммоль/л и $1,9 \pm 1,4$ ммоль/л, соответственно, в группе больных другими ХВНЗК - $1,9 \pm 0,8$ ммоль/л и $1,5 \pm 1,1$ ммоль/л, соответственно; уровень триглицеридов у больных псориазом составил $2,8 \pm 1,3$ ммоль/л, в группе больных другими ХВНЗК - $2,6 \pm 1,1$ ммоль/л ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3. Уровни липидов крови в группах обследуемых лиц

<i>Показатели</i>	<i>Больные псориазом</i>	<i>Больные другими ХВНЗК</i>
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 ± 1,1	4,4 ± 2,3
ЛПНП, ммоль/л	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,9 ± 1,4	1,5 ± 1,1
Триглицериды, ммоль/л	2,8 ± 1,3	2,6 ± 1,1

Примечание: статистически достоверных различий в представленных группах больных не было

Сравнительный анализ средних показателей уровней неоптерина и С-реактивного белка показал, что у больных псориазом содержание С-реактивного белка и неоптерина в периферической крови было достоверно выше, чем у больных другими ХВНЗК (таблица 4).

Таблица 4. Содержание маркеров воспаления в группах обследуемых лиц

<i>Показатель</i>	<i>Больные псориазом, n 81</i>	<i>Больные другими ХВНЗК, n 41</i>
С-реактивный белок, мг/л	5,6±2,1*	3,8±1,2
Неоптерин, мг/л	8,7±2,4*	4,4±1,3

Примечание: «»- $p < 0,05$, по сравнению с группой больных другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи*

Более того, уровни неоптерина у больных с обострением псориаза до лечения коррелировали с распространенностью и тяжестью псориатического поражения кожи ($r=0,47$, $p=0,03$) (рисунок 1).

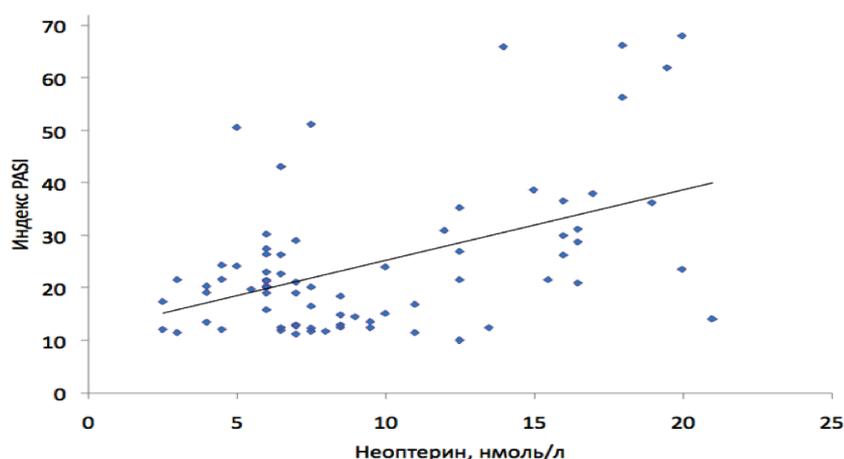


Рисунок 1. Связь уровней неоптерина в крови и индексом PASI у больных, госпитализированных с обострением псориаза ($r=0,47$, $p=0,03$).

Показатели поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии были определены у 38 больных псориазом из основной группы и у 29 больных другими ХВНЗК из группы сравнения.

Средние значения показателей поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии в ишемическую фазу составили $0,09 \pm 0,01$ у больных псориазом, у больных другими ХВНЗК - $0,05 \pm 0,01$ (95% ДИ= $0,09-0,01$, $p=0,014$). Средние показатели поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии в гиперемическую фазу у больных псориазом составили $0,06 \pm 0,05$, у больных другими ХВНЗК - $0,09 \pm 0,04$ (95% ДИ= $0,007-0,053$, $p=0,01$) (таблица 5).

Таблица 5. Средние значения показателей поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии у обследуемых больных

	<i>Больные псориазом</i>	<i>Больные другими ХВНЗК</i>	<i>p</i>
ΔD_{isch}	$0,09 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	0,014
ΔD_{hyp}	$0,06 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,04$	0,01

Таким образом, у больных псориазом показатели поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии как в ишемическую фазу (ΔD_{isch}), так и в гиперемическую фазу (ΔD_{hyp}) были достоверно ниже, чем у больных другими ХВНЗК. Эти результаты свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных псориазом, находившихся под наблюдением.

Сравнение средних значений показателей ТИМ ОСА установило, что среди больных псориазом этот показатель составил $1,1 \pm 0,1$ мм (от 0,2 до 2,1 мм), медиана распределения - 1,0 мм, 25-й перцентиль - 0,8 мм, 75-й перцентиль - 1,2мм, а средняя величина ТИМ ОСА среди больных другими ХВНЗК составила $0,9 \pm 0,1$ мм (от 0,2 до 2,1 мм), медиана распределения - 1,0 мм, 25-й перцентиль - 0,8 мм, 75-й перцентиль - 1,2мм. Полученные результаты свидетельствуют о том, что среднее значение ТИМ ОСА в группе больных псориазом достоверно выше среднего значения этого показателя у больных другими ХВНЗК ($p < 0,05$), что указывает на наличие изменений в сосудистой стенке, ее утолщении, что можно расценить как субклинические проявления атеросклероза у больных псориазом (рисунок 2).

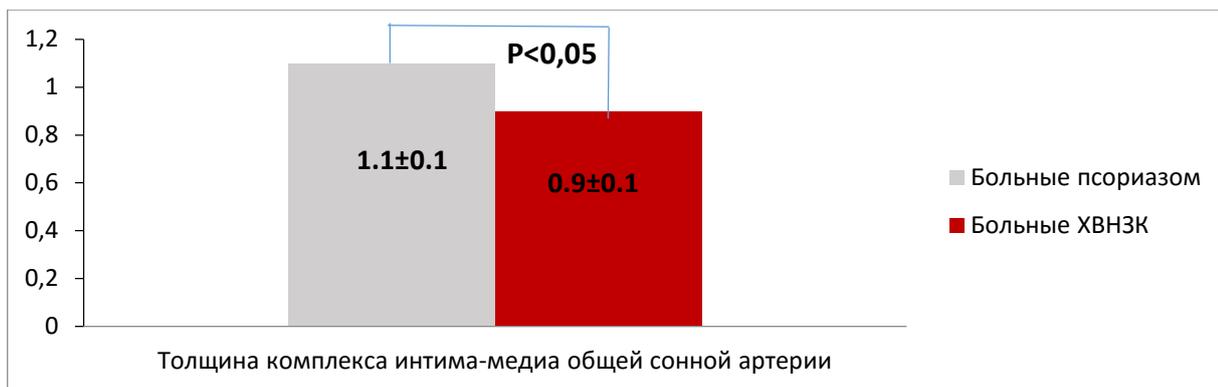


Рисунок 2. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии в обследуемых группах

Результаты изучения скорости распространения пульсовой волны в аорте показали, что средняя величина скорости распространения пульсовой волны в аорте у больных псориазом была достоверно выше, чем у больных другими ХВНЗК и составила $21,3 \pm 5,6$ м/с (от 14,2 м/с до 25,6 м/с) и $14,2 \pm 4,9$ м/с (от 9,2 м/с до 16,7 м/с), соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 3).

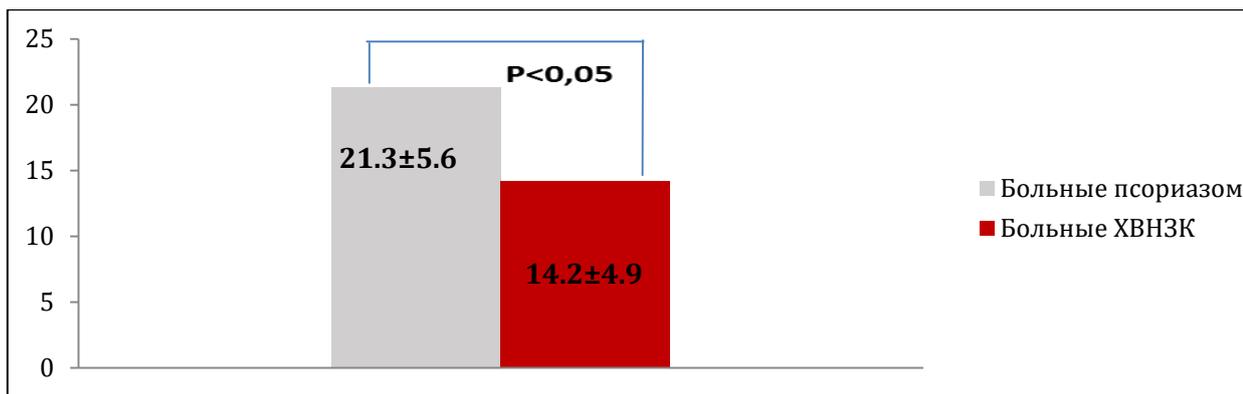


Рисунок 3. Скорость распространения пульсовой волны в аорте в группах обследуемых лиц

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных псориазом, в отличие от больных другими ХВНЗК были изменены показатели эндотелиальной функции и показатели ремоделирования периферических артерий - увеличение скорости распространения пульсовой волны в аорте и увеличение толщины комплекса интимы-медиа общей сонной артерии, что может свидетельствовать о том, что у данных больных имеют место некие механизмы, негативно влияющие на изученные субклинические функциональные и морфологические показатели негативного атеросклеротического ремоделирования артериального русла.

Всем больным псориазом, у которых имелись показания для назначения статинов, в составе комплексной терапии по поводу основного заболевания кожи,

был назначен симвастатин в дозе 20 мг/сут в течение 14 дней. По результатам проведенного обследования, показания для получения симвастатина имелись у 43 больных, которые были отнесены в основную группу. Из них у 8 больных имелся сахарный диабет 2 типа, у 19 больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 6 больных с артериальной гипертензией имели 5% риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет, рассчитанный по шкале SCORE, 10 больных имели расчетный риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет более 7,5% по шкале SCORE. Больные псориазом, не получавшие симвастатин по показаниям были отнесены в контрольную группу- 38 больных.

Все больные псориазом получали адекватную терапию с учетом современных рекомендаций по лечению псориаза. На фоне проводимого лечения к концу периода госпитализации у больных основной и контрольной групп отмечалась практически полная ремиссия псориаза. У больных основной группы средняя величина индекса PASI снизилась с $17,8 \pm 2,3$ до $3,1 \pm 1,1$, в контрольной группе средняя величина индекса PASI снизилась с $14,1 \pm 2,6$ до $3,3 \pm 1,5$; различия между группами не достигли уровня статистической значимости (рисунок4).

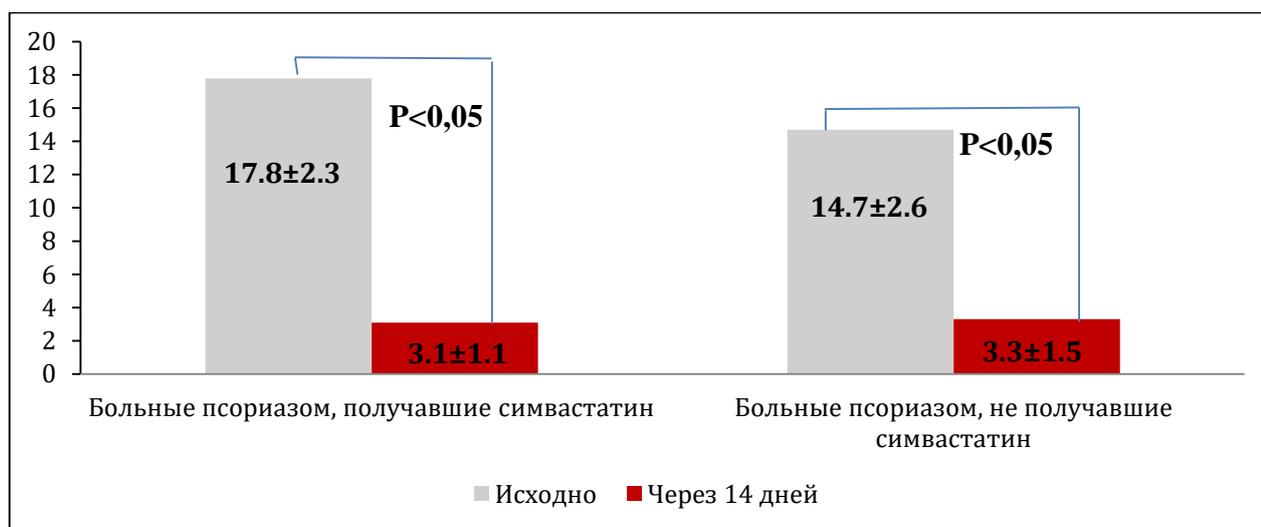


Рисунок 4. Динамика изменений индекса PASI у больных псориазом на фоне приема симвастатина (20 мг/сут) и контрольной группе

Также, не было выявлено достоверных различий в продолжительности нахождения больных в стационаре: продолжительность госпитализации больных основной и контрольной групп составила $16,8 \pm 5,1$ и $17,4 \pm 4,8$ дней, соответственно ($p > 0,05$).

Симвастатин, назначаемый на фоне лекарственных средств для лечения псориаза, хорошо переносился, ни у кого из больных не было отмечено ухудшения течения основного кожного заболевания, а также нежелательного

повышения уровней печеночных ферментов или жалоб, которые можно было бы отнести к побочным действиям лекарственного средства (таблица 6)

Таблица 6. Биохимические показатели на фоне применения симвастатина

<i>Показатель</i>	<i>До начала лечения</i>	<i>Через 2 недели</i>	<i>Достоверность различий</i>
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±1,2	4,4±1,1	нд
ЛПНП, ммоль/л	2,2±1,1	1,8±0,9	нд
Триглицериды, ммоль/л	2,4±1,2	1,6±1,1	нд
АсТ, ед/л	37,4±6,7	28,9±8,9	нд
АлТ, ед/л	39,7±8,2	26,5±7,1	нд
ГГТ, ед/л	88,9±16,5	83,8±14,9	нд
ЩФ, ед/л	152,7±31,3	142,5±29,6	нд

Уменьшение клинических проявлений и наступление ремиссии у больных псориазом сопровождалось снижением уровней неоптерина в крови: у больных контрольной группы на фоне эффективного лечения уровни этого маркера снизились с 8,6±2,3 до 6,1±2,7 ммоль/л ($p < 0,01$). Однако, у больных, получавших помимо основного лечения симвастатин, отмечалось достоверно более значимое снижение уровней неоптерина (с 8,7±2,4 до 4,4±1,3 ммоль/л, $p < 0,001$). В то время, как до лечения уровни неоптерина в основной и контрольной группах не отличались, через 2 недели лечения средние уровни этого маркера в крови среди больных, получавших симвастатин, были достоверно ниже, чем в контрольной группе (рисунок 5) ($p < 0,05$).

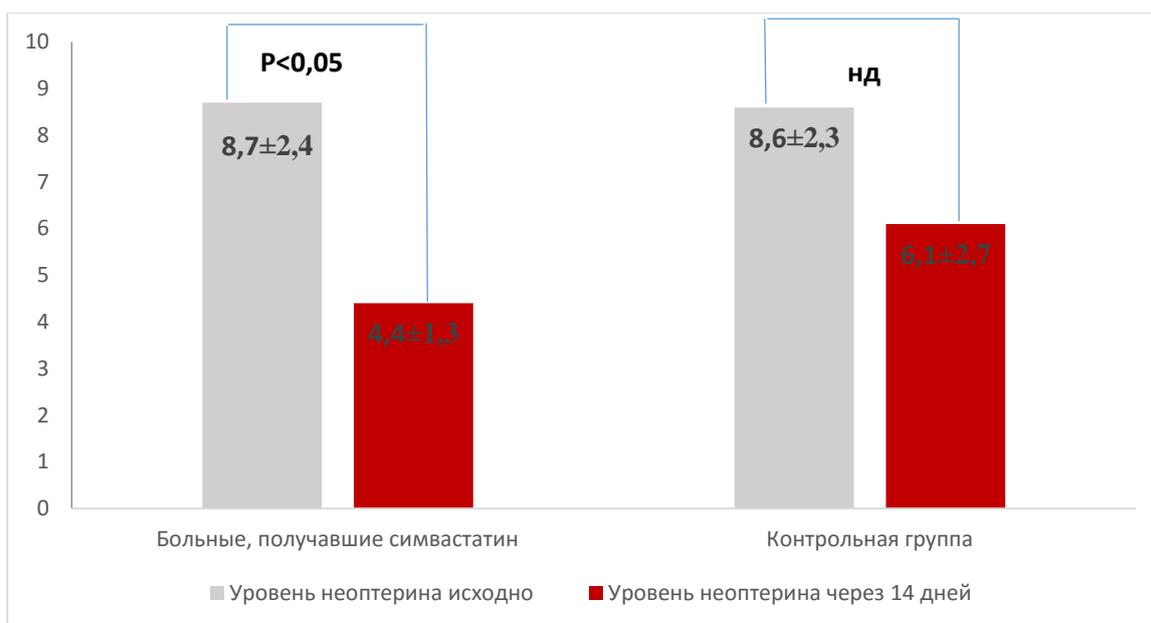


Рисунок 5. Динамика содержания неоптерина у больных псориазом, получавших симвастатин и контрольной группе

Кроме этого, отмечалось достоверное снижение С-реактивного белка у больных, получавших симвастатин с $6,4 \pm 2,2$ нмоль/л до начала терапии до $5,8 \pm 3,4$ нмоль/л к концу приема симвастатина, $p < 0,05$ (рисунок 6).

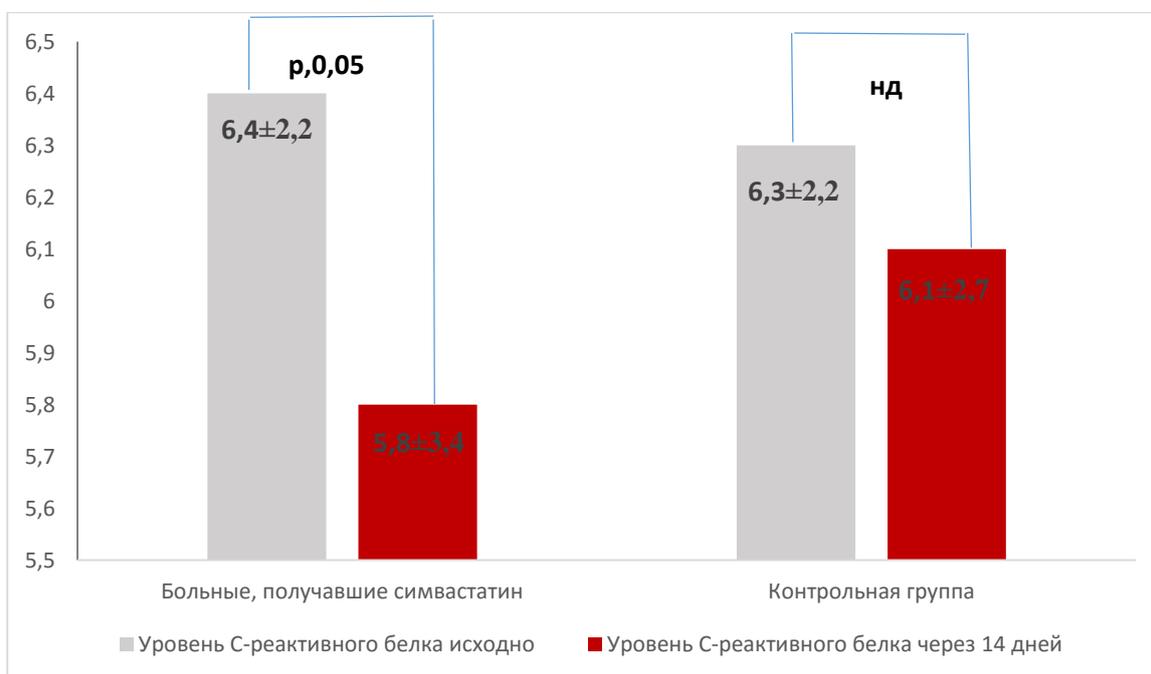


Рисунок 6. Динамика содержания С-реактивного белка у больных псориазом, получавших симвастатин и в контрольной группе

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных с обострением псориаза в крови выявляются повышенные уровни неоптерина,

которые достоверно коррелируют с индексом PASI, отражающим тяжесть и распространенность псориатического процесса. Помимо этого, было установлено, что применение по соответствующим показаниям симвастатина в комплексной терапии псориаза не оказывает значимого влияния на течение дерматоза, сроки пребывания больных в стационаре, способствует снижению уровней липидов крови. Назначение симвастатина больным псориазом, в соответствии с показаниями достоверно способствует снижению неспецифических маркеров воспаления: С-реактивного белка и неоптерина.

Практические рекомендации

1. Больным псориазом необходимо проводить дополнительное обследование и динамическое наблюдение для выявления сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и снижения риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий

2. Оценка эндотелиальной функции и определение показателей атеросклеротического ремоделирования периферических артерий позволяет выявить больных псориазом с субклиническими признаками атеросклероза

3. Больным псориазом с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий целесообразно назначение ингибиторов Ко-А редуктазы

Выводы

1. Хронические неинфекционные воспалительные заболевания кожи (псориаз, красный плоский лишай, экзема, атопический дерматит) в группах обследуемых лиц характеризовались схожей степенью выраженности субъективного дискомфорта, достоверно не отличались по длительности течения дерматоза и степени утраты трудоспособности.

2. Распространенность «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди исследуемых групп больных достоверно не отличалась.

3. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и скорость распространения пульсовой волны в аорте у больных псориазом достоверно выше по сравнению с таковыми показателями у больных с другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи.

4. У больных псориазом, по сравнению с больными другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи, отмечались достоверно худшие показатели эндотелий-зависимой вазодилатации.

5. Уровни С-реактивного белка и неоптерина у больных псориазом достоверно выше, чем у больных с экземой, атопическим дерматитом, красным плоским лишаем, крапивницей.

6. Назначение симвастатина больным псориазом не оказывал влияния на время наступления ремиссии заболевания и продолжительность госпитализации, но достоверно способствовало снижению уровней С-реактивного белка и неоптерина.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Шевченко О.П., Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Шилова Ю.В. Сравнение эффективности и безопасности Ко-Диротона, эналаприла и гидрохлортиазида у больных псориазом, страдающих артериальной гипертензией и избыточным весом// Фарматека.- 2010 г.-№ 20.-С.76-82.

2. Шевченко А.О., Дворянкова Е.В., Шилова Ю.В. Психологический стресс и курение как факторы риска развития псориаза//Материалы I Московского форума «Дерматовенерология и косметологии: синтез науки и практики». Москва. – 2011. -с.115-116

3. Дворянкова Е., Шевченко А., Шилова Ю., Сумакова И. Перспективы применения комбинированных лекарственных препаратов, содержащих калий и магний// Врач,-2012. –№8. -С.49-51.

4. Шевченко А., Дворянкова Е., Шевченко О., Шилова Ю., Гинзбург Л. Бисопролол у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сопутствующим псориазом// Врач. – 2012 г.- №3. - с. 22-25.

5. Шилова Ю.В., Шевченко А.О., Дворянкова Е.В. Скорость пульсовой волны в аорте у больных хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи с сопутствующей артериальной гипертензией. // Материалы III Московского форума «Дерматовенерология и косметологии: синтез науки и практики». Москва. – 2013. – с.100-101.

6. Шилова Ю.В., Шевченко А.О., Дворянкова Е.В. Толщина комплекса INTIMA MEDIA общей сонной артерии у больных псориазом и другими хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи. // Материалы III Московского форума «Дерматовенерология и косметологии: синтез науки и практики». Москва. – 2013. – с.101.

7. Шилова Ю.В., Дворянкова Е.В., Шевченко А.О. Факторы риска и субклинические проявления атеросклероза у больных псориазом // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2014г.- №- 29 VIII-IX.-с 7-11.

8. Шевченко А.О., Шилова Ю.В., Шевченко О.П., Дворянкова Е.В. Особенности профилактики мозгового инсульта у лиц женского пола // Проблемы женского здоровья. -2014 г.№3.-с.51-63.

9. Шилова Ю.В., Шевченко А.О., Дворянкова Е.В. Уровень медиаторов воспаления у больных псориазом и другими хроническими неинфекционными заболеваниями кожи. // Тезисы XXXI научно-практической конференции Рахмановские чтения. Москва. – 2014. – с.100

Список сокращений

ХВНЗК- хронические воспалительные неинфекционные заболевания кожи

ТИМ ОСА- толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии

ИБС- ишемическая болезнь сердца

Хс-холестерин

ЛПНП- липопротеиды низкой плотности

ЛПВП- липопротеиды высокой плотности

АСТ-аспартатаминотрансфераза

АЛТ-аланинаминотрансфераза

ГГТ- гамма-глутамилтранспептидаза

ЩФ- щелочная фосфатаза

СД 2- сахарный диабет 2 типа

АГ- артериальная гипертензия

ТГ-триглицериды

PASI- индекс, характеризующий тяжесть псориазического процесса

ГМК-КоА редуктаза -гидроксиметилглутарил КоА редуктаза

Аннотация

Работа посвящена изучению факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и субклинических проявлений атеросклероза у больных хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями кожи. Целью настоящей работы явилось изучение связи псориаза и других хронических неинфекционных заболеваний кожи с морфологическими и функциональными показателями атеросклеротического ремоделирования периферических артерий. В исследовании проведен сравнительный анализ течения хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, изучена распространенность общих факторов риска развития псориаза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также неспецифических маркеров воспаления: С-реактивного белка и неоптерина у больных псориазом и другими ХВНЗК. Проведена оценка эндотелиальной функции и измерены показатели атеросклеротического ремоделирования периферических артерий (толщина комплекса интимы-медиа общей сонной артерии, скорость распространения пульсовой волны в аорте) у больных псориазом и другими ХВНЗК и установлено, что у больных псориазом снижена эндотелиальная функция и изменены показатели атеросклеротического ремоделирования периферических артерий, что свидетельствует об изменениях, происходящих в сосудах больных псориазом, которые могут являться скрытыми проявлениями атеросклероза. Показано, что применение симвастатина в комплексном лечении псориаза у больных по показаниям, не влияет на время наступления ремиссии псориаза и сроков пребывания в дерматологическом стационаре, но достоверно снижает уровни в периферической крови неспецифических маркеров воспаления: С-реактивного белка и неоптерина, принимающих активное участие в развитии воспалительного процесса, что позволяет рекомендовать включать в комплекс лечения больных псориазом симвастатин для предотвращения развития нежелательных последствий заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Abstract

Dissertation is devoted to studying of risk factors of development of diseases of cardiovascular system and subclinical implications of an atherosclerosis at patients with chronic inflammatory noninfectious diseases of a skin. The purpose of this work was studying of link of a psoriasis and other chronic noninfectious diseases of a skin with morphological and functional indicators of atherosclerotic remodeling of peripheric arteries. In research the comparative analysis of a course of chronic inflammatory noninfectious diseases of a skin was carried out, prevalence of the general risk factors of development of a psoriasis and diseases of cardiovascular system, and also

nonspecific markers of an inflammation - S-reactive protein and a neopterin at patients with a psoriasis and other chronic inflammatory non-infectious diseases of skin. The assessment of endothelial function is carried out and indicators of atherosclerotic remodeling of peripheral arteries (thickness of a complex of intima media of the general carotid, rate of distribution of a pulse wave in an aorta) at patients with a psoriasis and others chronic inflammatory noninfectious diseases and is established that at patients with a psoriasis endothelial function is reduced and indicators of atherosclerotic remodeling of peripheral arteries that testifies to the changes happening in vessels of patients with a psoriasis which can be the hidden implications of an atherosclerosis. It is shown that application of a simvastatin in complex treatment of a psoriasis at patients according to indications, doesn't influence time of offensive of remission of a psoriasis and terms of stay in a dermatologic hospital, but authentically reduces levels in a peripheral blood of nonspecific markers of an inflammation: The C-reactive protein and neopterin taking active part in development of inflammatory process that allows to recommend to include in a complex of treatment of patients with a psoriasis simvastatin for prevention of development of undesirable consequences of diseases of cardiovascular system.