

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиника «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Курение, псориаз и псориатический артрит: метаболическая и генетическая коморбидность

Хотя курение является признанным этиологическим фактором для многих заболеваний, связь между курением, псориазом и псориатическим артритом (ПсА) описана недавно. В середине 1980-х годов норвежское перекрестное исследование продемонстрировало, что курящие мужчины подвержены повышенному риску развития псориаза. Последующее когортное исследование в США показало, что среди женщин в впервые установленным диагнозом псориаза значительно больше было курящих, чем в общей популяции. Тем не менее среди мужчин с псориазом значительно большего распространения курения не было установлено. Крупное итальянское исследование типа «случай-контроль» при изучении случаев заболевания псориазом обнаружило значительное дозозависимое соотношение между количеством выкуриваемых в день сигарет и развитием псориаза, особенно у женщин. Риск развития псориаза постепенно уменьшается с увеличением периода времени после отказа от курения. Эти данные подкрепляются результатами проспективного исследования Nurses' Health Study II, длившегося 14 лет, в котором приняло участие в общей сложности 94 874 женщины. За время наблюдения было выявлено 157 случаев ПсА и ассоциация курения с развитием псориаза и ПсА. По сравнению с некурящими женщинами у курильщиц риск ПсА составлял 3,13 (2,08-4,71; $p < 0,05$), у женщин, курящих в прошлом, – 1,54 (1,06-2,24; $p < 0,05$). Риск заболевания ПсА равномерно увеличивается с каждым годом курения ($p < 0,0001$). Повышенный риск развития ПсА был связан с наличием у женщин других отягощающих факторов, например распространенной кожной формы псориаза. У курящих женщин ПсА протекал в более тяжелой форме. Как и ожидалось, избыточный риск развития псориаза снижался до минимального через 20 лет после прекращения курения.

Еще одно обсервационное исследование проанализировало связь между курением и возникновением псориаза у 185 836 участниц из когорты пожилых женщин (Nurses' Health Study, 1996-2008), когорты молодых женщин (Nurses' Health Study II, 1991-2005), а также когорты мужчин (Health Professionals' Follow-up Study, 1986-2006). Авторы выделили в общей сложности 2410 участников с псориазом. В сравнении с никогда не курившими участниками исследования курильщицы в прошлом (бросившие курить в настоящее время) имели относительный риск развития псориаза 1,39 (95% доверительный интервал 1,27; 1,52), а курильщицы в данный момент – 1,94 (95% ДИ 1,64; 2,28). Для курящих 1-14 сигарет в день относительный риск возникновения псориаза составил 1,81 (95% ДИ 1,38; 2,36), для тех, кто курил 15-24 сигарет/день, – 2,04 (95% ДИ 1,68; 2,47), а для тех, кто курил 25 и более сигарет/день, – 2,29 (95% ДИ 1,74; 3,01). Имела место тенденция к повышенному риску псориаза с увеличением количества пачколет и продолжительности курения ($p < 0,0001$). Риск был самым высоким среди курильщиков в возрасте 65 лет и старше, со стажем курения более 30 лет и выкуриванием более одной пачки сигарет в день.

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали, что курение ухудшает течение псориаза, прогноз. Кроме того, курящие пациенты менее чувствительны к проводимой терапии. Одно из исследований указало, что при выкуривании более 20 сигарет в день риск возникновения тяжелой формы псориаза в 2 раза выше, чем при выкуривании более 10 сигарет в день. В исследовании пациентов мужского пола, страдающих псориазом, курение более 10 сигарет в день в значительной степени было связано с увеличением тяжести поражений конечностей. Средний процент поражения кожи был выше у курильщиков, чем у некурящих. Raychaudhuri S.P. и Gross J. (2000) также отметили, что 77% некурящих пациентов с псориазом сообщили о ремиссии заболевания, в то время как лишь 8,7% регулярных курильщиков указали на ремиссию.

Благодаря продолжительному изучению взаимосвязи курения и возникновения псориаза ученым удалось доказать: сигареты увеличивают риск развития этого дерматологического заболевания. Эксперимент длился почти 20 лет и насчитывал более 116 600 женщин, которые были обследованы и опрошены. В качестве точки отсчета принималось ежедневное выкуривание 20 сигарет на протяжении от одного года. В итоге были сделаны следующие выводы: риск развития псориаза удваивается у женщин, которые выкуривали 20 сигарет в день в течение 20 лет. Если это продолжалось в течение 10 лет – риск возрастал на 2/3. При такой интенсивности курения на протяжении пяти и менее лет угроза возникновения псориаза увеличивается на 1/5. При этом даже после того как женщина

бросила курить, повышенный риск сохраняется еще длительное время и полностью снижается только после 20 лет полного отказа от курения.

Таким образом, к определенному времени накопились значительные эпидемиологические данные о возможной взаимосвязи курения, псориаза и ПсА, однако эти исследования не указывали на механизмы такой взаимосвязи.

Учитывая эпидемиологическую связь между псориазом и курением, а также доказательство того, что сигаретный дым вызывает системные окислительные повреждения, исследователи рассматривают как основное патогенетическое звено, способствующее развитию псориаза, именно окислительное повреждение.

Окислительное повреждение относится к вредным эффектам, вызванным серией последовательных реакций, инициированных активными формами кислорода (АФК) или свободными радикалами. АФК инициируют реакции свободнорадикального окисления, в том числе и перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул. Избыточная продукция АФК и/или нарушения нормального функционирования систем антиоксидантной защиты вызывают усиленное окислительное повреждение биомолекул, что приводит к развитию дисфункции клеток и тканевой организации (окислительный стресс). Окислительное повреждение тканей играет ключевую роль в развитии многих заболеваний, например атеросклероза, ишемической болезни сердца, диабетических ангиопатий, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, рака, катаракты и других.

Хорошо известно, что сигаретный дым содержит свободные радикалы, инициирующие окислительный стресс и воспаление. Важная роль в развитии окислительного стресса принадлежит индуцибельной синтазе оксида азота (iNOS), повышенная экспрессия и активность которой сопровождаются образованием радикалов NO. Высокий уровень iNOS выявляется в легких, интима сосудов курильщиков. У хронических курильщиков в моче повышен уровень 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина – маркера окисления ДНК и 8-изо-PGF₂ – продукта перекисного окисления липидов. Уже двухнедельный отказ от курения сопровождается снижением уровня этих метаболитов – системных маркеров окислительного стресса.

При отказе от курения нормализуется и эндотелиальная дисфункция – системное нарушение, являющееся следствием окислительного повреждения сосудов. Окислительный стресс индуцируется и непосредственно никотином, он инициирует перекисное окисление липидов, активацию iNOS, ингибирует эндогенные антиоксиданты. Однако прямое влияние никотина зависит от стадии дифференцировки клетки. Так, он производит нейротоксический эффект, активируя

ПОЛ, лишь на зрелые нервные клетки (уменьшение количества числа клеток, угнетение их роста, жизнеспособности), в которых повышается число nAChR. В то же время в недифференцированных клетках никотин производит трофический эффект – активируется клеточный рост (пропорция общий белок/ДНК), повышается жизнеспособность.

При псориазе АФК могут выступать в качестве вторичных мессенджеров, вызывающих каскад клеточных эффектов. АФК-чувствительные клеточные пути, играющие роль в патогенезе псориаза, включают митогенактивируемую протеинкиназу (МАРК), ядерный фактор κВ (NF-κB), Janus-киназу/сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции (JAK-STAT). Эти пути могут в итоге концентрироваться на NO, поскольку в дендритных клетках псориатических бляшек выявлен высокий уровень индуцированного NO.

В лабораторных исследованиях Cheng S.E. и соавт. (2009) продемонстрировано, что экстракт сигаретного дыма активизирует NADPH оксидазу, что приводит к фосфорилированию p42/44 МАРК, p38 МАРК и JAK. Эти реакции повышают ядерную транскрипцию NF-κB и активатор белок-1, что в свою очередь вызывает экспрессию генов цитозольной фосфолипазы A₂ (cPLA₂). Цитозольная фосфолипаза A₂, как известно, способствует запуску каскада арахидоновой кислоты с освобождением провоспалительных простагландин и лейкотриенов, концентрация которых значительно повышена у пациентов с псориазом (рис. 1). Окислительный стресс, вызванный сигаретным дымом, индуцирует как снижение внутриклеточного глутатиона, так и снижение доступности NO и увеличение пероксинитрита. Все эти факторы являются активаторами NF-κB в лейкоцитах.

Гистологические признаки псориаза включают гиперпролиферацию кератиноцитов



И.Ю. Головач

(акантоз), незрелых клеток рогового слоя (паракератоз), воспалительные инфильтраты субэпидермального слоя кожи, неоваскуляризация. Эти фенотипические изменения связаны с активацией клеточных иммунных процессов и запуском каскада воспалительных реакций. Так, в ответ на действие патологических средовых факторов и различных триггеров происходит повреждение и активация макрофагов, естественных киллеров Т-клеток, дендритных клеток и кератиноцитов к производству цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона-α (ИФН-α), ИФН-γ, интерлейкинов (ИЛ)-1β и ИЛ-6, которые активируют миелиодные дендритные клетки, индуцируя секрецию ИЛ-12 и ИЛ-23. ИЛ-12 вызывает дифференциацию Т-хелперов 1 типа (Th1), которые затем выделяют медиаторы, включая ИФН-γ и ФНО-α, которые в свою очередь запускают цикл хронического воспаления. Как было доказано в дальнейшем, курение способно активировать некоторые из этих иммунных процессов в клетке.

Никотин связывает никотиновые рецепторы ацетилхолина (nAChR) на дендритных клетках, вызывая значительное увеличение секреции ИЛ-12, экспрессию CD83, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR и костимуляторных молекул CD8 и CD40. Никотинстимулированные дендритные клетки способны связывать ИЛ-2 Т-лимфоцитами. ИЛ-2 стимулирует активность и пролиферацию цитотоксических Т-клеток, натуральных киллеров, моноцитов, макрофагов и кровяных стволовых клеток. ИЛ-2 может индуцировать выработку ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора, а также ИЛ-2. CD40L избыточно экспрессируется в дебюте псориатических поражений. Следует отметить, что повышение экспрессии CD40L также предсказывает увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную коронарную смерть. Эти патогенетические связи объясняют высокую частоту коморбидных состояний при псориазе и высокий сердечно-сосудистый риск. Никотининдуцированные реакции и их роль в патогенезе псориаза представлены на рисунке 2.

В дополнение к косвенной стимуляции с помощью ИЛ-2 никотин напрямую стимулирует секрецию ИЛ-1β и ФНО-α макрофагами, которые затем индуцируют экспрессию ICAM-1 на эндотелиальных клетках. Это способствует адгезии лейкоцитов к стенке

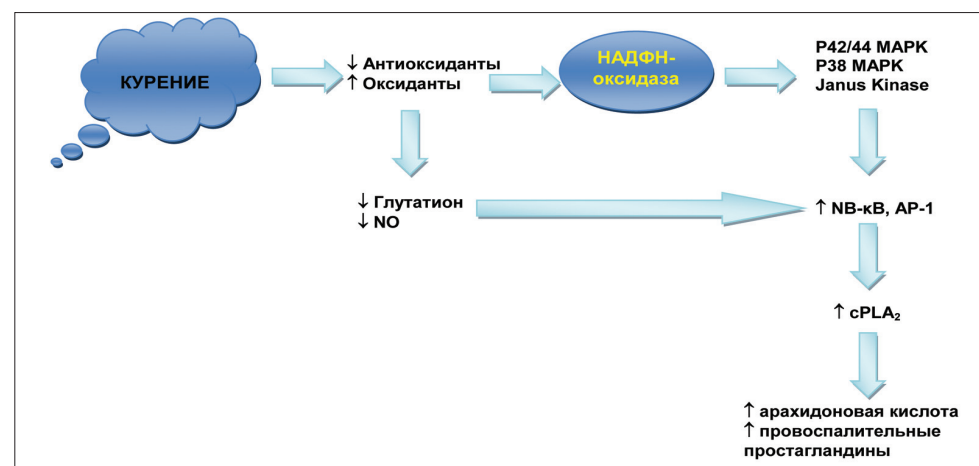


Рис. 1. Оксидативные повреждения, индуцированные курением (адаптировано нами по Armstrong A.W. и соавт. (2011))

Примечание: МАРК (mitogen-activated protein kinase) – митогенактивируемая протеинкиназа; NF-κB – ядерный фактор κB; AP-1 – активатор протеина-1; cPLA₂ – ген экспрессии цитозольной фосфолипазы A₂.

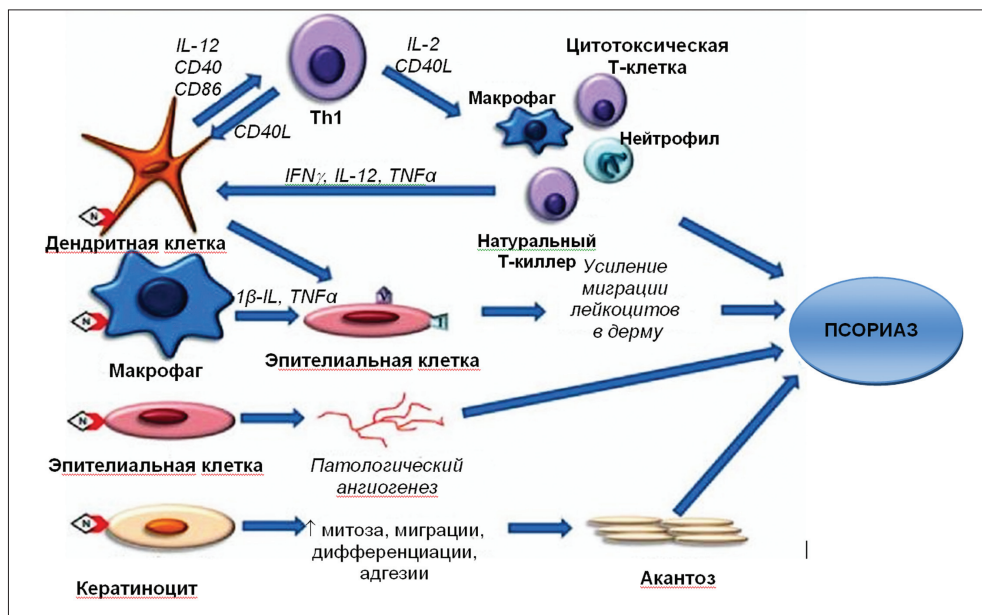


Рис. 2. Никотинстимулированный путь, участвующий в развитии псориаза (адаптировано по Armstrong A.W. и соавт. (2011))

Никотин (N) связывает ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs) на дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных клетках и кератиноцитах, что приводит к воспалению и Th1-иммунной стимуляции клеток, а в дальнейшем – к выраженной миграции лейкоцитов в кожу вследствие повышенной экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 (I) и молекул сосудистой адгезии-1 (V) на эндотелиоцитах, к повышенному ангиогенезу и бесконтрольной пролиферации кератиноцитов.

Примечание: IL – интерлейкин, TNF – фактор некроза опухоли, IFN – интерферон.

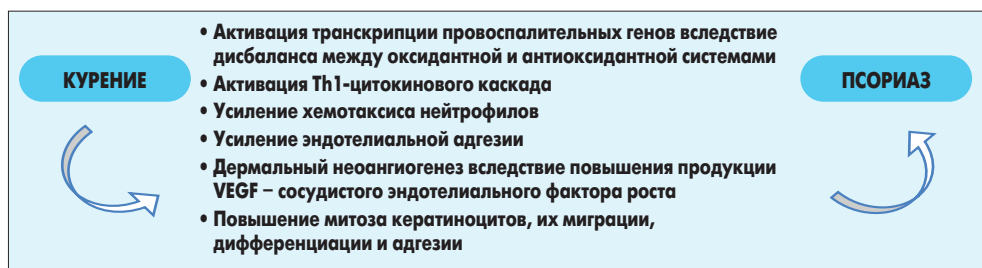


Рис. 3. Патогенетические взаимосвязи между курением и возникновением псориаза

капилляров, что позволяет клеткам проникать в дерму с формированием воспалительных инфильтратов. Таким образом, курение может выступать своеобразным экологическим триггером, вызывающим характерные иммунные изменения.

Кроме того, получены данные, что курение индуцирует патологический ангиогенез при псориазе. Известно, что кожные микрососудистые изменения предшествуют клинической картине псориаза и обеспечивают своеобразные каналы для воспалительной инфильтрации кожи. Ключевым фактором патологического ангиогенеза выступает фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF). Экспериментально подтверждено, что гиперэкспрессия VEGF у трансгенных мышей может вызывать не только характерные микрососудистые изменения, но и псориазоподобный фенотип. У курящих мужчин сывороточный уровень VEGF значительно повышен по сравнению с некурящими, что указывает на стимуляцию патологического ангиогенеза продуктами курения. Другие эксперименты продемонстрировали также, что стимуляция nAChR способствует формированию эндотелиальных клеток и росту капиллярной сети в той же степени, что и VEGF.

Хорошо известно, что патогенез псориаза включает многочисленные генетические факторы, в частности регион большого комплекса гистосовместимости хромосомы 6p21, также известный как PSORS1. Последние исследования показывают, что курение изменяет экспрессию нескольких генов, связанных с псориазом, в том числе гены HLA 6p21.

Исследование, проведенное у китайского населения, позволило установить, что курящие с аллелью HLA-C*06 имеют повышенный риск псориаза, в то время как у C*06-отрицательных курящих этот риск не был повышен. Был сделан вывод, что курящие с HLA-C*06 подвержены значительно большему риску развития псориаза, чем некурящие пациенты с этой аллелью, а также, что курение вызывает псориаз у генетически предрасположенных лиц. Другое китайское исследование продемонстрировало, что риск развития псориаза был значительно выше у курящих с аллелью HLA-DQA1*0201, чем у некурящих с аналогичной аллелью. Однако дозозависимого эффекта курения установлено не было: связь между курением и HLA-DQA1*0201 сильнее у тех, кто выкуривает 1-14 сигарет в день, чем у тех, кто выкуривает более 15 сигарет в день.

Одним из объяснений этого вывода является то, что у заядлых курильщиков чрезмерное прямое воздействие табачного дыма на течение псориаза, возможно, нивелирует некоторые эффекты полиморфизма генов.

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между курением и развитием псориаза. Патогенетические связи указывают, что курение индуцирует окислительные повреждения, способствует воспалительным изменениям, а также повышает экспрессию генов, связанных с псориазом (рис. 3). Необходимо указать на общность патологических реакций при псориазе и атерогенезе, которые активируются курением. Более глубокое понимание механизмов, посредством которых табачный дым может способствовать развитию псориаза и тяжести его течения, может привести к появлению новых методов лечения. Учитывая пересечения патогенетических механизмов развития псориаза и атеросклероза, такие методы лечения могут также уменьшить повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом. В настоящее время врачи могут предотвратить возникновение или обострение связанных с курением болезней, таких как псориаз, стимулируя своих пациентов бросить курить.

Псориаз является фенотипическим гетерогенным расстройством, и наше понимание его клинических изменений остается фрагментарным. ПсА, который представляет собой интересную загадку «болезни в болезни», добавляет сложности. Эпидемиологическое изучение ПсА представляет определенные трудности, потому что не так просто выделить факторы риска, характерные для фенотипа заболевания (артрит/спондилоартрит и псориаз) или одного из его компонентов.

ПсА, который развивается у 6-42% больных с псориазом, также имеет значительный генетический базис. Он связан с многочисленными антигенами HLA, в том числе с HLA-Cw*0602, HLA-B27 и другими, а также с несколькими генами вне главного комплекса гистосовместимости. На сегодня установлены следующие генотипические особенности ПсА: пациенты с HLA-Cw*0602 и HLA-DRB1*07 имеют, как правило, менее тяжелое течение артрита, у пациентов с HLA-B27 наблюдается спондилоартрит и сакроилеит, у носителей HLA-B38 и HLA-B39 – периферический артрит. Однако большой интерес вызывает выявление взаимосвязи между экологическими и генетическими факторами в развитии ПсА у пациентов

с псориазом, а также определение роли курения в этой взаимосвязи. Предполагается, что именно экологические триггеры могут играть большую роль в развитии ПсА.

Некоторые исследования продемонстрировали достаточно высокую распространенность развития ПсА, особенно у пациентов с умеренными и тяжелыми формами псориаза. Так, в исследовании Eder L. и соавт. (2011) ежегодный показатель заболеваемости оказался 1,87 (95% ДИ 0,71-3,03) случая артрита на 100 больных псориазом. Одновременно сообщалось о том, что распространенность курения среди больных с ПсА была более низкой по сравнению с пациентами с псориазом без артрита. Есть несколько возможных биологических механизмов, лежащих в основе этого наблюдения. Во-первых, курение, как было ранее установлено, имеет защитный механизм при развитии язвенного колита – болезни, имеющей ряд клинических и генетических сходств с ПсА. Было высказано предположение, что снижение экспрессии ИЛ-1β, ИЛ-8 и изменение реакции Toll-подобных рецепторов к инфекционным агентам среди курильщиков может объяснить этот феномен. Другой механизм, который может объяснить защитный эффект курения, – активация α7 никотиновых рецепторов ацетилхолина, что в свою очередь ингибирует внутриклеточные провоспалительные пути, связанные с развитием артрита. Еще одно недавнее исследование указало, что развитие ПсА не было связано с полом, расой, возрастом начала псориаза, курением и потреблением алкоголя, но в значительной мере коррелировало с семейным анамнезом ПсА (p<0,001) и распространенностью кожных поражений (p=0,05).

Некоторые исследования проанализировали связь между курением и артритом у больных с псориазом. Кроме того, взаимодействие между статусом курения и HLA-C*06 было идентифицировано как обратное: связь между курением и ПсА присутствовала только среди HLA-C*06-отрицательных пациентов. Было высказано предположение, что HLA-C*06 может изменить эффект от курения и обусловить повышенный

риск псориаза примерно в 11 раз в сравнении с некурящими без HLA-C*06. При исследовании распространенности ПсА установлено, что курение может быть обратно связано с ПсА среди больных псориазом. Однако эта ассоциация не присутствует среди HLA-C*06-позитивных людей.

Также есть несколько исследований, посвященных изучению экологических факторов риска в развитии ПсА среди больных псориазом. Так, Rakkhit T. и соавт. (2007) установили временную связь между псориазом, артритом и курением. Они сообщили, что период до развития ПсА уменьшается, если пациент курил до заболевания псориазом, и увеличивается в случае начала курения после того, как псориаз дебютировал.

В исследовании K.C. Duffin и соавт. (2009) показано, что полиморфизм локусов ИЛ-13/ИЛ-4 может ассоциироваться с большим риском возникновения ПсА, при этом курение значительно повышает восприимчивость данного локуса к модификации. Так, полиморфизм генов ИЛ-13 – rs1800925, rs20541 и rs848 на хромосоме 5q31 – повышает риск развития псориаза. Аллели rs1800925*Т, rs20541*Т и rs848*Т оказались связанными с протекторным действием относительно развития ПсА; этот эффект был особенно сильным при rs1800925*Т. Однако курение существенно моделирует этот процесс и ликвидирует протекторный эффект. В данное время установлен риск развития ПсА у курящих и некурящих пациентов в связи с полиморфизмом гена ИЛ-13. Именно полиморфизм гена ИЛ-13 может служить независимым генетическим маркером развития ПсА у пациентов с псориазом и быть целью для будущих исследований.

Проведенные исследования указывают, что курение является важным средовым фактором риска развития псориаза и ПсА. Это имеет огромное значение для здравоохранения, поскольку позволяет добавить псориаз и ПсА к списку заболеваний, которые могут быть предотвращены или же существенно уменьшены путем отказа от курения.

Список литературы находится в редакции.



НОВОЕ решение в борьбе с курением

ВЫХОД для тех, кто решил бросить. НАВСЕГДА.

Чемпикс препарат нового поколения без никотина, специфически созданный для прекращения курения.^{1,2,3}

- Снижает тягу к курению и симптомы «отмены»^{4,5}
- Снижает удовольствие от курения^{4,5}
- Существенно более высокие шансы прекращения курения^{5,7}
- Хорошо задокументированный профиль безопасности¹

ЧЕМПИКС® (варениклин) таблетки, покрытые оболочкой: 11 таблеток по 0,5 мг и 14 таблеток по 1 мг в упаковке; 28 таблеток по 1 мг в упаковке.

Показания для применения: Для избавления от никотиновой зависимости. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная доза 1 мг 2 раза в день после использования в меньших дозах в течение 1 недели следующим образом: дни 1 – 3, 0,5 мг 1 раз в день, дни 4 – 7, 0,5 мг 2 раза в день, день 8 до окончания лечения: 1 мг 2 раза в день. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **Побочное действие:** Тошнота, головная боль, бессонница, ночные кошмары, грибовидные инфекции, нарушения координации, головокружение, диаррhea, дисгевзия, сонливость, боль в глазах, насморк, зуд, боль в животе, анорексия, анне, сухость во рту, боли в мышцах, мышечные спазмы, глюкозурия, меноррагия, астения, повышение артериального давления. **Особенности применения:** Избавление от никотиновой зависимости с/без использования фармакотерапии связано с обострением психических заболеваний. Угнетенное настроение может быть симптомом отмены никотина. Депрессия, которая изредка включает суицидальные мысли и суицид, зафиксирована у пациентов при попытке бросить курить. В период применения Чемпикса не следует управлять автомобилем и работать с механизмами. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** не выявлено. **Фармакологические свойства:** Варениклин с высокой аффинностью и селективностью связывается с α4β2-нор烟ачиными никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, где он действует как частичный агонист – соединение с двумя видами активности – более низкой внутренней активностью в сравнении с никотином, и как антагонист в присутствии никотина. **Условия отпуска:** По рецепту. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Регистрационное свидетельство № UA/9958/01/01 от 19.02.2009 г. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

За дополнительной информацией обращайтесь к Представительству «Файзер Ейч. Си. Пл. Корпорейшн» в Украине, 06800, м. Київ, вул. Ломоносова 12, Бизнес-Центр «Horizon Park». Тел: (+380)44 297 60 50, факс: (+380) 44 297 60 51, UA-СНЄ-11-007

Пфайзер

ЧЕМПИКС®
varenicline tartrate
ОТКРОЙТЕ МИР БЕЗ КУРЕНИЯ