

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-68-72>

Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом

Хайрутдинов В. Р.*, Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В статье приведены сведения о распространенности метаболического синдрома у больных псориазом. Представлены критерии диагностики метаболического синдрома. Описаны общие механизмы развития воспаления при псориазе и заболеваниях, формирующих метаболический синдром. Системный субклинический воспалительный процесс, развивающийся при псориазе и метаболическом синдроме, рассматривается как основной патогенетический механизм их взаимного негативного влияния. Трудности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом во многом связаны с выбором безопасного и эффективного метода лечения. Приведено описание препарата апремиласта (ОТЕСЛА®) — селективного ингибитора фермента фосфодиэстеразы 4, который может быть оптимальным лекарственным средством в терапии пациентов с псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом.

Ключевые слова: **псориаз, метаболический синдром, системное воспаление, апреиласт, ОТЕСЛА®**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):68–72. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-68-72>

Features of treatment of patients with psoriasis with metabolic syndrome

Vladislav R. Khairutdinov*, Alexey V. Samtsov

S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The article provides information on the prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. The criteria for the diagnosis of metabolic syndrome are presented. The General mechanisms of inflammation development in psoriasis and diseases forming the metabolic syndrome are described. Systemic subclinical inflammatory process developing in psoriasis and metabolic syndrome is considered as the main pathogenetic mechanism of their mutual negative influence. The difficulties of treatment of patients with psoriasis with metabolic syndrome are largely associated with the choice of a safe and effective method of treatment. The description of the drug apremilast (OTEZLA®) is a selective inhibitor of the enzyme phosphodiesterase 4, which may be the best drug in the therapy of patients with psoriasis and metabolic syndrome.

Keywords: **psoriasis, metabolic syndrome, systemic inflammation, apremilast, OTEZLA®**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Features of treatment of patients with psoriasis with metabolic syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(4):68–72. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-68-72>

■ Псориаз — иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов, характеризующееся многообразием клинических проявлений. В систематическом обзоре, выполненном I. M. Michalek и соавт. (2017) по заказу ВОЗ в рамках подготовки Глобального доклада по псориазу, распространенность псориаза среди населения всех возрастов составила от 0,09 % в Танзании до 5,1 % в США [1]. Метаболический синдром (МС) у больных псориазом встречается чаще, чем у людей без псориаза той же возрастной группы, этнической принадлежности, проживающих в одинаковых климатических условиях. По данным метаанализа, выполненного M. J. M. Rodríguez-Zúñiga и H. A. García-Perdomo (2017), в группе пациентов с псориазом, объединившей свыше 25 тыс. больных, распространенность МС составила 31,4 %, а в группе контроля (более 130 тыс. участников) — 23,9 % (OR, 1,42; 95 % CI, 1,28–1,65) [2].

Метаболический синдром представляет комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит первичная инсулинорезистентность и компенсаторная системная гиперинсулинемия [3]. Метаболический синдром устанавливается на основании клинических и лабораторных критериев (наличие не менее 3-х критериев): уровень глюкозы в крови натощак 5,51 ммоль/л и выше (или прием сахароснижающих препаратов); артериальное давление 130/85 мм рт. ст. и выше (или прием гипотензивных препаратов); уровень триглицеридов в крови 1,69 ммоль/л и выше (или прием препаратов, снижающих триглицериды); уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин (или прием препаратов, повышающих ЛПВП); окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин [4].

У 73 % больных псориазом встречается хотя бы одно проявление МС: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия или другие заболевания сердечно-сосудистой системы. В настоящее время высокую распространенность МС среди больных псориазом исследователи объясняют развитием системного воспалительного процесса, общего для этих заболеваний. Провоспалительные цитокины, инициирующие и поддерживающие воспалительный процесс в коже и суставах, не являются медиаторами, специфичными исключительно для псориаза. Многие ключевые молекулы псориазического воспаления принимают участие в патогенезе заболеваний, формирующих МС [5–7]. Выявлена прямая корреляция между развитием сахарного диабета, эндотелиальной дисфункцией, прогрессированием атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и высоким уровнем в крови провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-17, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), а также С-реактивного белка и фибриногена. Активное изучение механизмов развития МС и его ассоциации с псориазом привело к появлению нового термина «метаболическое воспаление», под которым подразумевается системное субклиническое воспаление у пациентов с МС [8–10].

Абдоминальное ожирение наиболее часто встречается при МС. Риск развития ожирения у больных псориазом в 2,5 раза выше, чем в популяции. При этом

патологическом состоянии адипоциты белой жировой ткани, формирующие подкожную клетчатку и висцеральный жир, вовлекаются в воспалительный процесс и сами становятся источником провоспалительных медиаторов [6, 7]. Клетки жировой ткани при ожирении секретируют ИЛ-1, ФНО- α , лептин, вистафин, резестин, хемерин, которые попадают в системный кровоток и усиливают воспаление в других органах. Чем больше объем белой жировой ткани, тем интенсивнее протекает системный воспалительный процесс. Псориаз и МС оказывают взаимное негативное влияние, отягощая течение друг друга. При тяжелом распространенном псориазе из пораженных участков кожи цитокины «вымываются» в кровеносное русло и попадают в другие органы, взаимодействуют с эндотелием сосудов, клетками жировой ткани. Это приводит к более быстрому развитию атеросклероза и нарастанию массы тела. В свою очередь, избыточная белая жировая ткань, продуцируя медиаторы воспаления, усугубляет течение псориаза, способствует более тяжелому и торпидному течению заболевания [8, 11–13]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) коррелирует с потерей терапевтической эффективности от проводимого лечения. При повышении ИМТ на 5 единиц на 12 % увеличивается риск отмены препарата вследствие отсутствия эффекта и на 17 % возрастает вероятность развития нежелательных явлений [14].

Наличие метаболического синдрома у пациентов с псориазом требует более тщательного подхода в выборе эффективного и безопасного метода лечения. Выбор лекарственных препаратов у данной категории пациентов имеет существенные ограничения. ПУВА-терапия является наиболее эффективным физиотерапевтическим методом лечения псориаза, но противопоказаниями к применению системных фотосенсибилизаторов являются болезни печени, сердечно-сосудистой системы, в т. ч. артериальная гипертензия II–III степени, сахарный диабет. Эти заболевания формируют МС и не позволяют рекомендовать пациенту с МС данный метод терапии. Системные небиологические препараты — метотрексат, циклоспорин, ацитретин — обладают значительным спектром нежелательных явлений: гепатотоксичность, перипортальный фиброз и цирроз печени (метотрексат), нефротоксичность, повышение артериального давления (циклоспорин), нарушение липидного спектра (ациtretин). К противопоказаниям системных небиологических препаратов относятся нарушения функции печени, артериальная гипертензия, дислипидемия, что в значительной мере ограничивает возможность назначения их больным псориазом с МС [15–17].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) являются более эффективными и дорогостоящими в лечении псориаза. При повышенной массе тела больных псориазом снижается эффективность терапии с применением ГИБП, ухудшается долгосрочный прогноз риск/польза от проводимого лечения [14, 18, 19]. Длительное применение ингибиторов ФНО- α может сопровождаться увеличением массы тела, что является неприемлемым у больных с ожирением [20]. Применение некоторых ГИБП (инфликсимаб, устекинумаб) у пациентов с повышенным ИМТ приводит к значимому удорожанию терапии [21].

Оптимальным выбором лекарственного препарата у больных псориазом с МС может стать апремиласт

(ОТЕСЛА®) — селективный ингибитор фермента фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4). ФДЭ4 — внутриклеточная сигнальная молекула, которая экспрессируется в кератиноцитах, фибробластах, лейкоцитах, адипоцитах. ФДЭ4 является универсальным вторичным мессенджером, контролирующим проведение сигнала, вовлекающего иммунную клетку в воспалительный процесс, с мембранного рецептора на ее ядро. Активация этого фермента в клетках сопровождается увеличением активности ядерного фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa B) и усилением экспрессии генов провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, интерферона-γ и др. Ингибирование ФДЭ4 в лимфоцитах и дендритных клетках, вовлеченных в псориазный воспалительный процесс, приводит не только к остановке синтеза медиаторов, поддерживающих воспаление в тканях, но и образованию в этих клетках противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) посредством реципрокного усиления функционирования факторов транскрипции ATF-1 (activating transcription factor-1 — активирующий фактор транскрипции-1) и CREB (cAMP response element-binding protein — лиганд-связывающий белок cAMP) [22].

Избирательное подавление активности ФДЭ4 апремиластом в кератиноцитах, фибробластах и иммунокомпетентных клетках приводит к эффективному снижению воспалительной реакции в коже и суставах при псориазе и псориазическом артрите. Инактивация ФДЭ4 в жировой ткани может сопровождаться уменьшением избыточной массы тела. В ходе доклинических исследований было отмечено, что у мышей с нокаутным геном, отвечающим за выработку ФДЭ4 (моделирование эффектов апремиласта), был снижен объем белой жировой ткани по сравнению с мышами с нормальной экспрессией фермента. У нокаутных мышей отмечалось изменение концентрации адипокинов в крови (снижение уровня провоспалительного лептина и повышение противовоспалительного адипонектина), уменьшение секреции ФНО-α, снижение инфильтрации макрофагами жировой ткани, гипотрофия адипоцитов [23, 24].

Апремиласт может приводить к уменьшению выраженности атеросклероза за счет увеличения обратного транспорта холестерина из ксантомных клеток ате-

росклеротических бляшек. Ксантомные или пенистые клетки являются макрофагами, которые располагаются в интима артерий и накапливают этерифицированный холестерин. Образование и рост атеросклеротических бляшек зависят от скорости накопления данными клетками холестерина. Ингибирование апремиластом ФДЭ4 в ксантомных клетках приводит к снижению содержания в них холестерина и замедлению прогрессии атеросклероза [24, 25].

Эффективность и безопасность апремиласта были изучены в клинических исследованиях III фазы ESTEEM 1 и ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis — исследование эффективности и безопасности апремиласта при псориазе). Пациенты основной группы принимали апремиласт по 30 мг 2 раза в сутки на протяжении 156 недель. Более 50 % больных имели ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²). Применение апремиласта в течение 16 недель у пациентов с псориазом и МС сопровождалось снижением избыточной массы тела. У этих же больных, имевших нарушение толерантности к глюкозе и СД, отмечалось снижение в крови уровня гликированного гемоглобина [26]. За все время исследования снижение массы тела пациентов, получавших апремиласт, по сравнению с исходными показателями, в среднем составило 1,53 %. У 21,9 % больных, имевших более высокие значения ИМТ, наблюдалось уменьшение массы тела более чем на 5 % по сравнению с исходными показателями. Снижение массы тела на фоне терапии препаратом было отмечено как побочный эффект [27, 28].

Таким образом, выбор терапии для пациентов с псориазом и сопутствующими метаболическими нарушениями значительно затруднен, учитывая хронический характер течения псориаза, а также необходимость в его длительном лечении. Долгосрочность терапии определяет выбор препарата, который не будет оказывать негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Одним из возможных методов лечения для пациентов с отягощенным коморбидным фоном может стать апремиласт (**ОТЕСЛА®**), который не усугубляет течение метаболического синдрома у пациентов с псориазом и псориазическим артритом. ■

Литература/References

1. Michalek I. M., Loring B., John S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:205–212. ü
2. Rodríguez-Zúñiga M. J. M., García-Perdomo H. A. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):657–666.e8.
3. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel

- on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2006;106(25):3143–3421.
5. Sanz L. P. Psoriasis, a systemic disease?. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:396–402.
6. Machado-Pinto J., Diniz Mdos S., Bavoso N. C. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016 Jan-Feb;91(1):8–14.
7. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):377–390.
8. Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J. et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017 Aug 31;8:1058.

9. Cotie L. M., Currie K. D., McGill G. M. et al. Associations between measures of vascular structure and function and systemic circulating blood markers in humans. *Physiol Rep*. 2016 Sep;4(18):e12982.
10. Woth K., Prein C., Steinhilber K. et al. Endothelial cells are highly heterogeneous at the level of cytokine-induced insulin resistance. *Exp Dermatol*. 2013 Nov;22(11):714–718.
11. Robati R. M., Partovi-Kia M., Haghighatkah H. R., Younespour S., Abdollahimajd F. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis?. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:642–648.
12. Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011 Feb;20(2):81–87.
13. Armstrong A. W., Voyles S. V., Armstrong E. J., Fuller E. N., Rutledge J. C. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*. 2011 Jul;20(7):544–549.
14. Carrascosa J. M., van Doorn M. B., Lahfa M. et al. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov;28(11):1424–1430.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата ацитретин. 2011. [Instructions for Medical Use of the Atsitretin. 2011. (In Russ.)]
16. Инструкция по медицинскому применению препарата метотрексат. 2015. [Instructions for Medical Use of the Methotrexate. 2015. (In Russ.)]
17. Инструкция по медицинскому применению препарата циклоспорин. 2015. [Instructions for Medical Use of the Ciclosporin. 2015. (In Russ.)]
18. Bhole V. M., Choi H. K., Burns L. C. et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):552–556.
19. Singh S., Facciorusso A., Singh A. G. et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123.
20. Tan E., Baker C., Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor- α inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2013 Nov;54(4):259–263.
21. Gisondi P., Del Giglio M., Girolomoni G. Considerations for Systemic Treatment of Psoriasis in Obese Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Dec;17(6):609–615.
22. Cao S., Zhang X., Edwards J. P., Mosser D. M. NF- κ B1 (p50) homodimers differentially regulate pro- and anti-inflammatory cytokines in macrophages. *J Biol Chem*. 2006 Sep 8;281(36):26041–26050.
23. Zhang R., Maratos-Flier E., Flier J. S. Reduced adiposity and high-fat diet-induced adipose inflammation in mice deficient for phosphodiesterase 4B. *Endocrinology*. 2009 Jul;150(7):3076–3082.
24. Yu X. H., Fu Y. C., Zhang D. W. et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013 Sep 23;424:245–252.
25. Liu H., Wilder T., Mediero A. et al. Apremilast may improve atherosclerosis by promoting cholesterol efflux and inhibiting foam cell formation in atherosclerotic plaques. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(suppl 10).
26. Torres T., Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):23–32. DOI: 10.1007/s40257-017-0302-0
27. Crowley J., Thaçi D., Joly P. et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):310–317.e1.
28. Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 2017. [Instructions for Medical Use of the OTEZLA®. 2017. (In Russ.)]

Информация об авторах

Владислав Ринатович Хайрутдинов* — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the authors

Vladislav R. Khairutdinov* — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

Alexey V. Samstov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru