

# Dermatoloogia

## Psoriaasi kui süsteemse põletikulise haiguse tähendus südame- ja veresoonehaiguste patogeneesis

Psoriaas on tundmatu etioloogiaga krooniline põletikuline nahahaigus, mis kahjustab nahka, küüsi ja liigeseid. Haigus kulgeb ägenemiste ja remissioonidega ning seda põeb 1–3% rahvastikust. Haigus võib avalduda igas eas, kuid sagedamini vanuses 15–20 aastat ning seejärel 50.–60. eluaastatel. Psoriaas on geneetilise eelsoodumusega peamiselt Th1 ja Th17 rakkude põhjustatud immunoloogiline haigus, mida kliiniliselt iseloomustab epidermaalne hüperplaasia ja põletikuline infiltraat nahas. Ehkki haigus avaldub eelkõige nahal, on psoriaasihaigetel täheldatud südame-veresoonehaiguste suurenenud riski, mis viitab psoriaasi süsteemsele olemusele. Vaatamata sellele, et kaasuvad haigused halvendavad oluliselt patsiendi tervist ja elukvaliteeti, on nad psoriaasi korral sageli aladiagnostitud ning alaravitud. Nüüdisajal peetakse oluliseks psoriaasi varajast ning tõhusat põletikuvastast ravi, mis võimaldab mõjutada kroonilise haiguse süsteemset olemust.

Esmakordsed kirjalikud andmed lipoproteiinide taseme muutuste kohta psoriaasiga haigetel pärinevad 1958. aastast (1) ja järgneva poole sajandi jooksul on avaldatud mitmeid vastava sisuga uuringuid, kus madaltihedusega lipoproteiinide (LDL) osakaal on suurenenud ja kõrgtihedusega lipoproteiinide (HDL) osakaal vähenenud (2, 3). Lisaks on uuringutega tõestatud märkimisväärsed seosed psoriaasi ägeduse ja triglütseriidide, LDLi ja väga madala tihedusega lipoproteiinide (VLDL) sisalduse suurenemise vahel (2, 4).

Psoriaasil ning südame- ja veresoonehaigustel on hulk sarna-

seid riskitegureid, näiteks ülekaalulisus, vähenenud kehaline aktiivsus, suitsetamine ning alkoholi liigtarbimine. Suitsetamine soodustab psoriaasi ägenemist oksüdatiivsete, põletikuliste ja geneetiliste mehhanismide kaudu (5). Alkoholi kuritarvitamist ja haigusega kaasnevat depressiooni esineb enam psoriaasiga haigetel kui kontrollrühmas. Psoriaas seostub väga tugevasti haigete psühhosotsiaalsete häiretega, mis on omakorda märkimisväärselt seotud haiguse ägedusega (6). Samal ajal soodustab ülekaalulisus hüpertensiooni, düslipideemia kujunemist ning suurendab insuliini resistentsuse ja glükoosi intolertsuse tekkimise riski (7). Metaboolse sündroomi esinemissagedus psoriaasihaigete hulgas oli 40% ja kontrollgrupis 23% (8). 2000 psoriaasihaiget hõlmanud uuringus leiti seosed rasvumise ja psoriaasi ägeduse vahel ning samuti sõltus ravivastus kehamassi indeksist (9).

R. J. Ludwig ühes kaasautoritega näitas, et psoriaasihaigetel esineb kontrollrühma uuritavatest enam koronaararterite kaltsifikatsioone (10). Arterite suurenenud jäikus seostub haiguse ägeduse ning aktiivse süsteemse põletikuga (11). Arterite jäikuse suurenemine on keskne patogeneetiline protsess ning esimene staadium fataalse iseloomuga südame- ja veresoonehaiguste tekkel (12). Lisaks ühistele riskiteguritele on ateroskleroosi ja psoriaasi korral uuringutega tõestatud sarnaste immunoloogiliste mehhanismide esinemine, näiteks T-abistajarakude tasakaalu häire ja tsütokiinide profiili muutused (7, 13, 14). Süsteemse põletiku tingimustes on oksüdatiivse stressi esinemine psoriaasihaigetel tõestatud nii psoriaasist haaratud kui ka terves nahas (15). Süsteemse põletikuga kaasnev oksüdatiivne stress (4, 3, 16) on oluline

lülili ka põletikuliste nahahaiguste patogeneesis ning see on muutnud tõekspidamisi nimetatud haigustest kui ühe elundi häirest. Samas on ägeda põletiku kestusel ja oksüdatiivse stressi sügavusel määrav tähtsus südame-veresoonehaiguste, sh ateroskleroosi kujunemisel. Endoteeli funktsiooni ja arterite jäikuse hindamine on andnud mitmekülgset teavet organismi aterogeense seisundi kohta (17).

Psoriaasiravimite isoleeritud mõju hindamine kardiovaskulaarsele süsteemile on väga keeruline, kui ei arvestata süsteemsete põletikuliste haiguste raskusastet ega kasutatud ravimite kombinatsioone ja doseeringuid. 3501 patsiendiga juhtkontroll-uuringus, kus kontrollrühmas kasutati metotreksaadi monoterapiat, ei leitud eeliseid bioloogiliste ravimite monoterapiast ega kombinatsioonil metotreksaadiga. Samas suurenes tsütotoksiliste immunosupressantide asatiopriini ja tsüklosporiini kasutamisel kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemise tõenäosus 80% (18). Tsüklosporiini kasutamine annuses 1–4 mg põhjustas arteriaalse vererõhu tõusu 5 mm Hg ning annuses 5–10 mg 11 mm Hg võrra (19). Vereplasma homotsüsteiinitaseme tõus soodustab endoteelirakkude kahjustamise kaudu südame-veresoonehaiguste arengut. Psoriaasihaigetel on hüperhomotsüsteineemiat seostatud haiguse ägeduse ja foolhappe madala tasemega (20). Kuigi metotreksaat võib tõsta homotsüsteiinitaset (21), vähendas see põletikuliste süsteemsete haiguste korral südame-veresoonehaiguste riski (22). Uuringutes on tuumorinekroosifaktori  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) antagonistide kasutamine kaasa toonud LDL ja triglütseriidide (23), C-reaktiivse valgu ja fibrinogeeni taseme languse (24). Süsteemsete põletikuliste haiguste korral vähendavad bioloogilised ravimid

TNF- $\alpha$  blokeerimise kaudu arterite jäikust (25). Lisaks on leitud, et interleukiinide IL-12 ja IL-23 vastaste monoklonaalsete antikehadena toimivad bioloogilised ravimid ei põhjustanud patsientidel kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude osakaalu suurenemist (26).

Kokkuvõttes märkigem, et uued teadmised psoriaasi ning kaasuvate haiguste immuunmehhanismide ja geneetika kohta on spetsialistide huvi suunanud psoriaasi süsteemsele olemusele ning möödab on ajad, kui seda haigust mõisteti ühe elundi haigusena. Samas puuduvad veel uuringud psoriaasi ulatuse ja ägeduse ning kestuse kohta, mis selgitaksid, millisest raskusastmest alates suureneb kardiovaskulaarsete sündmuste osakaal. Vaatamata sellele on tänapäeval tähelepanu all haiguse varajane ning tõhus põletikuvastane ravi, mis võimaldab mõjutada psoriaasi kroonilist süsteemset olemust.

## KIRJANDUS

1. Lea WA, Cornish HH, Block WD. Studies on serum lipids, proteins, and lipoproteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1958;30:181-5.
2. Vahlquist C, Michaelsson G, Vessby B. Serum lipoproteins in middle-aged men with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1987;67:12-5.
3. Kural BV, Örem A, Cimsit G, et al. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 2003;328:71-82.
4. Roche-Perera P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001;303:33-9.
5. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, et al. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011;165:1162-8.
6. McDonald I, Connolly M, Tobin A-M. A review of psoriasis, a known risk factors for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012; doi:10.1155/2012/965385.
7. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, et al. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:347-54.
8. Love TL, Qureshi AA, Karlson EW, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Arch Dermatol* 2011;147:419-24.
9. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis: evidence from the psocare project. *Dermatology* 2008;217:365-73.
10. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156:271-6.
11. Yiu K-H, Yeung C-K, Chan H-T, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol* 2011;164:514-20.
12. Hinto U, Teesalu R. Arterite jäikus südame- ja veresoonehaiguste riski näitajana arteriaalse hüpertensiooni korral. *Eesti Arst* 2001;80:317-22.
13. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and  $\gamma$  Type 1 inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004;25:295-05.
14. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:3-11.
15. Dimon-Gadal S, Gerbaud P, Therond P, et al. Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2000;114:984-9.
16. Roche-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:917-28.
17. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001;54:65-2.
18. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790-8.
19. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;1:CD 007893.
20. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, et al. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;155:1165-9.
21. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:652-9.
22. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-7.
23. Dahlquist SR, Engstrand S, Berlin E, Johnson O. Convention towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol* 2006;35:107-11.
24. Bernstein LE, Berry J, Kim S, et al. Effect of etanercept in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2006;166:902-8.
25. Mäki-Pedaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Circulation* 2006;114:1185-92.
26. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events. *JAMA* 2011;306:864-71.

## TÄNUVAALDUS

Eesti Arstide Liidu stipendium aitas osaleda Maigi Eisenil psoriaasi ja psoriaatilise artriidi konverentsil Stockholmis käesoleval aastal.



**Dr Maigi Eisen** – PERHi naha- ja suguhaiguste keskus  
maigi.eisen@regionaalhaigla.ee



**Dr Ave Vahlberg** – Ida-Tallinna Keskhaigla sisekliinik