

Опруженкова Е.П., Сидоренко О.А., Анисимова Л.А., Старостенко В.В.

Коморбидности псориаза 2 типа у женщин в постменопаузе и их коррекция при помощи менопаузальной гормональной терапии

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Opruzhenkova E.P., Sidorenko O.A., Anisimova L.A., Starostenko V.V.

Comorbidity of psoriasis type 2 in postmenopausal women and their correction using menopausal hormone therapy

Резюме

В статье представлены результаты сравнительного анализа гормонального и липидного спектра крови, глюкозы крови натощак, индекса массы тела (ИМТ), отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) 75 женщин в возрасте от 49 до 60 лет (средний возраст $54,04 \pm 1,28$ лет), страдающих псориазом и находящихся в постменопаузе (основная группа) и 50 женщин контрольной группы того же возраста и менструального статуса, не страдающих псориазом. В основной группе выделены две подгруппы: 1-я подгруппа получала базовую терапию в сочетании с менопаузальной гормональной терапией (МГТ) (эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг), 2-я подгруппа – базовую терапию. Повторную оценку гормонального и липидного спектра крови, ИМТ, ОТ/ОБ проводили через 6 мес от начала терапии у пациенток обеих подгрупп основной группы. Были определены коморбидности псориаза 2 типа у женщин в постменопаузе: абдоминальное ожирение и дислипидемия. Дополнительное включение в состав базовой терапии псориаза 2 типа у женщин в постменопаузе МГТ способствовало улучшению липидного спектра крови и снижению индекса атерогенности, а также нормализации гормонального спектра крови с повышением уровня эстрадиола.

Ключевые слова: псориаз 2 типа; постменопауза; коморбидности; менопаузальная гормональная терапия

Summary

The article presents the results of comparative analysis of the hormonal and lipid spectrum of blood, blood glucose, body mass index, index the relationship of waist size to hip size from 75 women aged from 49 to 60 years old (average age $54,04 \pm 1,28$ year) in postmenopause with psoriasis type 2 (study group) and 50 women of control group of the same age and menstrual status without suffering from psoriasis. In the main group subdivided into two subgroups: subgroup 1 received basic therapy in combination with menopausal hormone therapy (MHT) (estradiol 1 mg + drospirenone 2 mg), subgroup 2 – basic therapy. The following assessment of hormonal and lipid status of blood, body mass index, index the relationship of waist size to hip size was performed after 6 months from start of therapy. Identified the comorbidity of psoriasis type 2 in postmenopausal women: abdominal obesity and dyslipidemia. Additional inclusion in the basic therapy of psoriasis type 2 in women in postmenopause MHT contributed to the improvement of lipid profile and decrease atherogenic index and normalization of the hormonal spectrum of blood with increasing levels of estradiol.

Key words: psoriasis type 2; postmenopause; comorbidity; menopausal hormone therapy

Введение

Псориаз - хронический дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических и средовых факторов. По данным многочисленных исследований, от 2 до 7% населения земного шара страдают этим заболеванием [1]. Согласно современным эпидемиологическим представлениям, выделяют два фенотипа псориаза. Для псориаза 1 типа характерно раннее начало (16-25 лет), большая распространенность

и часто рецидивирующее течение, в большинстве случаев присоединение системных нарушений. Псориаз 2 типа характеризуется более поздним началом (на 5-ом десятилетии жизни), более благоприятным течением, частым сочетанием с явлениями остеопороза [2,3]. При псориазе 1 типа связь с наследственностью отмечается у 44%, а частота аллелей HLA для Cw6/(85%), для-DR7(70%), тогда как при псориазе 2 типа связь с наследственностью равна 1%, а частота аллелей 14 и 30% соответственно [4]. При-

чинно-значимые факторы возникновения псориаза 2 типа носят противоречивый характер. У пациенток женского пола заболевание часто впервые дебютирует в пери- и постменопаузальном периоде [5].

Практически все метаболические нарушения, возникающие после наступления менопаузы, взаимосвязаны и еще более усугубляют неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов на организм женщины. Известно, что женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушению липидного обмена атерогенного характера – достоверному повышению содержания в крови общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности при снижении содержания липопротеидов высокой плотности и формированию инсулинорезистентности, что обуславливает увеличение массы тела в климактерический период. Кроме того, женские половые гормоны оказывают существенное влияние на состояние сосудистого тонуса, причем это касается как периферических, так и центральных артерий. Прежде всего это обусловлено способностью эстрогенов увеличивать уровень NO, являющегося эндогенным фактором сосудистой релаксации, а также повышать его биодоступность, что приводит к возрастанию резерва вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция во время климакса может являться непосредственной причиной возникновения микрососудистой формы ИБС и самостоятельным фактором риска атеросклероза [6].

В последние годы псориаз все чаще рассматривается как системный процесс с поражением не только кожи, но и внутренних органов. Предположительно, основным фактором поражения внутренних органов при псориазе могут быть ангиопатии. Механизмом развития ангиопатий является наследственный дефект, очаговое повреждение эндотелия, первичное поражение перичитов, спазм и дилатация мелких сосудов, нарушение межклеточного обмена веществ, развитие реакций гиперчувствительности с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов. При псориазе отмечена более высокая продукция кератиноцитами эндотелина – 1, а повышенный уровень свободнорадикального окисления приводит к нарушению функции эндотелия и биодоступности оксида азота (NO). Эндотелин-1-мощный вазоконстриктор эндотелиального происхождения. NO – эндогенный фактор релаксации, вазодилататор, обладает антитромбогенными свойствами, ингибирует патологический рост сосудов. Низкие концентрации NO стимулируют пролиферацию кератиноцитов *in vitro*, высокие – ингибируют клеточную пролиферацию и индуцируют дифференцировку [3,7].

Одним из основных звеньев патогенеза П является избыточная продукция медиаторов иммунного ответа – цитокинов, обладающих провоспалительной активностью. Одним из ведущих провоспалительных цитокинов является фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), который индуцирует синтез ИЛ-8, ИЛ-6, ИФН- γ , стимулирует

ет адгезивные молекулы эндотелия, повышает их синтез гладкомышечными и эндотелиальными клетками. ФНО- α уменьшает образование NO, что угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [8].

Являясь сложным иммунозависимым дерматозом, псориаз часто ассоциируется с другими заболеваниями – коморбидностями. Под коморбидностью подразумевают наличие дополнительных хронических заболеваний или синдромов, патогенетически связанных друг с другом или совпадающих по времени у одного и того же пациента вне зависимости от активности каждого из них. Наиболее часто ассоциируются с псориазом следующие заболевания (синдромы): дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания печени и ЖКТ, лимфома [3].

Целью нашего исследования явилось выявление коморбидностей псориаза 2 типа у женщин в постменопаузе и изучение влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на их течение.

Материалы и методы

На первом этапе исследования нами были сформированы две клинические группы – основная и контрольная. В основную группу были включены 75 женщин в возрасте от 49 до 60 лет (средний возраст $54,04 \pm 1,28$ лет) с дебютом псориаза в постменопаузальном периоде. Контрольную группу составили 50 женщин от 49 до 59 лет (средний возраст $53,4 \pm 1,1$ лет) в постменопаузе, не страдающие псориазом. В основной группе наблюдалось практически равное число пациенток с ладонно-подошвенным (54,7%, $n=41$) и обыкновенным (45,3%, $n=34$) псориазом. Критериями включения пациенток в основную группу явились: женский пол, постменопауза, дебют псориаза в постменопаузе, отсутствие МГТ в анамнезе, информированное согласие на участие в проспективном исследовании, в контрольную группу – женский пол, постменопауза, отсутствие МГТ в анамнезе.

На втором этапе пациентки основной группы в зависимости от тактики лечения были поделены на две подгруппы: 1-я подгруппа ($n=39$) – дополнительно к базовой терапии получала МГТ, а 2-я подгруппа ($n=36$) – базовое лечение. Длительность терапии пациенток обеих подгрупп составляла 3 месяца. Стандартная терапия включала: метаболические средства (адеметионин, поливитаминны), иммуносупрессивную терапию (гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия), наружно – кальципотриол+глюкокортикостероид, в дальнейшем – переход на кальципотриол. В качестве препарата МГТ был выбран эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг. Назначение МГТ проводилось после проведенного гинекологом-эндокринологом гинекологического осмотра и осмотра молочных желез, цитологического исследования мазков по Папаниколау, трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза, маммографии, изучения анамнеза, в том числе семейного анамнеза по тромбозам и раку молочной железы.

Всем пациенткам как основной, так и контрольной групп определяли показатели липидного спектра крови

Таблица 1. Показатели липидного спектра крови у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n=75	Контрольная группа, n=50	p
ХС, ммоль/л	6,22±0,14	5,26±0,13	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,05	1,36±0,04	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,54±0,10	3,87±0,16	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,74±0,11	1,66±0,13	<0,05
ИА	3,99±0,15	2,93±0,15	<0,001

Таблица 2. Показатели половых и гонадотропных гормонов у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n=75	Контрольная группа, n=50	p
ФСГ, мМе/мл	75,0±2,25	67,28±1,94	<0,05
ЛГ, мМе/мл	36,9±1,76	36,6±1,17	>0,05
ЛГ/ФСГ	0,60±0,02	0,54±0,02	>0,05
Пролактин, мМе/мл	208,8±13,46	422,2±16,5	<0,001
Эстрадиол, пг/мл	12,8±0,29	54,9±0,86	<0,001
Прогестерон, нмоль/л	0,46±0,02	0,5±0,05	>0,05
Тестостерон, нг/мл	0,84±0,09	0,52±0,06	<0,05

(ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ), глюкозу крови натощак, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле А. Кетеле, интерпретировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ, определяли отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), уровень половых и гонадотропных гормонов крови методом ИФА (ФСГ, ЛГ, Пролактина, эстрадиола, тестостерона). Повторную оценку гормонального и липидного спектра крови, ИМТ, отношения ОТ/ОБ проводили через 6 месяцев от начала терапии у пациенток обеих подгрупп основной группы.

Результаты и обсуждение

У больных основной группы по сравнению с контрольной группой были выявлены неблагоприятные изменения липидного спектра крови: общий холестерин был выше на 18,3% (6,22±0,14 ммоль/л против 5,26±0,13 ммоль/л, $p<0,01$), ХС ЛПНП выше на 43,2% (5,54±0,10 ммоль/л против 3,87±0,16 ммоль/л, $p<0,01$), ХС ЛПВП ниже на 6,6% (1,27±0,05 ммоль/л против 1,36±0,04 ммоль/л, $p<0,05$), индекс атерогенности выше на 36,2% (3,99±0,15 против 2,93±0,15, $p<0,001$) (таблица 1).

В основной группе ИМТ по сравнению с контрольной группой был на 13,6% выше ($p<0,05$) (28,3±0,71 кг/м² против 24,9±0,53 кг/м²), а индекс соотношения окружности талии к окружности бедер на 12,2% выше ($p<0,05$) (0,83±0,02 против 0,74±0,02). Такое отличие количественных показателей было ассоциировано с соответствующими различиями качественных параметров. Так, абдоминальное ожирение с превышением индекса ОТ/ОБ выше 0,85 встречалось чаще всего в основной группе (53,3%) и реже в контрольной группе (22%).

Качественная оценка индекса массы тела показала, что в основной группе по сравнению с контрольной группой число пациенток с избыточной массой было выше ($p<0,05$) ($n=57$ (86%) против $n=24$ (48%). При этом число

больных с ожирением I степени в основной группе было выше по сравнению с контрольной группой (36% против 4%).

Уровень глюкозы крови натощак в обеих группах колебалась в нормальных диапазонах, и составил в основной группе в среднем 4,95±0,08 ммоль/л, в контрольной группе - 4,62±0,07 ммоль/л.

Таким образом, нами были определены такие коморбидности псориаза 2 типа у женщин в постменопаузе, как абдоминальное ожирение и дислипидемия.

В основной группе по сравнению с контрольной группой концентрация ФСГ в крови была выше ($p<0,05$) на 11,4% (75,0±2,25±2,25 мМе/мл против 67,28±1,94 мМе/мл), в уровне ЛГ и прогестерона крови межгрупповых отличий не выявлено ($p>0,05$), при этом уровень пролактина был на 50,5% ниже у пациенток основной группы по сравнению с контрольной (208,8±13,46 мМе/мл против 422,2±16,51 мМе/мл), уровень эстрадиола в крови был снижен ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой на 76,7% (12,8±0,29 пг/мл против 54,9±0,86 пг/мл, $p<0,001$). Напротив, уровень тестостерона был выше в основной группе (на 61,5%) (таблица 2).

У пациенток основной группы наблюдалась гипергонадотропная недостаточность яичников, дефицит эстрадиола с относительной гиперандрогенией, что явилось основанием для включения в состав базовой терапии МГТ.

Через 6 месяцев от начала терапии статистически значимых различий ИМТ и соотношения окружности талии к окружности бедер, свидетельствующих о выраженности абдоминального ожирения, в 1 и 2 подгруппах не наблюдалось. Наметилась лишь тенденция к снижению ИМТ у пациенток, получавших МГТ. Так, ИМТ через 6 мес. от начала лечения снижался с 27,18±0,62 кг/м² до 25,66±0,48 кг/м² на 5,6% ($p=0,058$). Однако такая тенден-

ция не достигла статистической значимости за изучаемый период наблюдения.

У больных 1-ой подгруппы, получавших МГТ, ХС ЛПВП через 6 мес. от начала лечения возрастал с $1,35 \pm 0,03$ ммоль/л до $1,5 \pm 0,02$ ммоль/л (рис. 4.9). В процентном соотношении данное повышение антиатерогенной фракции составило 11,1% ($p < 0,05$) и способствовало снижению индекса атерогенности на 20,2% ($p < 0,001$).

Применение МГТ в 1-ой подгруппе способствовало снижению уровня ФСГ в крови с $52,84 \pm 1,92$ мМЕ/мл до $45,86 \pm 1,8$ мМЕ/мл на 13,2% ($p = 0,01$), повышению содержания эстрадиола крови с $12,05 \pm 1,0$ пг/мл до $20,40 \pm 1,6$ пг/мл на 69,3% ($p < 0,001$). Снижение ФСГ крови явилось следствием снижения секреции гипофизом в результате повышения уровня эстрадиола при МГТ по механизму обратной связи. В отношении динамики ЛГ в крови у больных 1-ой подгруппы отметилась лишь тенденция к снижению без достижения статистической значимости. Так, у пациенток 1-ой группы уровень ЛГ снижался на 11,9% ($p = 0,06$) с $31,49 \pm 1,5$ мМЕ/мл до $27,75 \pm 1,3$ мМЕ/мл. У больных 2-ой подгруппы достоверных изменений содержания гормонов крови не отмечалось.

Заключение

У больных основной группы гонадотропная недостаточность яичников, дефицит эстрадиола с относительной гиперандрогенией на фоне атерогенных изменений липидного спектра крови были выражены в большей мере по сравнению с контрольной группой. В основной группе по сравнению с контрольной группой число пациенток с избыточной массой тела было выше ($p < 0,05$) ($n = 57$ (86%) против $n = 24$ (48%). При этом число больных в основной группе с ожирением I степени было выше по сравнению с контрольной группой (36% против 4%). Абдоминальное ожирение с превышением индекса ОТ/ОБ выше 0,85 чаще встречалось в основной группе (53,3%) и реже в контрольной группе (22%). Таким образом, в ходе исследования нами были определены следующие коморбидности псориаза 2 типа у женщин постменопаузального периода: абдоминальное ожирение и дислипидемия.

При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Именно поэтому ряд ученых считают патологическое ожирение системным воспалительным процессом. Кроме того, абдоминальный жир (мезентериальные адипоциты) гораздо более активен как эндокринный орган, в отличие от подкожного жира. Как адипоциты, так и макрофаги жировой ткани секретируют большое количество факторов, действующих аутокринно, паракринно или эндокринно, контролируя различные метаболические функции. Они участвуют в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин), липидов (адипонектин, белок, переносящий эфиры холестерина), воспаления (ФНО- α , интерлейкин - 6), коагуляции (ингибитор активации плазминогена - 1), регуляции давления крови (ангиотензин I1, ангиотензиноген),

пищевом поведении (лептин), а также влияют на метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей [9].

Установлено, что при избыточной массе тела наблюдается увеличение синтеза и секреции ФНО- α и снижение уровня адипонектина в сыворотке крови. При этом известно, что адипонектин способствует поддержанию нормального спектра липидов крови, включая соотношение липопротендных комплексов, уровень липопротендов высокой плотности триглицеридов, угнетает секрецию ФНО- α , тем самым тормозит развитие системного воспаления. Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани и индексу ОТ/ОБ [9].

Известно, что хроническое иммунное воспаление является патогенетической основой многих заболеваний кардиологического, ревматологического и других профилей. Значение хронического иммунного воспаления при ожирении также достаточно широко обсуждается в современной научной литературе [10].

Ожирение ассоциировано с псориазом, при этом отрицательно влияет на его прогноз. Значение провоспалительных цитокинов велико в патогенезе как ожирения, так и псориаза. ФНО- α при ожирении продуцируется макрофагами жировой ткани, при псориазе – активированными Т – клетками. При псориазе важно проводить лечение ожирения, снижать массу тела, так как это способствует уменьшению выраженности хронического вялотекущего воспаления, содержания ФНО- α , ИЛ-6 [10].

Включение МГТ в состав базовой терапии пациенткам в постменопаузе, страдающим псориазом 2-го типа способствовало улучшению липидного спектра крови и снижению индекса атерогенности, а также нормализации гормонального спектра крови с повышением уровня эстрадиола. В отношении морфометрических показателей, была отмечена тенденция к снижению ИМТ и ОТ/ОБ, что диктует необходимость дальнейшего применения МГТ и наблюдения за пациентками.

Согласно последним рекомендациям International Menopause Society (IMS), при своевременном начале МГТ длительность ее приема не ограничена, но необходимо следовать принципу: по мере увеличения возраста – постепенное снижение дозы препарата с переходом на ультранизкодозированные формы [11]. ■

Опруженкова Евгения Павловна, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Сидоренко Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Анисимова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия, Старостенко Вячеслав Владимирович, ассистент кафедры кожных и венерических

болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Автор, ответственный за переписку: Опруженкова Евгения Павловна, ассистент кафедры кожных

и венерических болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344018, г. Ростов-на-Дону, пер. Соборный 90, кв. 107, E-mail: eva.opruzhenkova@mail.ru.

Литература:

1. Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесня И.Н., Кубанов А.А. и соавт. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008; 1: 4-22.
2. Мишина О.С. Гендерные и возрастные особенности качества жизни людей с псориазом в России. *Справочник врача общей практики*. 2015; 3: 28–38.
3. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С., ред. Псориатическая болезнь. М.: Группа МДВ; 2014: 12–17.
4. Шульман А.Я. Генетические аспекты проблемы псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006; 5: 37–38.
5. Третьякова Н.Н. Дифференциальная диагностика и принципы терапии ладонно-подошвенных форм псориаза. *Клиническая лекция. Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 5: 98–104.
6. Николенко Л.А., Алехин Д.И., Николенко Е.С. Постменопауза, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 3: 117-121.
7. 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.
8. Топычканова Е.П., Филimonkova Н.Н., Кохан М.М., Левчик Н.К., Киселева Н.В., Шеффер А.Ю. Цитокиновый профиль и уровень холестерина у больных псориазом с различным индексом массы тела. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 3: 11-16.
9. Драткина О.М., Корнеева О.Н., Лапаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (3): 203-208.
10. Пальцев М.А., Кветной И.М., Ильицкий А.Н., Процаев К.И., Кветная Т.В., Сovenko Г.Н., Бессарабов В.И. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии. *Молекулярная медицина*. 2013; 2: 3-12.
11. Юренева С.В., Дубровина А.В. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии. *Проблемы репродукции*. 2015; 3: 122-125.