



Проблема дислипидемии в дерматологии

Е.В. Дворянкова, А.Л. Пирузян, А.Г. Соболева, М.Е. Саутин,
И.М. Корсунская

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Представлен обзор литературы о нарушениях липидного обмена при хронических дерматозах, рассмотрены причины дислипидемии у пациентов с псориазом, красным плоским лишаем и другими дерматологическими нозологиями, влияние лечения на липидный профиль. Приводятся результаты собственных исследований, свидетельствующие об эффективности включения статинов в комплексную терапию больных псориазом.

Ключевые слова: дислипидемия, метаболические нарушения, псориаз, статины

Дислипидемия – одно из наиболее распространенных нарушений обмена веществ, обусловленное изменением метаболизма липопротеинов.

Патология считается одной из причин ухудшения здоровья. Так, нарушение липидного обмена играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, которые в настоящее время признаны ведущей причиной смерти как в развитых, так и в развивающихся странах.

Дислипидемия может быть результатом повышенной или сниженной продукции липопротеинов, либо дефекта аполипопротеинов, либо дефицита ферментов, способствующих правильному метаболизму продуктов липидного обмена.

Липидный обмен регулируется через сложное взаимодействие генетических и биохимических механизмов, которые могут изменяться при ряде заболеваний, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов и (или) воздействии факторов окружающей среды. Так, установлена связь между нарушением метаболизма и баланса липидов в периферической крови и некоторыми заболеваниями кожи.

Для большинства дерматологических патологий, ассоциированных с нарушением обмена липидов, ха-

рактерны хронические воспалительные процессы вследствие выработки провоспалительных цитокинов.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что риск развития дислипидемии повышается при псориазе, красном плоском лишае, вульгарной пузырчатке, кольцевидной гранулеме, гистиоцитозе, дискоидной красной волчанке. Псориаз – хроническое воспалительное неинфекционное иммуноопосредованное заболевание кожи, в основе развития которого лежат гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов [1].

В настоящее время этиология псориаза не установлена, однако считается, что главная роль принадлежит аутоиммунным процессам, обусловленным генетическими изменениями [2, 3].

У больных псориазом отмечают многочисленные факторы сердечно-сосудистого риска [4–8]. При этом сама патология признана независимым фактором риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [9]. У больных псориазом выявляется атерогенный дислипидемический профиль: повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), окисленных липидов и сниженная концентрация

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10–12], а также отмечается более высокая частота развития метаболического синдрома и отдельных его компонентов. Речь, в частности, идет о гипергликемии, ожирении, артериальной гипертензии и дислипидемии [13].

Красный плоский лишай, как и псориаз, относится к хроническим воспалительным заболеваниям кожи и ассоциируется с дислипидемией [14, 15]. У пациентов с красным плоским лишаем уровень липидов в периферической крови значительно выше, чем у лиц без указанной патологии [15].

Вульгарная пузырчатка – аутоиммунное хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек, которое ассоциируется с потенциальным риском летального исхода. Пациентам требуется длительная иммуносупрессивная терапия. Дислипидемия в большей степени является побочным эффектом проводимого лечения. У больных пузырчаткой обнаружено выраженное повышение уровня общего холестерина и триглицеридов [16]. Проявления дислипидемии сохраняются даже после взятия под контроль таких факторов риска, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, однако они нивелируются после отмены системных глюкокортикостероидов. В большинстве случаев прекращение их приема не представляется возможным ввиду высокого риска развития синдрома отмены и последующего обострения патологии.

Кольцевидная гранулема представляет собой хронический дерматоз неясного генеза с рецидивирующим течением. На коже появляется большое количество плотных гранулем,



которые сгруппированы в виде колец. Относительно недавно у таких пациентов были обнаружены гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышенный уровень ЛПНП и низкий уровень ЛПВП. Выраженность дислипидемии коррелировала с распространенностью патологического процесса [17].

У больных дискоидной красной волчанкой также отмечаются изменения липидного профиля, степень которых коррелирует с активностью аутоиммунного процесса. Кроме того, у таких пациентов на фоне проводимой терапии повышается риск развития дислипидемии и атеросклероза [18].

Таким образом, дислипидемия развивается у лиц с хроническими неинфекционными воспалительными дерматозами различной природы не только вследствие основного заболевания, но и вследствие нежелательных эффектов проводимой терапии (табл. 1).

Сказанное выше позволяет предположить, что на фоне нарушений липидного обмена развивается воспаление, которое активизирует патологические процессы в коже при наличии генотипических особенностей и предрасположенности.

Связь между воспалением и дислипидемией можно объяснить модуляцией ферментативной активности липопротеиновой липазы (ЛПЛ), наличием анти-ЛПЛ антител и снижением активности ЛПЛ под воздействием различных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, интерферона гамма и моноцитарного хемоаттрактанта 1). Кроме того, атерогенные комплексы аутоантител к окисленным ЛПНП и окисленному антикардиолипину обуславливают оксидативный воспалительный эффект, который усиливает накопление ЛПНП в эндотелии сосудистой стенки [19]. Так, при псориазе наблюдается повышенная иммунная активность Th1- и Th17-клеток, которые продуцируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-6, -17, -20, лептин, васкулярный эндотелиальный фактор роста.

Таблица 1. Нежелательные эффекты препаратов, используемых для лечения дерматологических заболеваний

Препарат	Побочный эффект	Возможная причина
Системные ретиноиды	Повышение уровня триглицеридов и ЛПНП, снижение уровня ЛПВП	Способствуют экспрессии аполипопротеина С3 – ключевого гена активации ретиноидов через X-рецептор
Циклоспорин	Влияние на липидный и липопротеиновый обмен	1. Ингибирует выработку желчных кислот 2. Связывает рецепторы ЛПНП, что приводит к повышению уровня ЛПНП и снижению липопротеиновой липазы, нарушению клиренса ЛПНП и ЛПОНП
Глюкокортикостероиды	Повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов	Повышают массу тела, риск развития инсулинорезистентности, снижают печеночную секрецию ЛПОНП, усиливают активность ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы и синтез свободных жирных кислот, снижают печеночный синтез ЛПОНП, нарушают активность рецепторов к ЛПНП, снижают активность 3-гидрокси-3-метилурацил-коэнзим-А-редуктазы, ингибируют липопротеиновую липазу
Такролимус	Повышение уровня триглицеридов	Снижают концентрацию липопротеазной липазы в плазме

Примечание. ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Таблица 2. Динамика основных показателей липидного профиля больных псориазом, получавших комплексную терапию, в том числе статины

Показатель	Исходно	Через три месяца терапии	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	7,3 ± 0,4*	6,0 ± 0,3**	≤ 5,7
Триглицериды, ммоль/л	2,8 ± 0,2*	2,1 ± 0,3**	≤ 2,3
ЛПВП, ммоль/л	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,1	≥ 0,9
Индекс атерогенности	3,6 ± 0,2*	2,8 ± 0,1**	< 3,0

* Различие с референсными значениями достоверно, $p < 0,05$.

** Различие между группами достоверно, $p < 0,05$.

Указанные цитокины играют важную роль в развитии как псориаза, так и метаболического синдрома [20–24]. При этом метаболический синдром и его компоненты признаны независимыми факторами развития псориаза [25].

Красный плоский лишай ассоциируется с иммунологическими aberrациями по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, при которой активируются Th-клетки, а также плазматические дендритные клетки. Это объясняет связь между данным заболеванием, дислипидемией и другими компонентами метаболического синдрома.

Нами проведено исследование липидного профиля сыворотки крови 63 пациентов с псориазом до и после проведения комплексной терапии, включающей прием статинов. Результаты представлены в табл. 2.

У всех обследованных отмечена положительная динамика показателей липидного профиля. Кроме того, применение статинов позволяло достичь более ранней стабилизации и регресса псориазического процесса: значение индекса тяжести псориаза и его распространенности (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) снизилось на 38,5% (до лечения – $16,1 \pm 0,7$, после – $9,9 \pm 1,2$). Дальнейшее наблюдение за пациентами свидетельствовало об увеличении межрецидивного периода с девяти месяцев до одного года четырех месяцев.

Результаты исследования позволяют сделать вывод: гиполлипидемические препараты нормализуют липидный обмен и способствуют уменьшению клинических проявлений псориаза. Их целесообразно применять в комплексной терапии таких больных. ●



Литература

- Gisoni P., Ferrazzi A., Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis // *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 297–304.
- Piruzian E.S., Sobolev V.V., Abdeev R.M. et al. Study of molecular mechanisms involved in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases, using psoriasis as a model // *Acta Naturae.* 2009. Vol. 1. № 3. P. 125–135.
- Soboleva A.G., Sobolev V.V., Bruskin S.A., Mezentsev A.V. Three-dimensional model of mouse epidermis for experimental studies of psoriasis // *Acta Naturae.* 2013. Vol. 5. № 4. P. 110–117.
- Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55. № 5. P. 829–835.
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Свитич О.А. и др. Экспрессия гена MMP-12 при псориазе и атеросклерозе // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2014. № 30. С. 35–43.
- Саутин М.Е., Соболева А.Г., Золотаренко А.Д. и др. Экспрессия MMP-2 и MMP-9 при псориазе и атеросклерозе // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013. № 1. С. 27–29.
- Sobolev V.V., Starodubtseva N.L., Piruzyan A.L. et al. Comparative study of the expression of ATF-3 and ATF-4 genes in vessels involved into atherosclerosis process and in psoriatic skin // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. Vol. 151. № 6. P. 713–716.
- Sobolev V.V., Sautin M.E., Piruzian E.S. et al. IL-17 gene expression level in atherosclerosis and psoriasis // www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis/.
- Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Шевченко О.П. и др. Эффективность и безопасность симвастина у больных распространенным псориазом // *Дальневосточный вестник дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии.* 2010. № 1 (7). С. 22–26.
- Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J., Armstrong A.W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 3. P. 486–495.
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л. и др. Фармакотерапия атеросклероза и псориаза atorвастатином // *Лечащий врач.* 2017. № 5. С. 54–57.
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л. и др. Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза // *Эффективная фармакотерапия.* 2017. Выпуск 15. Дерматовенерология и дерматокосметология. № 2. С. 16–19.
- Malhotra S.K., Dhaliwal G.S., Puri K.J. et al. An insight into relationship between psoriasis and metabolic syndrome // *Egyptian Dermatol Online Journal.* 2011. Vol. 7. № 2 // www.edoj.org/vol007/0702/005/paper.pdf.
- Dreier J., Shapiro J., Cohen A.D. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161. № 3. P. 626–629.
- Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Aneiros-Fernandez J. et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus // *Am. J. Med.* 2011. Vol. 124. № 6. P. 543–548.
- Wohl Y., Dreier J., Cohen A.D. Pemphigus and dyslipidaemia: a case-control study // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161. № 6. P. 1418–1420.
- Wu W., Robinson-Bostom L., Kokkotou E. et al. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study // *Arch. Dermatol.* 2012. Vol. 148. № 10. P. 1131–1136.
- Lagogianni I., Papapanagiotou A., Piperi C. et al. Evidence of reduced plasma HDL subfractions in patients with cutaneous discoid lupus erythematosus // *Clin. Biochem.* 2005. Vol. 38. № 3. P. 286–290.
- Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia // *J. Autoimmun.* 2007. Vol. 28. № 2–3. P. 69–75.
- Gottlieb A., Dann F., Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome // *J. Drugs Dermatol.* 2008. Vol. 7. № 6. P. 563–572.
- Соболев В.В., Стародубцева Н.Л., Соболева А.Г. и др. Роль интерлейкинов в патогенезе псориаза // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2010. № 5. С. 79–84.
- Соболева А.Г., Золотаренко А.Д., Соболев В.В. и др. Генетически обусловленное ограничение использования клеток НАСАТ в качестве модельной системы псориаза // *Генетика.* 2014. Т. 50. № 10. С. 1222.
- Стародубцева Н.Л., Миннибаев М.Т., Соболева А.Г. и др. Экспрессия интерлейкина 17 в коже больных псориазом // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2011. № 2. С. 38–41.
- Sobolev V.V., Klimov E.A., Tretyakov A.V. et al. Polymorphism of some dopamine related genes in the light of psychodermatology: association with psoriasis // *Journal Investigative Dermatology.* 2017. Vol. 137. № 10 S2. С. S230.
- Шевченко О.П., Дворянкова Е.В., Шевченко А.О. Статины у больных хроническими воспалительными заболеваниями кожи: эффективность, безопасность, перспективы клинического применения // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 5. С. 135–140.

Problem Dyslipidemia in Dermatology

Ye.V. Dvoryankova, A.L. Piruzyan, A.G. Soboleva, M.Ye. Sautin, I.M. Korsunskaya

Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

Provided the review of the literature on lipid metabolism disorders in chronic dermatoses, discussed the causes of dyslipidemia in patients with psoriasis, lichen planus and other dermatological nosology. The effect of treatment on lipid profile is described. Provided the results of own researches proving the effectiveness of the statins inclusion in the complex therapy of patients with psoriasis.

Key words: dyslipidemia, metabolic disorders, psoriasis, statins