

4. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Иммунный ответ, воспаление: Учебное пособие по общей патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 112 с.
5. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематология и трансфузиология. — 1999. — Т. 44, № 2. — С.43-51.
6. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. — 1998. — № 3. — С.9-17.
7. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. — № 4. — 1999. — С.9-14.
8. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С.9-16.
9. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С.3-10.
10. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И. и др. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 1-2. — С.39-48.
11. Старикова Э.А., Фрейдин И.С., Соколов Д.И., Сельков С.А. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли α , интерферона- γ и интерлейкина-4 // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 2. — С.83-87.
12. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 12. — С.3-10.
13. Тотолян А.А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С.7-13.
14. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 2. — С.13-15.
15. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. — 1998. — № 2. — С.9-13.
16. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патологии — 1997. — № 2. — С.3-8.
17. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С.7-14.
18. Baggiolini M. // Nature. — 1998. — Vol. 392, № 6676. — P.565-568.
19. Balter M. // Science. — 1998. — Vol. 279, № 5349. — P.327.
20. Bhunia A.K., Arai T., Bulkley G., Chatterjee S. Lactosylceramide mediates Tumor Necrosis Factor- α induced Inter-cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) expression and the adhesion of neutrophil in Human Umbilical Vein Endothelial Cells // The Journal of Biological Chemistry. — 1998. — Vol. 273, № 51. — P.34349-34357.
21. Ehlin A., Elinder G., et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 1999. — Vol. 6, № 3. — P.42-44.
22. Ernest H.S. Choy, Gabriel S. Panayi. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // The New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 344, № 12. — P.907-916.
23. Freyer D., Manz R., Ziegenhorn A., et al. Cerebral endothelial cells release TNF- α after stimulation with cell walls of Streptococcus pneumoniae and regulate inducible nitric oxide synthase and ICAM-1 expression via autocrine loops // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163. — P.4308-4314.
24. George Cr. From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney // J. Nephrol. — 2006. — Vol. 19 (Suppl 10). — S.88-97.
25. Hydar A., Bodduluri H., Richardson R.M., Snyderman R. Advances in Rheumatology // Medical Clinics of North America. — 1997. — Vol. 81, № 1. — P.195-200.
26. Jersmann H.P.A., Hii C.S.T., Ferrante J.V., Ferrante A. Bacterial Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NK-kB and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways // Infection and Immunity. — 2001. — Vol. 69, № 3. — P.1273-1279.
27. Khan J.A., Moretto M. // Infect. and Immun. — 1999. — Vol. 67, № 4. — P.1887-1893.
28. Lindberg F., Bullard D., Caver T., et al. // Science. — 1997. — Vol. 274. — P.95-801.
29. Lum H., Roebuck K.A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction // Am. J. Physiol. Cell. — 2001. — Vol. 280. — P.719-741.
30. Mantovani A., Bussolino F., Intora M. Cytokine regulation endothelial cell function: from molecular level to bedside // Immunology Today. — 1997. — Vol. 18, № 5. — P.231-239.
31. Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation // Cytokine and growth factor reviews. — 1999. — Vol. 10. — P.27-39.
32. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // Cell. — 1997. — Vol. 91. — P.295-298.
33. Moulding D.A., Walter C., Hart C.A., Edwards S.W. // Infect. and Immun. — 1999. — Vol. 67, № 5. — P.2312-2318.
34. Sato K., Liebele C., Quartey M., et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 67, № 4. — P.1943-1946.
35. Shimachi H., Ogawa T., Okuda K., et al. // Infect. and Immun. — 1999. — Vol. 67, № 5. — P.2153-2159.
36. Steven M. Opal, Vera A. Depalo. Anti-inflammatory cytokines // Infect. Disease. — 1999. Sep. — P.95-105.

Адрес для переписки:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 5, кв. 7, Серебренникова Светлана Николаевна - ассистент кафедры патологии, дом. телефон (3952) 33-14-12, эл. почта: swetlannik@rambler.ru

© ЯНЫШЕВА А.В., БАДОКИН В.В. — 2008

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.В. Янышева, В.В. Бадокин

(Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН Л.К. Мошетева, кафедра ревматологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Бадокин)

Резюме. С целью оценки риска развития кардиоваскулярной патологии при псориатическом артрите выполнен анализ данных литературы с упоминанием о коморбидных состояниях и смертности при псориатическом артрите. Так же приводится собственное наблюдение 55 больных с ассоциированным псориазом в возрасте от 30 до 55 лет с анализом дислипидемии, характера ее связи с воспалением. Установлено, что больные псориатическим артритом имеют повышенный риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Дислипидемия при псориатическом артрите, прежде всего, проявляется повышением уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Эти показатели коррелируют с воспалительной активностью заболевания. Хроническое иммунное воспаление, которое лежит в основе этого заболевания, способствует развитию атеросклероза и его осложнений.

Ключевые слова: псориатический артрит, атеросклероз, коморбидные заболевания, воспаление.

PSORIATIC ARTHRITIS AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

A.V. Yanyшева, V.V. Badokin

(Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow)

Summary. Aim of the study: to assess the risk of development of cardiovascular pathology during psoriatic arthritis (PA). Analysis of literature data on co-morbid conditions and mortality during PA was done. 55 pts aged 30-55 with associated

psoriasis were observed with analysis of dyslipemia and its relation to inflammation. PA pts have the increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Dyslipemia during PA is accompanied first of all by increasing the level of total cholesterol, low density lipoprotein of cholesterol (LDL-C). These indices correlate with the inflammatory activity of the disease. Chronic immune inflammation, lying in the basis of this disease promotes the development of atherosclerosis and its complications.

Key words: psoriatic arthritis, atherosclerosis, co-morbid diseases, inflammation.

Псориатический артрит (ПА) является одной из основных форм воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Распространенность псориаза повсеместно составляет 2-3%, а распространенность артрита у больных псориазом по данным отдельных авторов колеблется от 13,5 до 47,5% [3].

В литературе представлено небольшое число исследований, посвященных изучению заболеваемости и смертности при ПА и, прежде всего, связанных с сердечно-сосудистыми нарушениями. Тем не менее, при других воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка доказан повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с популяцией [8,9,35]. Инфаркт миокарда и мозговые инсульты являются причинами преждевременной летальности при этих иммуновоспалительных заболеваниях [7]. Ускоренное развитие атеросклероза является своеобразным системным проявлением этих заболеваний. Это объясняется персистенцией хронического воспалительного процесса, которому отводят ведущую роль в повышении сердечно-сосудистой заболеваемости при многих заболеваниях, в патогенезе которых имеют значение аутоиммунные нарушения.

В течение последних лет значительно изменился взгляд на патогенез атеросклероза, что позволило рассматривать его как «воспалительное заболевание» человека [7]. Активация иммунного ответа, приводящая к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности противовоспалительных медиаторов, индуцирует дисфункцию эндотелия. Активированный эндотелий синтезирует широкий спектр проатерогенных и прокоагулянтных медиаторов, которые способствуют отложению липидов в сосудистой стенке и «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и гиперкоагуляции. Обращает на себя внимание, наличие ассоциации сердечно-сосудистых катастроф с увеличением сывороточного уровня многих медиаторов, традиционно используемых для оценки активности воспалительного процесса, в частности С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов, неоптерина, клеточных молекул адгезии, иммунных комплексов [5]. Небольшое повышение концентрации СРБ может свидетельствовать о субклиническом воспалении в сосудистой стенке, связанным с атеросклеротическим процессом, а определение уровня СРБ с помощью высокочувствительных методов (так называемый высокочувствительный СРБ – вч-СРБ) позволяет оценить риск развития, рецидивирования и прогрессирования сосудистых осложнений атеросклероза [6]. По некоторым данным повышение концентрации СРБ более 2,4 мг/л приводит к двукратному увеличению сосудистых осложнений атеросклероза, а увеличение концентрации вч-СРБ у здоровых мужчин среднего возраста ассоциируется с высоким 10-летним суммарным коронарным риском [11]. Несомненный интерес представляет изучение сердечно-сосудистой патологии при ПА, учитывая роль воспалительных медиаторов в патогенезе этого заболевания.

Причины смертности при псориатическом артрите

В литературе встречаются отдельные сведения об изучении смертности при ПА. В Клинике псориатического артрита г. Торонто с 1978 по 1994 гг. проводилось исследование по изучению предикторов смертности при ассоциированном псориазе [19]. В наблюдение было включено 428 больных (234 мужчин и 194 женщины), из которых 53 умерли к концу наблюдения. У больных ПА был выявлен повышенный уровень смертности в сравнении с общей популяцией. Причинами летальности были чаще всего болезни системы кровообращения (17 больных) и дыхательной системы (10), реже – онкологические заболевания (8), травмы и отравления (7). Результаты этого исследования показали, что высокая воспалительная активность и тяжесть ПА, которая определяется степенью выраженности рентгенологической деструкции, величиной СОЭ и необходимостью медикаментозной терапии являются прогностическими факторами, ассоциирующимися с повышенной смертностью. Напротив, псориатическая онихопатия даже при высокой активности является благоприятным признаком в отношении прогноза летальности. При значениях СОЭ выше 15 мм/ч в дебюте заболевания смертность у больных ПА составила 17%, в то время как при нормальных показателях – только 3,2%. При наличии рентгенологической деструкции летальность составила 30%, а без деструкции – 4,3%. Смертность у больных, ранее получавших какую-либо медикаментозную терапию, составила 14,4 % и не получавших – 10,5%.

В более раннем наблюдении М.Е. Roberts и соавт. описано 18 смертельных исходов среди 168 больных ПА [35]. Наиболее частой причиной смерти (в половине случаев) были сердечно-сосудистые заболевания, из них у 6 больных причиной летального исхода явился инфаркт миокарда. В остальных случаях причинами смертности послужили поражение сосудов головного мозга и периферических сосудов, онкозаболевания, воспалительные заболевания легких, почечная недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение.

Сходные показатели приводятся в наблюдении K.Wong и соавт. [41]. Причинами смерти у 53 больных ПА были преимущественно болезни системы кровообращения (36%), при этом она оказалась существенно выше по сравнению с популяционным уровнем. Сердечно-сосудистая патология, явившаяся причиной смерти, была представлена инфарктом миокарда (28%), цереброваскулярными катастрофами (4%), сердечной недостаточностью и атеросклерозом (4%). Реже причинами летальных исходов были болезни дыхательной системы, онкозаболевания, травмы и отравления.

Болезни системы кровообращения являются наиболее частой причиной смертности (23,6%) при ПА и по данным Y. Ali и соавт. [13]. С такой же частотой причиной смертности при ассоциированном псориазе по данному наблюдению являются онкозаболевания. Реже смертельный исход вызывают заболевания дыхательной системы (9,4%) и желудочно-кишечного тракта (7,6%).

Представляют интерес данные по изучению леталь-

ности не только при ПА, но и при изолированном поражении кожи псориазом. Шведские ученые провели сравнительное исследование больных псориазом [29], проходивших амбулаторное и стационарное лечение, и обнаружили высокий риск кардиоваскулярной заболеваемости у больных, госпитализированных по поводу данного дерматоза. Так же было установлено, что тяжелый псориаз и молодой возраст при первой госпитализации ассоциируются с повышенным риском кардиоваскулярной смертности.

Таким образом, выше приведенные наблюдения выявили, что ПА ассоциируется с повышенным уровнем летальности, а кардиоваскулярные заболевания являются основной причиной смертности при изолированном и ассоциированном псориазе.

Нарушения жирового обмена

Нарушениям жирового обмена при псориазе придается большое значение, а некоторые исследователи рассматривали это заболевание в рамках липоидоза кожи. При псориазе наблюдается не только повышение липидов в сыворотке крови, но и их накопление в коже [2]. Достоверное повышение общих липидов, свободных жирных кислот, триглицеридов (ТГ), наряду с повышением фосфолипидов, свободного ХС и его эфиров, по данным отдельных авторов связано со стадией кожного процесса [4]. Показано, что гиперлипидемия обычно предшествует манифестации псориаза. Значительные нарушения в жировом обмене при псориазе и ПА приводят к раннему развитию атеросклероза, а соответственно и к ИБС [25].

Нарушения жирового обмена выявляются уже на ранней (субклинической) стадии псориаза и ПА. Так, G. Mallbris и соавт. [30] обнаружили повышение концентрации ХС ЛПНП при обследовании 200 больных псориазом по сравнению с контрольной группой. Данный показатель не коррелировал с индексом распространенности и тяжести псориаза (PASI), СРБ, наличием ассоциированного артрита и полом. Интересно, что выраженная дислипидемия наблюдалась уже в дебюте псориаза и проявлялась высоким уровнем ХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). В другом исследовании, которое включало 72 больных псориазом, обнаружена высокая степень дислипидемии при псориазе и, прежде всего, повышенный уровень ТГ, липопротеида-а (ЛП-а), аполипопротеида В [39].

A. Colspan и соавт. [16] исследовали ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, ЛП-а и вч-СРБ у 104 больных псориазом и сопоставили эти параметрами с клинической активностью. Выраженная корреляция была обнаружена между PASI и СРБ, но не один из липидных параметров не был связан с активностью псориаза. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что повышенный кардиоваскулярный риск при псориазе связан с воспалительным фактором, а не с липидными нарушениями.

При ассоциированном псориазе проявления дислипидемии становятся еще более выраженными, чем при изолированном поражении кожи. S.M. Jones и соавт. исследовали липидный спектр и его связь с активностью болезни у 50 больных ПА с различной степенью воспалительной активности, 20 из них имели высокую активность воспалительного процесса [25]. Группа кон-

троля была сопоставима по полу и возрасту с больными. Среди обследованных не было больных с сахарным диабетом, гипотиреозом, болезнями почек, лечившихся гиполипидемическими препаратами, а также лиц, злоупотребляющих алкоголем. У больных ПА в целом выявлена существенная дислипидемия. В частности выявлено значительное повышение концентрации ХС ЛПНП-3 (25,59 у больных ПА и 14,53 в группе контроля), причем особенно высокие значения наблюдалось при умеренной и максимальной активности воспалительного процесса. Интересно, что у больных ПА значение ХС ЛПНП-3 составили 24,8% от общего уровня ХС ЛПНП в сравнении с 15% — в контрольной группе. Эти данные представляют большой интерес, т.к. высокий уровень ХС ЛПНП-3 ассоциируется с развитием атеросклероза. Кроме того, в данном исследовании обнаружено снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП у больных ПА.

G.M. Alenius и соавт. наблюдали гиперлипидемию у больных ПА, которая коррелировала с активностью болезни и числом воспаленных суставов [12]. Уровень ЛП-а был повышен у всех больных, причем наибольшее его повышение было отмечено в группе больных с активным периферическим артритом, при этом уровень общего холестерина был снижен. Уровень ХС ЛПВП был также снижен у всех больных, особенно у женщин. Известно, что ЛП-а является независимым фактором риска развития атеросклероза и тромбозов, а его уровень выше 300 мг/л ассоциируется с риском возникновения острого инфаркта миокарда.

Нами проводилось изучение дислипидемии и влияние воспаления на ее развитие у 55 больных ПА в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст — $42,3 \pm 6,7$), 37 женщин и 28 мужчин. Длительность ПА колебалась от 1 до 23 лет. Полиартритический вариант суставного синдрома выявлен у 27 больных, олигоартритический — у 18, спондилоартритический — у 9. Воспалительная активность 3 степени имела место у 10 больных, 2 — у 36 и 1 — у 9. II и III стадии наблюдались у преобладающего большинства больных (32). Группу контроля составили 45 лиц без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу, возрасту и массе тела. У всех больных определяли уровень ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. СРБ определяли высокочувствительным методом. Повышение уровня ХС отмечено у 78,9% больных ПА и у 52,5% — контрольной группы (средний уровень $5,9 \pm 1,05$ и $4,97 \pm 0,69$, соответственно, ($p=0,01$)). Повышение уровня ХС ЛПНП выявлено у 86,4% больных ПА и у 62,5% — здоровых лиц, а средние значения $3,76 \pm 0,87$ и $3,33 \pm 0,7$ ($p=0,05$). У больных ПА средний уровень ХС ЛПВП составил $1,45 \pm 0,4$, а уровень ТГ — $0,88 \pm 0,21$, что статистически не отличалось от их значений у здоровых лиц. Уровень СРБ ассоциировался со степенью активности воспалительного процесса и достигал при ПА 88,13–93,06. Средние значения этого показателя были $20,43 \pm 23,31$ в основной группе и $1,13 \pm 1,37$ — в контрольной ($p<0,05$). Как и ожидалось, обнаружена прямая корреляция между концентрацией вч-СРБ и активностью воспалительного процесса и отрицательная между уровнем вч-СРБ и ХС ($r = -0,27$; $p<0,05$). Наличие отрицательной корреляции между концентрацией вч-СРБ и ХС позволяет обсуждать роль хронического воспаления в развитии дислипидемии.

Коморбидные состояния

По данным различных авторов метаболический синдром встречается значительно чаще у больных псориазом, чем в контрольной группе [31,36,38]. Однако, при этом имеет место корреляция между этим синдромом и самим дерматозом, но не с его тяжестью. Больные псориазом с метаболическим синдромом, как правило, имеют большую длительность болезни, по сравнению с больными без метаболического синдрома [18].

По результатам многочисленных исследований при псориазе уровень артериальной гипертензии значительно выше, чем в группе контроля [37]. У этих больных имеется более высокая распространенность гиперлипидемии [30], абдоминального ожирения [23,37], сахарного диабета 2 типа [15,36] и ишемической болезни сердца [17,32]. Недавние исследования выявили при псориазе достаточно высокий риск развития таких коморбидных состояний, как лимфома и меланома [4].

A.L. Neimann и соавт. [32] обследовали 127706 пациентов с легким псориазом и 3854 — с тяжелым. Относительный уровень факторов риска для больных с тяжелым и легким псориазом, а также у практически здоровых оказался следующим: для сахарного диабета (7,1%, 4,4%, 3,3%), для артериальной гипертензии (20%, 14,7%, 11,9%, соответственно), для гиперлипидемии (6,0%, 4,7%, 3,3%), для ожирения (20,7%, 15,85%, 13,2%), курения (30,1%, 28,0%, 21,3%). У больных с легким псориазом наблюдался более высокий уровень глюкозы в крови, систолического и диастолического артериального давления, липидов, массы тела в сравнении с группой контроля. Среди больных с тяжелым псориазом сахарный диабет и ожирение встречались чаще, чем у больных с легким псориазом и контрольной группы.

Больные псориазом имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в том числе инфаркта миокарда [14]. Относительный риск развития инфаркта миокарда по данным K. Choi и соавт. является довольно высоким у молодых больных с тяжелым псориазом [14]. Количество случаев инфаркта миокарда было для контрольной группы, легкого и тяжелого псориаза соответственно 3,58, 4,04 и 5,13 (на 1000 пациенто/лет). При ПА так же выявлен высокий риск развития ишемической болезни сердца и ИМ. Заболеваемость ИМ при ПА составляет 4,38 на 1000 пациенто/лет, а в группе контроля — 3,58.

Следствием повышенного кардиоваскулярного риска при серонегативных спондилоартритах (ССА), в том числе при ПА, является относительно высокая частота проведения аортокоронарного шунтирования в более молодом возрасте, чем в популяции [24]. При исследовании 3852 больных, в том числе 30 — с ССА, была обнаружена более высокая частота распространения стеноза левой коронарной артерии и предшествующего инфаркта миокарда у больных ССА, в том числе с ПА [24]. Аортокоронарное шунтирование впервые проводилось в возрасте до 60 лет у 53% больных ССА и у 25% группы контроля ($p < 0,0005$).

C. Nap и соавт. [22] провели сравнительный анализ распространенности кардиоваскулярных заболеваний и факторов их риска среди больных с ПА, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и контрольной группой. Проявления ишемической болезни сердца и других локализаций атеросклероза (пе-

риферические сосуды, сосуды головного мозга), а также гиперлипидемия были достоверно выше при ПА, чем в контрольной группе. Также был выявлен высокий уровень кардиоваскулярной смертности.

Сонная артерия легко доступна для неинвазивных исследований, которые позволяют выявить атеросклероз на любой стадии его развития, включая субклиническую. Недавние исследования показали, что величина комплекса интима-медиа (КИМ) достоверно повышается при таких иммуновоспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [10,28,35]. O. Kimhi и соавт. проводили определение значения КИМ у 47 больных ПА [26]. Среднее значение этого показателя было значительно выше у больных ПА, чем в группе контроля (0,76 и 0,64 мм, соответственно). Величина КИМ у больных ПА коррелировала с возрастом, индексом массы тела, тяжестью и длительностью псориаза, активностью суставной болезни, наличием поражения позвоночника, уровнем фибриногена и не зависела от характера проводимой терапии. Интересно, что в этом наблюдении не было обнаружено корреляции между КИМ и артериальной гипертензией, СРБ, гиперлипидемией, индексом активности и тяжести псориаза (PASI), количеством болезненных и припухших суставов.

C. Gonzalez-Juanatey и соавт. [21] определяли КИМ у 59 больных ПА и 59 здоровых лиц. Среди больных ПА не было лиц с кардиоваскулярными факторами риска, сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями. Больные ПА имели достоверно более высокие значения этого комплекса по сравнению с группой контроля (при ПА $0,699 \pm 0,165$ мм, в группе контроля $0,643 \pm 0,111$ мм), при этом величина КИМ коррелировала с возрастом дебюта болезни и длительностью заболевания.

Эхокардиографические изменения при псориазическом артрите

В.В. Бадюкин и Г.П. Котельникова исследовали кардиальную патологию у 370 больных псориазическим артритом [1]. Было обнаружено, что кардиальный синдром при псориазическом артрите характеризуется разнообразными проявлениями и отображает изменения в различных структурах сердца. У 21 (5,7%) больного клинически выявлены пороки сердца, среди них было 9 мужчин и 12 женщин. При проведении ЭхоКГ среди 77 больных ПА у 1 больного выявлена изолированная митральная недостаточность, у 6 — изолированная аортальная недостаточность. Сочетанный митральный порок сердца был у 4 больных, комбинированный митрально-аортальный — у 10. Наиболее значимой стигмой при ПА является аортит. Выявлена ассоциация дилатации аорты (у 28 больных) и очаговых уплотнений на задней стенке (у 11) с поражением позвоночника. Органические пороки сердца обнаружены у 7 больных, преобладающей патологией было поражение аортального клапана (у 6).

C. Gonzalez-Juanatey и соавт. [20] сообщают о том, что частота выявления аортальной и трикуспидальной недостаточности (10%) и митральной недостаточности (16%) у больных ПА не отличалась от таковой у группы контроля, т.е. больных без псориаза и ПА (10,4, 12%). Диастолическая дисфункция была обнаружена у 28% больных ПА и у 24% лиц из группы контроля. Не было

отмечено различий в частоте выявления ЭхоКГ и доплерографических нарушений в зависимости от варианта суставного синдрома.

Н. Przerpiera-Bedzak и соавт. [33] провели ЭхоКГ исследование у 30 больных с ПА. Средний возраст пациентов составил 52,2 года. Были обнаружены следующие нарушения: диастолическая дисфункция по рестриктивному типу у 26,7% больных, систолическая дисфункция — у 16,7%, аортальная недостаточность — у 36,7%, митральная недостаточность — у 16,7%. Больные с митральной недостаточностью и диастолической дисфункцией имели низкую активность болезни по показателю BASDAI и существенное нарушение функциональ-

ной способности суставов.

Наблюдения о кардиоваскулярных факторах риска, заболеваемости и смертности при ПА довольно ограничены. Тем не менее, при этом заболевании имеет место повышение уровня смертности, которое четко ассоциируется с активностью воспалительного процесса. Повышенная смертность обусловлена преимущественно кардиоваскулярными причинами, прежде всего, инфарктом миокарда и мозговыми инсультами. Хроническое иммунное воспаление, которое лежит в основе этого заболевания, способствует развитию атеросклероза и его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В., Котельникова Г.П. Поражение сердца у больных псориазическим артритом // Тер. архив. — 2004. — № 5. — С.56-61.
2. Кешилева З.Б., Косухин А.Б., Полевая Л.Г., Нусупова Ж.А. Различные типы липопротеидемий у больных псориазом // Вестн. дерматол. — 1990. — № 2. — С.7-11.
3. Молочков В.А. Псориаз и псориазический артрит. — М., 2007. — 197 с.
4. Мордовцев В.Н. Псориаз. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1995. — Т. 2. — С.179-230.
5. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Тер. архив. — 2002. — № 5. — С.80-85.
6. Насонов Е.Л., Паникова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. — 2002. — № 7. — С.53-62.
7. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // Научно-практич. ревматол. — 2004. — № 4. — С.4-9.
8. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке // Научно-практич. ревматол. — 2004. — № 4. — С.10-13.
9. Попкова Т.В., Хелюковская А.Н., Мач Э.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите // Научно-практич. ревматол. — 2007. — № 5. — С.9-14.
10. Середакина Н.В., Решетняк Т.М., Буренчев Д.В. и др. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и цереброваскулярные повреждения у больной системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Научно-практич. ревматол. — 2008. — № 3. — С.95-101.
11. Albert M.A., Glynn R.J., Ridker P.M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease score // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P.161-165.
12. Alenius G.M., Jidell E., Nordmark L., et al. Clinical data and lipids in psoriatic arthritis // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25. (Suppl. 54). — P.39-39.
13. Ali Y., Tom B., Schentag C.T., et al. Did mortality rate improve in psoriatic arthritis patients in the last decade? // Arthr. Rheum. — Abstract. — 2007. — Vol. 54, № 9. — P.719.
14. Choi H.K., Rahman M.M., Kopec J.A., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriatic arthritis // Arthr. Rheum. — Abstract. — 2007. — Vol. 56, № 9. — P.799.
15. Christophers E. Comorbidities in psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2006. — Vol. 20, № 2. — P.52-55.
16. Colsman A., Brugel M., Thiery J., et al. Correlation of lipid parameters to the severity of psoriasis // 1st World Psoriasis and psoriatic arthritis conference 2006. Abstract. — Stockholm, 2006. — Vol. 36. — P.53.
17. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // JAMA. — 2006. — Vol. 296, № 14. — P.1735-1741.
18. Gisoni P., Tessari G., Conti A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study // Br. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 157, № 1. — P.68-73.
19. Gladman D.D., Farewell W.T., Wong K., Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis // Arthr. Rheum. — 1998. — Vol. 41. — P.1103-1110.
20. Gonzalez-Juanatey C., Amigo-Diaz E., Miranda-Filloj J.A., et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Semin // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 35, № 5. — P.333-339.
21. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E., et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors // Arthr. Rheum. — 2007. — Vol. 57, № 6. — P.1074-1080.
22. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V., et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 33. — P.2167-2172.
23. Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management // Arch. Dermatol. — 2005. — Vol. 141, № 12. — P.1527-1534.
24. Hollan I., Almdahl S.M., Halvorsen P., et al. Spondylarthropathies — a stronger predictor of aortocoronary bypass at young age than traditional cardiovascular risk factors // Arthr. Rheum. — Abstract. — 2005. — Vol. 52, № 9. — P.213-214.
25. Jones S.M., Harris C.P.D., Lloyd J., et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59, № 5. — P.904-909.
26. Kimhi O., Caspi D., Borstein N., et al. Elkayam. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65 (Suppl. 11). — P.214.
27. Kremers H.M., McEvoy M.T., Dann F.J., et al. Heart disease in psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2007. — Vol. 57, № 2. — P.347-354.
28. Kumeda Y., Inaba M., Goto H., et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 2002. — Vol. 46. — P.1489-1497.
29. Mallbris L., Akre O., Granath F., et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients // Eur. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 19, № 3. — P.225-230.
30. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease // J. Am. Acad. Dermatol. — 2006. — Vol. 54, № 4. — P.614-621.
31. Mallbris L., Ritchlin C.T., Stahle M. Metabolic disorders in psoriasis and psoriatic arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. — 2006. — Vol. 8, № 5. — P.355-363.
32. 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.
33. Przerpiera-Bedzak H., Brzosko I., Peregud-Pogorzelska M., et al. Echocardiographic findings according to disease activity in patients with psoriatic arthritis // 1st World Psoriasis and psoriatic arthritis conference 2006, Abstract. — Stockholm, 2006. — Vol. 53. — P.27.
34. Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects // Arthr. Rheum. — 2003. — Vol. 48, № 7. — P.1833-1840.
35. Roberts M.E., Wright V., Hill A.G.S., Mehra A.C. Psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 1976. — Vol. 35, № 3. — P.206-212.
36. Sapiro J., Kohen A., David M., et al. Association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis. A case control study // 1st World Psoriasis and psoriatic arthritis conference 2006, Abstract. — Stockholm, 2006. — Vol. 53. — P.26.
37. Setty R.S., Quereshi A.A., Husni M.E., et al. Adiposity, smoking and the risk of psoriasis in women and implication on psoriatic arthritis — nurses health study II // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56 (Suppl. 9). — P.799.
38. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // Arch. Dermatol. Res. — 2006. — Vol. 298, № 7. — P.321-328.
39. Uyanik B.S., Ari Z., Onur E., et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis // Clin. Chem. Lab. Med. — 2002. — Vol. 40, № 1. — P.65-68.
40. Wayne P.G., Zohair T. Comorbidities associated with psoriasis in the Newfoundland and Labrador Founder population // 1st World Psoriasis and psoriatic arthritis conference

Адрес для переписки:

Москва, Каширское шоссе, 34.

Бадокин Владимир Васильевич - зав. кафедрой ревматологии, д.м.н., профессор.

© БРИТВИН Т.А., КАЛИНИН А.П., ПИРОГОВ Д.А. — 2008

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)

Т.А. Бритвин, А.П. Калинин, Д.А. Пирогов

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, директор — член-корр. РАМН, проф. Г.А. Оноприенко, отделение хирургической эндокринологии, руководитель — чл.-корр. РАМН, проф. А.П. Калинин)

Резюме. В обзоре представлены современные данные о диагностике и лечении аденокортикального рака (АКР). Рассматриваются вопросы хирургического, лекарственного и лучевого лечения АКР.**Ключевые слова:** надпочечники, аденокортикальный рак, диагностика, лечение.**ADRENOCORTICAL CARCINOMA (CURRENT ASPECTS)**

T.A. Britvin, A.P. Kalinin, D.A. Pirogov

(Department of Endocrine surgery, Moscow Regional M.F. Vladimirsky Clinical Research Institute)

Summary. The present review is devoted to current data of diagnostics and treatment of adrenocortical carcinoma. Here examined aspects of surgery, chemotherapy and radiation therapy of adrenocortical carcinoma are considered.**Key words:** adrenal gland, adrenocortical carcinoma, diagnosis, treatment.

Аденокортикальный рак (АКР) остается одной из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане проблем эндокринной хирургии и онкологии.

Первое описание клинического наблюдения АКР относится к 1898 году и принадлежит Н. Rolleston и Н. Marks (цит. А.А. Баронин [2]). В дальнейшем большой вклад в изучение вопросов клиники, диагностики и лечения АКР внесли иностранные (В. Мейо, А. Hartman, М. Cleveland и L.C. Knox) и отечественные (Н.И. Брюханов, В.Л. Боголюбов, В.Н. Шамов, О.В. Николаев) ученые.

АКР относится к числу сравнительно редких опухолей и среди взрослого населения встречается в 0,5-2,5 случаях на 1 млн. в год [19,41]. Частота АКР среди детей не превышает 0,3 случая на 1 млн. в год [19,28], однако некоторые авторы указывают на более высокую заболеваемость — 3,4-4,2 случая на 1 млн. [59]. Заболеваемость АКР в России не определена. По данным ряда авторов «доля» АКР в структуре хирургической патологии надпочечников составляет 10,9% [13]. Женщины болевают чаще, но в некоторых работах среди больных отмечено преобладание мужчин [43,74]. АКР встречается в любом возрасте, при этом отмечаются два возрастных пика заболеваемости: у детей до 15 лет (по некоторым данным младше 5 лет) и у взрослых — 40-60 лет [42,61,77].

Этиология и патогенез АКР окончательно не ясны. Подавляющее большинство карцином коры надпочечника развиваются спорадически, редко опухоль ассоциируется с различными наследственными заболеваниями (синдромы Беквита-Вайдеманна, Ли-Фраумени, множественной эндокринной неоплазии I типа).

При спорадическом АКР установлена патогенетическая роль мутаций некоторых генов. Одной из них считается потеря гетерозиготности локуса 17p13. Этот локус включает опухолевый ген-супрессор p53, мутации которого приводят к нарушению клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации. В исследовании

Gicquel C. с соавт. (2001) в 82% карцином коры надпочечника выявлена потеря гетерозиготности на уровне локуса 17p13. Вместе с тем, ранее различные мутации p53 были отмечены не более чем у 20% больных АКР [55]. Такое несоответствие между потерей гетерозиготности локуса 17p13 и мутациями p53 предполагает наличие других супрессорных генов, инактивирующие мутации которых приводят к образованию опухоли. Полагают, что этими генами являются p16 и p21 [68]. Возможно, что за прогрессию АКР ответственна инактивация нескольких генов-супрессоров, локализованных на разных хромосомах.

Другим значимым генетическим дефектом считается потеря гетерозиготности локуса 11p15, который включает гены инсулиноподобного фактора роста 2 типа (ИФР-2), p57^{KIP2} и H19. Сверхэкспрессия гена ИФР-2, выявляемая по данным ряда авторов в 90% аденокортикальных карцином, приводит к активации пролиферации опухолевых клеток [34]. Кроме того, ИФР-2 участвует в механизмах ауто- и паракринной регуляции роста клеток АКР. Роль H19 и p57^{KIP2} в патогенезе спорадического АКР остается неясной. Однако при синдроме Беквита-Вайдеманна инактивирующая мутация гена p57^{KIP2} обнаруживается значительно чаще, чем гиперэкспрессия ИФР-2. В «рамках» этого синдрома, который характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, наряду с АКР, возможно развитие опухоли Вильмса, гепатобластомы и рабдомиосаркомы. При синдроме Ли-Фраумени, развитие которого обусловлено мутациями в одном из аллелей супрессорного гена p53, произошедшими в половой клетке и, следовательно, передающимися по наследству, имеется врожденная предрасположенность к развитию различных, чаще первично-множественных опухолей, в том числе и АКР. Синдром МЭН-1 обусловлен мутациями гена-супрессора локуса 11q13, которые по некоторым данным выявляются в 21% карцином коры надпочечника [64]. Наиболее частыми проявлениями син-