

ПСОРИАЗ, КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ И МЕТОТРЕКСАТ

С. Р. Утц — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук; **А. Н. Жук** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, ординатор.

PSORIASIS, CARDIOVASCULAR SYNDROME AND METHOTREXATE

S. R. Utz — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science*; **A. N. Juke** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Department of Skin and Venereal Diseases, Attending Physician*.

Дата поступления — 27.08.2016 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2016 г.

Утц С. Р., Жук А. Н. Псориаз, кардиоваскулярный синдром и метотрексат. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (3): 490–492.

Нередко при лечении пациентов с псориазом клиницисты сталкиваются с вопросом выбора тактики терапии. Какой метод лечения лучше? Какой препарат будет более целесообразным в данном случае? Особенно когда псориаз сочетается с другими хроническими заболеваниями в условиях коморбидности. В статье проанализированы литературные данные российских и зарубежных источников об эффективности лечения метотрексатом (в малых и средних дозах) не только псориаза, но и коморбинных с ним патологий. Положительные эффекты этого препарата из группы антиметаболитов, обладающего не только противоопухолевым, но и иммуносупрессивным действием, отражаются на течении как основного заболевания, так и близких по механизму развития состояний.

Ключевые слова: псориаз, кардиоваскулярный синдром, метотрексат, метаболический синдром, сердечно-сосудистые осложнения, антиатерогенный эффект.

Utz SR, Juke AN. Psoriasis, cardiovascular syndrome and methotrexate. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (3): 490–492.

Often while treating psoriasis, clinicians face great difficulty in choosing the best treatment for patient and often face the question such as: what preparation is more suitable in a concrete case? Especially in psoriasis associated with comorbid diseases. In this article the data from Russian and foreign literature is collected about the effectiveness of methotrexate (in small and medium doses) in treating not only psoriasis but also other comorbid diseases. The positive effects of this medication from cytostatic group having not only anti-tumor activity but also immunosuppressive effect are evident not only on underlying disease, but also on the associated disease that has similar pathogenesis.

Key words: psoriasis, cardiovascular syndrome, methotrexate, metabolic syndrome, cardiovascular complications, antiatherogenic effect.

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание мультифакторальной природы, основным морфологическим признаком которого является гиперпролиферация кератиноцитов, сочетающаяся с их неполной дифференцировкой, ведущей к снижению апоптоза, и иммунным воспалением по Th1-типу [1]. Псориаз рассматривается как полиморбидное заболевание с поражением многих органов и систем [2].

Наиболее распространенными заболеваниями и состояниями, коморбидными псориазу, являются: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиперлипидемия и сахарный диабет 2-го типа. Факторами, утяжеляющими течение псориаза и псориазического артрита, считаются метаболический синдром, гиперхолестеринемия, повышенное артериальное давление, курение, злоупотребление алкоголем, потребление трансжиров, дислипидемия, повышенное содержание гомоцистеина, острый и хронический стресс, период менопаузы и др. [1, 3].

При псориазе иммунопатологические процессы характеризуются продукцией дендритными клетками интерлейкинов ИЛ-12, ИЛ-23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы типов 1 и 17 (Th1 и Th17) и секрецией соответствующих цитокинов, что в свою очередь приводит к воспалению, гиперпролиферации кератиноцитов, неоваскуляризации, притоку Т-клеток и нейтрофилов и формированию псориазической бляшки и/или псориазического артрита [1, 4]. Характерное для псориаза Th1-зависимое воспаление наблюдается также при таких системных хронических состо-

яниях, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) является патогенетически важным провоспалительным цитокином как при псориазе, так и при атеросклерозе [1, 5]. Пациенты, страдающие псориазом, имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальцификации коронарных артерий [4, 5].

У больных псориазом часто регистрируется повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, однако взаимосвязь тяжести кожного процесса с дисбалансом липидного профиля прослеживается не всегда [5, 6].

У больных псориазом высока распространенность метаболического синдрома как ведущего фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для метаболического синдрома характерно абдоминальное ожирение с гипертриглицеридемией и низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Учитывая серьезные осложнения, связанные с последствиями метаболических нарушений, следует обращать особое внимание на наличие метаболического синдрома у больных псориазом [7].

У пациентов с псориазом нередко наблюдается инсулинорезистентность и отмечается повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа, особенно у женщин. Появление резистентности к инсулину в свою очередь вызывает дисфункцию клеток эндотелия, что способствует развитию атеросклероза, инфаркта миокарда или инсульта [8].

Существует мнение, что непрерывная системная терапия, в том числе биологическими препаратами, может остановить «псориазический марш» путем положительного воздействия на инсулинорезистентность и восстановление функционирования эндоте-

лия [9]. В ряду наиболее эффективных и экономически привлекательных препаратов для системной терапии псориаза лидирует метотрексат [10, 11].

Метотрексат химически близок к естественным метаболитам, с которыми он конкурирует за участие в синтезе и репарации ДНК. Основным механизмом действия метотрексата определяется его антифолатными свойствами. Цитотоксический эффект метотрексата обеспечивается угнетением фермента дигидрофолатредуктазы (ДФР), что вызывает снижение внутриклеточного содержания тетрагидрофолата — переносчика атомов углерода при синтезе ДНК. Подавление активности ДФР наблюдается при назначении сверхвысоких доз метотрексата и лежит в основе антипролиферативного эффекта препарата. При использовании низких доз метотрексата важная роль принадлежит глутаминированным производным, которые активируют аденозиновые рецепторы, расположенные на поверхности клеток, что в свою очередь приводит к высвобождению аденозина, обладающего выраженной противовоспалительной активностью. Аденозин-зависимыми эффектами метотрексата являются также подавление пролиферации эндотелиальных клеток, прилипание лейкоцитов к эндотелию и их миграция через посткапиллярные вены в зону воспаления. Эти свойства при использовании метотрексата в низких дозах позволяют рассматривать его не столько как иммуносупрессивный и антипролиферативный, но в большей степени как противовоспалительный препарат [12–14].

Известно, что длительное плохо контролируемое применение метотрексата способно приводить к токсическому повреждению гепатоцитов, подавлению функции костного мозга, индукции тератогенеза, угнетению сперматогенеза, нарушению функции почек и повышению артериального давления [10]. Но одним из достоинств применения метотрексата, отличающим его от других стандартных базисных противовоспалительных препаратов, является снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 4, 15]. Этот эффект связывают не только с противовоспалительным действием метотрексата, но и с прямым антиатерогенным влиянием, обусловленным способностью метотрексата выводить холестерин из пенистых клеток атеросклеротической бляшки [15].

В реализации биологической активности низких доз метотрексата важная роль принадлежит активированию аденозиновых рецепторов, что в свою очередь ведет к высвобождению аденозина. Установлено, что аденозин, взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами макрофагов, активирует ферменты, которые участвуют в метаболизме и транспорте холестерина из сосудистой стенки в печень. В частности, повышается экскреция холестерина путем превращения его в легкорастворимую форму 27-ОН-холестерин и увеличивается активация связывающего АТФ кассетного транспортера, обеспечивающего транспорт холестерина из клетки на частицы ЛПВП [4].

В работе Т. В. Попковой с соавт. [15] показано, что у больных, получавших метотрексат, дислипидемия встречалась реже, нежели у больных без терапии метотрексатом. Известно, что низкий уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности является более надежным прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, нежели другие нарушения липидного состава крови [16].

Антиатерогенный эффект метотрексата продемонстрирован в эксперименте на новозеландских кроликах, находящихся на гиперхолестерининовой ди-

ете. У животных, которым в течение четырех недель внутривенно вводили метотрексат в дозе 4 мг/кг/нед., было отмечено уменьшение объема холестериновых отложений в сосудах на 75%. Препарат ингибировал миграцию макрофагов в интиму на 50% и снижал количество клеток апоптоза на 84% [17].

К одному из опасных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний относится нарушение сердечного ритма. Существует множество гипотез развития фибрилляции предсердий. Наиболее распространены теория очаговых механизмов и гипотеза множественных мелких волн, причем эти механизмы могут сочетаться друг с другом. Очаговые механизмы включают в себя триггерную активность автономных зон миокарда, которые формируются за счет органических заболеваний сердца, вследствие чего формируется ремоделирование предсердий и желудочков. Этот процесс обусловлен пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Метотрексат в низких и средних дозах за счет своего противовоспалительного эффекта способствует уменьшению воспалительной реакции сердечной мышцы при органических заболеваниях (например, при миокардитах), а также снижению триггерной активности автономных зон миокарда. Таким образом, на фоне приема метотрексата риск развития сердечно-сосудистых осложнений снижается [18–20].

Единичные исследования посвящены изучению влияния терапии метотрексатом на развитие артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Так, Gonzalez-Juanatey с соавт. [13] отметили, что при приеме метотрексата снижается частота и выраженность артериальной гипертензии, что связано с опосредованным влиянием препарата на метаболический синдром.

Замечена тенденция к снижению частоты развития сахарного диабета у пациентов, получающих метотрексат. Существуют доказательства того, что аденозин стимулирует взаимодействие инсулина с рецептором, усиливая транспорт глюкозы через мембрану клетки. Образование инсулинрецепторного комплекса приводит к стимуляции специфической фосфолипазы С, гидролизу мембранных фосфолипидов. Таким образом, может происходить опосредованное влияние инсулина на метаболизм липидов [6].

Относительно недавно установлено негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний гомоцистеина, который в норме должен своевременно выводиться из организма. Накопление гомоцистеина приводит к недостатку витаминов В6 и В12. Влияние, которое способен оказывать гомоцистеин на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, более пагубное, чем роль гиперхолестеринемии. Гомоцистеин метаболически связан с метотрексатом: чем выше концентрация метотрексата, тем большее количество гомоцистеина поступает в кровь. Он может служить маркером фармакодинамического воздействия высоких доз метотрексата. С каждым последующим курсом метотрексата пиковый выброс гомоцистеина в кровь снижается. Это может быть следствием того, что реакция купируется за счет остаточного действия лейковорина [21].

Таким образом, влияния метотрексата на сердечно-сосудистую систему разнообразны и разнонаправленны. С одной стороны, препарат оказывает токсическое действие на гепатобилиарную систему, угнетающее действие на систему кроветворения, и,

как следствие, развивается патология со стороны показателей крови в виде геморрагических синдромов с внутренними кровотечениями; а с другой стороны, препарат благотворно влияет на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями за счет гиполипидемического, антиатерогенного действия, а также снижения воспалительных реакций в экстракардиальных зонах сердечно-сосудистой системы.

Большинство исследований демонстрируют снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, профилактическое действие на раннее развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, а также на традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазе в случае длительного приема малых доз метотрексата. В то же время вопросы, связанные с влиянием метотрексата на патогенетические механизмы развития атеросклероза и его осложнений, изучены недостаточно. Для решения данного вопроса необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, которые позволят более точно определить значение метотрексата в развитии и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных псориазом.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — А. Н. Жук; утверждение рукописи к печати — С. Р. Утц.

References (Литература)

1. Dovzhansky SI, Utz SR. Psoriasis or psoriatic disease. Saratov: SGU, 1992. Russian (Довжанский С. И., Утц С. Р. Псориаз или псориазная болезнь. Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1992).
2. Bakulev AL, Shtoda UM, Utz SR. On the question of comorbidity in psoriasis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 537–539. Russian (Бакулев А. Л., Штода Ю. М., Утц С. Р. К вопросу о коморбидности при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 537–539).
3. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med 2005; 352 (18): 1899–912.
4. Shtoda UM, Slesarenko NA, Bakulev AL, Utz SR, Platonova AN. Endothelial dysfunction and its treatment in psoriasis patients 2015; (1): 62–66. Russian (Штода Ю. М., Слесаренко Н. А., Бакулев А. Л., Утц С. Р., Платонова А. Н. Об эндотелиальной дисфункции и ее терапевтической коррекции у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 62–66).
5. Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. Curr Rheumatol Rep 2012; 14 (4): 343–8.
6. Pieringer H, Pichler M, Pohanka E, et al. Will antirheumatic treatment improve cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis? Curr Pharm Des 2013 [Epub ahead of print].
7. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam study. J Invest Dermatol 2013; 133 (10): 2347–54.
8. Utz SR. Current approaches to the treatment of psoriasis. Remedium Volga region 2016; 1 (141): 28–30. Russian (Утц С. Р. Современные подходы к терапии псориаза. Ремедиум-Приволжье 2016; 1 (141): 28–30).
9. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. J Intern Med 2013; 273 (2): 197–204.
10. Nel'ubova OI, Utz SR, Sazanova GYu, Morrison AV. Economical effectiveness of therapy in patients with psoriasis (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 508–511. Russian (Нелюбова О. И., Утц С. Р., Сазанова Г. Ю., Моррисон А. В. Экономическая эффективность терапии больных псориазом. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; (3): 508–511).
11. Bili A, Tang X, Pranesh S, et al. TNF- α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013 [Epub ahead of print].
12. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70 (4): 576–82.
13. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, et al. Anti-TNF- α -adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. Mediat Inflamm 2012; 2012: 674265.
14. Bakulev AL, Utz SR, Shtoda YM. Combined cytostatic and angioprotective therapy of psoriasis. Farmateka 2015; (1): 45–48. Russian (Бакулев А. Л., Утц С. Р., Штода Ю. М. Комбинированная цитостатическая и ангиопротективная терапия больных псориазом. Фарматека 2015; (1): 45–48).
15. Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DC, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Scientific and Practical Rheumatology 2012; 6 (50). Russian (Попкова Т. В., Герасимова Е. В., Новикова Д. С., Насонов Е. Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2012; 6 (50)).
16. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF- α blockade with nonbiologic DMARDs. Am J Med 2013; 126 (8): 730.
17. Wakkee M, Meijer W, Neumann HA, et al. Psoriasis may not be an independent predictor for the use of cardiovascular and antidiabetic drugs: a 5-year prevalence study. Acta Derm Venereol 2009; 89 (5): 476–83.
18. Slesarenko NA, Utz SR. The role of bacterial infection in the pathogenesis of psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; (3): 229–35. Russian (Слесаренко Н. А., Утц С. Р. Роль бактериальной инфекции в патогенезе псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 229–35).
19. Morgan DR, Trimble M, McVeigh GE. Atrial fibrillation associated with sumatriptan. BMJ 2000; 321: 275.
20. Hung MJ, Wang CH, Kuo LT, Cherng WJ. Coronary artery spasm-induced paroxysmal atrial fibrillation: a case report. Angiology 2001; 52: 559–62.
21. Gu WJ, Weng CL, Zhao YT, et al. Psoriasis and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. Int J Cardiol 2013; 168 (5): 4992–6.