

## Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего?

© З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА, А.М. АМИНЕВА, Д.П. КУРОЧКИН, Д.Ф. ГАРЕЕВА, Н.Ш. ЗАГИДУЛЛИН

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

### РЕЗЮМЕ

Псориаз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием кожи, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференциации кератиноцитов эпидермиса с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Распространенность псориаза в популяции составляет 1—4%. В последнее время в связи с новыми данными о патогенезе заболевания и появлением современных методов лечения, таких как биологическая терапия, важно иметь представление о сопутствующих заболеваниях, в частности сердечно-сосудистых. В обзоре литературы представлены современные данные о частоте коморбидности псориаза, псориатического артрита с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия) и общностью патогенеза данных состояний. Обсуждены результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований, посвященных ассоциации псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с распространенностью и тяжестью атеросклероза коронарных артерий. Отмечена патогенетическая роль интерлейкина-17 в формировании этих заболеваний и эффективность современной биологической терапии по лечению не только псориаза и псориатического артрита, но и метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний. Определены будущие возможности биологической терапии в снижении сердечно-сосудистого воспаления.

*Ключевые слова:* псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения, сердечно-сосудистая заболеваемость, коморбидность.

Хисматуллина З.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>  
Аmineva A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1180-1335>  
Курочкин Д.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4397-3315>  
Гареева Д.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-1874-8661>  
Загидуллин Н.Ш. — <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хисматуллина З.Р., Аmineva A.M., Курочкин Д.П., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):139-147. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021139>

## Psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular disease. What is common?

© Z.R. KHISMATULLINA, A.M. AMINEVA, D.P. KUROCHKIN, D.F. GAREEVA, N.SH. ZAGIDULLIN

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

### ABSTRACT

Psoriasis is a chronic immuno-inflammatory skin disease characterized by impaired proliferation and differentiation of epidermal keratinocytes involving both innate and adaptive immunity. The prevalence of psoriasis in the population is 1—4%. Recently, in connection with new data on the pathogenesis of the disease and the emergence of modern methods of treatment, such as biological therapy, it is important to have an idea of concomitant diseases, in particular cardiovascular. The literature review presents current data on the frequency of comorbidity of psoriasis, psoriatic arthritis with cardiovascular diseases and risk factors (coronary heart disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension and dyslipidemia) and the general pathogenesis of these conditions. Discussed the results of meta-analyses of randomized clinical trials on the association of psoriasis with cardiovascular diseases, in particular with the prevalence and severity of coronary atherosclerosis. Marked the pathogenetic role of interleukin-17 in the formation of these diseases and the effectiveness of modern biological therapy for treating not only psoriasis and psoriatic arthritis, but also metabolic disorders and cardiovascular diseases. Identified the future possibilities of biological therapy in reducing cardiovascular inflammation.

*Keywords:* psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders, cardiovascular disease, comorbidity.

Khismatullina Z.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>  
Amineva A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1180-1335>  
Kurochkin D.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4397-3315>  
Gareeva D.F. — <https://orcid.org/0000-0002-1874-8661>  
Zagidullin N.Sh. — <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

Автор, ответственный за переписку: Загидуллин Н.Ш. —  
e-mail: [znaufal@mail.ru](mailto:znaufal@mail.ru)

Corresponding author: Zagidullin N.Sh. — [znaufal@mail.ru](mailto:znaufal@mail.ru)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Khismatullina ZR, Amineva AM, Kurochkin DP, Gareeva DF, Zagidullin NSh. Psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular disease. What is common? *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(2): 139-147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021139>

Псориаз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием кожи, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференциации кератиноцитов эпидермиса с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Проявляется чешуйчатými эритематозными бляшками на коже, которые обуславливают значительный физический и психологический дискомфорт и страдание пациентов. Распространенность дерматоза в популяции составляет 1—4%. Последние данные свидетельствуют о связи между псориазом и другими сопутствующими заболеваниями, такими как псориатический артрит (ПА), воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания печени и почек, некоторые злокачественные новообразования, инфекции и депрессия. Современное представление о псориазе указывает на распространение аутоиммунного воспаления у больных за пределами эпидермиса и связь его с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и метаболическим синдромом (МС). Кроме того, ССЗ чаще определяют у пациентов с ПА, который, как предполагают, имеет несколько иной патогенез [1]. ПА также ассоциирован с высокой степенью системного воспаления и, соответственно, с ССЗ. В исследовании N. Mehta и соавт. показано, что добавление псориаза с целью оценки сердечно-сосудистого риска к Фрамингемской шкале увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности более чем у 60% пациентов [2]. Известно, что псориатическое воспаление вызывается осью фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )/интерлейкин (ИЛ)-23/ИЛ-17A, которая одновременно играет большую роль в развитии метаболических изменений и ССЗ. Более того, биологическая терапия псориаза, активно развиваемая в последнее время, может воздействовать не только на активность основного заболевания, но и на первичные и вторичные сердечно-сосудистые конечные точки.

В обзоре рассмотрены сердечно-сосудистая коморбидность псориаза и ПА, общность патогенеза данных заболеваний и возможность воздействия на сердечно-сосудистые конечные точки посредством биологической терапии.

**Общность патофизиологии псориаза, псориатического артрита и сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет)**

Псориаз — хроническое воспалительное системное иммунопосредованное заболевание. Существует

доказательства ассоциации псориаза с артритами, депрессией, воспалительным заболеванием кишечника и ССЗ. Понимание патогенеза этих заболеваний и особенностей их лечения, безусловно, приведет к улучшению контроля за этими нозологиями. ФНО и другие медиаторы воспаления поддерживают постоянный уровень системного воспаления, который индуцирует не только воспалительные процессы в коже, но и резистентность к инсулину, эндотелиальную дисфункцию [3], чему способствует и увеличивающееся число сопутствующих заболеваний, в том числе МС (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет — СД), хроническая болезнь почек, желудочно-кишечные заболевания, психические расстройства и злокачественные новообразования [2]. Исследования геномной ассоциации показали совпадение большого количества генов псориаза, ишемической болезни сердца (ИБС) и МС [4]. Показано совпадение в отношении генов и белков, биологических процессов и патофизиологических путей при псориазе, СД II типа, болезни Альцгеймера, ИБС и ожирении [5]. Центральная патофизиологическая роль ИЛ-23/ИЛ-17A при псориазе подтверждена терапевтическим успехом с таргетированными моноклональными антителами; эффект антагонистов ФНО, вероятно, проявляется не напрямую, так как ФНО является индуктором ИЛ-23 и действует синергетически с ИЛ-17, усиливая активацию многих связанных с псориазом провоспалительных генов в кератиноцитах [6]. Возможно, однако, что неблагоприятный образ жизни (курение, ожирение, отсутствие регулярной физической активности и нездоровое питание) играет триггерную функцию у пациентов с псориазом и ПА и может способствовать сердечно-сосудистой коморбидности в этих условиях в большей степени, чем гены.

С другой стороны, МС и прежде всего инсулинорезистентность развиваются в организме больного при наличии хронической инфекции и воспаления. В сыворотке крови повышаются уровни ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , и макрофаги индуцируют временную инсулинорезистентность [7]. Хроническое воспаление жировой ткани с инфильтрацией макрофагов и Т-клеток приводит к инсулинорезистентности и в последующем к СД. Висцеральное ожирение и резистентность к инсулину характеризуются стойкой выработкой большого количества адипоцитокінов, таких как ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , и лептина, которые вносят свой вклад в развитие провоспалительного статуса. В дальнейшем состоянии становится

хроническим, и субклиническое сосудистое воспаление приводит к развитию атеросклероза [8]. Все чаще признают роль цитокинов в патогенезе ожирения и связанных с ним воспалительных заболеваний. На метаболическом уровне ожирение связано с повышенным уровнем свободных жирных кислот в сыворотке больных, которые повышают чувствительность человеческих дендритных клеток для усиления Th1/Th17 иммунного ответа [9]. Псориатическое воспаление кожи у мышей с ожирением более выражено, чем у астеничных мышей, более того, в сыворотке этих мышей определены более высокие уровни ИЛ-17, 22 и 23 [9]. Показано, что ожирение способствует размножению ИЛ-17-продуцирующих Т-клеток в жировой ткани (особенно в висцеральном жире) и в периферических тканях [10]. Значительное увеличение содержания циркулирующих цитокинов ИЛ-17 и 23 наблюдают у гиперстеников по сравнению с астениками. Псориаз в детской возрастной группе чаще ассоциирован с первичным повышением индекса массы тела. Атеросклероз, который раньше рассматривали исключительно как болезнь накопления холестерина, ведущую к ограничению кровотока в коронарных артериях, в настоящее время также воспринимают как хроническое иммунное воспаление, связанное с эндотелиальной дисфункцией, отложением липидов в артериальной стенке и инфильтрацией происходящих из моноцитов макрофагов. Доказано, что некоторые провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-1 $\beta$ , ФНО и ИЛ-6, являются патогенетически значимыми и восприимчивыми к терапевтическому вмешательству [11]. При этом связь ИЛ-17 с процессами атерогенеза признают все более значимой (рис. 1). Кроме того, ИФ- $\gamma$  и ФНО входят в число провоспалительных агентов, связывающих атеросклероз и псориаз (рис. 2) [12]. В не-

давних генетических исследованиях обнаружены ассоциации атеросклероза и псориаза в генах, участвующих в транспорте иммунокомпетентных клеток, воспалении, клеточной адгезии и трансэндотелиальной миграции [13].

### Сердечно-сосудистая коморбидность при псориазе

#### Псориаз, ИБС и ССЗ

В последнее десятилетие эпидемиологические исследования продемонстрировали, что псориаз, особенно его тяжелая форма (требующая применения фототерапии и/или системного лечения), связан с повышением риска общей смертности и наличием сопутствующих заболеваний (рис. 3) [14]. J. Gelfand и соавт. (2006) показали, что псориаз является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ), особенно у относительно молодых пациентов. В исследовании среди почти 700 тыс. пациентов отношение шансов (ОШ) для развития ИМ у больных с легким течением псориаза составило 1,29 (95% ДИ 1,14–1,46), с тяжелым — 3,1 (95% ДИ 1,98–4,86) [15]. Прогноз выживаемости после перенесенного ИМ также значительно хуже у больных с псориазом. Кроме того, у пациентов с тяжелым псориазом риск сердечно-сосудистой смерти повышенный. В многочисленных эпидемиологических исследованиях и метаанализах показано, что псориаз является независимым фактором риска ИМ, инсульта и смерти от ССЗ [2]. Риск развития ИМ, инсульта и смертности от ССЗ значительно повышен у пациентов с тяжелой формой псориаза и достоверно выше при среднетяжелом течении дерматоза [16]. Большая продолжительность заболевания также связана с повышенным риском ССЗ: риск неблагоприятных событий увеличива-

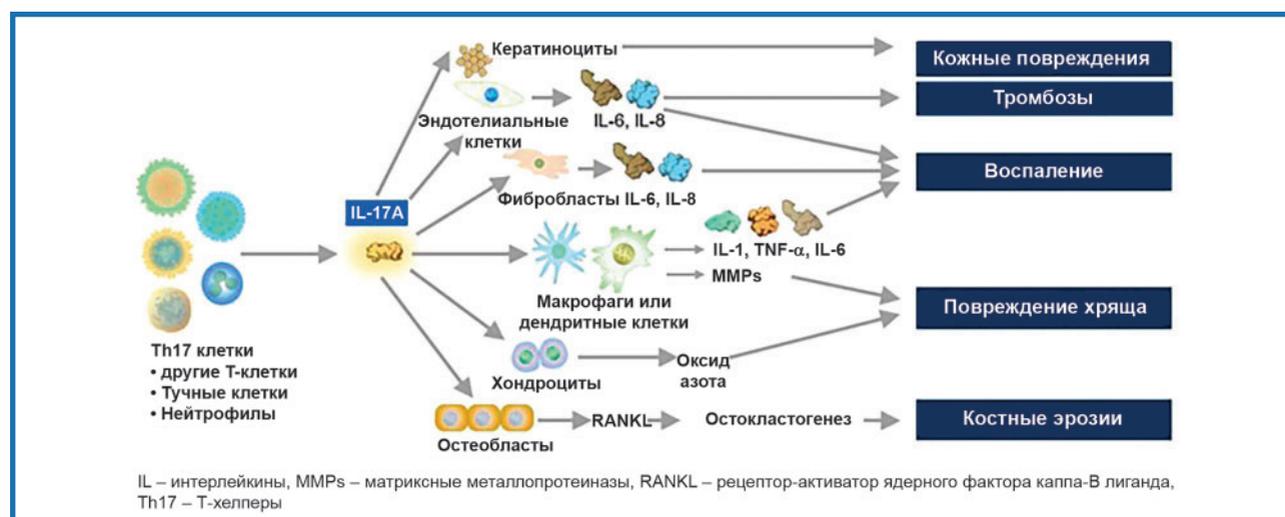


Рис. 1. Роль ИЛ-17 в патогенезе псориаза, псориатического артрита и сердечно-сосудистых заболеваний.

Fig. 1. Role of IL-17 in pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis and cardiovascular diseases.

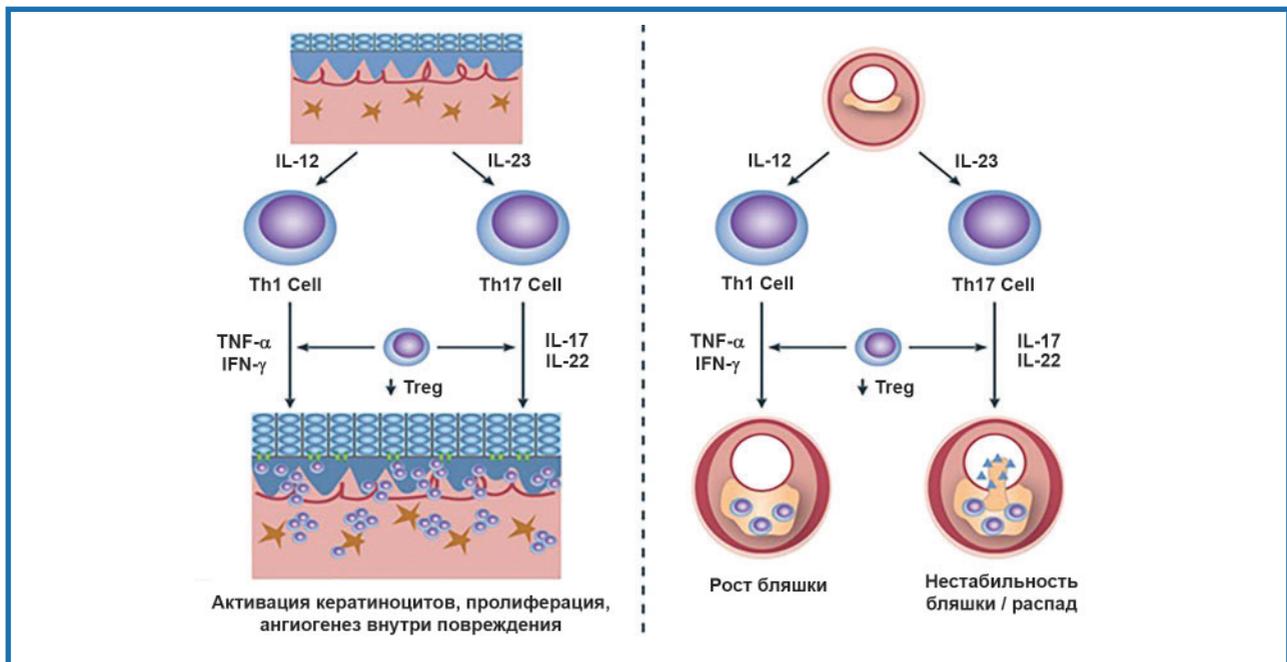


Рис. 2. Схожесть патогенезов псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Fig. 2. The similarity of pathogenesis of psoriasis and cardiovascular disease.

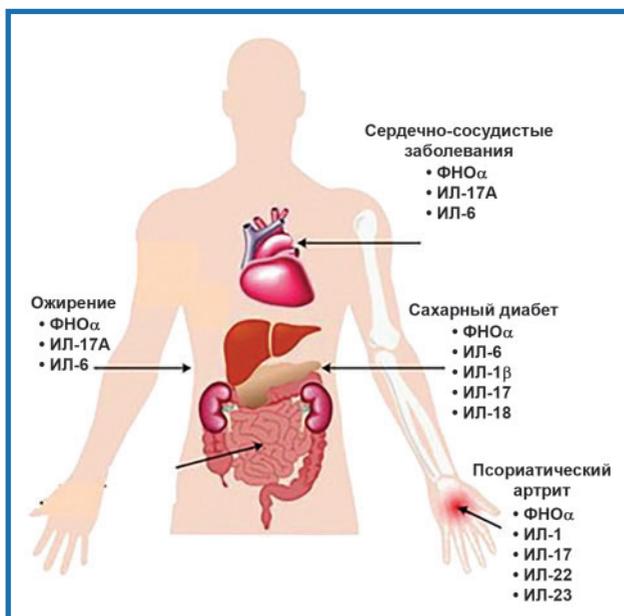


Рис. 3. Основные коморбидности при псориазе и общие цитокины.

Fig. 3. Major comorbidity in psoriasis and common cytokines.

ется на 1% за каждый год длительности псориаза (ОШ=1,010, 95% ДИ 1,007–1,013) [17].

#### Псориаз, ожирение, МС и СД

Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как ожирение, МС, СД и дислипидемия, чаще встречаются при псориазе [2]. Более того, ожирение и связанные с ним метаболические нарушения более распространены у пациентов с ПА, чем

у пациентов с другими воспалительными артритами. Показана прямая корреляционная связь между псориазом и ожирением, а также снижение эффективности лечения псориаза при наличии повышенного индекса массы тела [18]. Ожирение признано независимым фактором риска развития псориаза. Так, ожирение и большой объем висцерального жира в брюшной полости удваивают риск развития псориаза [19]. Кроме того, СД у больных с псориазом протекает агрессивнее [2] и больные страдают от микро- и макрососудистых осложнений чаще, чем в условиях отсутствия псориаза [16]. Ожирение может оказывать существенное влияние на тяжесть течения псориаза и даже ухудшать ответ на терапию. Влияние мероприятий по снижению массы тела на степень тяжести псориаза оценено в систематическом обзоре и метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у 878 пациентов [2]. Метаанализ 3 РКИ выявил большее снижение степени тяжести псориаза по шкале PASI среди пациентов, активно снижающих массу тела. Увеличение массы тела и ИМТ также может негативно повлиять на ответную реакцию при системной терапии (включая биологическую и препарат циклоспорин). Большие масса тела больных и ИМТ связаны с худшим ответом на биологическую терапию (для адалимумаба, этанерцепта и устекинумаба) [2].

#### Псориаз и дислипидемия

При обзоре 25 РКИ в 20 из них обнаружена связь между псориазом и дислипидемией (ОШ=1,04–5,55)

[20]. У пациентов с тяжелым течением псориаза наблюдали более высокую вероятность развития дислипидемии (ОШ=1,36—5,55), чем у пациентов с легким течением дерматоза (ОШ=1,1—3,38) [20]. Кроме того, гиперлипидемия является потенциальным побочным эффектом лечения псориаза ацитретином и циклоспорином [2], поэтому эти препараты следует использовать с осторожностью при сочетании псориаза и дислипидемии. В исследовании S. Srinivas и соавт. (2019) оценены липидный профиль и маркеры сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом [21]. В исследовании приняли участие 200 пациентов, в том числе 100 больных псориазом. Пациентов разделили на 4 группы по возрастанию показателя тяжести псориаза, оцененного по шкале PASI. В результате установлено значительное повышение параметров липидного профиля, степени риска ССЗ, индекса атерогенности у пациентов с псориазом по сравнению с контролем. Липидные параметры и сердечно-сосудистый риск коррелировали с увеличением баллов по шкале PASI.

#### *Псориаз, атеросклероз и ИБС (коронарная болезнь сердца)*

Степень атеросклероза, измеренная с помощью современных методов визуализации артерий, таких как компьютерная коронароангиография (ККАГ), также была выше у пациентов с псориазом, чем у лиц без него [22]. Оценка коронарного атеросклероза у пациентов с ПА по сравнению с контролем с помощью ККАГ проведена в исследовании J. Shen и соавт. [23]. Для проведения ККАГ при наличии боли в грудной клетке и/или высокого риска ССЗ отобраны 90 пациентов с ПА и 240 без известных ССЗ (контроль). Распространенность коронарных бляшек составила соответственно 60% против 35% ( $p<0,001$ ), кальцинированных — 32% против 17% ( $p=0,002$ ), смешанных — 20% против 18% ( $p<0,001$ ), некальцинированных — 43% против 22% ( $p<0,001$ ), комбинированных 51% против 26% ( $p<0,001$ ). Поражение 3 коронарных сосудов диагностировано у 12 (13%) пациентов с ПА против 7 (3%) пациентов в контроле ( $p<0,001$ ), в то время как обструктивные бляшки (>50% стеноза) наблюдали у 8 (9%) пациентов с ПА и у 7 (3%) пациентов в контроле ( $p=0,033$ ). Таким образом, по данным ККАГ, у пациентов с ПА распространенность и тяжесть течения ИБС и атеросклероза выше. У пациентов с псориазом повышен риск развития ИБС, согласно оценке по коронарно-кальциевой шкале (ККШ) и ККАГ [24]. В метаанализе 14 РКИ (1427 пациентов с псориазом) показано, что у этих больных по сравнению с контролем риск ИБС был повышен (ОР=1,14, 95% ДИ 1,04—1,26;  $p=0,004$ ), а для тяжелой степени тяжести псориаза с ККШ>100 риск был еще выше (ОШ=1,71, 95% ДИ 1,28—2,30;  $p<0,001$ ). Средние значения у пациентов с псориазом по ККШ были значительно вы-

ше (12,74, 95% ДИ 10,70—14,78;  $p<0,001$ ). Коронарные бляшки высокого риска («уязвимые» бляшки), выявленные посредством ККАГ, определяли значительно чаще у пациентов с псориазом по сравнению с контролем (ОР=1,77, 95% ДИ 1,37—2,28;  $p<0,001$ ). Таким образом, у пациентов с псориазом более высокие риск возникновения субклинической ИБС, распространенность заболевания и риск возникновения коронарных бляшек по сравнению с контрольной группой больных без псориаза.

#### *Псориаз и артериальная гипертензия*

Метаанализ 24 наблюдательных исследований показал прямую корреляцию между псориазом и артериальной гипертензией (ОШ=1,58, 95% ДИ 1,42—1,76) [16]. ОШ для артериальной гипертензии составило 1,3 (95% ДИ 1,15—1,47) для пациентов с легкой формой псориаза и 1,49 (95% ДИ 1,20—1,86) — с тяжелой [16]. Частота тяжелой артериальной гипертензии увеличивалась с увеличением тяжести поражения кожи у больных псориазом [2].

#### *Псориаз и курение*

Курение в значительной степени ассоциировано с псориазом (ОШ=1,88, 95% ДИ 1,66—2,13) и его тяжестью [25]. Интенсивность курения прямо пропорциональна частоте развития псориаза [16].

Таким образом, псориаз ассоциирован с ПА, сердечно-сосудистыми факторами риска и такими заболеваниями, как ожирение, МС, СД, артериальная гипертензия, дислипидемия и ИБС.

#### **Терапевтические вмешательства при псориазе и сердечно-сосудистых факторах риска**

##### *Влияние противовоспалительной терапии на сердечно-сосудистые исходы*

Использование биологической терапии за последнее десятилетие значительно расширилось. В частности, у статинов помимо их влияния на дислипидемию обнаружена способность снижать воспаление атеросклеротической бляшки у пациентов группы риска, особенно при наличии выраженных коронарных бляшек. В исследовании CANTOS [26] с участием 10 061 пациента с перенесенным ИМ и с уровнем СРБ 2 мг/л и более показано, что лечение антагонистом ИЛ-1 $\beta$  канакинумабом в дозе 150 и 300 мг через 3 мес привело к значительно более низкой частоте рецидивов сердечно-сосудистых событий, чем в группе плацебо. Среди неожиданных результатов исследования CANTOS также установлено снижение количества случаев рака легких у пациентов, получающих канакинумаб.

##### *Биотерапия при псориазе и влияние на сердечно-сосудистые конечные точки*

Остается неизвестным, снижает ли успешное лечение псориаза риск будущих ССЗ. В настоящее время

мы биотерапия псориаза считается факультативной и может быть рекомендована для пациентов с тяжелой формой заболевания. Большинство пациентов даже с объективно тяжелым течением псориаза не получают адекватное лечение для контроля заболевания [2]. Пока не проводят РКИ, которые доказали бы, что лечение псориаза снижает риск ССЗ. В то же время метаанализы и обсервационные исследования показывают, что метотрексат и ингибиторы ФНО могут снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматоидным артритом [2]. Некоторые РКИ демонстрируют эффективность лечения псориаза в отношении влияния на ССЗ с использованием таких суррогатных сердечно-сосудистых конечных точек, как сосудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция [2, 16]. В части исследований показано, что ингибиторы ФНО могут уменьшать воспаление сосудов, измеренное излучением посредством ККАГ [2]. Проводятся РКИ для оценки эффектов ультрафиолетовой фототерапии и ингибиторов ФНО, ИЛ-12/23 и ИЛ-17 на степень воспаления эндотелия сосудов. Метаанализ 10 когортных исследований, включивших пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и ПА, обнаружил, что терапия метотрексатом была в 21% случаев связана со снижением общего сердечно-сосудистого риска и риска ИМ на 18% [27]. С учетом важности воспалительной гипотезы развития ССЗ проводится долгосрочное РКИ CIRT, в котором оценивают возможности снижения сердечно-сосудистого воспаления и сердечно-сосудистых конечных точек при использовании метотрексата у пациентов с СД II типа или МС, перенесших ИМ [2]. У 19, 22 и 39% пациентов с псориазом установили недиагностированные СД, артериальную гипертензию или гиперхолестеринемию соответственно, и в 60% случаев снижение сердечно-сосудистого риска у таких пациентов оказалось безуспешным. Влияние ингибиторов ФНО на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий изучено в нескольких наблюдательных исследованиях [16]. Ретроспективное когортное исследование выявило снижение риска ИМ на 55% у пациентов с псориазом, получавших ингибиторы ФНО, по сравнению с 21% больных, у которых применяли фототерапию [28]. Метаанализ влияния ингибиторов ФНО на сердечно-сосудистую систему включил 49 795 пациентов с псориазом и/или ПА из 5 исследований [29]. Лечение ингибиторами ФНО больных псориазом связано со значительно более низким риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с местным лечением / фототерапией (ОШ=0,58, 95% ДИ 0,43—0,77) и лечением метотрексатом (ОШ=0,67, 95% ДИ 0,52—0,88). В частности, терапия ингибиторами ФНО связана со сниженной частотой ИМ по сравнению с фототерапией или метотрексатом (ОШ=0,73, 95% ДИ 0,59—0,90; ОШ=0,65, 95% ДИ 0,48—0,89 соответственно).

### *Влияние противовоспалительной биотерапии на сывороточные и сосудистые биомаркеры*

В последнее время появились новые данные о влиянии биологической терапии на сывороточные, функциональные или визуальные биомаркеры атеросклероза. В проспективном исследовании у 37 пациентов с псориазом ( $37,7 \pm 8,5$  года) без ССЗ через 6 мес лечения ингибиторами ФНО в коронарных артериях коронарный резерв (КР) определяли до и при инфузии аденозина [30]. Последний увеличился с  $2,2 \pm 0,7$  до  $3,02 \pm 0,8$  ( $p < 0,0001$ ) на фоне терапии ингибиторами ФНО, и это снижение в сыровотке крови коррелировало с динамикой уровней С-РБ ( $p = 0,004$ ) и ФНО ( $p = 0,02$ ). Полученные результаты показывают, что специфическое противовоспалительное лечение может положительно влиять на коронарную микрососудистую функцию. Ингибиторы ФНО могут улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с псориазом и ПА. В другом исследовании лечение адалимумабом в течение 12 нед улучшило поток-опосредованную дилатацию, но не повлияло на скорость пульсовой волны в сонной и бедренной артериях [31]. В проспективном исследовании у 29 пациентов со среднетяжелым псориазом показано улучшение эндотелиальной функции и артериальной жесткости на фоне терапии адалимумабом [32]. В нескольких исследованиях установлено влияние анти-ФНО-препаратов на функцию эндотелия у больных псориазом. В частности, 2-летнее пилотное исследование показало, что лечение посредством анти-ФНО может снизить толщину интимы-медии в сонной артерии у пациентов с псориазом [33]. Длительность лечения была обратно пропорциональна прогнозируемой толщине интимы сонной артерии у пациентов с ПА. G. Mazzocchi и соавт. (2010) изучали поток-опосредованную дилатацию и толщину интимы сонной артерии у 36 пациентов (11 с ПА и 25 с ревматоидным артритом) через 8—12 нед лечения этанерцептом (10), инфликсимабом (13) и стандартной терапией (13) [34]. Не выявлено статистически значимой разницы между тремя группами, но поток-зависимая вазодилатация значительно увеличивалась при терапии этанерцептом и инфликсимабом. Через 1 год биотерапии у 50 пациентов с псориазом наблюдали снижение тяжести псориаза по шкале PASI и общего количества бляшек при оценке с помощью ККАГ [1]. В некоторых исследованиях оценку коронарных сосудов с помощью позитронно-эмиссионной томографии использовали для оценки воспаления сосудов аорты до и после лечения. У 115 пациентов снижение тяжести псориаза по шкале PASI на фоне биотерапии коррелировало с улучшением степени сосудистого воспаления в аорте [35]. Большая часть опубликованных доказательств получена для антагонистов ФНО; недавно стали доступны данные исследований с биологическими препа-

ратами нового класса — ингибитором ИЛ-17А секукинумабом (*Козэнтикс*).

#### Влияние биологической терапии псориаза на атеросклероз в коронарных бляшках

В исследовании S. Gerdes и соавт. (2019) предположено, что на фоне биотерапии будет наблюдаться снижение встречаемости воспалительных фенотипов коронарных атеросклеротических бляшек, включая некальцинированные бляшки и липидное некротическое ядро, по сравнению с небиологической терапией [36]. В перспективном обсервационном исследовании, включившем 290 пациентов, получавших биологическую терапию (препараты анти-ФНО, анти-ИЛ-17А и анти-ИЛ-12/23), количественно определяли общий индекс коронарных бляшек и их структуру (кальцинированные и некальцинированные) в 3 основных коронарных артериях диаметром более 2 мм. У пациентов с псориазом и низким сердечно-сосудистым риском по шкале Фреймингема исходный псориаз был средней тяжести степени (PASI 8,6). Биологическая терапия привела к 6% уменьшению числа некальцинированных бляшек ( $p=0,005$ ), уменьшению некротического ядра ( $p=0,03$ ), но не повлияла на степень фиброза ( $p=0,71$ ). Уменьшение числа некальцинированных бляшек в группе, получавшей биологическое лечение, было значительным по сравнению с группой, где биотерапию не проводили ( $p=0,02$ ). При анализе эффектов биологической терапии в группе анти-ИЛ-17А по сравнению с группами анти-ФНО $\alpha$  и анти-ИЛ12/23 данный эффект наиболее выражен (рис. 4).

#### Прекращение прогрессии ПА посредством биотерапии

Примерно у трети пациентов с псориазом дерматоз трансформируется в ПА. У пациентов с субклиническим течением ПА, с явлениями артралгии, чаще развивается ПА. В открытом проспективном исследовании IVEPSA (Interception in Very Early PSA) показано прекращение прогрессии псориаза в ПА посредством ингибирования ИЛ-17 у пациентов с высоким риском псориаза и субклиническим воспалением суставов [37]. Ингибирование ИЛ-17 может прервать прогрессию заболевания от поражения кожи к поражению суставов и снизить степень боли и воспаления. Критериями включения в исследование были поражение ногтей пластинок или кожи волосистой части головы с PASI более 6 баллов и наличие воспалительных или эрозивных изменений по данным ЯМРТ или КТ. Пациенты получали лечение анти-ИЛ-17А (секукинумаб (*Козэнтикс*)) в течение 24 нед. Клиническую оценку состояния кожных покровов и суставов с помощью КТ и ЯМРТ проводили в начале и через 12 и 24 нед лечения. В результате в исследование включены 29 пациентов, 85% из

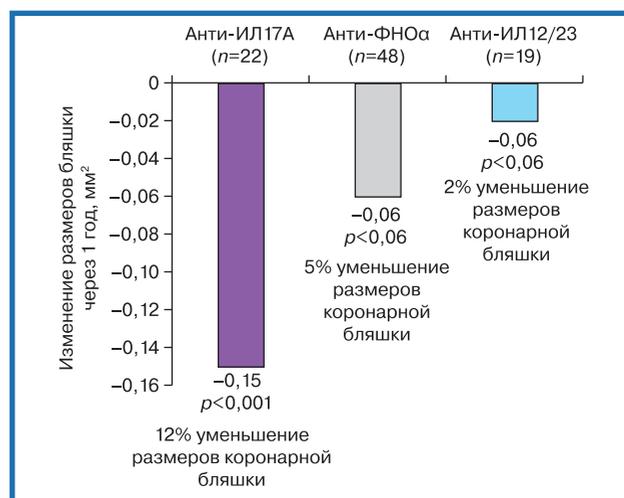


Рис. 4. Изменение размера некальцинированных коронарных бляшек при использовании различных ингибиторов.

Fig. 4. Change in the size of non-calcified coronary plaques using various inhibitors.

которых жаловались на артралгию, у 40% определено поражение суставов. У 83% больных установлено минимум одно воспалительное поражение сустава при проведении ЯМРТ, у большинства пациентов диагностировали синовит/энтезит. Проявления на коже ( $p < 0,003$ ) и артралгия ( $p < 0,003$ ) значительно уменьшились через 24 нед. Общая оценка по шкале PsAMRIS ( $p=0,005$ ) и оценка синовита ( $p=0,008$ ) также значительно улучшились. Через 24 нед степень эрозий и энтезофитов не увеличилась, в то время как костная масса в дистальном радиусе значительно выросла ( $p=0,020$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что раннее прекращение прогрессирования воспалительного процесса при псориазе посредством биологической терапии секукинумабом (*Козэнтикс*) приводит к снижению симптомов со стороны кожных покровов, уменьшению боли и субклинического воспаления в суставах.

## Заключение

Псориаз — хронический дерматоз, который должен рассматриваться как системное кожно-суставное заболевание с полиорганным поражением. Хроническое воспаление с едиными патогенетическими путями и профилями цитокинов, общими для МС, атеросклероза, псориаза и ПА, может служить основой для развития сердечно-сосудистых (атеросклероз и ИБС) и метаболических (МС и СД) заболеваний.

Целями лечения системного воспаления при псориазе должны быть:

1) снижение воспаления при псориазе и предупреждение повреждения и ассоциированных сопутствующих заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых);

2) при их наличии — уменьшение их тяжести или обратное развитие (инволюция).

В обзоре показаны данные о связи псориаза с факторами риска ССЗ — артериальной гипертензией, дислипидемией, атеросклерозом, МС, СД и ИБС. Продемонстрированы общие патофизиологические механизмы псориаза и ССЗ, основанные на оси ИЛ-23/ИЛ-17. Соответственно, и биологическая терапия такими препаратами, как секукинумаб, с новым селективным механизмом действия, нацеленная на звено ИЛ-17, не только обеспечивает полное очищение кожных покровов и придатков кожи (ногтевых пластинок, кожи волосистой части головы) от псориазических высыпаний, но и останавливает прогрессию дерматоза в ПА, а также демонстрирует

положительные изменения в коронарных сосудах и эндотелии больных, снижая активность сывороточных биомаркеров. Более того, для терапии секукинумабом очень важен тот факт, что он не увеличивает массу тела больного и не дает гепатотоксичного эффекта [35], что, например, характерно для препаратов группы анти-ФНОα. Если проводимые в настоящее время и будущие РКИ выявят протективный эффект генно-инженерных биологических препаратов при псориазе в отношении ССЗ (и прежде всего ИБС), то произойдет революционный сдвиг парадигмы лечения при коморбидности псориаза и ССЗ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Husted J, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen C, Cook R, Gladman D. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(12):1729-1735. <https://doi.org/10.1002/acr.20627>
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:393-403. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.065>
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20:303-307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x>
- Koch M, Baurecht H, Ried JS, Rodriguez E, Schlesinger S, Volks N, Gieger C, Rückert IM, Heinrich L, Willenborg C. Psoriasis and cardiometabolic traits: Modest association but distinct genetic architectures. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1283-1293. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.8>
- Sundarrajan S, Arumugam M. Comorbidities of psoriasis — Exploring the links by network approach. *PLoS ONE*. 2016;11:e0149175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149175>
- Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:645-653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>
- Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339:172-177. <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
- Stelzner K, Herbert D, Popkova Y, Lorz A, Schiller J, Gericke M, Klötting N, Blüher M, Franz S, Simon JC. Free fatty acids sensitize dendritic cells to amplify Th1/Th17 cell-immune responses. *Eur J Immunol*. 2016;46:2043-2053. <https://doi.org/10.1002/eji.201546263>
- McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, Rivas H, Winer D, Tolentino L, Choi O, Zhang H. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2637-2643. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304636>
- Bertrand MJ, Tardif JC. Inflammation and beyond: New directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017; 22:1-26. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1269743>
- Mehta NN, Teague HL, Swindell WR, Baumer Y, Ward NL, Xing X, Baugous B, Johnston A, Joshi AA, Silverman J. IFN-γ and TNF-α synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis. *Sci Rep*. 2017;7(1):13831. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14365-1>
- Klarin D, Zhu QM, Emdin CA, Chaffin M, Horner S, McMillan BJ, Leed A, Weale ME, Spencer CCA, Aguet F. Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Genet*. 2017;49:1392-1397. <https://doi.org/10.1038/ng.3914>
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1173-1179. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5015>
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-1741. <https://doi.org/10.1001/jama.296.14.1735>
- Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000062. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000062>
- Egeberg A, Skov L, Joshi AA, Mallbris L, Gislason GH, Wu JJ, Rodante J, Lerman JB, Ahlman MA, Gelfand JM. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:650-656. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.028>
- Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology*. 2016;232:633-639. <https://doi.org/10.1159/000455840>
- Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, Saunes M. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: Prospective data from the HUNT study. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2484-2490. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.822>
- Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:486-495. <https://doi.org/10.1111/bjd.12101>
- Srinivas S, Nagendra S, Goudappala, Kashinath RT. Alterations in plasma lipid profile and cardiovascular risk indicators in clinically sub-grouped psoriasis. *Int J Res Dermatol*. 2019;5(2):2455-4529. <https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20190429>
- Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:715-720. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201497>
- Shen J, Wong KT, Cheng IW. Increased Prevalence of Coronary Plaque in Patients With Psoriatic Arthritis Without Prior Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1237-1244. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210390>
- Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KMA, Skov L, Hansen PR. Coronary Artery Disease Assessed by Computed Tomography in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2019;235(6):478-487. <https://doi.org/10.1159/000502138>

25. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope JE. Psoriasis and smoking: A systematic literature review and meta-analysis with qualitative analysis of effect of smoking on psoriasis severity. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:221-227. <https://doi.org/10.1177/1203475415616073>
26. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD. CANTOS trial group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
27. Roubille C, Richer V, Starnino T, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-489. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>
28. Micha R, Imamura F, Wylers von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, Mozaffarian D. Systematic review and metaanalysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-1370. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.054>
29. Wu JJ, Poon KY, Channul JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148:1244-1250. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.2502>
30. Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y. The effect of TNF inhibitors on cardiovascular events in psoriasis and psoriatic arthritis: An updated meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:240-247. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8560-9>
31. Piaserico S, Osto E, Famoso G, Zanetti I, Gregori D, Poretto A, Iliceto S, Peserico A, Tona F. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors restores coronary microvascular function in young patients with severe psoriasis. *Atherosclerosis*. 2016;251:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.036>
32. Avgerinou G, Tousoulis D, Siasos G, Oikonomou E, Maniatis K, Papageorgiou N, Paraskevopoulos T, Miliou A, Koumaki D, Latsios G. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment with adalimumab improves significantly endothelial function and decreases inflammatory process in patients with chronic psoriasis. *Int J Cardiol*. 2011;151:382-383. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.112>
33. Tam L, Li E, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, Kuan WP, Kwok LW, Li TK, Zhu Y. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: A 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:705-706. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.131359>
34. Mazzocchi G, Notaranto I, de Pinto GD, Dagostino MP, De Cata A, D'Alessandro G, Tarquini R, Vendemiale G. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med*. 2010;5:495-500. <https://doi.org/10.1007/s11739-010-0458-6>
35. Dey AK, Joshi AA, Chaturvedi A, Lerman JB, Aberra TM, Rodante JA, Teague HL, Harrington CL, Rivers JP, Chung JH. Association between skin and aortic vascular inflammation in patients with psoriasis: A case-cohort study using positron emission tomography/computed tomography. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1013-1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1213>
36. Gerdes S, Pinter A, Papavasilius C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *JEADV*. 2019 Oct 10. <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>
37. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, Rodante J, Harrington CL, Teague HL, Baumer Y, Keel A, Playford MP, Sandfort V, Chen MY, Lockshin B, Gelfand JM, Bluemke DA, Mehta NN. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019;115(4):721-728. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz009>

Поступила в редакцию 22.01.20

Received 22.01.20

Принята к печати 27.02.20

Accepted 27.02.20