

УДК 616.5; 616.97; 616.1

© Коллектив авторов

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПСОРИАЗЕ.

*Т.И.Торховская, Е.С.Фортинская, Л.И.Иванова, Н.А.Никитина, Т.С.Захарова,
М.М.Кочетова, Ж.И.Ключникова, Г.Я.Шарапова, Э.М.Халилов.*

НИИ физико-химической медицины, 119828, Москва, Малая Пироговская, 1а

В плазме крови 192 больных с различными по тяжести формами псориаза исследовали соотношение подфракций липопротеинов высокой плотности (ЛВП) - ЛВП2 и ЛВП3, активность белка-переносчика эфиров холестерина (ХС), а также стандартные липидные параметры - концентрации ХС, триглицеридов и ХС ЛВП. Среди больных псориазом выявлен необычайно высокий процент лиц, выходящих по обе стороны границ нормальных концентраций как общего ХС, так и ХС ЛВП. У больных с особенно тяжелой формой псориаза (эритродермией) изменение ХС ЛВП происходит не только за счет ХС ЛВП2 (как у здоровых лиц), но также и за счет изменений ХС ЛВП3. При этом снижается активность белка, транспортирующего эфиры холестерина, и меняются соотношения свободного и этерифицированного холестерина в ЛНП и особенно в ЛВП. Данные указывают на изменения в системе обратного транспорта холестерина при псориазе, а также на возможную их связь с аномальной пролиферацией клеток эпидермиса.

Ключевые слова: псориаз, холестерин, липопротеины высокой плотности, обратный транспорт холестерина, белок-переносчик эфиров холестерина

ВВЕДЕНИЕ. Среди заболеваний, связанных с нарушениями липидного метаболизма, наибольшее внимание традиционно уделяется атеросклерозу. Известны также т.н. "вторичные" дислипидотеинемии (ДЛП), сопровождающие заболевания печени, сахарный диабет, а также ряд редко встречающихся наследственных аномалий метаболизма и накопления липидов [1].

В то же время, благодаря своим многосторонним биологическим функциям, липиды могут быть прямо или косвенно затронуты при множестве других патологических процессов, и знание этих нарушений необходимо для более полного понимания патогенеза и лечения данных заболеваний. В частности, очень мало работ посвящено характеристике липидов и липопротеинов плазмы крови при псориазе - распространенном кожном заболевании с невыясненной еще полностью этиологией. Основным проявлением псориаза является патологически активная пролиферация клеток поверхности кожи (кератиноцитов), приводящая к поражению кожной ткани [2]. Большинство исследователей связывает возникновение этого заболевания с особенностями иммунной системы, с метаболизмом ряда клеточных белков [2-4]. Данные о липидах плазмы крови немногочисленны и противоречивы [5-8], хотя высказывалось предположение, что усиленная пролиферация является вынужденным способом расходования холестерина вследствие недостаточности его выведения из клеток кожи [9,10].

В предыдущих работах [11,12] мы наблюдали увеличение содержания холестерина (особенно неэтерифицированного) в эпидермисе больных псориазом (в том числе и во внешне здоровых участках кожи), а также повышение отношения холестерин/фосфолипиды в эритроцитах. Это может указывать на дисбаланс липид-транспортной системы даже при отсутствии выраженных изменений холестерина плазмы.

Целью настоящей работы явилась более детальная характеристика системы липопротеинов плазмы крови у больных с различными формами псориаза. Помимо стандартных липопротеиновых показателей плазмы крови (концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП)), были исследованы соотношение подфракций ЛВП - ЛВП2 и ЛВП3, отличающихся по своим ХС-транспортным свойствам [13], а также активность белка-переносчика эфиров ХС (БПЭХ) - существенного звена цепи процессов "обратного транспорта" холестерина [14]. Результаты показали, что определенные формы псориаза сопряжены с наличием ряда особенностей в холестерин-транспортной системе, причем их направленность отличается от известных нарушений, свойственных больным атеросклеротическими заболеваниями.

МЕТОДИКА. Обследовано 192 больных псориазом (ср. возраст 45.4±2 года), проходивших лечение в 52-ой ГКБ г. Москвы, которые были разделены на несколько групп. Большинство больных (86 чел. - 1 группа) страдали наиболее легкой формой заболевания, называемой "распространенным псориазом". Далее - в порядке возрастания тяжести: 56 больных с артропатической формой (2-я группа) и 50 больных с псориазической эритродермией (3-я группа). Из них, с целью выявления влияния степени тяжести было выделено в отдельную 4-ю группу 14 наиболее тяжелых больных, страдавших и эритродермией и артропатией одновременно.

Для сравнения были обследованы 11 лиц без заболеваний кожи (контрольная группа).

Ряд параметров обследованных больных псориазом (частота случаев ДЛП, соотношение подфракций ЛВП, активность переноса эфиров ХС) сопоставлялся с соответствующими результатами по больным атеросклерозом на основании данных литературы, включая наши предыдущие исследования [13].

Концентрации ХС и ТГ плазмы крови, а также ХС ЛВП (после осаждения остальных липопротеинов) определяли с использованием автоанализатора "Центрифихем-400". Количество свободного холестерина плазмы и ЛВП определяли с использованием ферментативных наборов фирмы "Boehringer-Mannheim" (Германия). Уровень холестерина ЛНП рассчитывали по формуле $ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/5$ [13]. Соотношение подфракций ЛВП определяли после избирательного осаждения ЛВП2 полиэтиленгликолем [13]. Активность БПЭХ определяли в присутствии ингибитора ЛХАТ по убыли холестерина, этерифицированного во фракции ЛВП. При этом для определения концентрации ХС во всех образцах ЛВП после инкубации или/и осаждения также использовали автоанализатор "Центрифихем-400".

Статистическую обработку результатов проводили традиционным методом с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Средние значения концентраций ХС, ТГ и ХС ЛВП в плазме (рис. 1) у больных различными формами псориаза были в пределах нормальных величин. Большой разброс между значениями у отдельных больных (даже среди лиц с одной формой псориаза) делает статистически недостоверным кажущееся увеличение средних концентраций ХС или ТГ. В каждой группе были больные как с гипер-, так и с гипохолестеринемией и/или гипер- и гипо-альфа-холестеринемией, взаимно как бы "нивелируя" друг друга и приводя средние значения к норме (при больших значениях +m).

Мы проанализировали (рис. 2) частоту встречаемости этих крайних областей значений, выходящих за пределы принятых для популяции границ нормы (200 - 250 мг/дл [13]) - у больных с двумя формами псориаза ("1" и "2"), в сравнении с данными о средней частоте таких случаев в популяции ("3") и среди больных атеросклерозом - ("4").

Из рисунка видно, что среди больных и распространенным псориазом ("1"), и эритродермией ("2") соответственно 20 и 13% составляют лица с гиперхолестеринемией (темная штриховка на рисунке). Это выше, чем для популяции (10%), но ниже, чем среди больных атеросклерозом (30%). Однако эти величины как бы "уравновешиваются" высоким процентом (44% и 43%) лиц с уровнем ХС,

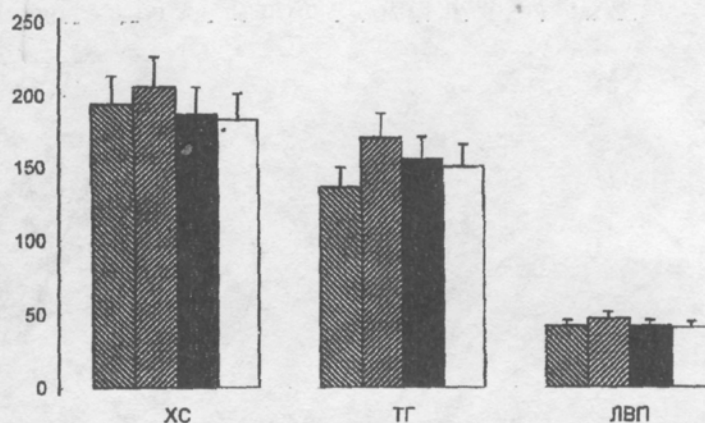


Рисунок 1.

Концентрация холестерина, триглицеридов и холестерина ЛВП (мг/дл) в плазме крови больных псориазом. N - здоровые лица, 1, 2, 3, - больные псориазом (1 - распространенный псориаз, 2 - артропатический псориаз, 3 - псориазная эритродермия)
ХС - холестерин; ТГ - триглицериды; ЛВП - холестерин ЛВП

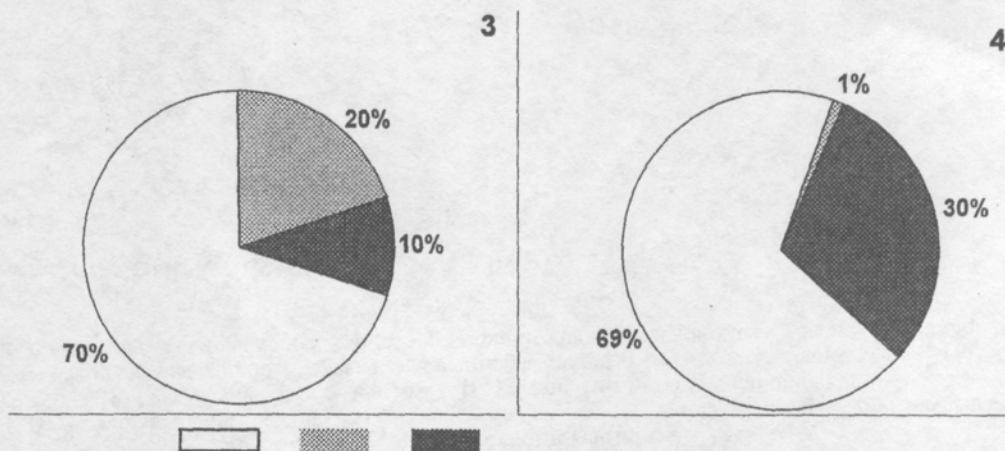


Рисунок 2.

Процент лиц с гипер- и гипохолестеринемией среди больных псориазом, в популяции и среди больных атеросклерозом. 1 - распространенный псориаз, 2 - псориазная эритродермия, 3 - средние популяционные данные [13], 4 - больные атеросклерозом [13], белые сегменты (I) - процент лиц с ХС плазмы в пределах 200 - 250 мг/дл; светлая штриховка (II) - ХС <200 мг/дл; темная штриховка (III) - ХС >250 мг/дл.

ниже нижней границы нормы (светлая штриховка на рисунке). В популяции такие случаи гипохолестеринемии встречаются в среднем в 2 раза реже и почти совсем отсутствуют (<1%) среди больных атеросклерозом. И, естественно, среди больных псориазом оказывается существенно меньше, чем обычно, лиц с нормальной концентрацией ХС плазмы (незаштрихованные области) т.е. в сумме более, чем половина больных обеими формами псориаза имеют те или иные нарушения в уровне плазменного холестерина.

Подобная же ситуация (но с учетом формы псориаза) наблюдалась и для ХС ЛВП (рис. 3). Случаи с гипер-альфа-холестеринемией (светлая штриховка) встречаются у больных с распространенным псориазом ("1") почти вдвое чаще (30%), чем в норме (18% - "3"), но абсолютно отсутствуют при эритродермии ("2"). Для больных с эритродермией преобладающей оказалась, наоборот, гипо-альфахолестеринемия (темная штриховка) - 35% по сравнению с 10% в популяции.

И в этом отношении они напоминали больных атеросклерозом ("4").

Высокий уровень ХС ЛВП у ряда больных псориазом (мужчин) наблюдался и ранее [9]. Авторы объясняли это возможным двойным влиянием андрогенов.

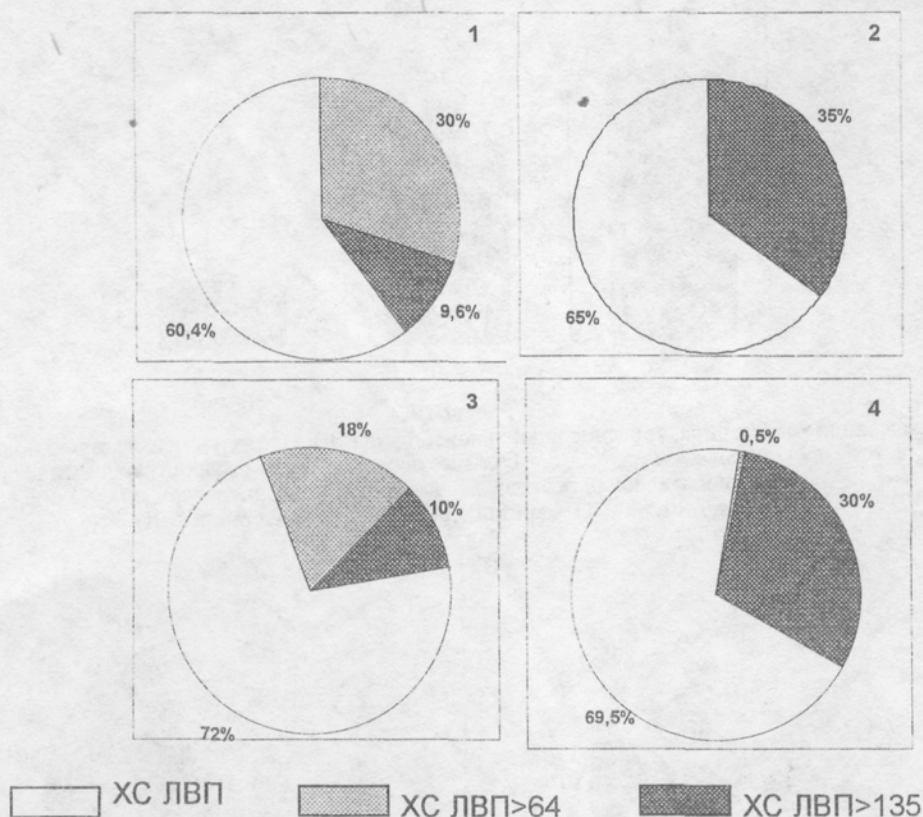


Рисунок 3.

Процент лиц с гипер- и гипо-альфа-липопротеинемией среди больных псориазом, в популяции и среди больных атеросклерозом. 1 - распространенный псориаз, 2 - псориагическая эритродермия, 3 - средние популяционные данные [13], 4 - больные атеросклерозом [13].

(белые сегменты - процент лиц с ХС ЛВП в пределах 35 - 64 мг/дл; светлая штриховка - ХС ЛВП > 64 мг/дл; темная штриховка - ХС ЛВП < 35 мг/дл)

Повышая уровень ЛВП плазмы, они в то же время участвуют в регуляции метаболизма клеток кожи и могут стимулировать их пролиферацию [9]. Возможно, сочетанный эффект гормонов с одной стороны на свойства кератиноцитов, а с другой - на образование ЛВП и выход холестерина из клеток - является одной из причин высокого процента случаев с гипер-альфа-холестеринемией именно среди больных наименее тяжелой формой заболевания - распространенным псориазом.

Данные о повышенной частоте случаев с гипо-альфа-холестеринемией среди больных псориазом (правда, без указания его формы) также сообщались рядом авторов, наряду с корреляцией ХС ЛВП с частотой ремиссии [5,6]. Низкий уровень ЛВП свидетельствует о недостаточности выведения клеточного ХС, следствием чего и являются наблюдаемые у больных псориазом случаи тромбоэмболии, обусловленной атеросклеротическим поражением сосудов [5].

Высокая частота случаев крайних значений концентраций ХС и ХС ЛВП плазмы (по одним признакам - сходная с атеросклерозом, а по другим - ему противоположная) указывает на существование у больных псориазом специфических особенностей в системе липопротеинов плазмы, включая систему ЛВП как систему выведения клеточного ХС.

В то же время в тех немногих статьях, авторы которых занимались изучением липопротеинов плазмы крови при псориазе, из всех параметров системы ЛВП

ЛИПИД-ТРАНСПОРТНАЯ СИСТЕМА ПРИ ПСОРИАЗЕ.

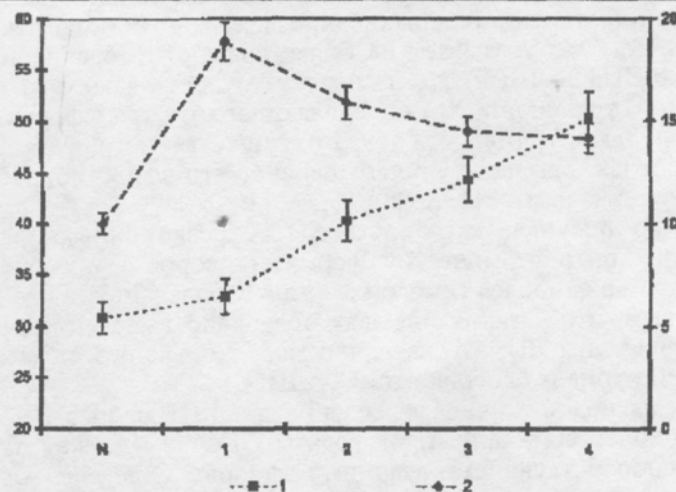


Рисунок 4.

Зависимость отношения ХС ЛВП2/ХС ЛВП3 от концентрации ХС ЛВП в плазме крови. По оси абсцисс - концентрация ХС ЛВП в плазме крови (мг/дл); по оси ординат - отношение ХС ЛВП2/ХС ЛВП3. 1 - лица без псориаза; 2 - больные псориазом.

анализировался только уровень общего ХС этой фракции и не было даже попыток оценить другие ее показатели (в частности, активность этерификации холестерина и транспорта ее продуктов (эфиров ХС) в другие классы липопротеинов, соотношение основных подфракций ЛВП).

Нами было определено соотношение ЛВП2 и ЛВП3 у больных псориазом (рис.4), а также активность белка-переносчика эфиров ХС (рис.5).

Известно, что в плазме крови здоровых лиц (и даже при атеросклерозе, когда нарушены многие соотношения липид-транспортной системы крови) изменение концентрации ЛВП (точнее - ХС ЛВП) сказывается в основном на более легкой субфракции, ЛВП2. Именно эти ЛП являются продуктом метаболических превращений ЛВП и поэтому их уровень определяется многими факторами и варьирует в широких пределах, в то время как ЛВП3 практически почти не меняется [13]. Поэтому у здоровых лиц с увеличением концентрации ХС ЛВП плазмы крови растет и отношение ХС ЛВП2/ХС ЛВП3 (рис. 4, кривая 1).

В противоположность этому у больных псориазом (особенно наиболее тяжелой его формой) при увеличении ХС ЛВП концентрации обеих фракций ЛВП

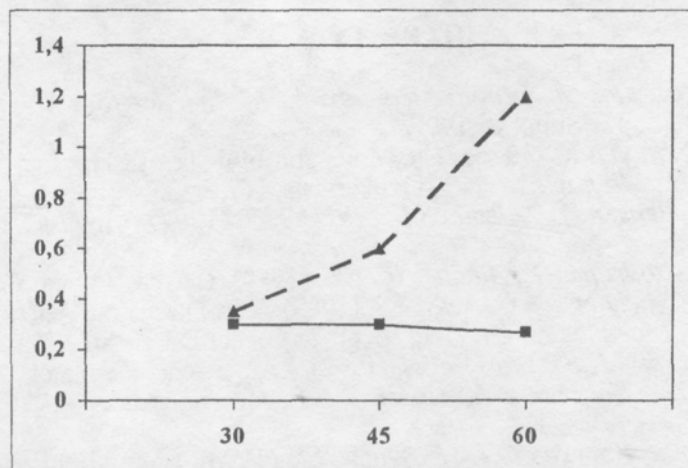


Рисунок 5.

Активность белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ) в плазме крови больных псориазом "контроль" - здоровые лица, 1, 2, 3 и 4 - больные псориазом, в порядке увеличения тяжести заболевания (см. подпись к рис.4) По оси ординат - активность БПЭХ (мкмоль эфиров ХС/мл плазмы/час)

растут почти в равной степени и соотношение между ними остается постоянным (кривая 2 на рис. 4). Это указывает на более слабую по сравнению с нормой трансформацию ЛВПЗ в ЛВП2, т.е. на недостаточность какого-то звена в цепи процессов обратного транспорта ХС, определяющего эту трансформацию.

Мы измерили также активность другого существенного фактора обратного транспорта ХС - белка, катализирующего перенос его эфиров от ЛВПЗ к апоВ-содержащим липопротеинам - БПЭХ (рис. 5).

Как видно из рисунка, активность БПЭХ резко снижается у больных артропатической и эритродермической формами псориаза и особенно при их сочетании у больных с наиболее тяжелой формой заболевания.

Это показывает, что у таких больных ослаблено выведение эфиров ХС из ЛВП к апоВ-содержащим ЛП, что частично может объяснять показанный ранее [11] более высокий процент свободного ХС в ЛНП.

В то же время недостаточное выведение из ЛВП эфиров ХС - продуктов реакции лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ) - может привести к ее ингибированию, способствующему дефициту эфиров ХС во всех классах ЛП, и, возможно, в ткани, что было показано нами ранее для эпидермиса больных псориазом [11, 12]. Выход эфиров ХС из ЛВПЗ обеспечивает динамические свойства этих частиц в кровяном русле, их способность к акцепции других классов липидов и апопротеинов, сопровождающейся их постепенной трансформацией в более крупные ЛВП2 [13]. Полученные данные позволяют предположить, что дефицит активности БПЭХ у больных с тяжелыми формами псориаза является одним из проявлений показанной выше (рис.5) аномалии перехода "ЛВПЗ → ЛВП2".

Тонкие механизмы этих процессов (так же как и их место в патогенезе псориаза), нуждаются в дальнейшем исследовании. Данные настоящей работы, впервые вышедшей за рамки простого определения ХС, ТГ и ХС ЛВП у больных псориазом и выявившей при этом особенности в процессах транспорта ХС, обращают внимание исследователей на возможность неизвестных ранее специфических биохимических отклонений у этих больных. В частности, они указывают на существование особенностей в функционировании системы ЛВП у больных с разными формами псориаза (возможно через участие в контроле клеточной пролиферации посредством регуляции уровня клеточного холестерина).

ЛИТЕРАТУРА.

1. De la Torre-Prados M., Garcia-Alcantara A., A., Jimenez-Ruiz M. et al. (1997). Can.J.Cardiol., 13, Suppl.B, 190B.
2. Mier P.D., Cotton Y.K. (1976). The Molecular biology of Skin, Oxford.
3. Roenigk H.H., Maibach Y.I. (1991). Psoriasis, NY.
4. Valyinati I., Jensen P.I., Albeda S.M., Rodeck U. (1992). J.Invest.Dermatol., 99, 3, 350-356.
5. Martinez A., Rodriquer P., Antunez P. et al. (1989). Dermatologica, 179, 200-201.
6. Vanlquist C., Michaelsson G., Vessby B. (1987). Acta Dermatol. Venerol. 67, 12-15.
7. Gonzalez F., Martinez A., Gil C. et al. (1988). Acta Derm. Sif., 79, 153-160.
8. Stiller M.I., Pak G.H., Kenny C. et al. (1992). J.Amer.Acad.Dermatol., 27, 434-438.
9. Кешилева З.Б., Косухин Ф.Б., Полевая Л.Г., Нусупова Ж.А. (1990) Вестн. Дерм. Венерол., 2, 7-11.
10. Кешилева З.Б., Косухин Ф.Б., Полевая Л.Г. (1990). Вестн.Дерм.Венерол., 5, 7-11.
11. Фортинская Е.С., Торховская Е.И., Шарапова Г.Я., Логинова Е.Л., Ключникова Ж.И., Хатилов Э.М. (1994). Клини.лаб.диагн., №5, 15-17.

12. *Фортинская Е.С., Торховская Е.И., Шарпова Г.Я., Логинова Е.Л., Халилов Э.М.* (1996). Клини.лаб. диагн., №4, 38-43.
13. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* (1995). Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург, Питер.
14. *Loh K.C. Tan M.H.* (1996). Can.J.Cardiol., 12, 944-950.

Поступила 17.04.00.

SPECIFIC FEATURES OF PLASMA LIPID-TRANSPORT SYSTEM IN PSORIASIS PATIENTS.

T.I.Torkhovskaya, E.S.Fortinskaya, L.I.Ivanova, N.A.Nikitina, T.S.Zakharova, M.M.Kochetova, Zh.I.Kljuchnikova, G.Ja.Sharapova, E.M.Khalilov

Institute of Physico-Chemical Medicine, M.Pirogovskaya, 1a, Moscow 119 828, Russia.
Tel. (095) 246-42-96

Cholesterol of high density lipoprotein (HDL) subfractions (HDL2 and HDL3), activity of cholesterol ester transport protein (CETP), and standard lipoprotein parameters (cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol) were measured in plasma of 192 patients with various psoriasis forms, which included simple "distributed psoriasis", erythrodermic and arthropathic psoriasis. Among psoriatic patients unusually high percent of persons with both hypo- and hyper-cholesterolemia was observed. The same situation was observed with frequency of cases with both low and high plasma HDL cholesterol levels, the distribution being depending from disease severity. In contrast to norm, psoriasis patients had big range not only in HDL2 cholesterol level, but also in HDL3 cholesterol. They also had decreased CETP activity. Data obtained suggest the existence of changes in reverse cholesterol transport system in psoriasis, which may influence skin cell proliferation (via control of cell supply with cholesterol).

Key words: psoriasis, cholesterol, high density lipoproteins, reverse cholesterol transport, cholesterol ester transport protein.