

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Кузьмина Ольга Александровна

**Предикторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом**

3.1.20. Кардиология

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент, профессор РАН

Трушина Ольга Юрьевна

кандидат медицинских наук, доцент

Лепехова Анфиса Александровна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                   | 6  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                  | 16 |
| 1.1. Псориаз .....                                                                               | 16 |
| 1.1.2. История, этиология, патогенез, эпидемиология .....                                        | 16 |
| 1.1.3. Классификация, клиническая картина, коморбидные заболевания .....                         | 18 |
| 1.1.3.1. Воспалительные заболевания кишечника .....                                              | 19 |
| 1.1.3.2. Психозэмоциональные расстройства .....                                                  | 19 |
| 1.1.4. Диагностика псориаза, степени тяжести течения заболевания .....                           | 20 |
| 1.1.5. Дифференциальная диагностика псориаза .....                                               | 21 |
| 1.1.6. Определение степени тяжести заболевания .....                                             | 22 |
| 1.1.7. Лечение псориаза .....                                                                    | 23 |
| 1.2. Воспаление .....                                                                            | 25 |
| 1.2.1. Атеросклероз и воспаление .....                                                           | 26 |
| 1.3. Псориаз и сердечно-сосудистые факторы риска .....                                           | 27 |
| 1.3.1. Псориаз и курение .....                                                                   | 27 |
| 1.3.2. Псориаз и артериальная гипертензия .....                                                  | 27 |
| 1.3.3. Псориаз и ожирение .....                                                                  | 28 |
| 1.3.4. Псориаз и сахарный диабет .....                                                           | 29 |
| 1.4. Псориаз и сердечно-сосудистые заболевания .....                                             | 29 |
| 1.5. Псориаз и стратификация сердечно-сосудистого риска .....                                    | 32 |
| 1.6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом .....                      | 33 |
| 1.6.1. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА)<br>редуктазы (статины) ..... | 34 |
| 1.6.2. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) .....                                                 | 34 |
| 1.6.3. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2 /<br>глифлозины) .....        | 35 |
| 1.6.4. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) .....                           | 35 |

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.7. Специфическое лечение псориаза и его влияние на сердечно-сосудистый риск .....                                                                             | 36 |
| 1.7.1. Метотрексат .....                                                                                                                                        | 36 |
| 1.7.2. Циклоспорин.....                                                                                                                                         | 36 |
| 1.7.3. Ингибиторы Фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) .....                                                                                       | 36 |
| 1.7.4. Ингибиторы интерлейкина-12/23 (ИЛ-12/23) .....                                                                                                           | 37 |
| 1.7.5. Ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17) .....                                                                                                                 | 37 |
| 1.8. Влияние лекарственных препаратов на псориаз .....                                                                                                          | 38 |
| 1.8.1. Бета-блокаторы .....                                                                                                                                     | 39 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....                                                                                                                               | 41 |
| 2.1. Общая характеристика больных.....                                                                                                                          | 41 |
| 2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования .....                                                                                         | 49 |
| 2.3. Дизайн исследования .....                                                                                                                                  | 50 |
| 2.4. Методы исследования .....                                                                                                                                  | 51 |
| 2.5. Методы регистрации исходов.....                                                                                                                            | 52 |
| 2.6. Статистическая обработка результатов исследования .....                                                                                                    | 54 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                                                                           | 56 |
| 3.1. Общеклиническая оценка пациентов исследуемой и контрольной группы и вывод средних показателей .....                                                        | 56 |
| 3.2. Распространенность общих для псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний факторов риска и коморбидных заболеваний (курение, ожирение, сахарный диабет)..... | 60 |
| 3.2.1. Ожирение .....                                                                                                                                           | 60 |
| 3.2.2. Курение .....                                                                                                                                            | 61 |
| 3.2.3. Сахарный диабет .....                                                                                                                                    | 61 |
| 3.3. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (пол, дислипидемия, артериальная гипертензия) .....                                      | 62 |
| 3.3.1. Пол .....                                                                                                                                                | 62 |
| 3.3.2. Дислипидемия .....                                                                                                                                       | 63 |
| 3.3.3. Артериальная гипертензия.....                                                                                                                            | 65 |

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4. Распространенность факторов риска псориаза (прием бета-блокаторов, тревожность, клиническая депрессия)..... | 66 |
| 3.4.1. Прием бета-блокаторов.....                                                                                | 66 |
| 3.4.2. Тревожность и клиническая депрессия.....                                                                  | 67 |
| 3.5. Расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE .....                                                      | 70 |
| 3.6. Прогностическая формула по методу наименьших квадратов.....                                                 | 72 |
| 3.6.1. Прогностическая формула и расчет модели применительно к общей выборке.....                                | 72 |
| 3.6.2. Прогностическая формула и расчет модели применительно к выборке по мужчинам .....                         | 73 |
| 3.6.3. Прогностическая формула и расчет модели применительно к выборке по женщинам .....                         | 74 |
| 3.7. Многофакторный анализ статистических данных зависимости клинических показателей пациентов.....              | 76 |
| 3.8. Коррекция формулы с введением показателей психоэмоционального состояния пациентов.....                      | 81 |
| 3.9. Алгоритм ведения пациентов с псориазом в клинической практике .....                                         | 83 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                | 86 |
| 4.1. Взаимосвязь общеклинических показателей и степени тяжести псориаза .....                                    | 86 |
| 4.2. Оценка факторов риска псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний.....                                       | 86 |
| 4.2.1. Ожирение .....                                                                                            | 86 |
| 4.2.2. Курение .....                                                                                             | 86 |
| 4.2.3. Сахарный диабет .....                                                                                     | 87 |
| 4.2.4. Пол .....                                                                                                 | 87 |
| 4.2.5. Дислипидемия .....                                                                                        | 88 |
| 4.2.6. Артериальная гипертензия.....                                                                             | 88 |
| 4.2.7. Бета-блокаторы.....                                                                                       | 88 |
| 4.2.8. Тревожность и клиническая депрессия.....                                                                  | 89 |
| 4.3. Сердечно-сосудистый риск.....                                                                               | 89 |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4. Влияние комплекса факторов в анамнезе пациента с псориазом на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний различной этиологии..... | 89  |
| 4.5. Практическая оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом.....                                      | 92  |
| 4.6. Ограничения проведенного исследования.....                                                                                           | 96  |
| 4.7. Клиническое наблюдение 1 .....                                                                                                       | 98  |
| 4.8. Клиническое наблюдение 2 .....                                                                                                       | 104 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                          | 110 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                              | 113 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                            | 115 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....                                                                                            | 116 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                   | 118 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно современным представлениям, псориаз является системным хроническим иммуноопосредованным воспалительным кожным заболеванием мультифакториальной природы, которое поражает до 3% в общей популяции [1]. Среди пациентов, страдающих псориазом, высока доля пациентов с сочетанной патологией (до 73%), а именно: гиперлипидемией, сахарный диабетом 2 типа, ожирением, гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, воспалительными заболеваниями кишечника, неалкогольной жировой болезнью печени, депрессией [2, 3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из самых распространенных причин преждевременной смерти населения в экономически развитых странах [4]. В свою очередь, пациенты с псориазом, особенно тяжелого течения, имеют больший риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, тромбоэмболии легочной артерии, аритмии и сердечно-сосудистой смерти [5]. В настоящий момент известно о высокой распространенности ССЗ среди пациентов с псориазом.

Взаимосвязь между псориазом и болезнями сердца следует рассматривать в первую очередь с патофизиологической точки зрения. В основе данных заболеваний лежит общность вырабатываемых провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  /интерлейкин 23/17A. Учитывая системность воспалительного процесса при псориазе, развивается инсулинорезистентность, что приводит к эндотелиальной дисфункции и атеросклерозу. Данный каскад реакций ведет к развитию ИМ, внезапной сердечной смерти или инсульта. Атеросклероз в настоящее время также рассматривается как системный воспалительный процесс, который играет важную роль не только в патогенезе развития ССЗ, но также является триггером в прогрессировании псориаза. Совокупность таких факторов

риска (ФР), как дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, также увеличивает сердечно-сосудистый риск (ССР) [5, 6].

Важно отметить, что данный дерматоз сопровождается выраженным снижением качества жизни пациента. Психозомоциональное состояние значительно изменено, особенно у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Отмечается склонность к депрессии, тревожности. Согласно ранее опубликованным данным, у пациентов с депрессией значительно повышается риск развития ССЗ [7].

Не стоит также забывать о важности питания у больных с псориазом. Диета может стать основной терапией, снижающей ССР. По результатам различных исследований, некоторые диеты обладают «противовоспалительными» свойствами (отмечалось снижение уровня С-реактивного белка и интерлейкина 18, а также улучшение функций эндотелия) [8, 9].

Наличие у пациента двух и более сопутствующих заболеваний, затрудняет лечение каждого из них. Несмотря на большое количество исследований, мета-анализов и обзорных статей в рамках данной темы, необходимо определить алгоритм обследования больных с псориазом и высоким ССР (установленным при помощи шкалы SCORE или других шкал) и алгоритм оценки риска развития ССЗ и их осложнений, что не было сделано ранее. Выявление связи псориаза с болезнями сердца является важным аспектом успешного лечения пациентов, а также основой успешной профилактики ССЗ в этой группе пациентов.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время продолжается изучение взаимосвязи псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которой, согласно современным представлениям, лежит концепция псориазического марша (факторы окружающей среды, хроническое системное воспаление и сопутствующие заболевания) [10, 11].

Согласно данным многочисленных обсервационных исследований, сообщалось о наличии значимых ассоциаций между псориазом и ССЗ, однако

остается не до конца понятным влияние отдельно взятых вышеописанных факторов и их сочетаний на ССР у пациентов с псориазом [12, 13].

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с наличием псориаза различной степени тяжести.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди больных псориазом различных степеней тяжести.
2. Определить частоту выявляемости и структуру коморбидных заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца), а также провести сравнительный анализ частоты выявляемости сопутствующих заболеваний у больных псориазом различных степеней тяжести и группы контроля.
3. Оценить психоэмоциональное состояние пациентов с псориазом различных степеней тяжести и в группе контроля.
4. Выделить наиболее значимые сочетания факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, ассоциированных со степенью тяжести течения псориаза.
5. Разработать алгоритм комплексного диагностического обследования больных псориазом при наличии коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, нарушения ритма сердца, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации проведено исследование ФР ССЗ у пациентов с псориазом.

Впервые в российской популяции выявлена низкая осведомленность пациентов с псориазом о таких заболеваниях, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца.

Впервые проведена комплексная оценка как степени тяжести течения псориаза по шкале PASI и качества жизни по шкале DLQI, так и ФР ССЗ (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина, курение).

Впервые статистически достоверно доказано наличие взаимосвязи между степенью тяжести течения псориаза и факторами риска ССЗ.

Впервые разработан алгоритм определения ССР у пациентов с псориазом.

Выведена формула, позволяющая рассчитать вероятность развития ССЗ у пациентов с псориазом.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Достоверно продемонстрировано статистически значимое увеличение ССР при сочетанном влиянии нескольких факторов, к которым относятся пол, рост, вес, ИМТ, возраст, уровень общего холестерина, величина индексов PASI (Psoriasis Area and Severity Index - индекс оценки тяжести и распространенности псориаза) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни) по данным многофакторного анализа.

По результатам исследования сформулирован и внедрен в клиническую практику терапевтического отделения Университетской клинической больницы (УКБ) №1 и дерматологического отделения УКБ №2 оптимальный протокол обследования и анализа пациентов с псориазом для выявления ФР ССЗ.

Наряду с этим получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что развитие и/или ухудшение течения ССЗ у пациентов с псориазом в 65% случаев обусловлено влиянием роста (см), ИМТ, возраста (лет), PASI. Разработка прогностической формулы имеет практическое значение в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом.

Результаты исследования позволяют рекомендовать углубленное кардиологическое обследование пациентам с псориазом, особенно средней и тяжелой степеней тяжести.

### **Методология и методы исследования**

Данное исследование проводилось в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. В диссертационной работе были применены лабораторные и клинические методы исследования. В исследовании приняли участие 200 пациентов, госпитализированных в дерматологическое отделение клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова УКБ №2, либо наблюдавшихся амбулаторно в лечебно-диагностическом отделении УКБ №1 и УКБ №2, в возрасте от 18 до 85 лет мужского и женского пола, разделенных на четыре группы: 10 пациентов с легкой степенью тяжести псориаза, 64 пациента с псориазом средней степени тяжести, 86 пациентов с псориазом тяжелого течения и 40 пациентов без диагноза «псориаз». Наблюдение за пациентами устанавливалось сроком на один год, на протяжении которого связь с пациентами поддерживалась путем телефонных звонков и очных консультаций, госпитализаций при необходимости. Диссертационная работа была выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. No 266. Протокол исследования зарегистрирован в системе [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) под номером NCT05200598, одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) (выписка из протокола №22-21 от 09.12.2021).

### **Личный вклад автора**

Автор лично проводил обследование 200 пациентов и наблюдение за ними в течение 1 года, за который проведено 50 очных визитов и 200 телефонных звонков. По результатам исследования автором была разработана прогностическая модель оценки сердечно-сосудистого риска и алгоритм обследования пациентов с псориазом.

Автором была проведена организация и осуществление всех этапов исследования, сбора, анализа научной литературы по теме исследования, курация и непосредственное участие в лечебном процессе пациентов; общий осмотр, сбор анамнеза, отбор пациентов для дообследования; заполнение опросников и оценка состояния пациентов по использованным в ходе проведения диссертации шкалам HADS, Гамильтона, Занга; оценка, обработка данных и формирование общей базы данных исследования; участие в статистической обработке полученных результатов; подготовка статей и печатных работ по теме диссертации, подготовка докладов на отечественных и зарубежных конгрессах и конференциях.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом связано с сочетанным влиянием таких факторов как: пол, рост, вес, ИМТ, возраст, уровень общего холестерина, величина индексов PASI и DLQI.
2. Отмечается более высокая распространенность и выявляемость артериальной гипертензии, дислипидемии среди пациентов с псориазом.
3. Необходимо внедрение алгоритма ведения и обследования пациентов с псориазом с постоянной оценкой и профилактикой ССР, контролем факторов риска, с учетом показателей веса, артериального давления (АД), ИМТ, уровня холестерина, индексов PASI и DLQI.
4. Выявлена низкая осведомленность пациентов с псориазом об имеющихся у них артериальной гипертензии и дислипидемии.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология: п. 3 - заболевания коронарных артерий сердца; п. 4 - заболевания миокарда, перикарда и эндокарда; п. 5 - заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония; п.6 – Атеросклероз; п. 7 - нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда; п. 10 - фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда; п. 12 - возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы; п.14 - медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний; и паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология: п.2 - этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний); п.3 - вариабельность клинических проявлений дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков и ИППП. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях и ИППП; п.6 - методы профилактики развития и рецидивирования дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи. Профилактика распространения ИППП. Диспансерные методы работы с больными дерматозами и ИППП; п.7 - разработка и совершенствование организационных направлений и методов оказания медицинской помощи пациентам с дерматозами, лимфопролиферативными заболеваниями кожи, новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем, включая диспансерное наблюдение и повышение качества жизни.

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальностей.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, полученных в ходе проведения данного исследования, подтверждается достаточной выборкой участников исследования ( $n=200$ ), с учетом широкого набора ФР, оказывающих влияние на вероятность развития ССЗ; использованием валидированных шкал оценки состояния пациентов, к которым относятся индексы PASI, дерматологического качества жизни DLQI, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкал Гамильтона и Занга. В ходе проведения статистического анализа данных, представленных категориальными и количественными переменными, использованы достоверные критерии и методы. В качестве языка программирования для статистической обработки данных использованы статистические пакеты Pandas (версия 2.0.1, США), Seaborn (версия 0.12.2, США), SciPy (версия 1.10.1, США), Sklearn (версия 1.2.2, США) и Numpy (версия 1.24.3, США) для Python. Статистический анализ данных также выполнялся в среде разработки R (версия 4.4.2) с использованием пакетов dplyr, tidyr и purrr. Научные положения, выводы, эмпирические результаты и рекомендации, сформулированные в диссертации, наглядно представлены в форме графиков и таблиц, а также аргументировано описаны в тексте диссертации.

Материалы работы представлены в виде постерного доклада на симпозиуме европейского общества дерматовенерологов (EADV symposium 2022) Любляна, Словения; «Кардиология на марше 2023» ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2023г. Москва, Россия; Межрегиональная научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный и командный подход в современной клинической практике», 2025г. Нижний Новгород, Россия. Апробация диссертации состоялась 30 мая 2025 года на совместном заседании кафедры факультетской терапии №1 и кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования используются в научно-исследовательской, практической и педагогической деятельности кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 научных работ, из них 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов исследования, заключения и обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 16 таблицами.

Список литературы включает 193 источника (24 отечественных и 169 зарубежных авторов).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Псориаз

#### 1.1.2. История, этиология, патогенез, эпидемиология

Отсчет заболеваемости псориазом ведется с древних времен, когда псориаз, проказа и другие воспалительные заболевания кожи считались одним и тем же заболеванием. Определение псориаза как отдельной патологии кожи с описанием более точной клинической картины произошло только к 19 веку. Начало 20 века положило начало дальнейшим описаниям данной патологии: впервые были описаны генерализованный пустулезный псориаз, клинические и гистопатологические признаки [2, 14].

В настоящее время псориаз принято считать иммунозависимым дерматозом мультифакториальной природы, поражающим не только кожные покровы, но и связанным с развитием и ухудшением течения заболеваний других органов и систем, в частности, заболеваний опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы [2, 15]. Этиология данного заболевания остается не до конца ясной, однако, можно выделить множество потенциальных ФР, к которым можно отнести генетический компонент, факторы окружающей среды (стресс, инфекции, в особенности стрептококковая), потребление алкоголя, курение, прием лекарственных препаратов (литий, антималярийные препараты, бета-блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты), ожирение [3, 16] .

По данным различных исследований, генетической предрасположенностью можно объяснить 70% случаев заболевания псориазом [17, 18]. У лиц без семейного анамнеза псориаза риск развития псориаза составляет 4%, в случае заболевания одного из родителей – 28%, обоих родителей – 68%. На сегодняшний момент описан ряд генов (PSORS), выявление которых (в частности, антигены HLA-C6 и HLA-DR7) является предрасполагающим фактором в развитии псориаза [19, 20].

В 2014 году Всемирная организация здравоохранения признала псориаз серьезным неинфекционным заболеванием, а в сопроводительном отчете ВОЗ (2016) подчеркивалась необходимость лучшего понимания глобального бремени этого заболевания с целью решения проблемы пропущенной или поздней диагностики псориаза [21]. Согласно данным Мирового атласа псориаза ([www.globalpsoriasisatlas.org](http://www.globalpsoriasisatlas.org)), во всем мире псориазом страдают около 60 миллионов человек (от 1% до 3% мирового населения) [1, 22]. Данное заболевание в равной степени встречается у мужчин и женщин, в независимости от возраста, с бимодальной картиной дебюта псориаза в возрасте 16-22 и 57-60 лет [16, 23].

В Российской Федерации на 2021 год показатель распространенности составляет 247,2 на 100 тысяч населения, заболеваемости - 59,3 на 100 тысяч населения [24, 25].

В результате активации иммунной системы организма и длительного воспаления, возникающего вследствие выброса большого количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ – 17A), отмечается неконтролируемая пролиферация кератиноцитов и нарушение их дифференцировки, что, в свою очередь, по механизму обратной связи приводит к дальнейшему образованию в коже провоспалительных цитокинов и хемокинов, акантозу и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса [3].

Неоваскуляризация также является характерной особенностью псориаза. Воспалительные пути, активные при бляшечном псориазе и остальных клинических вариантах, перекрываются, но также имеют отдельные различия, которые объясняют разные фенотипы и результаты лечения.

Однако развитие и прогрессирование псориаза не ограничивается воспалением эпидермального слоя, а скорее определяется взаимодействием кератиноцитов со многими различными типами клеток (клетки врожденного и адаптивного иммунитета, сосудистая сеть), охватывающими дермальный слой кожи. Патогенез псориаза можно разделить на фазу инициации, возможно, вызванную травмой (феномен Кебнера), инфекцией или приемом лекарств, и фазу

поддержания, характеризующуюся хроническим клиническим прогрессированием заболевания [3, 26].

### **1.1.3. Классификация, клиническая картина, коморбидные заболевания**

Дерматологические проявления псориаза разнообразны и зависят от клинической формы заболевания. Термины «псориаз» и «псориаз обыкновенный» используются в научной литературе как синонимы. Тем не менее, существуют важные различия между различными клиническими подтипами. В настоящий момент все еще не существует единой классификация псориаза [27], однако, в актуализированных Клинических рекомендациях Псориаз (2023) [28], указано, что следует разделять следующие клинические формы:

- Обыкновенный псориаз (вульгарный, бляшечный);
- Себорейный псориаз;
- Каплевидный псориаз;
- Пустулезный псориаз;
- Инверсный псориаз;
- Псориатическая эритродермия;
- Псориатический артрит [29].

Также следует отметить, что проявления псориаза не ограничиваются только кожей. Учитывая системный характер данного заболевания, хронический воспалительный процесс в организме, который приводит к развитию инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, существует повышенный риск развития коморбидных патологий, к которым относятся ССЗ, сахарный диабет 2 типа, болезнь Крона, дислипидемия, ожирение, поражение почек, неалкогольная жировая болезнь печени [30, 31].

Псориатический артрит (ПсА) чаще всего развивается у пациентов с уже установленным диагнозом псориаз. При наличии таких клинических особенностей как поражение ногтей, кожи головы и обратного псориаза, риск развития ПсА выше.

Тяжесть течения псориаза также прямо пропорциональна риску развития ПсА [32, 33].

Диагноз ПсА чаще всего ставится при наличии скелетно-мышечных симптомов у пациента, отсутствия ревматоидного фактора (РФ) и антицитруллиновых антител (АЦЦП). Однако, диагностику данного заболевания осложняет вероятное отсутствие поражения кожи и ногтей, низкие, но положительные титры РФ и АЦЦП в 10% случаев, нормальный или незначительно повышенный уровень маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [34, 35].

Согласно современным данным, развитие ПсА является результатом взаимодействия факторов окружающей среды, фенотипа и генотипа человека, а также приобретенной и врожденной иммунной системы [36, 37].

#### **1.1.3.1. Воспалительные заболевания кишечника**

В настоящий момент взаимосвязь между псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника остается не до конца изученной, однако, среди пациентов с псориазом, наблюдается высокая распространенность субклинического воспаления кишечника и повышенный риск развития болезни Крона [38, 39].

Системное воспаление и общность генов, также объединяет данные заболевания. Вероятно, микробиота кишечника может быть пусковым фактором, приводящим к развитию местного воспаления, а также кожи и суставов у генетически предрасположенных людей [40, 41].

#### **1.1.3.2. Психоэмоциональные расстройства**

Учитывая значительное влияние псориаза на качество жизни пациентов, велика доля психоэмоциональных расстройств. В 12-13% случаев пациенты страдают клинической депрессией, у 28-55% отмечаются признаки

субклинической депрессии, от 7 до 48% страдают тревожными расстройствами [42, 43].

Взаимосвязь псориаза и психоэмоционального состояния пациентов, в настоящий момент рассматривается со стороны биологических, психологических и социальных взаимодействий. Установлено, что цитокиновая связь между иммунной системой мозга играет центральную роль в патогенезе депрессии. Исследования обнаружили увеличение сывороточного уровня провоспалительных цитокинов, к которым относятся ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-23 и СРБ у пациентов, перенесших депрессию без других сопутствующих воспалительных заболеваний [44, 45].

#### **1.1.4. Диагностика псориаза, степени тяжести течения заболевания**

Разнообразные проявления псориаза затрудняют постановку диагноза, особенно для врачей других специальностей. В 2019 году Международная ассоциация псориаза разработала клинические диагностические критерии вульгарного псориаза у взрослых на основании данных исследования e-Delphi.

Таким образом, клинический диагноз псориаза устанавливается на основании жалоб пациента, данных анамнеза, специфической клинической картины в виде появления воспалительных папул или бляшек с серебристыми чешуйками в области разгибательной поверхности суставов, тенденцией к периферическому росту, наличием феномена Кебнера и Ауспитца. Также следует учитывать:

- Семейный анамнез псориаза у родственников первой степени родства;
- Поражение ногтей (например, ямки, онихолизис и подногтевой гиперкератоз ногтей);
- Боль в суставах и/или скованность;
- Зуд (Рисунок 1) [46].



Рисунок 1 – Набор диагностических критериев вульгарного псориаза взрослых по исследованию e-Delphi. (по M. Abo-Tabik iD, R. Parisi, S. C. Willis) (адаптирован) [46]

#### 1.1.5. Дифференциальная диагностика псориаза

Дифференциальный диагноз следует проводить с воспалительными, инфекционными и неопластическими состояниями, к которым относятся атопический дерматит, себорейный дерматит, розовый отрубевидный лишай, сифилис и кожная Т-клеточная лимфома.

В редких случаях нетипичного проявления псориаза может потребоваться патологоанатомическое исследование биопсийного материала. Характерными морфологическими изменениями являются: выраженный акантоз эпидермиса с колбообразным расширением эпидермальных выростов книзу, истончение эпидермиса над верхушками вытянутых сосочков дермы, паракератоз, исчезновения зернистого слоя. При прогрессировании заболевания в роговом слое и в зоне паракератоза отмечаются скопления нейтрофильных лейкоцитов, в сосочковом слое дермы вокруг капилляров – воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов [47, 48].

### 1.1.6. Определение степени тяжести заболевания

В клинической практике принято разделение степени тяжести течения псориаза на легкую, умеренную и тяжелую. В настоящий момент существует большое количество шкал, которые можно использовать для оценки степени тяжести заболевания, к которым относятся индекс оценки тяжести и распространенности псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), площади пораженной поверхности тела BSA (Body Surface Area), глобальная оценка врача PGA (Physician's Global Assessment), индекс псориаза Солфорда SPI (Salford Psoriasis Index) и другие. Однако, на сегодняшний момент, индекс PASI является наиболее широко используемой шкалой не только в клинической практике, но и в научных исследованиях [49, 50].

Индекс PASI был разработан Фредрикссоном и Петтерссоном в 1978 году для оценки эффекта лечения ретиноидами при хроническом бляшечном псориазе [51]. PASI оценивается специалистами здравоохранения в четырех локализациях: голова (Г), верхние конечности (Р), туловище (Т) и нижние конечности (Н). Для каждой локализации балл рассчитывается на основе тяжести псориаза и поражения площади поверхности. Оценка тяжести включает 4 признака (эритема (Э), инфильтрация (И), шелушение(Ш), площадь поражения (S)), оцениваемых по шкале от 0 (отсутствие) до 4 (очень тяжелое). Оценка площади поверхности варьируется от 0 (0%) до 6 (90-100%). Индекс PASI 10 баллов – легкая степень заболевания, от 10 до 19 - средне - тяжелое течение, больше 20 – тяжелое течение [50, 52].

Также, учитывая значительное влияние псориаза на качество жизни пациентов и психоэмоциональное состояние, в клинической практике применяется большое количество различных опросников, предназначенных для оценки состояния пациента как специалистами здравоохранения, так и самодиагностики:

- DLQI - Дерматологический индекс качества жизни – для оценки качества жизни у больных с кожными заболеваниями;
- HADS госпитальная шкала тревоги и депрессии;

- Шкала Гамильтона - оценка депрессии;
- Шкала Занга - самооценка уровня депрессии с помощью.

В настоящий момент также разработаны удобные программы для специалистов здравоохранения на базе различных операционных систем для быстрого расчёта необходимых индексов (DLQI: the official app by Cardiff university, Derma value).

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI), разработанный в 1994 году A.Y. Finlay и G.K. Khan и русифицированный в 2001 году профессором Н.Г. Кочергиным, стал наиболее часто используемым специфичным, простым в использовании инструментом оценки качества жизни при кожных заболеваниях.

Расчет индекса производится по итогам суммы баллов за каждый вопрос. Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов: положительный ответ в 3 балла, отрицательный – 0 баллов. При сумме баллов от 21 до 30 влияние оценивается как значительное [53, 54].

Данные о корреляции индекса PASI и DLQI сильно разнятся в различных исследованиях, однако, определение степени тяжести течения псориаза также возможно на основании показателей данных индексов: тяжелая степень при уровне индекса PASI  $\geq 20$  и/или DLQI от 11 до 30, средней степени тяжести при PASI  $\geq 10$  <20 и/или DLQI от 6 до 10, легкой степени тяжести при PASI <10 и/или DLQI от 0 до 5 [55, 56].

### **1.1.7. Лечение псориаза**

Тактика лечения псориаза зависит от степени тяжести течения заболевания. Лечение легкой степени заболевания может ограничиться применением наружной терапии, к которой относятся кортикостероиды, применяемые, в дерматологии салициловая кислота, топические аналоги витамина Д (кальципотриол) и их комбинации. При псориазе среднего и тяжелого течения рекомендовано применение комплексной системной оральной/инъекционной и/или биологической, наружной терапии. Системная медикаментозная иммуносупрессивная терапия при

псориазе проводится следующими средствами: иммуносупрессивными препаратами (циклоспорином, метотрексатом, лефлуномидом, эфирами фумаровой кислоты); синтетическими ретиноидами (производными ацитретина); генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (ингибиторы ФНО, ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23) [57, 58, 59].

Согласно последнему опубликованному Кокрановской библиотекой обзору по лечению псориаза среднего и тяжелого течения, среди всех системных препаратов, ГИБП показали лучшие результаты в лечении, среди которых инфликсимаб, бимекизумаб, иксекизумаб и рисанкизумаб оказались наиболее эффективными методами лечения [60]. Несмотря на обширный обзор имеющихся на рынке молекул, в данном мета-анализе отсутствуют исследования об эффективности российского препарата ингибитора ИЛ-17А нетакимаб [60, 61, 62].

Фототерапевтическое лечение ультрафиолетовым излучением также относится к эффективным методам лечения псориаза, обладающим противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами. При псориазе применяются следующие методы фототерапии: селективная фототерапия, узкополосная УФ-В-терапия (311-313 нм), ПУВА-терапия (320–400 нм) с применением фурукумариновых фотосенсибилизаторов (оксорален)/ в сочетании с ретиноидами/в сочетании с метотрексатом (Ме-ПУВА-терапия), УФ-А–УФ-А-В-терапия (сочетанная средне-длинноволновая УФ-терапия) [63, 64].

В качестве метода медицинской реабилитации, в регрессирующую стадию заболевания и стадию ремиссии, рекомендовано санаторно-курортное лечение, основанное на методах бальнеотерапии, пелоидотерапии и климатотерапии [65, 66].

Важным аспектом лечения псориаза является также модификация образа жизни пациентов, включающая рекомендации по отказу от курения и уменьшению потребления алкоголя, снижению веса, улучшению сна и увеличению физической активности. В настоящее время существует множество образовательных ресурсов (например, PsoWell, псориазрегион.рф) для пациентов с псориазом, которые не только содержат информацию о данном заболевании, но и формируют сообщество людей, оказывающих поддержку друг другу.

Таким образом, лечебная тактика псориаза должна учитывать тяжесть течения, наличие псориатического артрита, другие сопутствующие заболевания, а также предпочтения и качество жизни пациентов. Общий подход к лечению псориаза отражен на рисунке 2 (по Armstrong, адаптирован) [29].



Рисунок 2 - Общий подход к лечению псориаза (по А. Armstrong, адаптирован) [29]

## 1.2. Воспаление

Учитывая системный характер псориаза, велика доля сопутствующих патологий, к которым в настоящее время относят псориатический артрит (ПсА), ожирение, дислипидемию, СД 2 типа, метаболический синдром, депрессию, заболевания ССС, воспалительные заболевания кишечника и суставов. Взаимосвязь между данными заболеваниями обусловлена общностью иммунологических механизмов, генов, ФР [67, 68, 69].

Учитывая системный характер псориаза, по мере прогрессирования заболевания в сыворотке крови пациентов повышается уровень

провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ . По мере накопления нейтрофилов в псориатических бляшках и микроабсцессах, а также распространения провоспалительных цитокинов по организму развивается субклиническое воспаление суставов и сухожилий, что в 30% случаев может приводить к развитию ПсА. Системный характер воспаления при псориазе также является причиной инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия сосудов [70].

### **1.2.1. Атеросклероз и воспаление**

Классически атеросклероз считается заболеванием, основанным на накоплении холестерина, липопротеинов низкой плотности и других аполипопротеинов В содержащих липопротеинов, богатых холестерином, в субэндотелиальном матриксе с последующим образованием пенистых клеток. Окисленные липопротеины обладают разнообразными биологическими эффектами, включая повреждение эндотелиальных клеток, усиление экспрессии молекул адгезии, привлечение и удержание лейкоцитов, которые распознают их как возможные триггеры локальных воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке.

Моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты и В-лимфоциты являются основными подтипами клеток, играющими ключевую роль в контексте атеросклероза [71, 72].

Наряду с вышеуказанными эффектами доказано и течение системных воспалительных процессов при атеросклерозе, которые обусловлены повышенными уровнями циркулирующих биомаркеров воспаления, таких как высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли. Различные исследования общей популяции связали повышение данных биомаркеров с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ [71].

Концепция и механизмы воспалительного процесса, способствующие развитию атеросклероза, делают необходимым изучение возможностей

предотвращения прогрессирования этого заболевания путем контроля хронического воспаления. Предполагается, что такое вмешательство может снизить частоту сердечно-сосудистых событий. Однако важно отметить, что традиционные факторы риска (пол, возраст, курение, нарушения обмена липидов, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) также играют роль в развитии атеросклероза и его осложнений [73].

Таким образом, системное воспаление является общим субстратом развития и прогрессирования как псориаза, так и ССЗ. Данная взаимосвязь также обуславливает изучение возможностей, направленных на контроль хронического воспаления у пациентов с псориазом.

### **1.3. Псориаз и сердечно-сосудистые факторы риска**

#### **1.3.1. Псориаз и курение**

Согласно современным данным, курение является значимым фактором риска развития, обострения и ухудшения течения псориаза. Было выявлено, что риск развития псориаза у курящих пациентов в 2 раза выше в сравнении с некурящими. При этом отмечается прямая зависимость риска развития заболевания от количества выкуриваемых сигарет в день [74, 75].

Также курение является не только фактором риска развития псориаза, но и негативно влияет на ответ на лечение уже существующего заболевания [76, 77].

#### **1.3.2. Псориаз и артериальная гипертензия**

Артериальная гипертензия (АГ) является хорошо известным ФР ССЗ, способствующим развитию ишемии миокарда, ИМ, инсульта и смерти от ССЗ [78]. По результатам множества исследований, известно о высокой распространенности АГ среди пациентов с псориазом [79, 80].

### 1.3.3. Псориаз и ожирение

По данным исследований, пациенты с индексом массы тела (ИМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> или более, демонстрировали повышенный риск развития псориаза [81]. Недавнее проспективное исследование также показало, что ожирение и высокая масса абдоминального жира удваивают риск развития псориаза [82]. Такие исследования показывают, что предотвращение набора, поддержание нормальной массы тела и снижение веса, может снизить заболеваемость псориазом [83]. Таким образом, пациентам с псориазом и избыточным весом и/или ожирением, рекомендуется снижение веса с помощью гипокалорийной диеты [84]. Понимание эпидемиологической взаимосвязи между ожирением/питанием и псориазом важно для выяснения значимости факторов окружающей среды как модифицируемых ФР в патогенезе псориаза и для разработки новых стратегий лечения пациентов [85, 86].

Также велика роль жировой ткани как метаболического органа в организме, секретирующего множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровне. Данные вещества – адипокины, позволяют объяснить патофизиологию взаимосвязи между ожирением и псориазом. Предполагается, что увеличение жировой ткани ведет к повышенной выработке адипокинов, участвующих в воспалении, тем самым усугубляя степень тяжести течения псориаза [87]. Согласно данным нескольких исследований, у пациентов с псориазом, страдающих ожирением, были обнаружены высокие уровни резистина и лептина [88, 89].

Согласно современным данным, у пациентов с псориазом наблюдается снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и/или повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов [90, 91]. ЛПВП обладают функцией обратного транспорта холестерина, антиокислительной способностью и противовоспалительными свойствами за счет регулирования дифференцировки

дендритных клеток и снижения активации Т-клеток и продукции ИЛ-12. Однако эти свойства снижаются при хроническом воспалении, таком, как псориаз [92].

#### **1.3.4. Псориаз и сахарный диабет**

По данным различных метаанализов, пациенты с псориазом чаще страдают сахарным диабетом 2 типа (СД) [93, 94]. Псориаз и СД имеют общую генетическую этиологию и патофизиологические механизмы, включая выработку воспалительных цитокинов, адипоцитокинов, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и инкретина. Системный характер воспаления при псориазе приводит к развитию инсулинорезистентности – независимого фактора риска СД 2 типа [95, 96, 97].

#### **1.4. Псориаз и сердечно-сосудистые заболевания**

О взаимосвязи псориаза и ССЗ известно на протяжении длительного времени, доказана более высокая распространенность ИМ, венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС, АГ и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с псориазом [98, 99, 100]. Также доказано, что псориаз увеличивает на 25% относительный риск ССЗ в независимости от таких ФР, как гиперлипидемия, курение и ожирение, а также на 6,2% риск развития крупных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт) в течение 10 лет после постановки диагноза по сравнению со здоровым населением [101, 102].

По результатам крупного мета-анализа среди населения Европы и Восточной Азии, псориаз ассоциирован с более высоким риском развития ИБС и ИМ, чем хронической сердечной недостаточности (ХСН) [103].

Высокая распространенность ССЗ среди пациентов с псориазом имеет в своей основе несколько причин, к одной из которых относятся общие факторы ССР, такие, как курение, избыточный вес, СД 2 типа, снижение физической активности [104, 105].

По современным представлениям в основе взаимосвязи между псориазом и ССЗ лежит концепция псориатического марша, согласно которой, системное воспаление при псориазе ведет к развитию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и атеросклерозу [106]. Атеросклероз также является воспалительным процессом. Данная концепция позволяет предположить, что совокупность факторов окружающей среды, провоцирующих псориаз (например, инфекция, табакокурение и др.), в сочетании с хроническим системным воспалением и наличием сопутствующих заболеваний, приводит к развитию инсулинорезистентности. Эта резистентность к инсулину впоследствии вызывает эндотелиальную дисфункцию кровеносных сосудов, с их последующей кальцификацией и формированием атеросклероза, что в конечном итоге может привести к развитию ИМ и инсульта на уровне коронарных, сонных или церебральных артерий. В свою очередь, три компонента псориатического марша (факторы окружающей среды, хроническое системное воспаление и сопутствующие заболевания), посредством общих механизмов и имеющегося в их основе воспаления, могут подпитывать друг друга. Данная концепция подтверждает системный характер псориаза, что относит заболевание к независимым факторам ССР [107] (Рисунок 3).

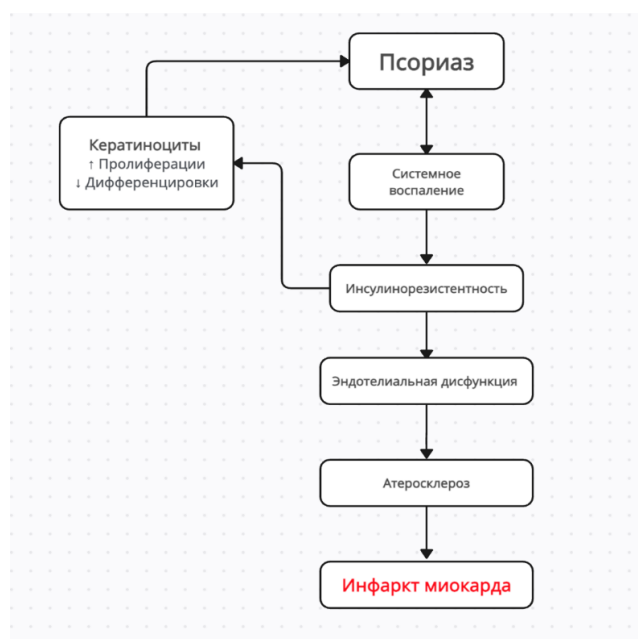


Рисунок 3 – Концепция псориатического марша (по W. H. Boehncke, адаптирована) [106]

Инсулинорезистентность является важным компонентом сердечно-сосудистых нарушений ввиду ее участия в формировании эндотелиальной дисфункции [108]. Персистирующее воспаление у пациентов с псориазом приводит к образованию цитокинов, адипокинов и ангиогенных факторов, которые, образуясь в избытке, способны действовать как антагонисты инсулина, вызывая тем самым резистентность к инсулину. ФНО $\alpha$  и ИЛ - 6 являются основными агентами, ответственными за этот эффект [109, 110]. Адипокины в целом и лептин в частности, помимо нарушения функций инсулина, могут способствовать развитию атеросклероза путем прямой иммуномодуляции в сосудистой ткани [109] и, в свою очередь, дополнительно способствовать выработке провоспалительных цитокинов [111]. Показано, что повышенный уровень лептина у больных псориазом коррелирует со степенью тяжести течения псориаза и показателями субклинического атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция, вызванная инсулинорезистентностью, приводит к увеличению проницаемости сосудистого эндотелия для липидных частиц и экстравазации лейкоцитов, что способствует образованию атеросклеротических бляшек, которые, в свою очередь, способствуют высвобождению большего количества медиаторов воспаления, поддерживающих воспаление [112].

Еще одним механизмом взаимосвязи псориаза с развитием атеросклероза является генерация эпикардальной жировой ткани, поскольку доказано увеличение ее количества у пациентов с псориазом. Жировая ткань в данной локализации является дополнительным источником отложения висцерального жира и воспалительных цитокинов, связанных с ишемической болезнью сердца [112]. В результате воздействия воспалительной среды, способной запустить процессы апоптоза и/или некроза клеток, вероятно дестабилизация сформированных атеросклеротических бляшек [113, 114].

Таким образом, системное воспаление при псориазе не только участвует в развитии атеросклеротических изменений, но и последующей дестабилизации бляшек, повышая риск их разрыва и формирования тромботических процессов, что,

в конечном итоге, может привести к крупным сердечно-сосудистым событиям, таким, как ИМ и инсульт.

### **1.5. Псориаз и стратификация сердечно-сосудистого риска**

Одним из наиболее широко используемых инструментов оценки ССР является Фрамингемская шкала. Исследования показывают, что FRS может адекватно оценивать 10-летний риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с псориазом. По результатам исследований было отмечено, что предсказанный риск (6,0%) был близок к наблюдаемому (6,9%), что свидетельствует о приемлемой точности шкалы в том числе и при применении ее у пациентов с псориатическим артритом [115, 116]. Тем не менее, доказана ограниченная способность правильной стратификации ССР при использовании данной шкалы. В исследовании, по результатам дополнительно проведенного ультразвукового исследования сонных артерий, большая часть пациентов были переведены в группу более высокого ССР [117]. В другом исследовании, большая часть пациентов были отнесены в группу с низким ССР [118]. Таким образом, можно сделать вывод, что Фрамингемская шкала недооценивает риск у пациентов с выраженным воспалением, поскольку не учитывает специфические для псориаза факторы.

Шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score), рекомендованная американскими кардиологическими обществами, оценивает 10-летний риск атеросклеротических событий, учитывая возраст, пол, показатели липидного профиля, артериального давления и наличия сахарного диабета. Однако, как и Фрамингемская шкала, она не включает оценку маркеров воспаления. Полученные по результатам современных исследований данные, указывают, что у пациентов с псориазом ASCVD может занижать истинный ССР, особенно у молодых пациентов с тяжёлым течением заболевания, что может требовать перевода пациента в категорию более высокого ССР [119, 120].

Шкала Reynolds представляет собой модифицированный инструмент, включающий показатели уровня С-реактивного белка (СРБ) и семейный анамнез,

что делает её потенциально более чувствительной для использования оценки ССР у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая псориаз. В ряде работ после 2015 года показано, что включение в оценку показателя СРБ улучшает прогнозирование сердечно-сосудистых событий у пациентов с субклиническим воспалением [121, 122].

Европейская шкала SCORE широко применяется в странах Европы для оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистой смертности. По результатам исследований выявлено, что у пациентов с псориазом чаще выявляются более высокие категории риска по сравнению с контрольной группой, что подтверждает вклад воспаления в развитие сердечно-сосудистой патологии [122, 123].

Современные рекомендации (EULAR, ESC) предлагают рассматривать псориаз как фактор, модифицирующий риск, аналогично ревматоидному артриту. В частности, рекомендуется повышать категорию риска у пациентов с тяжёлым течением псориаза или длительностью заболевания более 10 лет. Это связано с тем, что стандартные шкалы, разработанные для общей популяции, не учитывают хроническое воспаление как независимый фактор риска [124, 125].

Оценка ССР с помощью традиционных шкал имеет большие ограничения, поскольку имеющиеся в настоящий момент прогностические шкалы не были специально разработаны для пациентов с псориазом и не учитывают такие дополнительные параметры пациентов, как тяжесть течения и длительность заболевания псориаза. Таким образом, стратификация ССР у пациентов с псориазом должна быть комплексной и учитывать как традиционные факторы риска, так и особенности хронического воспаления.

## **1.6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом**

Учитывая системный воспалительный характер псориаза, опосредованный цитокинами, которые участвуют как в патогенезе кожного процесса, так и в развитии атеросклероза, профилактика ССЗ у таких пациентов требует

комплексного подхода, включающего как коррекцию ФР, так и фармакотерапию с доказанным кардиопротективным эффектом.

### **1.6.1. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины)**

Данная группа препаратов является наиболее часто используемой в клинической практике липидснижающими препаратами. Их эффективность в снижении уровня липидов и снижении ССР была убедительно доказана в ряде крупных рандомизированных исследований за последние десятилетия [126].

Результаты многих исследований показали, что статины снижают уровень С-реактивного белка на 25-50 %, также продемонстрировано снижение риска первого острого коронарного события на 37 % в течение пяти лет наблюдения [127, 128, 129, 130].

Некоторые исследования также демонстрируют потенциальное улучшение кожных проявлений псориаза на фоне терапии статинами, что может быть связано с их плеiotропными эффектами, которые включают как снижение холестерина, так и противовоспалительное действие. По мнению исследователей, применение статинов у пациентов с псориазом должно рассматриваться более широко, чем в общей популяции, с учетом повышенного ССР [131].

### **1.6.2. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)**

Аспирин широко используется для профилактики тромботических осложнений благодаря своему антиагрегантному действию. Учитывая повышенную склонность к тромбозу и гиперкоагуляции, индуцированной воспалением, среди пациентов с псориазом его применение особенно актуально.

В ряде обзоров подчеркивается, что назначение аспирина может способствовать снижению риска инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с псориазом, особенно при наличии сопутствующих ФР ССЗ [6, 132].

### **1.6.3. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2 / глифлозины)**

Несмотря на то, что данные о применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с псориазом ограничены, известно о снижении риска сердечной недостаточности, уменьшении массы тела и улучшении метаболического профиля при использовании данного класса препаратов. Крупные рандомизированные клинические исследования показали снижение риска смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [133, 134].

По данным исследований иНГЛТ-2 оказывают нейтральное или умеренно благоприятное влияние на риск развития инсульта [135]. Учитывая высокий ССР среди пациентов с псориазом и кардиопротективные эффекты данного класса препаратов, они могут рассматриваться как важный компонент профилактики ССЗ.

### **1.6.4. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)**

Препараты данной группы являются одним из наиболее перспективных направлений терапии у пациентов с псориазом и высоким ССР. Механизмы действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) включают снижение оксидативного стресса, противовоспалительный эффект и улучшение эндотелиальной функции сосудов [135].

Согласно современным данным, отмечается снижение артериального давления, уменьшение массы тела, улучшение контроля гликемических показателей и снижение риска инсульта и сердечно-сосудистой смертности [136]. Кроме того, в ряде клинических наблюдений отмечается улучшение течения псориаза [137].

## **1.7. Специфическое лечение псориаза и его влияние на сердечно-сосудистый риск**

Использование системной терапии в лечении пациентов с псориазом, особенно со средней и тяжелой формой заболевания, может снизить риск развития ССЗ в результате подавления системного воспаления.

### **1.7.1. Метотрексат**

По данным ряда исследований, лечение пациентов с псориазом метотрексатом, в том числе низкими дозами, может снизить риск сердечно-сосудистых событий (включая ИБС, инсульт и сердечно-сосудистую смерть) [138, 139, 140].

### **1.7.2. Циклоспорин**

Применение циклоспорина, напротив, может привести к увеличению ССР у пациентов с псориазом, вероятно развитие АГ, нарушений липидного обмена. Отсутствуют данные о снижении риска развития ИМ, инсульта [141, 142].

### **1.7.3. Ингибиторы Фактора некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )**

Различные исследования показали, что лечение пациентов с псориазом ингибиторами ФНО- $\alpha$  может снизить риск развития ССЗ. По сравнению с пациентами, получавшими местную терапию, у пациентов с псориазом, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , наблюдалось значительное снижение риска ИМ [102, 143]. Кроме того, ряд исследований показали, что лечение пациентов с псориазом ингибиторами ФНО- $\alpha$  приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с метотрексатом, причем большее снижение риска было обнаружено при более длительном лечении анти-ФНО- $\alpha$  [144, 145].

Также по современным данным терапия представителями данного класса препаратов улучшает течение и замедляет прогрессирование ССЗ (улучшение показателей ЭХО КГ), функцию коронарных микрососудов [145, 147].

#### **1.7.4. Ингибиторы интерлейкина-12/23 (ИЛ-12/23)**

Два метаанализа показали, что кратковременное лечение пациентов с псориазом ингибиторами ИЛ-12/23 (устекинумаб и бриакинумаб) может быть связано с повышенным риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [148, 149]. Однако по результатам других исследований лечение устекинумабом не увеличивает и не снижает частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с псориазом [150, 151].

#### **1.7.5. Ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17)**

В 52-недельном исследовании CARIMA (проводилась оценка поток-ассоциированной дилатации сосудов (FMD – flow mediated dilatation) у пациентов, принимающих секукинумаб) наблюдались значительные улучшения в отношении FMD по сравнению с исходными показателями. Так, увеличение FMD на 1% указывало на снижение риска ССЗ на 13% [152]. По результатам проспективного когортного исследования, терапия препаратами ИЛ-17 оказывает положительное влияние на ССР, что было отражено в снижении индекса FAI (периваскулярная жировая ткань) по результатам компьютерной томографии-ангиографии (КТ) [153]. При сравнении эффектов терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12/23, ИЛ-17 на атеросклеротические изменения при помощи КТ, было выявлено уменьшение размеров атеросклеротических бляшек через 1 год в среднем на 5%, особенно при использовании ингибиторов ИЛ-17 (на 12%) [154]. Также было выявлено улучшение функции левого желудочка (ЛЖ) при применении секукинумаба по сравнению с другими антипсориазными препаратами (метотрексат, циклоспорин) [155].

Влияние инъекционного гуманизированного нанотела нетакимаб, разработанного в Российской Федерации, на сердечно-сосудистые события, в настоящий момент, все еще не исследовано. Однако появились данные о том, что лечение нетакимабом может уменьшить проявление эндотелиальной дисфункции, которая рассматривается как раннее звено атеросклероза и ССР, через снижение эндотелина-1 и оксида азота [156].

### 1.8. Влияние лекарственных препаратов на псориаз

К одним из клинически важных внешних факторов, способных вызвать псориаз, относится воздействие лекарственных препаратов. Так, существует несколько вариантов воздействия препарата на развитие и/или ухудшение течения заболевания. Во-первых, препарат может вызывать обострение ранее существовавших псориатических поражений кожи. Во-вторых, препарат может вызвать появление новых псориатических высыпаний на клинически непораженной коже у пациента с личным анамнезом псориаза. В-третьих, прием лекарств может спровоцировать псориаз *de novo* у пациента, не имеющего личного или семейного анамнеза псориаза (Рисунок 4) [157].



Рисунок 4 - Воздействие лекарственных препаратов на псориаз (авторский рисунок)

### 1.8.1. Бета-блокаторы

Бета-блокаторы, также известные как антагонисты бета-адренергических рецепторов, относятся к лекарственным веществам, наиболее тесно связанным с обострением псориаза. Отмечено, что начало развития заболевания может занять до 12 месяцев [158]. По некоторым данным, пероральное применение бета-блокаторов может чаще всего приводит к развитию ладонно-подошвенной, пустулезной форм псориаза и псориатической эритродермии [159, 160]. При использовании бета-блокаторов в лечении офтальмологических патологий, вероятно развитие псориатического поражения ногтевого ложа [161]. Также, согласно данным крупного проспективного когортного исследования, сообщается, что длительное регулярное применение данных препаратов более 6 лет статистически значимо связано с повышенным риском развития псориаза [162].

Механизм влияния бета-блокаторов на течение псориаза остается не вполне ясным, однако, согласно современным представлениям, связана с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) [163]. Кератиноциты и гранулоциты содержат  $\beta_2$ -адренорецепторы. Так, при применении бета-блокаторов эти рецепторы блокируются, что приводит к повышению активности аденилциклазы и снижению внутриклеточного уровня цАМФ. Поскольку внутриклеточные уровни цАМФ снижаются, это приводит к снижению внутриклеточного уровня кальция [164]. Следовательно, градиент эпидермального кальция нарушается, что приводит к нарушению дифференцировки кератиноцитов, усилению пролиферации кератиноцитов и повышенному высвобождению провоспалительных цитокинов [165]. Кератиноциты и гранулоциты не содержат  $\beta_1$ -адренорецепторов, поэтому применение кардиоселективных бета-блокаторов в меньшей степени связано с развитием псориаза, однако, селективность  $\beta_1$ -адренорецепторов относительна и теряется при более высоких дозах [166].

К препаратам, связанным с повышенным риском развития и ухудшением течения псориаза, по данным литературы, также относятся литий [167],

антималарийные препараты (гидроксихлорохин и хлорохин) [168] и интерфероны [169, 170].

Таким образом, несмотря на то что механизм взаимосвязи между псориазом и ССЗ не до конца известен, не вызывает сомнения, что контроль и коррекция ФР, персонализированный подход к ведению и лечению данной группы пациентов, может внести значительный вклад в улучшение их качества жизни.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

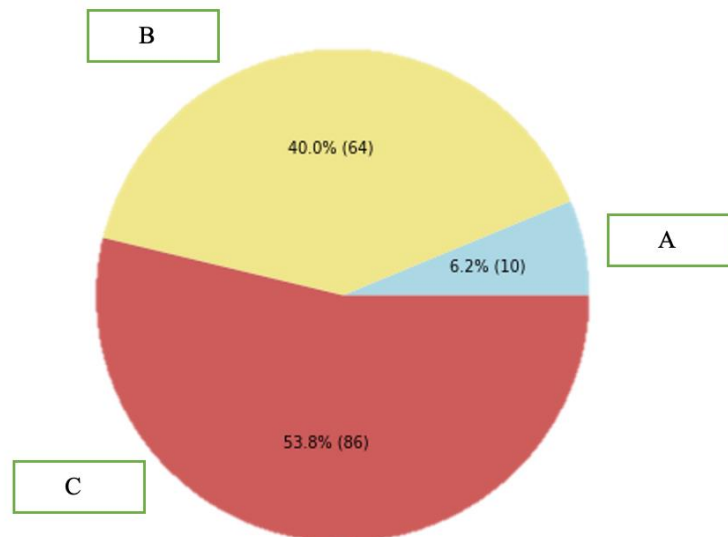
Базами проведения научного исследования стали Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также Клиника кожных и венерических болезней УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### 2.1. Общая характеристика больных

В ходе проведенного исследования были проанализированы данные 200 пациентов, проходивших лечение на базе клиники кожных и венерических болезней УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период 2021-2022 год.

Расчет размера выборки проводился с помощью калькулятора (<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>), который использует ряд различных уравнений для определения минимального количества субъектов, которые необходимо включить в исследование, чтобы иметь достаточную статистическую мощность. Данный калькулятор учитывает такие показатели, как исходная заболеваемость, дисперсия популяции, альфа (вероятность ошибки типа I), бета (вероятность ошибки II типа).

Из 200 пациентов, включенных в исследование, были выделены 4 группы, из которых 10 человек составили группу с псориазом легкой степени тяжести, 64 человека - с псориазом средней степени тяжести, 86 человек с псориазом тяжелой степени тяжести (Рисунок 5). 40 пациентов без диагноза «псориаз» составили группу контроля.



Примечание: А - псориаз легкой степени тяжести; В – псориаз средней степени тяжести; С – псориаз тяжелой степени тяжести

Рисунок 5 - Распределение пациентов по тяжести псориаза (авторский рисунок)

Средний возраст пациентов с легкой степенью тяжести псориаза ( $n=10$ ) составил  $41,90 \pm 15,95$  (20-80) лет, наибольшая доля приходилась на возрастные категории 50-59 и 60-69 лет – по 30,0%. Участники 18-29 лет составили 20,0%, а категории 30-39 и 40-49 лет – по 10,0%. Лиц старше 70 лет в данной группе не выявлено. В данной группе - 5 (50%) мужчин, средний рост составил  $169,80 \pm 8,69$  сантиметра, вес –  $77,5 \pm 24,46$  килограмма, индекс массы тела  $27,63 \pm 7,73$  кг/м<sup>2</sup>. Среди данных пациентов 3 человека (30%) курят. У 1 человека (10%) в анамнезе зарегистрирован СД, у 3 человек (30%) АГ, у 4 человек (40%) дислипидемия, 1 человек (10%) сообщал о наличии ХСН. О наличии псориатического артрита в анамнезе сообщал 1 человек. Пациентов, страдающих нарушениями ритма сердца зарегистрировано не было.

Средний возраст пациентов с псориазом средней степени тяжести ( $n=64$ ) составил  $43,77 \pm 13,74$  (20-85) лет, преобладали лица 30-39 лет – 32,8%, а также 40-49 лет – 26,6%. Возрастные категории 18-29 и 60-69 лет составили по 12,5%, 50-59 лет – 10,9%, а 70 лет и старше – 4,7%. По половому распределению 40 (62,5%) - мужчины, а 24 (37,5%) женщины, средний рост составил  $174,39 \pm 10,06$ , вес  $81,5 \pm 15,33$  килограмма, а ИМТ  $26,72 \pm 4,58$  кг/м<sup>2</sup>. Среди данных пациентов 29 (45,3%)

являются курильщиками. В анамнезе у 3 человек (5%) зарегистрирован СД, у 14 (21,75%) АГ, у 23 человек (36,4%) дислипидемия. Также в данной группе 1 человек страдал нарушением ритма сердца (1,5%), 1 человек (1,5%) отмечал псориатический артрит. Пациентов, страдающих ХСН зарегистрировано не было.

В группе псориаза тяжелой степени тяжести ( $n=86$ ), средний возраст пациентов  $48,19 \pm 14,56$  (19-76) лет, чаще встречались участники 40-49 лет – 25,6% и 50-59 лет – 22,1%. Доля лиц 30-39 лет составила 17,4%, 60-69 лет – 16,3%, 18-29 лет – 11,6%, а 70 лет и старше – 7,0%. В данной группе преобладали мужчины - 52 человека (60%), женщины составили 34 человека (40%), средний рост  $172,42 \pm 9,44$  см, вес  $85,59 \pm 18,79$  килограмма, а ИМТ  $28,77 \pm 5,90$  кг/м<sup>2</sup>. Среди участников данной группы псориаза 33 человека (38%) являются курильщиками. Также у 15 человек (17%) в анамнезе зарегистрирован СД, у 25 человек (29%) АГ. Также 29 человек (33,7%) сообщали о дислипидемии в анамнезе, ХСН страдали 4 человека (5%), нарушениями ритма сердца 2 человека (2%) а псориатическим артритом 15 человек (17%).

Контрольную группу без псориаза ( $n=40$ ) составили пациенты, средний возраст которых  $40,80 \pm 17,41$  (24-81) лет, преобладали участники в возрасте 18-29 лет – 45,0%. Возрастная категория 30-39 лет составила 20,0%, 60-69 лет – 12,5%, 70 лет и старше – 10,0%, 50-59 лет – 7,5%, а 40-49 лет – 5,0%. В данной группе преобладали женщины - 28 человек (70%), средний рост  $170,80 \pm 9,17$  см, вес  $73,65 \pm 13,64$  килограмм, ИМТ  $25,43 \pm 5,38$  кг/м<sup>2</sup>, 11 человек (27,5%) являются курильщиками. Среди данных пациентов 3 человек (7,5%) страдали СД, 8 человек (20%) АГ, ХСН в анамнезе была зарегистрирована у 1 человека (2,5%). О наличии дислипидемии в анамнезе сообщали 10 человек (25%).

Сравнительная характеристика пациентов по клинико-демографическим показателям представлена в таблицах 1 и 2. Популяционные пирамиды по возрастным группам и полу представлены на рисунке 6. Сопутствующие заболевания пациентов всех групп отображены на рисунке 7.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

| Признак     | Контроль (нет) (n=40)                                                     | Легкая степень (n=10)                                                   | Средняя степень (n=64)                                                    | Тяжелая степень (n=86)                                                    | p-value | post-hoc (без поправки)                                                                                                                                                                  |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пол         | Ж: 28 (70,0%; 95% ДИ = 53,9–82,6%);<br>М: 12 (30,0%; 95% ДИ = 17,4–46,1%) | Ж: 5 (50,0%; 95% ДИ = 19,0–81,0%);<br>М: 5 (50,0%; 95% ДИ = 19,0–81,0%) | Ж: 24 (37,5%; 95% ДИ = 26,3–50,1%);<br>М: 40 (62,5%; 95% ДИ = 49,9–73,7%) | Ж: 34 (39,5%; 95% ДИ = 29,6–50,3%);<br>М: 52 (60,5%; 95% ДИ = 49,7–70,4%) | 0,0051  | Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,8669;<br>Ср. vs Легк.:<br>p = 0,5002;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0024;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = 0,5221;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0022;<br>Легк. vs Нет:<br>p = 0,2765 |
| Образование | Высш.: 36 (90,0%; 95% ДИ = 76,5–96,5%);                                   | Высш.: 9 (90,0%; 95% ДИ = 56,2–101,6%);                                 | Высш.: 56 (87,5%; 95% ДИ = 77,0–93,8%);                                   | Высш.: 75 (87,2%; 95% ДИ = 78,4–92,9%);                                   | 0,6536  | Не проводился                                                                                                                                                                            |
| Курение     | Да: 11 (27,5%; 95% ДИ = 15,5–43,5%);                                      | да: 3 (30,0%; 95% ДИ = 6,4–64,7%)                                       | да: 29 (45,3%; 95% ДИ = 33,4–57,8%);                                      | да: 33 (38,4%; 95% ДИ = 28,6–49,2%);                                      | 0,0413  | Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0133;<br>Ср. vs Легк.:<br>p = 0,5658;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0263;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = 0,3417;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,3819;<br>Легк. vs Нет:<br>p = 0,7521 |

Таблица 2 - Клинико-демографические показатели пациентов

| Признак | Контроль (нет)                            | Легкая ст.                                      | Средняя ст.                               | Тяжелая ст.                                  | p-value | post-hoc (без поправки) |
|---------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|-------------------------|
| Рост    | 170 [165; 176];<br>95% ДИ медианы 167–175 | 169,5 [165,7; 171,5];<br>95% ДИ медианы 161–182 | 176 [167; 182];<br>95% ДИ медианы 171–180 | 173 [165; 178,00];<br>95% ДИ медианы 170–176 | 0,16    | Не проводился           |

Продолжение таблицы 2

|         |                                                           |                                                                     |                                                             |                                                               |       |                                                                                                                                                                                          |
|---------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вес     | 73,5 [61,5;<br>80,75]; 95%<br>ДИ медианы<br>65–80         | 77,5 [65;<br>86]; 95%<br>ДИ<br>медианы<br>57–89                     | 83,5 [70;<br>89,25];<br>95% ДИ<br>медианы<br>77–86          | 83,50 [73;<br>98]; 95%<br>ДИ<br>медианы<br>80–88              | 0,006 | Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,2777;<br>Ср. vs Легк.:<br>p = 0,4762;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0114;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = 0,2468;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0006;<br>Легк. vs Нет:<br>p = 0,6619 |
| ИМТ     | 24,22 [21,23;<br>28,25]; 95%<br>ДИ медианы =<br>22,2–26,3 | 25,9<br>[24,35;<br>29,30];<br>95% ДИ<br>медианы<br>= 20,94–<br>30,5 | 26,21<br>[23,55;<br>28,80];<br>95% ДИ<br>медианы<br>= 25–27 | 27,85 [25;<br>32,21];<br>95% ДИ<br>медианы<br>= 26,2–<br>29,7 | 0,006 | Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0319;<br>Ср. vs Легк.:<br>p = 0,9811;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0676;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = 0,2858;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0013;<br>Легк. vs Нет:<br>p = 0,3504 |
| Возраст | 33,5 [27; 56,5];<br>95% ДИ<br>медианы =<br>28–47          | 51 [36,5;<br>60,75];<br>95% ДИ<br>медианы<br>= 28–63                | 42,50<br>[33; 5];<br>95% ДИ<br>медианы<br>= 38–47           | 48 [38,25;<br>59]; 95%<br>ДИ<br>медианы<br>= 45–54            | 0,02  | Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0303;<br>Ср. vs Легк.:<br>p = 0,2750;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0695;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = 0,9188;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0114;<br>Легк. vs Нет:<br>p = 0,2242 |

По показателю роста статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p = 0,1605$ ). Таким образом, рост участников существенно не отличался в зависимости от степени течения псориаза. По массе тела выявлены статистически

значимые различия между группами ( $p = 0,0057$ ). В контрольной группе медиана массы тела составила 73,5 кг, тогда как в группах средней и тяжелой степени – по 83,5 кг. Post-hoc анализ показал значимые различия между группой средней степени течения псориаза и контрольной группой ( $p = 0,0114$ ), а также между группой псориаза тяжелой степени и контрольной группой ( $p = 0,0006$ ). Это свидетельствует о более высокой массе тела у пациентов с более тяжелой степенью тяжести псориаза.

ИМТ также статистически значимо различался между группами ( $p = 0,0059$ ). Наименьшее значение медианы ИМТ наблюдалось в контрольной группе – 24,22 кг/м<sup>2</sup>, а наибольшее – в группе тяжелой степени (27,85 кг/м<sup>2</sup>). Значимые различия были выявлены между группами средней и тяжелой степени течения псориаза ( $p = 0,0319$ ), а также между группой тяжелой степени и контрольной группой ( $p = 0,0013$ ). Полученные данные указывают на увеличение ИМТ при нарастании степени выраженности псориаза, а также на вероятную взаимосвязь между ожирением и степенью тяжести псориаза (ожирение как предрасполагающий фактор псориаза, а псориаз способствует развитию и прогрессированию ожирения).

Возраст участников также различался между группами статистически значимо ( $p = 0,0207$ ). В контрольной группе медиана возраста составила 33,5 года, тогда как в группе тяжелой степени – 48,0 лет. Post-hoc анализ показал значимые различия между группами средней и тяжелой степени ( $p = 0,0303$ ), а также между группой тяжелой степени и контрольной группой ( $p = 0,0114$ ). Это может свидетельствовать о большей распространенности тяжелой степени псориаза среди лиц более старшего возраста.

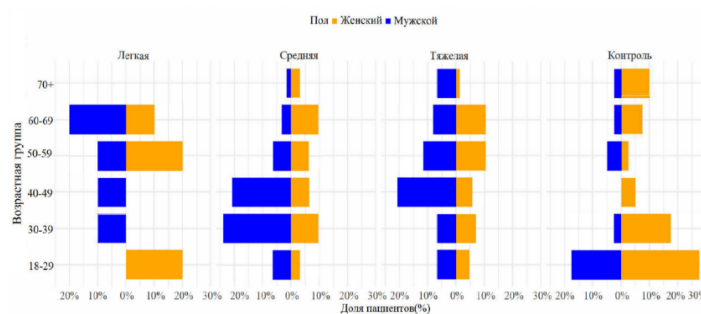


Рисунок 6 – Популяционные пирамиды по возрастным группам и полу (авторский рисунок)

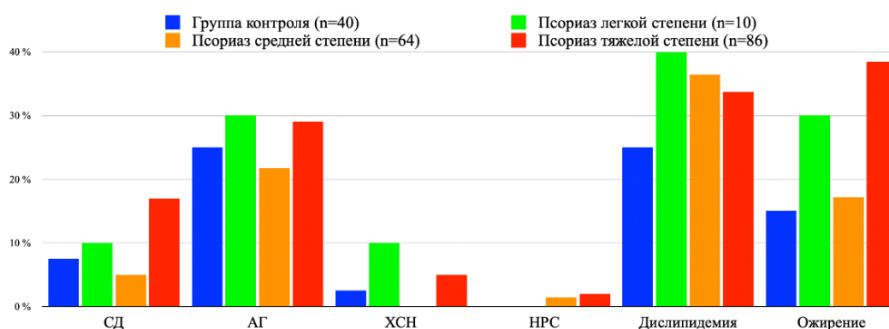


Рисунок 7 – Сопутствующие заболевания пациентов (авторский рисунок)

Среди пациентов группы легкого течения псориаза, которые страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным анамнеза в качестве антигипертензивной терапии применялись ингибиторы АПФ (1 человек – 10%), терапию статинами получали все пациенты, страдающие дислипидемией (4 человека - 40%). Стандартную местную терапию (наружная терапия глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии и/или наружными средствами, содержащими салициловую кислоту) псориаза среди исследуемых пациентов получали 90% (9 человек), антигистаминные препараты применялись в лечении в 70% случаев (7 человек), а антидепрессанты 30% (3 человека). Физиотерапевтические методы лечения применялись у 80% пациентов (8 человек). Среди пациентов данной группы системная терапия ГИБП (нетакимаб) применялась у 1 пациента (10%), метотрексат в данной группе не применялся.

Среди пациентов, страдающих псориазом средней степени тяжести, в качестве антигипертензивной терапии также применялись ингибиторы АПФ (3% - 4 человека), терапию статинами получали 20 человек (31%). Пациент с нарушением ритма сердца получал антикоагулянтную терапию Апиксабаном в соответствующих дозировках. Стандартную местную терапию псориаза получали 55 человек (86%). Антигистаминные и антидепрессантные препараты применялись в лечении 43 (67%) и 17 (27%) человек соответственно. Физиотерапевтические методы лечения псориаза применялись у 39 человек (59%). В качестве препарата выбора для системной терапии псориаза у 11 человек (17%) применялся ГИБП (нетакимаб), а у 6 человек (9%) применялся метотрексат.

Среди пациентов с тяжелым течением псориаза, ингибиторы АПФ применялись у 8 человек (9%), БРА в свою очередь также принимали 8 человек (9%). Липидснижающую терапию получали 20 пациентов (23%). Пациенты с нарушением ритма сердца (2 человека – 2%) получали антикоагулянтную терапию апиксабаном. О приеме бета-блокаторов сообщали 7 человек (8,1%). Стандартную местную терапию псориаза получали 78 (91%). Физиотерапевтические методы лечения применялись у 48 (56%). Антигистаминные и антидепрессантные препараты применялись в лечении 67 (77%) и 29 (34%) человек соответственно. ГИБП (нетакимаб) был назначен 22 пациентам (26%), а цитостатические препараты (метотрексат) 22 пациентам (26%) соответственно.

Среди пациентов контрольной группы, которые страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным анамнеза в качестве антигипертензивной терапии применялись ингибиторы АПФ (6 человек – 15%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (4 человека - 10%), терапию статинами получали все пациенты, страдающие дислипидемией (2 человека - 5%). Все пациенты с нарушениями ритма сердца получали антикоагулянтную терапию апиксабаном в соответствующих дозировках (1 человек - 3%). В лечении пациентов также применялись бета-блокаторы (1 человек – 3%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретическая терапия (1 человек – 3%). Терапия, получаемая пациентами, отражена в таблице 3.

Таблица 3 - Терапия псориаза и сопутствующих заболеваний

|                     | Группа<br>контроля<br>(n=40) | Псориаз<br>легкой<br>степени<br>тяжести<br>(n=10) | Псориаз<br>средней<br>степени<br>тяжести<br>(n=64) | Псориаз<br>тяжелой<br>степени<br>тяжести<br>(n=86) | p-value |
|---------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|
| Антигистаминные     | 0                            | 7 (70%)                                           | 43 (67%)                                           | 67(77%)                                            | 0,3227  |
| Антидепрессанты     | 0                            | 3 (30%)                                           | 17 (27%)                                           | 29 (34%)                                           | 0,9240  |
| Местная терапия     | 0                            | 9 (90%)                                           | 55 (86%)                                           | 78 (91%)                                           | 0,6643  |
| Физиотерапия        | 0                            | 8 (80%)                                           | 38 (59%)                                           | 48 (56%)                                           | 0,3783  |
| ГИБП<br>(Нетакимаб) | 0                            | 1 (10%)                                           | 11 (17%)                                           | 22 (26%)                                           | 0,3832  |

Продолжение таблицы 3

|                                         |          |         |          |           |                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|----------|---------|----------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цитостатические препараты (Метотрексат) | 0        | 0       | 6 (9%)   | 22 (26 %) | 0,0108<br>Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0122;<br>Ср. vs Лег.:<br>p = 0,5867;<br>Тяж. vs Лег.:<br>p = 0,1097                                                                                             |
| ИАПФ                                    | 6 (15 %) | 1 (10%) | 2 (3%)   | 8 (9%)    | 0,1414                                                                                                                                                                                          |
| БРА                                     | 4 (10 %) | 0       | 0        | 8 (9%)    | 0,0307<br>Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0111;<br>Ср. vs Лег.:<br>p = NA;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0193;<br>Тяж. vs Лег.:<br>p = 0,5936;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 1,0000;<br>Лег. vs Нет: p<br>= 0,5726     |
| Антикоагулянты (ПОАК)                   | 1 (3%)   | 0       | 1 (1,5%) | 2 (2%)    | 1,0000                                                                                                                                                                                          |
| Бета-блокаторы                          | 1 (3%)   | 0       | 0        | 7 (6%)    | 0,5378                                                                                                                                                                                          |
| Липидснижающая терапия (статины)        | 2 (5%)   | 3 (30%) | 20 (31%) | 20 (23%)  | 0,0065<br>Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,3498;<br>Ср. vs Лег.:<br>p = 1,0000;<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0012;<br>Тяж. vs Лег.:<br>p = 0,7011;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0116;<br>Лег. vs Нет:<br>p = 0,0479 |

## 2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- Возраст старше 18 лет;
- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- Возраст младше 18 лет;
- Беременность, период лактации;
- Заведомо очень высокий ССР;
- Наличие угрожающих жизни, самостоятельно влияющих на прогноз и инвалидизирующих заболеваний;
- Наличие психических расстройств, не позволяющих пациентам дать информированное согласие или адекватно отвечать на вопросы.

Критерии исключения:

- Наступление беременности;
- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, невыполнение протокола.

### 2.3. Дизайн исследования

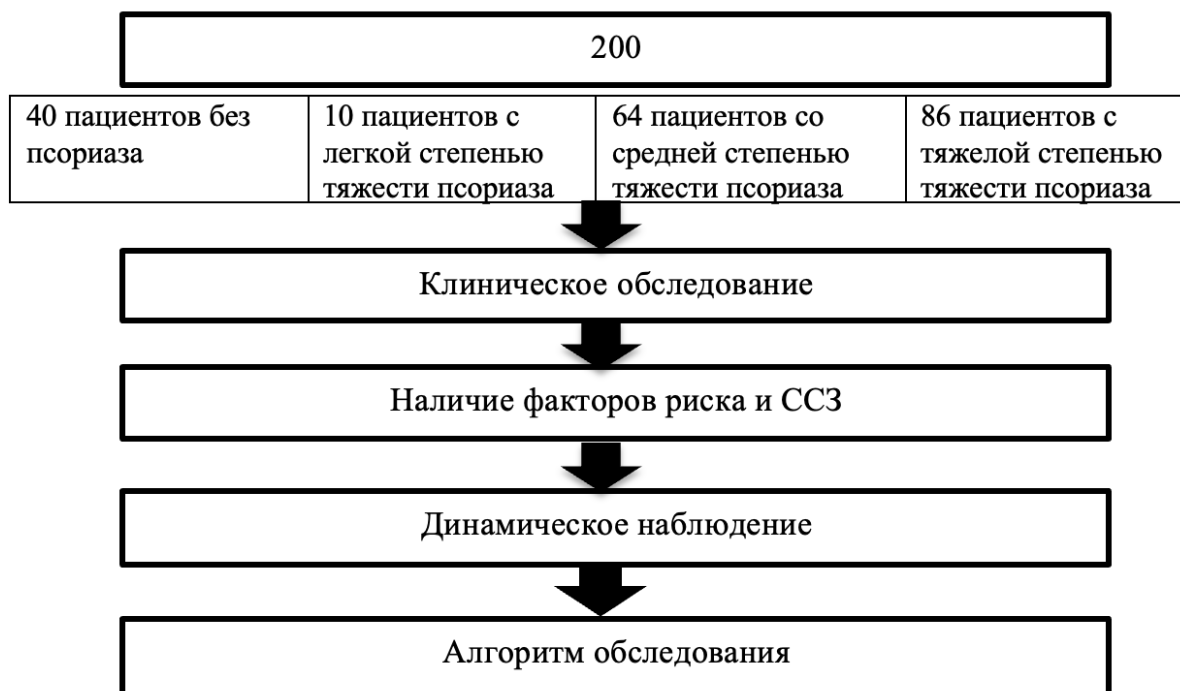


Рисунок 8 – Дизайн исследования (авторский рисунок)

Вид проводимого исследования - открытое многоцентровое проспективное наблюдательное клиническое исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 8. Протокол исследования зарегистрирован в системе [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) под номером NCT05200598, одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) (выписка из протокола №22-21 от 09.12.2021).

Набор пациентов в исследование проводился с октября 2021 года по август 2022 года в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. Общая запланированная продолжительность исследования и наблюдения за пациентами составляла 1 год. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось посредством осмотров в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова УКБ №1 и/или телефонных звонков через 1 год после начала наблюдения каждого пациента (рисунок 8).

## **2.4. Методы исследования**

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные анализы, включающие: уровень общего холестерина, глюкозы, креатинина, СРБ, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI). Также проводилась оценка ИМТ, уровня артериального давления (АД) по методу Короткова, тяжести заболевания с помощью определения площади и тяжести псориазных поражений (индекс PASI- Psoriasis Area and Severity Index), дерматологического индекса качества жизни (DLQI- Dermatology Life Quality Index).

Также с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы Гамильтона, шкалы Занга, оценивалось психоэмоциональное состояние пациентов. Учитывался стаж курения и наличие в анамнезе сахарного диабета.

В случае выявления ранее незарегистрированных ССЗ, пациенты госпитализировались в отделение терапии.

Псориаз тяжелой степени тяжести определялся при уровне индекса PASI  $\geq 20$  и/или уровне DLQI от 11 до 30, средней степени тяжести при PASI  $\geq 10 < 19$  и/или уровне DLQI от 6 до 10, легкой степени тяжести при PASI  $< 10$  и/или уровне DLQI от 0 до 5. Все пациенты в зависимости от степени тяжести течения псориаза получали соответствующее лечение, включающее топическую терапию, фототерапию или системную терапию (ГИБП, метотрексат).

Основной исход исследования:

- Высокая выявляемость факторов риска псориаза и ССЗ.

Дополнительные исходы исследования:

- Общая смертность;
- Сердечно-сосудистая смертность;
- Прогрессирование тяжести псориаза по шкале PASI;
- Госпитализация в связи с декомпенсацией ССЗ.

## 2.5. Методы регистрации исходов

Под термином «псориаз» понималось хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [28].

Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы определялось в случае ранее зарегистрированных диагнозов таких как: АГ, ИБС, ХСН, нарушения ритма сердца.

АГ определялась в случае ранее зарегистрированного диагноза «АГ» или уровне АД более 140/90 мм. рт. ст. при регистрации результатов не менее 2 раз с интервалом 1–2 минуты по данным офисного измерения [171].

Под термином «ИБС» понималось поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА) [172]. Главной причиной

органического поражения является атеросклероз КА. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз.

Термин «дислипидемия» определялся как нарушение липидного обмена, а именно повышение уровней общего холестерина, триглицеридов (ТГ) или того и другого, либо снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме, что способствует развитию атеросклероза [173].

Применение шкал PASI и DLQI для определения тяжести течения заболевания обсуждено выше в тексте диссертации.

Определение уровня тревоги и депрессии проводилось с помощью шкалы HADS, заполняемой пациентом или медицинским работником [174]. Шкала включает 14 пунктов (7 для оценки тревоги и 7 для оценки депрессии) с 4 вариантами ответов, из которых пациенту необходимо выбрать наиболее подходящий, соответствующий от 0 до 3 баллов. Заключительная сумма баллов позволяла сделать вывод о состоянии пациента. Трактовка значений шкалы HADS в таблице 4.

Таблица 4 – Трактовка значений шкалы HADS [174]

| Сумма баллов | Значение                                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------------|
| 0-7          | отсутствие достоверно выраженных признаков тревоги/депрессии |
| 8-10         | субклинически выраженная тревога/депрессия                   |
| 11 и более   | клинически выраженная тревога/депрессия                      |

С помощью шкалы Гамильтона, заполняемой медицинским работником, также проводилась оценка наличия депрессии у пациентов, входящих в исследование [175]. Шкала состоит из 21 пункта, 17 из которых позволяют определить степень депрессии, а остальные 4 не учитываются в сумме баллов и позволяют оценить дополнительные симптомы и определить подтип депрессивного расстройства. Трактовка значений шкалы Гамильтона отражена в таблице 5.

Таблица 5 – Трактовка значений шкалы Гамильтона [175]

| Сумма баллов  | Значение                                          |
|---------------|---------------------------------------------------|
| 0- 7          | Норма                                             |
| 8- 13         | Легкое депрессивное расстройство                  |
| 14-18         | Депрессивное расстройство средней степени тяжести |
| 19-23 и более | Депрессивное расстройство тяжелой степени         |

Также пациентами заполнялась шкала самооценки депрессии Занга, состоящая из 20 вопросов с вариантами ответов, оцениваемых от 1 до 4 (на основе ответов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно») [176]. Трактовка шкалы Занга отражена в таблице 6.

Таблица 6 – Трактовка значений шкалы Занга [176]

| Сумма баллов | Значение             |
|--------------|----------------------|
| 20-49        | Нормальное состояние |
| 50-59        | Легкая депрессия     |
| 60-69        | Умеренная депрессия  |
| 70 и более   | Тяжелая депрессия    |

## 2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Принципы расчета размера выборки: расчет размера выборки производился с помощью интернет калькулятора (<https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html>).

Методы статистического анализа данных: Статистический анализ проводился с использованием статистических пакетов Pandas ( версия 2.0.1, разработчик: Wes McKinney, Чан Шэ (AQR Capital), страна: США), Seaborn (версия 0.12.2, разработчик: Michael Waskom, страна: США), SciPy (версия 1.10.1, разработчик: Jonathan Taylor (Google), страна: США), Sklearn (версия 1.2.2, разработчик: David Cournapeau, страна: США) и Numpy (версия 1.24.3, разработчик Google, страна: США) для Python. Работа проводилась с категориальными и количественными переменными. Для оценки линейной зависимости применялись коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена в зависимости от типа распределения и вида данных.

Статистический анализ данных также выполнялся в среде разработки R (версия 4.4.2) с использованием пакетов `dplyr`, `tidyr` и `purrr`. Описательная статистика категориальных признаков представлена в виде абсолютных частот ( $n$ ), долей (%) и 95% доверительных интервалов (ДИ), рассчитанных методом Вальда. Количественные данные описаны с помощью среднего значения и стандартного отклонения ( $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ), а также медианы ( $\text{Med}$ ) с указанием интерквартильного размаха [ $Q1$ ;  $Q3$ ], минимальных, максимальных значений и 95% ДИ для медианы. Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось с помощью точного критерия Фишера (с использованием метода Монте-Карло для таблиц сопряженности большой размерности). Анализ количественных признаков выполнялся непараметрическими методами: критерием Манна-Уитни (для 2 групп) или критерием Краскела-Уоллиса (для 3 и более групп). Попарные *post-hoc* сравнения осуществлялись аналогичными методами.

Был проведен двумерный анализ с использованием критерия Хи-квадрат и многофакторный VIF-анализ, корреляционный анализ, анализ методом наименьших квадратов. Переменные, включенные в многофакторный анализ, были статистически значимы в одномерном анализе и/или клинически значимы. Пороговое значение  $p < 0,05$  было установлено как критерий статистической значимости.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Общеклиническая оценка пациентов исследуемой и контрольной группы и вывод средних показателей

Согласно дизайну исследования, степень тяжести псориаза оценивалась согласно индексам PASI и DLQI, результаты представлены в таблице 7. Учитывая, что контрольная группа пациентов не имеет в анамнезе псориаза, в анализе клинических показателей не оцениваются значения градации псориаза по степени тяжести и индекс дерматологического качества жизни.

Также для всех пациентов проводилась оценка клинико-лабораторных показателей, включающих уровень холестерина, глюкозы, СРБ, СКФ, и АД (таблица 8).

Таблица 7 – Средние значения оцениваемых клинических показателей для пациентов

| Признак | Легкая ст.                                              | Средняя ст.                                                 | Тяжелая ст.                                                 | p-value | post-hoc<br>(без поправки)                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DLQI    | 7,00 [5,00;<br>9,25]; 95%<br>ДИ медианы<br>= 4,00–16,00 | 9,50 [6,00;<br>12,00]; 95%<br>ДИ медианы<br>= 7,00–10,00    | 15,00 [7,00;<br>20,00]; 95%<br>ДИ медианы<br>= 11,00–17,00  | 0,0003  | Ср. vs Тяж.: p<br>= 0,0003;<br>Ср. vs Легк.: p<br>= 0,2658;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = 0,0211    |
| PASI    | 6,90 [5,85;<br>7,75]; 95%<br>ДИ медианы<br>= 4,80–8,00  | 14,50 [12,52;<br>17,62]; 95%<br>ДИ медианы<br>= 13,80–17,20 | 28,50 [23,47;<br>34,75]; 95%<br>ДИ медианы<br>= 27,20–30,20 | <0,0001 | Ср. vs Тяж.: p<br>= <0,0001;<br>Ср. vs Легк.: p<br>= <0,0001;<br>Тяж. vs Легк.:<br>p = <0,0001 |

Таблица 8 - Средние значения основных клинико-лабораторных показателей

| Показатель                   | Группа                    | Median | Mean | SD   | Min | Max | P-value                             |
|------------------------------|---------------------------|--------|------|------|-----|-----|-------------------------------------|
| Холесте -<br>рин,<br>ммоль/л | Без<br>псориаза<br>(n=40) | 4,60   | 4,47 | 1,26 | 2   | 6,7 | 0,0294<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0075 |

Продолжение таблицы 8

|                               |                     |       |       |       |       |       |                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Легкая (n=10)       | 5,33  | 5,04  | 0,89  | 3,05  | 5,83  | Тяж vs Нет:<br>p = 0,0061;                                                                        |
|                               | Умеренная (n=64)    | 5,26  | 5,21  | 1,14  | 2,75  | 8,58  |                                                                                                   |
|                               | Тяжелая (n=86)      | 5,20  | 5,26  | 1,15  | 3,33  | 8,05  |                                                                                                   |
| Глюкоза,<br>ммоль/л           | Без псориаза (n=40) | 4,70  | 4,43  | 1,19  | 2     | 6,3   | 0,0077<br>Ср. vs Нет:<br>p = 0,0020;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0019;                               |
|                               | Легкая (n=10)       | 4,85  | 5,09  | 0,63  | 4,4   | 6     |                                                                                                   |
|                               | Умеренная (n=64)    | 5,16  | 5,31  | 1,05  | 4,1   | 12,1  |                                                                                                   |
|                               | Тяжелая (n=86)      | 5,10  | 5,34  | 1,06  | 3,6   | 8,92  |                                                                                                   |
| СРБ,<br>ммоль/л               | Без псориаза (n=40) | 2,50  | 2,93  | 1,75  | 0,7   | 9     | 0,0129<br>Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0078;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0228;<br>Легк. vs Нет: p = 0,0466  |
|                               | Легкая (n=10)       | 3,95  | 7,72  | 9,78  | 0,8   | 32,72 |                                                                                                   |
|                               | Умеренная (n=64)    | 2,40  | 3,77  | 4,22  | 0     | 20,4  |                                                                                                   |
|                               | Тяжелая (n=86)      | 4,85  | 8,78  | 14,67 | 0     | 106,2 |                                                                                                   |
| СКФ,<br>мл/мин/м <sup>2</sup> | Без псориаза (n=40) | 95,85 | 93,30 | 20,02 | 40,2  | 120,2 | 0,0002<br>Ср. vs Нет:<br>p = <0,0001;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = <0,0001;<br>Легк. vs Нет: p = 0,0353 |
|                               | Легкая (n=10)       | 80,90 | 80,36 | 15,16 | 55,2  | 102,2 |                                                                                                   |
|                               | Умеренная (n=64)    | 76,30 | 78,11 | 17,11 | 21,8  | 113,3 |                                                                                                   |
|                               | Тяжелая (n=86)      | 76,30 | 77,84 | 17,32 | 40,66 | 112,2 |                                                                                                   |
| Систолическое АД, мм рт.ст.   | Без псориаза (n=40) | 120   | 120   | 8,65  | 95    | 135   | 0,0477<br>Ср. vs Тяж.:<br>p = 0,0193;<br>Тяж. vs Нет:<br>p = 0,0291;                              |
|                               | Легкая (n=10)       | 120   | 119   | 9,66  | 100   | 130   |                                                                                                   |
|                               | Умеренная (n=64)    | 120   | 121   | 11,3  | 95    | 170   |                                                                                                   |
|                               | Тяжелая (n=86)      | 120   | 125   | 12,4  | 100   | 170   |                                                                                                   |

Продолжение таблицы 8

|                              |                     |    |      |      |    |     |        |
|------------------------------|---------------------|----|------|------|----|-----|--------|
| Диастолическое АД, мм рт.ст. | Без псориаза (n=40) | 80 | 80,2 | 2,99 | 70 | 90  | 0,0870 |
|                              | Легкая (n=10)       | 80 | 78   | 4,83 | 70 | 85  |        |
|                              | Умеренная (n=64)    | 80 | 79,1 | 3,66 | 60 | 85  |        |
|                              | Тяжелая (n=86)      | 80 | 81,3 | 5,58 | 70 | 100 |        |

При анализе уровня общего холестерина были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,0294$ ). В контрольной группе медиана уровня холестерина составила 4,60 ммоль/л, тогда как в группах средней и тяжелой степени течения псориаза показатели были выше – 5,26 и 5,20 ммоль/л соответственно. Post-hoc анализ показал значимые различия между группой средней степени и контрольной группой ( $p = 0,0075$ ), а также между группой тяжелой степени и контрольной группой ( $p = 0,0061$ ). Это может свидетельствовать о более выраженных нарушениях липидного обмена у пациентов с более тяжелыми формами заболевания и указывать на повышенный сердечно-сосудистый риск.

Уровень глюкозы крови также статистически значимо различался между группами ( $p = 0,0077$ ). В контрольной группе медиана глюкозы составила 4,70 ммоль/л, тогда как в группах средней и тяжелой степени – 5,16 и 5,10 ммоль/л соответственно. Значимые различия были выявлены между группами средней степени и контроля ( $p = 0,0020$ ), а также тяжелой степени и контроля ( $p = 0,0019$ ). Полученные результаты могут указывать на тенденцию к нарушениям углеводного обмена и возможное повышение риска метаболических расстройств у пациентов с более тяжелым течением заболевания.

При анализе уровня С-реактивного белка (СРБ), отражающего системное воспаление, были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,0129$ ). Наиболее высокий уровень СРБ наблюдался в группе тяжелой степени – 4,85 мг/л, тогда как в контрольной группе медиана составила 2,50 мг/л. Post-hoc анализ показал значимые различия между средней и тяжелой степенью ( $p = 0,0078$ ),

между тяжелой степенью и контролем ( $p = 0,0228$ ), а также между легкой степенью и контролем ( $p = 0,0466$ ). Эти данные свидетельствуют об усилении системного воспалительного процесса при более тяжелом течении заболевания.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) статистически значимо различалась между группами ( $p = 0,0002$ ). В контрольной группе медиана СКФ составила 95,85 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тогда как в остальных группах значения были ниже – около 76-81 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Значимые различия были выявлены между контрольной группой и группами средней ( $p < 0,0001$ ), тяжелой ( $p < 0,0001$ ), а также легкой степени ( $p = 0,0353$ ). Полученные результаты могут указывать на снижение функционального состояния почек у пациентов с псориазом, особенно при более выраженных формах заболевания.

При анализе систолического артериального давления (САД) также были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,0477$ ). Несмотря на одинаковую медиану САД во многих группах (120 мм рт. ст.), в группе тяжелой степени наблюдалась тенденция к более высоким значениям. Post-hoc анализ показал значимые различия между средней и тяжелой степенью ( $p = 0,0193$ ), а также между тяжелой степенью и контрольной группой ( $p = 0,0291$ ). Это может свидетельствовать о более высокой распространенности артериальной гипертензии или тенденции к повышению артериального давления у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Для диастолического артериального давления (ДАД) статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,0870$ ). Во всех группах медиана ДАД составила 80 мм рт. ст., что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния степени тяжести заболевания на данный показатель.

Если эмпирически сравнивать показатели для пациентов групп псориаза и контрольной группы, можно заметить некоторые колебания значений, однако для создания статистических выборок это не имеет прямого значения. Однако, тем не менее, можно отметить, что у пациентов с псориазом в среднем несколько выше показатели веса, ИМТ, АД, холестерина и глюкозы. Однако имеет ли это прямую

взаимосвязь с наличием в анамнезе пациентов псориаза любого течения и насколько в целом риск развития ССЗ связан с псориазом, будет оценено ниже.

### 3.2. Распространенность общих для псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний факторов риска и коморбидных заболеваний (курение, ожирение, сахарный диабет)

#### 3.2.1. Ожирение

Расчет индекса массы тела проводился по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ , согласно которому ожирение определялось при значениях данного показателя выше 30.

Статистический анализ выявил значимые различия по распространенности ожирения между исследуемыми группами ( $p = 0,0066$ ). Наиболее часто ожирение было выявлено в группе пациентов с тяжелой степенью течения заболевания – 38,4% ( $n=33$ ), тогда как в группах контроля, псориазом легкой степени и средней степени течения, данный показатель составил 15,0% ( $n=6$ ), 30,0% ( $n=3$ ) и 17,2% ( $n=11$ ) соответственно.

Попарный анализ выявил статистически значимые различия между группами псориаза средней и тяжелой степеней тяжести ( $p = 0,0063$ ), а также между группами с тяжелым течением псориаза и контрольной группой ( $p = 0,0123$ ), что свидетельствует о более высокой распространенности ожирения у пациентов с тяжелой степенью заболевания. Описанные данные представлены на рисунке 9.



Рисунок 9 – Распределение пациентов с ожирением по группам (авторский рисунок)

### 3.2.2. Курение

Статус курения статистически значимо различался между исследуемыми группами ( $p = 0,0412$ ). Наибольшая доля курящих пациентов отмечалась в группе со средней степенью течения псориаза – 45,3% ( $n=29$ ), тогда как в группе с тяжелой степенью заболевания курили 38,4% ( $n=33$ ), с легкой степенью – 30,0% ( $n=3$ ), а в группе контроля – 27,5% ( $n=11$ ).

Попарный post-hoc анализ выявил статистически значимые различия между группами «Средняя степень» и «Тяжелая степень» ( $p = 0,0131$ ), а также между группами «Средняя степень» и «Нет» ( $p = 0,0277$ ). Вышеописанные данные представлены на рисунке 10.

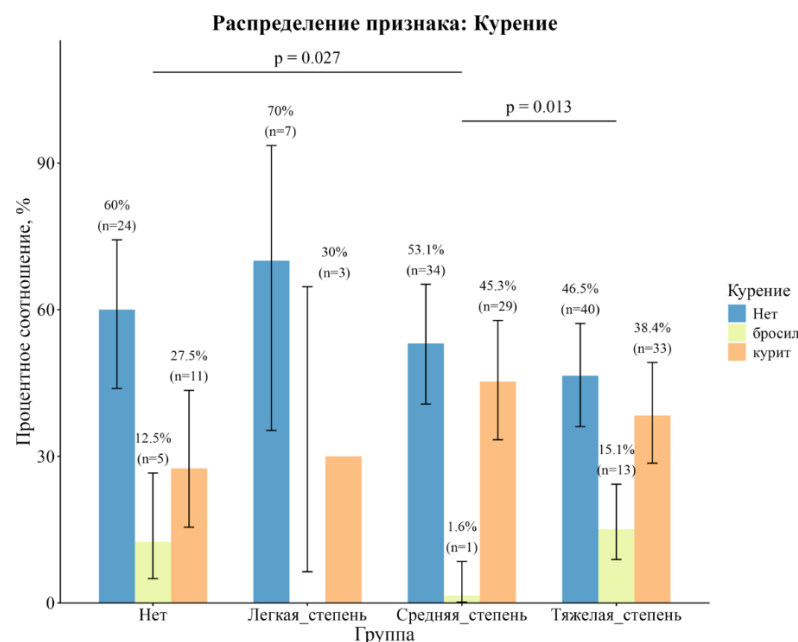


Рисунок 10 - Распределение курящих пациентов по группам (авторский рисунок)

### 3.2.3. Сахарный диабет

При анализе распространенности сахарного диабета 2 типа статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,0755$ ), однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты заболевания по мере утяжеления состояния.

В контрольной группе СД 2 типа встречался у 3 (7,5%) участников, в группе псориаза легкого течения – у 1 (10,0%), в группе средней степени – у 3 (4,7%), в группе тяжелой степени у 15 пациентов (17,4%) соответственно (рисунок 13). При этом большинство пациентов во всех группах не имели сахарного диабета. Данные отражены на рисунке 11.

Анализ пациентов на предмет вновь выявленного заболевания «сахарный диабет» не выполнялся ввиду отсутствия рутинного измерения гликированного гемоглобина (HbA1c) и отсутствия консультации эндокринолога в стандарте лечения пациентов с псориазом.

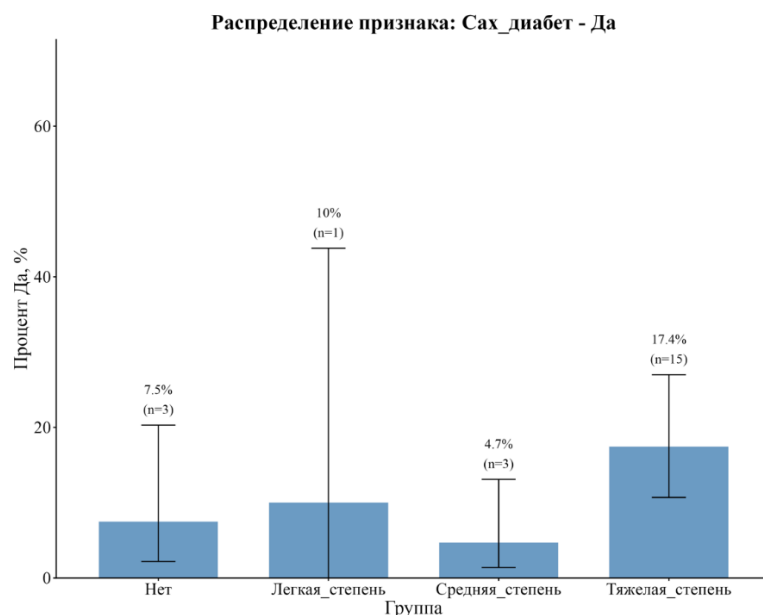


Рисунок 11 – Распределение пациентов с сахарным диабетом в зависимости от тяжести течения псориаза (авторский рисунок)

### 3.3. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (пол, дислипидемия, артериальная гипертензия)

#### 3.3.1. Пол

Учитывая вклад пола в сердечно-сосудистый риск, было проанализировано распределение пациентов по данному признаку. В контрольной группе преобладали женщины – 70,0%, тогда как в группах средней и тяжелой степени

чаще встречались мужчины – 62,5% и 60,5% соответственно. В группе легкой степени соотношение мужчин и женщин было одинаковым – по 50,0%.

Post-hoc анализ показал статистически значимые различия между контрольной группой и группой средней степени ( $p = 0,0024$ ), а также между контрольной группой и группой тяжелой степени ( $p = 0,0022$ ). Между остальными группами достоверных различий выявлено не было. Вышеописанные данные представлены на рисунке 12.

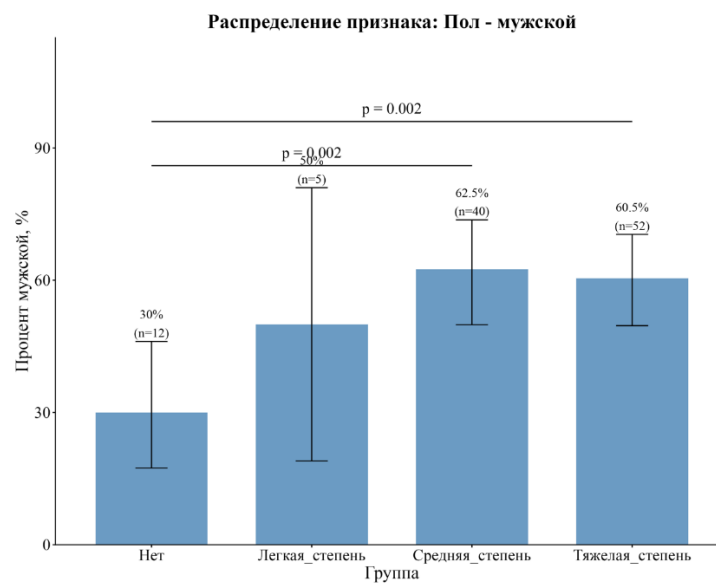


Рисунок 12 – Распределение пациентов по полу (авторский рисунок)

### 3.3.2. Дислипидемия

Дислипидемия встречалась во всех исследуемых группах, при этом ее распространенность была выше среди пациентов с наличием псориаза по сравнению с группой контроля. Наибольшая доля пациентов с дислипидемией отмечалась в группе легкого течения псориаза и составила 70,0% ( $n=7$ ), тогда как в группах средней и тяжелой степени псориаза данный показатель составил 59,4% ( $n=38$ ) и 55,8% ( $n=48$ ) соответственно. В группе контроля дислипидемия была выявлена у 40,0% пациентов ( $n=16$ ). Однако статистически значимых различий между группами не обнаружено ( $p = 0,1830$ ). Вышеописанные данные представлены на рисунке 13.

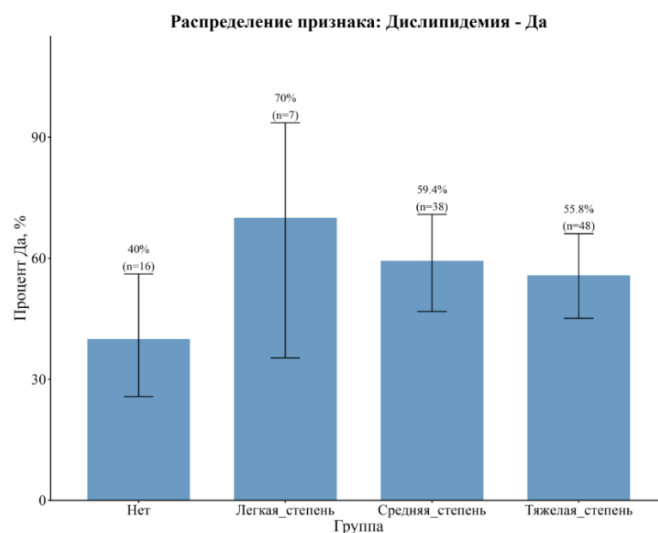


Рисунок 13 – Статистика по дислипидемии среди групп (авторский рисунок)

Частота впервые выявленной дислипидемии также была сопоставимой между группами ( $p = 1,0000$ ). Впервые диагностированная дислипидемия отмечалась у 37,5% пациентов группы контроля, у 42,9% – в группе легкой степени течения заболевания, у 39,5% – в группе средней степени и у 39,6% – в группе псориаза тяжелого течения (Рисунок 14).

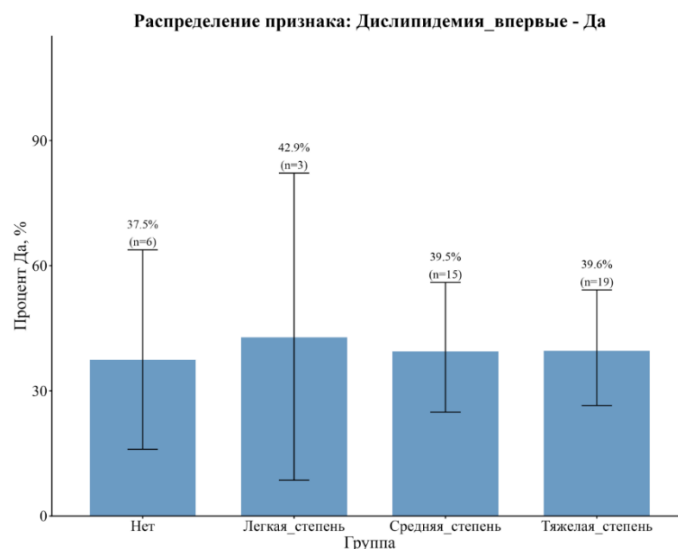


Рисунок 14 – Статистика по впервые выявленным случаям дислипидемии среди групп (авторский рисунок)

Также стоит отметить, что липидснижающую терапию из всех пациентов с псориазом и дислипидемией, получают лишь 60%, 40% - требуют назначения или коррекции терапии.

### 3.3.3. Артериальная гипертензия

Одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является наличие артериальной гипертензии. Учитывая дизайн исследования, каждому пациенту проводилось двухкратное измерение АД по методу Короткова с последующим контролем на протяжении госпитализации в дерматологическом отделении. Исходя из полученных данных, было выявлено разделение пациентов на следующие подгруппы: пациентов с ранее известным диагнозом артериальная гипертензия и пациентов с впервые выявленным заболеванием.

По результатам проведенного анализа, распространенность АГ возрастала по мере увеличения степени тяжести течения псориаза. В группе контроля АГ выявлялась у 25,0% пациентов (n=10), в группе легкой степени тяжести течения псориаза – у 30,0% (n=3), в группе средней степени – у 29,7% (n=19) и в группе тяжелой степени – у 46,5% пациентов (n=40). Несмотря на тенденцию к более высокой распространенности АГ среди пациентов с тяжелой степенью течения псориаза, статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p = 0,0601$ ) (Рисунок 15).

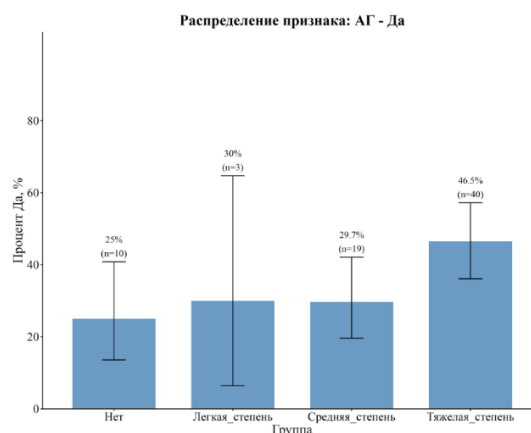


Рисунок 15 – Статистика по артериальной гипертензии среди групп (авторский рисунок)

Частота впервые выявленной АГ также не различалась между группами ( $p = 0,5805$ ). Впервые диагностированная АГ отмечалась у 20,0% пациентов группы контроля, у 31,6% – в группе псориаза средней степени тяжести и у 37,5% – в

группе тяжелой степени, тогда как в группе легкой степени новых случаев АГ зарегистрировано не было (Рисунок 16).

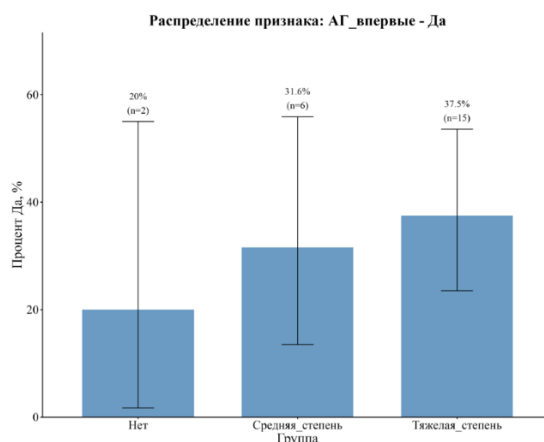


Рисунок 16 – Распределение впервые выявленных случаев АГ по группам (авторский рисунок)

Из всех пациентов с псориазом оптимальную антигипертензивную терапию получали 80%, а 20% требовалось дообследование с последующей коррекцией антигипертензивной терапии. Всем пациентам с впервые выявленным заболеванием была рекомендована госпитализация в терапевтический стационар для дообследования и последующего назначения антигипертензивной терапии. Определение степени АГ не проводилось, в связи с невозможностью проведения постоянного мониторинга АД в условиях дерматологического стационара и отсутствием данной цели в исследовании.

### **3.4. Распространенность факторов риска псориаза (прием бета-блокаторов, тревожность, клиническая депрессия)**

#### **3.4.1. Прием бета-блокаторов**

По результатам сбора анамнеза и анализа медицинской документации было выявлено, что среди пациентов с легкой и средней степенью тяжести, приема бета-блокаторов зарегистрировано не было. Однако среди больных группы тяжелого течения псориаза было выявлено 7 человек (8,1%), в лечении которых применялась

данная группа препаратов. В свою очередь среди пациентов группы контроля бета-блокаторы принимал 1 человек (2,5%). При анализе применения бета-блокаторов статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0.0730$ ), однако отмечалась тенденция к различиям (Рисунок 17).

Пациенты, принимающие бета-блокаторы были проинформированы о риске ухудшения течения псориаза и направлены на госпитализацию в факультетскую клинику для дообследования и коррекции принимаемой терапии.

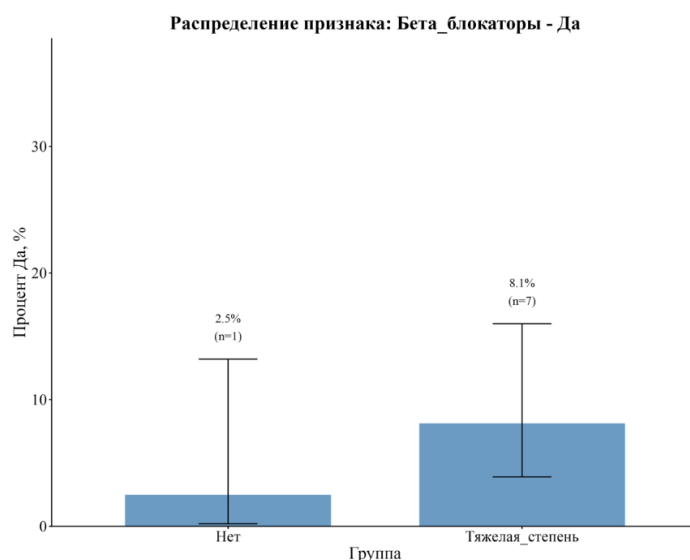


Рисунок 17 – Прием бета-блокаторов в группах (авторский рисунок)

### 3.4.2. Тревожность и клиническая депрессия

Всем пациентам, участвующим в исследовании, была проведена оценка психоэмоционального состояния по шкалам HADS, Гамильтона и Занга. Для удобства проведения расчетов, полученные результаты были закодированы по номерам 1,2,3. При оценке тревожности по шкале HADS: : 1 – нет, 2 – субклинически выраженная тревога, 3 - клинически выраженная тревога; депрессии по шкале HADS: 1 – нет, 2 – субклинически выраженная депрессия, 3 - клинически выраженная депрессия. Шкала Гамильтона для оценки депрессии: 1 – нет, 2 - легкое депрессивное расстройство, 3 – депрессивное расстройство средней степени тяжести (депрессивное расстройство тяжелой степени тяжести среди

пациентов исследования зарегистрировано не было, поэтому данный шифр не указывался). Шкала Занга для самооценки депрессии: 1 – норма, 2 – легкая депрессия, 3 – умеренная депрессия (случаи тяжелой депрессии среди участников по данным этой шкалы также не регистрировались).

По шкале HADS признаки депрессии у большинства пациентов отсутствовали во всех исследуемых группах. Субклиническая депрессия выявлялась у 17,5% (n=7) пациентов группы контроля, у 20,0% (n=2) – в группе легкой степени тяжести псориаза, у 7,8% (n=5) – в группе средней степени и у 19,8% (n=17) – в группе тяжелой степени. Выраженная депрессия встречалась редко и отмечалась только у пациентов со средней (1,6%; n=1) и тяжелой степенью течения заболевания (2,3%; n=2). Статистически значимых различий между группами по шкале HADS не выявлено ( $p = 0,3599$ ).

Согласно шкале Гамильтона, у большинства участников признаки депрессии также отсутствовали. Легкое депрессивное расстройство было выявлено у 10,0% (n=4) пациентов группы контроля и группы легкой степени тяжести течения заболевания (10% - n=1), а в группе тяжелой степени псориаза – у 2,3% (n=2) пациентов. Депрессивное расстройство средней степени тяжести по результатам оценки выявлялось редко: у 1,6% (n=1) пациентов со средней степенью течения заболевания и у 2,3% (n=2) – с псориазом тяжелого течения. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ( $p = 0,0696$ ), хотя отмечалась тенденция к различиям.

По шкале Занга у большинства пациентов во всех группах регистрировались нормальные показатели. Легкая депрессия выявлялась у 7,5% (n=3) пациентов группы контроля, у 1,6% (n=1) – в группе средней степени тяжести псориаза и у 4,7% (n=4) – в группе тяжелого течения заболевания. Выраженная депрессия отмечалась только у одного пациента в группе тяжелой степени тяжести псориаза (1,2%; n=1). Статистически значимых различий между группами также не выявлено ( $p = 0,6214$ ). Данные результаты отражены в таблице 9 и на рисунке 18.

Таблица 9 – Оценка пациентов по шкалам Гамильтона и HADS

| Признак             | Нет                                                                                                                                            | Легкая ст.                                                                                     | Средняя ст.                                                                                                                                    | Тяжелая ст.                                                                                                                                    | p-value |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| HADS<br>(тревога)   | <p>Нет: 28<br/>(70,0%; 95% ДИ = 55,8–84,2%)</p> <p>Субклин.: 11 (27,5%; 95% ДИ = 13,7–41,3%)</p> <p>Клин.Выр.: 1 (2,5%; 95% ДИ = 0,0–7,3%)</p> | <p>Нет: 9<br/>(90,0%; 95% ДИ = 71,4–100,0%)</p> <p>Субклин.: 1 (10,0%; 95% ДИ = 0,0–28,6%)</p> | <p>Нет: 49<br/>(76,6%; 95% ДИ = 66,2–86,9%)</p> <p>Субклин.: 14 (21,9%; 95% ДИ = 11,7–32,0%)</p> <p>Клин.Выр.: 1 (1,6%; 95% ДИ = 0,0–4,6%)</p> | <p>Нет: 58<br/>(67,4%; 95% ДИ = 57,5–77,3%)</p> <p>Субклин.: 26 (30,2%; 95% ДИ = 20,5–39,9%)</p> <p>Клин.Выр.: 2 (2,3%; 95% ДИ = 0,0–5,5%)</p> | 0,7490  |
| HADS<br>(депрессия) | <p>Нет: 33<br/>(82,5%; 95% ДИ = 70,7–94,3%)</p> <p>Субклин.: 7 (17,5%; 95% ДИ = 5,7–29,3%)</p>                                                 | <p>Нет: 8<br/>(80,0%; 95% ДИ = 55,2–100,0%)</p> <p>Субклин.: 2 (20,0%; 95% ДИ = 0,0–44,8%)</p> | <p>Нет: 58<br/>(90,6%; 95% ДИ = 83,5–97,8%)</p> <p>Субклин.: 5 (7,8%; 95% ДИ = 1,2–14,4%)</p> <p>Клин.Выр.: 1 (1,6%; 95% ДИ = 0,0–4,6%)</p>    | <p>Нет: 67<br/>(77,9%; 95% ДИ = 69,1–86,7%)</p> <p>Субклин.: 17 (19,8%; 95% ДИ = 11,4–28,2%)</p> <p>Клин.Выр.: 2 (2,3%; 95% ДИ = 0,0–5,5%)</p> | 0,3599  |
| Шкала<br>Гамильтона | <p>Нет: 36<br/>(90,0%; 95% ДИ = 80,7–99,3%)</p> <p>Легк.: 4 (10,0%; 95% ДИ = 0,7–19,3%)</p>                                                    | <p>Нет: 9<br/>(90,0%; 95% ДИ = 71,4–100,0%)</p> <p>Легк.: 1 (10,0%; 95% ДИ = 0,0–28,6%)</p>    | <p>Нет: 63<br/>(98,4%; 95% ДИ = 95,4–100,0%)</p> <p>Средн.: 1 (1,6%; 95% ДИ = 0,0–4,6%)</p>                                                    | <p>Нет: 82<br/>(95,3%; 95% ДИ = 90,9–99,8%)</p> <p>Легк.: 2 (2,3%; 95% ДИ = 0,0–5,5%)</p> <p>Средн.: 2 (2,3%; 95% ДИ = 0,0–5,5%)</p>           | 0,0696  |

Продолжение таблицы 9

|             |                                                                                                        |                                                        |                                                                                                       |                                                                                                                                                           |        |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Шкала Занга | Норма: 37<br>(92,5%; 95%<br>ДИ = 84,3–<br>100,0%)<br><br>Легк.: 3<br>(7,5%; 95%<br>ДИ = 0,0–<br>15,7%) | Норма: 10<br>(100,0%;<br>95% ДИ =<br>100,0–<br>100,0%) | Норма: 63<br>(98,4%; 95%<br>ДИ = 95,4–<br>100,0%)<br><br>Легк.: 1<br>(1,6%; 95%<br>ДИ = 0,0–<br>4,6%) | Норма: 81<br>(94,2%; 95%<br>ДИ = 89,2–<br>99,1%)<br><br>Легк.: 4<br>(4,7%; 95%<br>ДИ = 0,2–<br>9,1%)<br><br>Выраж.: 1<br>(1,2%; 95%<br>ДИ = 0,0–<br>3,4%) | 0,6214 |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|

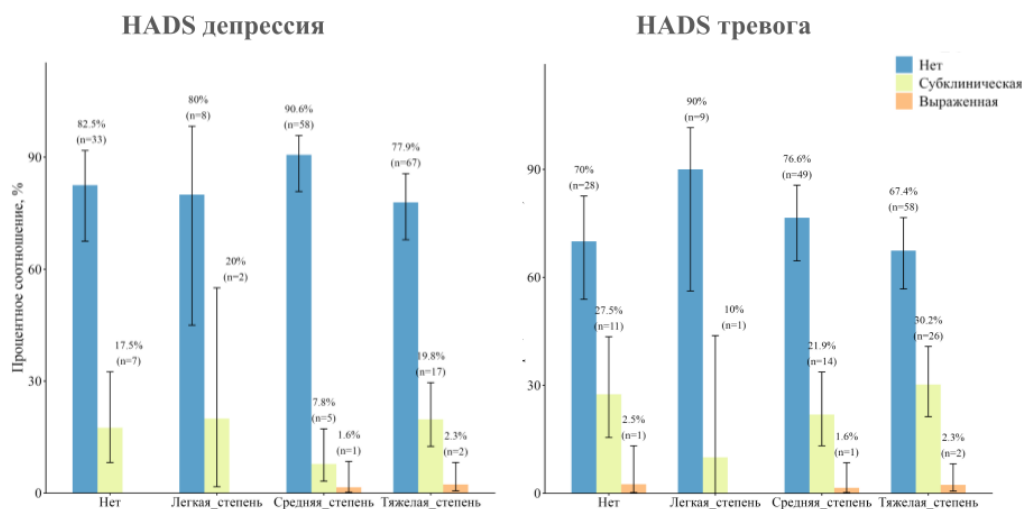


Рисунок 18 – Распределение пациентов по шкале HADS (авторский рисунок)

### 3.5. Расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Для расчета риска смертельного ССЗ в течение 10 лет была выбрана валидированная шкала SCORE. Выбор данной шкалы обусловлен имеющимися данными, полученными за время проведения исследования. Данный метод оценки ССР не применяется при наличии в анамнезе диагнозов ИБС и СД 1 и 2 типа. В расчёте ССР учитывались такие показатели как: пол, возраст, уровень систолического АД, общего холестерина, табакокурение. В зависимости от

полученных результатов, сердечно-сосудистый риск был ранжирован по порядковым номерам, где 1 - низкий ССР < 1%, 2 – умеренный ССР 1–5%, 3 - высокий: 5–10%, 4 - очень высокий > 10%. Шкала применялась у пациентов от 40 до 65 лет, однако пациенты младше 40 лет были отнесены к категории с низким ССР и оценены по шкале относительного риска, чтобы показать, насколько их риск отличается от минимального. У пациентов старше 65 лет, в свою очередь, ССР был оценен как высокий и очень высокий.

При анализе ССР среди пациентов исследуемых групп, процент рассчитывался от общего числа в группе по SCORE.

При анализе распределения показателей SCORE между исследуемыми группами статистически значимых различий выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению сердечно-сосудистого риска по мере утяжеления состояния ( $p = 0,0538$ ).

В контрольной группе большинство пациентов относились к категории SCORE 1 – 70,0%, тогда как более высокие категории риска встречались значительно реже: SCORE 2 – 7,5%, SCORE 3 – 10,0% и SCORE 4 – 12,5%.

В группе псориаза легкой степени тяжести распределение показателей SCORE было более равномерным: по 30,0% пациентов имели SCORE 1, 2 и 3, а SCORE 4 встречался у 10,0% участников.

В группе средней степени также преобладал SCORE 1 – 65,6%, однако доля пациентов с SCORE 4 увеличивалась до 15,6%.

Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе тяжелой степени, где доля пациентов с SCORE 1 снижалась до 47,7%, а частота наиболее высокого риска SCORE 4 возрастала до 26,7%. Кроме того, увеличивалась доля пациентов с SCORE 2 и SCORE 3.

На рисунке 19 представлено распределение пациентов в зависимости от уровня ССР среди исследуемых групп. Процентное соотношение указано от количества пациентов в каждой группе. Таким образом, можно отметить, что очень высокий ССР преобладает среди пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза.

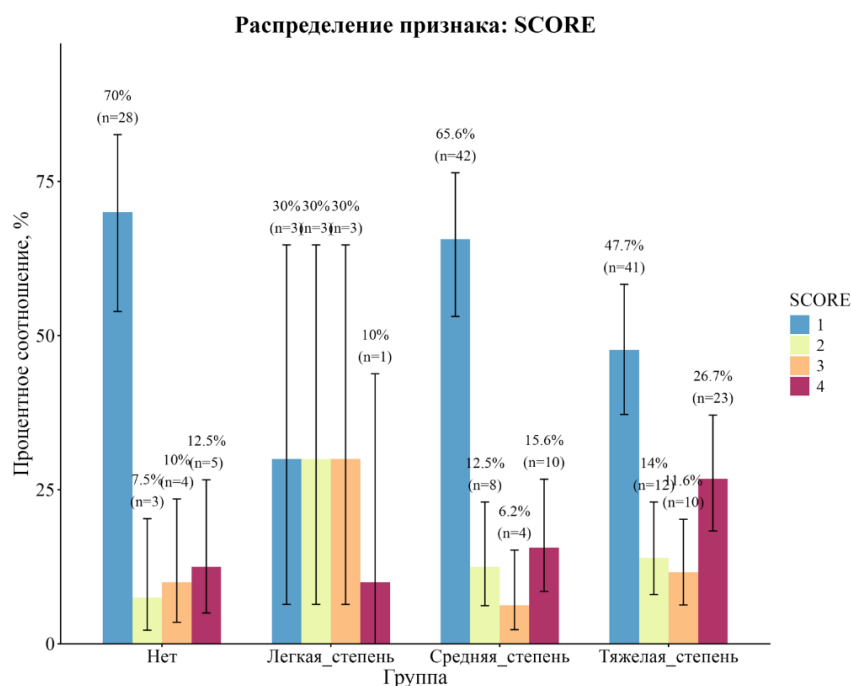


Рисунок 19 – Распределение пациентов по сердечно-сосудистому риску в группах (авторский рисунок)

### 3.6. Прогностическая формула по методу наименьших квадратов

#### 3.6.1. Прогностическая формула и расчет модели применительно к общей выборке

Цифровые результаты проведения анализа методом наименьших квадратов наглядно представлены ниже в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты анализа данных для всех методом наименьших квадратов

|            | Коэффициент | Дисперсия | t-<br>Студент | P> t   | [0,025 | 0,975] |
|------------|-------------|-----------|---------------|--------|--------|--------|
| Постоянная | 3,7408      | 5,601     | 0,668         | 0,505  | -7,327 | 14,808 |
| Пол        | 0,1672      | 0,202     | 0,829         | 0,408  | -0,231 | 0,566  |
| Рост       | -0,0285     | 0,033     | -0,871        | 0,385  | -0,093 | 0,036  |
| Вес        | 0,0299      | 0,032     | 0,933         | 0,352  | -0,033 | 0,093  |
| ИМТ        | -0,0656     | 0,094     | -0,697        | 0,487  | -0,252 | 0,12   |
| Возраст    | 0,062       | 0,005     | 11,703        | <0,001 | 0,052  | 0,072  |
| Холестерин | -0,0966     | 0,063     | -1,53         | 0,128  | -0,221 | 0,028  |
| PASI       | 0,0005      | 0,007     | 0,071         | 0,944  | -0,013 | 0,014  |
| DLQI       | 0,0019      | 0,011     | 0,177         | 0,86   | -0,019 | 0,023  |

Для расчетов использовалась следующая формула зависимости всех от всех показателей:

$$\text{Сердечно-сосудистый риск} = -3,7408 + 0,1672 * \text{Пол} - 0,0285 * \text{Рост} + 0,0299 * \text{Вес} - 0,0656 * \text{ИМТ} + 0,062 * \text{Возраст} - 0,0966 * \text{Холестерин} + 0,0005 * \text{PASI} + 0,0019 * \text{DLQI}$$

Для проведения анализа корректности линейной регрессии оцениваем значение  $P > |t|$ , для которого пороговым значением назначено 0,05, соответственно, для более точной оценки регрессии необходимо проведение многофакторного анализа, на данном этапе же не прослеживается очевидной зависимости между показателями.

Исключением является только показатель возраста пациентов, для которого имеется более-менее очевидная зависимость.

### 3.6.2. Прогностическая формула и расчет модели применительно к выборке по мужчинам

Анализ, аналогичный проведенному выше, был выполнен также для пациентов, разделенных по половому признаку.

Цифровые результаты исследования группы пациентов для мужчин наглядно представлены ниже в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты анализа данных для мужчин методом наименьших квадратов

|            | Коэффициент | Дисперсия | t-<br>Студент | $P >  t $ | [0,025 | 0,975] |
|------------|-------------|-----------|---------------|-----------|--------|--------|
| Постоянная | -2,9854     | 8,295     | -0,36         | 0,72      | -19,47 | 13,5   |
| Рост       | 0,0089      | 0,047     | 0,192         | 0,848     | -0,084 | 0,101  |
| Вес        | -0,0002     | 0,044     | -0,005        | 0,996     | -0,087 | 0,086  |
| ИМТ        | 0,0453      | 0,136     | 0,333         | 0,74      | -0,225 | 0,316  |
| Возраст    | 0,0624      | 0,007     | 8,445         | <0,001    | 0,048  | 0,077  |
| Холестерин | -0,1733     | 0,09      | -1,917        | 0,058     | -0,353 | 0,006  |
| PASI       | 0,0048      | 0,009     | 0,529         | 0,598     | -0,013 | 0,023  |
| DLQI       | 0,0077      | 0,015     | 0,512         | 0,61      | -0,022 | 0,038  |

Для расчетов использовалась следующая формула зависимости всех от всех показателей:

$$\text{Сердечно-сосудистый риск (мужчины)} = -2,9854 + 0,0089 * \text{Рост} - 0,0002 * \text{Вес} + 0,0453 * \text{ИМТ} + 0,0624 * \text{Возраст} - 0,1733 * \text{Холестерин} + 0,0048 * \text{PASI} + 0,0077 * \text{DLQI}$$

При рассмотрении показателей  $P > |t|$  и оценки их в соотношении с пороговым значением 0,05, а также в сравнении с таблицей 8, становится очевидно, что  $P > |t|$  приобретает меньшие значения, и хотя очевидная корреляция по-прежнему прослеживается только с показателем возраста, можно отметить, что для мужчин степень условной зависимости все равно оценивается несколько выше.

Аналогично с анализом данных для всех, дальнейшее уточнение линейной регрессии и корреляции требует проведение более сложного многофакторного анализа.

### 3.6.3. Прогностическая формула и расчет модели применительно к выборке по женщинам

Аналогично предыдущему анализу, проведено исследование зависимости данных отдельно для женщин. Результаты исследования для женщин представлены ниже в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты анализа данных для женщин методом наименьших квадратов

|            | Коэффициент | Дисперсия | t-<br>Студент | $P >  t $ | [0,025  | 0,975] |
|------------|-------------|-----------|---------------|-----------|---------|--------|
| Постоянная | 5,516       | 12,832    | 0,43          | 0,669     | -20,201 | 31,233 |
| Рост       | -0,0376     | 0,078     | -0,484        | 0,63      | -0,193  | 0,118  |
| Вес        | 0,0345      | 0,083     | 0,418         | 0,677     | -0,131  | 0,2    |
| ИМТ        | -0,0949     | 0,224     | -0,423        | 0,674     | -0,544  | 0,355  |
| Возраст    | 0,0592      | 0,008     | 7,327         | <0,001    | 0,043   | 0,075  |
| Холестерин | 0,0163      | 0,09      | 0,181         | 0,857     | -0,165  | 0,198  |
| PASI       | -0,0066     | 0,01      | -0,649        | 0,519     | -0,027  | 0,014  |
| DLQI       | -0,0076     | 0,015     | -0,509        | 0,613     | -0,037  | 0,022  |

Для расчетов использовалась следующая формула зависимости всех от всех показателей:

$$\text{Сердечно-сосудистый риск (женщины)} = 1,3358 - 0,0117 * \text{Рост} + 0,0346 * \text{Вес} - 0,0785 * \text{ИМТ} + 0,0509 * \text{Возраст} - 0,0245 * \text{Холестерин} + 0,0011 * \text{PASI} - 0,0015 * \text{DLQI}$$

Тем же образом, что и в предыдущих пунктах, оценивается показатель  $P > |t|$  согласно пороговым значениям. Результат более приближен к общему показателю, значения очевидно больше, чем значения для мужчин, соответственно, можно сделать поверхностный вывод, что пол в некоторой степени влияет на зависимость показателей.

Графически эта зависимость отображена ниже на рисунке 20.

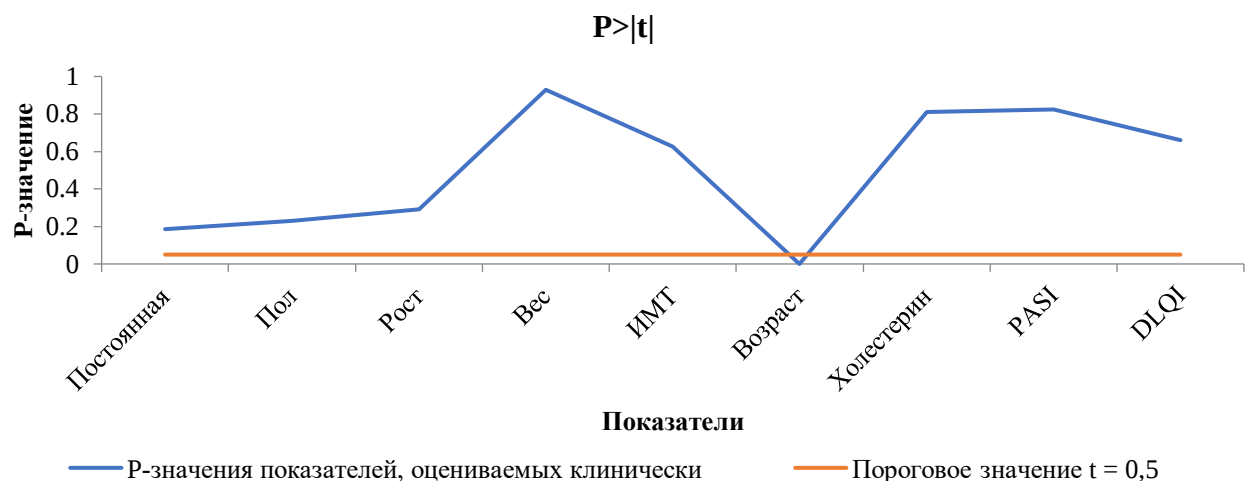


Рисунок 20 – Результат оценки показателя  $P > |t|$  для комплекса факторов (авторский рисунок)

Как и в предыдущих случаях, исключением является показатель возраста пациента, влияние которого очевидно, так как показатель  $P > |t|$  для него сильно меньше пороговых значений.

Тем не менее, дальнейшее уточнение степени корреляции и линейной регрессии точно так же требует проведение более сложных процессов многофакторного анализа.

### **3.7. Многофакторный анализ статистических данных зависимости клинических показателей пациентов**

Целью многофакторного анализа является выявление скрытых переменных или факторов, объясняющих структуру корреляции внутри набора наблюдаемых статистических переменных.

Для более предметного проведения многофакторного анализа необходимо изменить массив данных. В массив данных добавляется столбец «Категории DLQI» и «Категории ИМТ». Это необходимо для проверки гипотезы, что разбитие этих значений по категориям может более значительно влиять на показатели сердечно-сосудистого риска.

Категории для столбцов заданы следующим образом (согласно обобщенным признанным значениям показателей DLQI и ИМТ).

Для шкалы DLQI:  $x$  – изначальное численное значение; «1» - нет ( $x \leq 1$ ); «2» - маленький ( $2 \leq x \leq 5$ ); «3» - умеренный ( $6 \leq x \leq 10$ ); «4» - очень большой ( $11 < x \leq 20$ ); «5» - чрезвычайный ( $21 \leq x \leq 30$ )

Для шкалы, отображающей ИМТ:  $x$  – изначальное численное значение; «1» - выраженный дефицит массы тела ( $x \leq 16$ ); «2» - дефицит массы тела ( $16 < x \leq 18.5$ ); «3» - норма ( $25 \leq x \leq 30$ ); «4» - избыточная масса тела ( $30 < x \leq 35$ ); «5» - ожирение 1 степени ( $30 < x \leq 35$ ); «6» - ожирение 2 степени ( $35 < x \leq 40$ ); «7» - ожирение 3 степени ( $x > 40$ )

После ввода новых переменных, был вновь проведен расчет корреляции по Спирмену, с учетом новых данных, по результатам которого видно, что зависимость практически не изменилась с введением категорий, следовательно, не требуется их учитывать, однако провести проверку было необходимо для более точной оценки данных.

То же самое можно сказать про зависимость разбитых на категории значений ИМТ, зависимость от которого меньше, чем от непосредственных значений ИМТ, однако, как и в первом случае, расхождения минимальны.

В рамках анализа была проведена подробная оценка для всех категорий, но результат отклонялся незначительно и не имел отмеченного влияния на итоговые значения.

При проведении дальнейшего анализа была уточнена формула построения линейной регрессии зависимости путем математического исключения данных, ошибочно влияющих на зависимость.

Была выведена итоговая формула с учетом многофакторного анализа и табличного значения p-value:

Сердечно-сосудистый риск (Оценка для всех) =  $-2,4372 + 0,0062 * \text{Рост} + 0,0177 * \text{ИМТ} + 0,0604 * \text{Возраст} + 0,0021 * \text{PASI}$

Таким образом, из изначальной формулы поиска зависимости были исключены все параметры, чье значение было выше порогового значения p, то есть заданного значения 0,05. Исключение составил только показатель PASI, для которого табличное значение  $p > 0,05$ , однако оценка зависимости сердечно-сосудистого риска от показателей PASI является основным предметом исследований.

Однако данный анализ позволяет отметить сочетанное влияние остальных показателей, таких как: рост, вес, ИМТ, возраста, уровня холестерина, индекса PASI и DLQI на вероятность развития и/или ухудшение течения ССЗ (итоговая площадь на графике под кривой 0,7674) (рисунок 21).

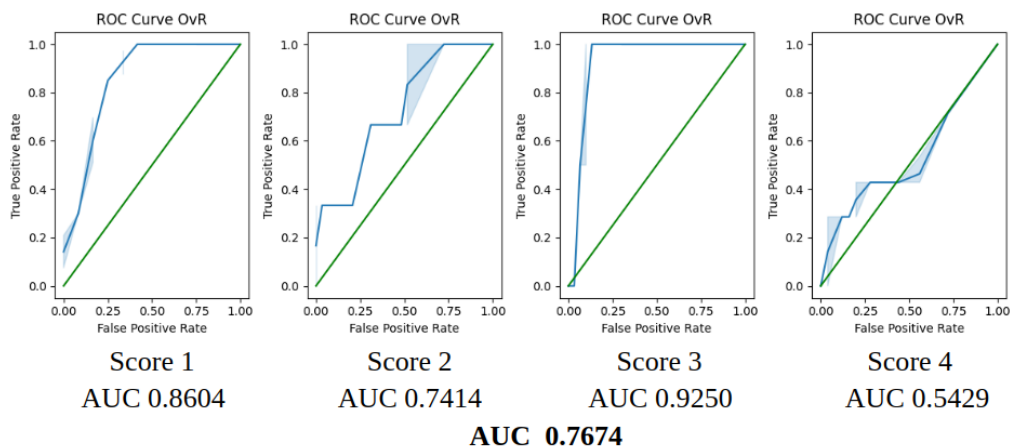


Рисунок 21 – Результаты многофакторного ROC – анализа

Многофакторный анализ в конкретном случае проводился с использованием алгоритмов бинарной классификации по принципу разделения набора данных многоклассовой классификации на несколько наборов данных бинарной классификации, после чего к каждому набору данных подбирается модель бинарной классификации.

Для определения качества бинарной классификации используется так называемая ROC-кривая (receiver operating characteristic), то есть «кривая ошибок» - графическое изображение соотношения верно определенных «несущими признак» доли объектов носителей признака от общего числа объектов к доле объектов, не несущих признак, ошибочно определенных «несущими» при варьировании порога решающего правила.

Соответствующий многофакторный анализ, при оценке которого используется метод ROC-кривой, чаще называется ROC-анализом.

Если интерпретировать результат анализа в количественном эквиваленте, на аналитическом графике оценивается так называемая AUC (Area Under Curve), то есть «площадь под кривой» - непосредственная площадь под кривой итогового графика, ограниченная самой ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций.

Чем выше итоговое значение «площади под кривой», тем качественнее полученная в результате анализа система формульной классификации. При этом при получении значения 0,5 можно судить о непригодности избранного классификационного метода (или же метод соответствует случайному гаданию).

Площадь под кривой для итоговых значений проводимого исследования принимает следующие значения: для класса 1 площадь под кривой (ROC AUC OvR): 0,8604; для класса 2 площадь под кривой (ROC AUC OvR): 0,7414; для класса 3 площадь под кривой (ROC AUC OvR): 0,9250; для класса 4 площадь под кривой (ROC AUC OvR): 0,5429

Таким образом, среднее значение показателя «площадь под кривой» для всех классов составляет 0,7674.

Площадь под ROC-кривой (ROC AUC), рассчитанная в режиме «один против остальных» (One-vs-Rest, OvR), характеризует способность модели различать объекты соответствующего класса и все остальные классы.

Полученные значения AUC существенно различаются между классами, что указывает на неоднородное качество классификации:

Класс 1 (AUC = 0,8604) – модель демонстрирует хорошую дискриминирующую способность, уверенно отличая объекты данного класса от остальных.

Класс 2 (AUC = 0,7414) – качество классификации находится на удовлетворительном уровне; модель различает данный класс лучше случайного угадывания, однако точность разделения ограничена.

Класс 3 (AUC = 0,9250) – модель обладает очень высокой дискриминирующей способностью, что свидетельствует о надёжном разделении объектов этого класса и остальных наблюдений.

Класс 4 (AUC = 0,5429) – значение AUC лишь незначительно превышает 0,5, что указывает на крайне слабую дискриминацию и близость к случайной классификации для данного класса.

Среднее значение AUC по всем классам составляет 0,7674, что в целом соответствует удовлетворительной–хорошей дискриминирующей способности модели. Однако усреднённый показатель маскирует существенные различия между классами: в то время как для некоторых классов модель демонстрирует высокое качество предсказаний, для других её прогностическая ценность остается низкой.

Таким образом, результаты анализа ROC AUC свидетельствуют о том, что модель в целом обладает приемлемой способностью к классификации, однако требует доработки или дополнительного анализа для классов с низкими значениями AUC (в частности, класса 4), например за счёт балансировки классов, пересмотра признаков или выбора альтернативной модели.

При оценке статистических результатов был использован метод доверительного интервала для среднего значения (confidence interval for a mean is a range) – применение диапазона значений, в массиве которого может содержаться

среднее значение генеральной совокупности с определенным уровнем достоверности. Иными словами, доверительный интервал является таким интервалом, который покрывает неизвестный (искомый) параметр с заданной надежностью. Значения доверительного интервала интерпретируются поиском среднего значения параметра.

В результате оценки получены следующие результаты значений доверительного интервала для показателей:

- Пол: (0,528 ; 0,680);
- Рост: (171,489 ; 174,499);
- Вес: (80,873 ; 86,454);
- ИМТ: (27,032 ; 28,775);
- Возраст: (44,145 ; 48,635);
- Холестерин: (5,054 ; 5,406);
- PASI: (21,087 ; 24,443);
- DLQI: (10,905 ; 13,032);
- Score all: (1,792 ; 2,171);
- DLQI по категориям: (3,032 ; 3,396);
- ИМТ по категориям: (3,978 ; 4,311).

Доверительная вероятность в машинном коде оценки выборки составляет 0,95 (95%), что можно интерпретировать как 95% верных значений по итогам оценки статистики. Соответственно, итоговую формулу можно считать достоверной.

Таким образом, оценка созданной прогностической модели при помощи ROC-кривых и логистической регрессии доказывает, что прогностическая модель верна примерно в 95% случаев, что является хорошим результатом и позволяет считать результаты зависимости, полученные при помощи данной модели, верными с учетом погрешностей.

### 3.8. Коррекция формулы с введением показателей психоэмоционального состояния пациентов

Для выявления наличия или отсутствия необходимости корректировать формулу с добавлением оценки показателей психоэмоционального состояния пациентов, была проведена оценка так называемого VIF-фактора для текущего многофакторного анализа.

VIF-фактор, иначе называемый фактором инфляции дисперсии, позволяет оценить количественный объем увеличения разброса показателей от статистических средних значений оцененного коэффициента регрессии из-за присутствия феномена мультиколлинеарности.

Считается, что при значении VIF-фактора выше 5 имеющаяся статистическая модель требует доработки, а при значениях, превышающих 10 – значительных изменений из-за фактической недостоверности метода в присутствующих обстоятельствах и наборах данных.

Благодаря проведенной оценке, были получены значения VIF-фактора для имеющихся данных о пациентах исследуемой группы. Значения отражены ниже в таблице 13.

Таблица 13 - Значения VIF-фактора для имеющихся данных о пациентах исследуемой группы

| VIF-фактор | Переменные       |
|------------|------------------|
| 58,168706  | Рост             |
| 423,464424 | Вес              |
| 320,77465  | ИМТ              |
| 2,341914   | PASI             |
| 7,028501   | Возраст          |
| 2,694863   | Холестерин       |
| 3,242811   | DLQI             |
| 1,845665   | Образование      |
| 2,963165   | Курение          |
| 4,0989     | Тревога          |
| 11,25062   | Депрессия        |
| 10,352451  | Шкала Гамильтона |
| 15,12446   | Шкала Занга      |

Продолжение таблицы 13

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| 25992,862379 | Сахарный диабет |
|--------------|-----------------|

Следующим шагом проводится обучение машинной статистической модели по использованному ранее методу наименьших квадратов, вследствие чего получен результат и составлены диагностические графики. Указанные графики приведены ниже на рисунке 22.

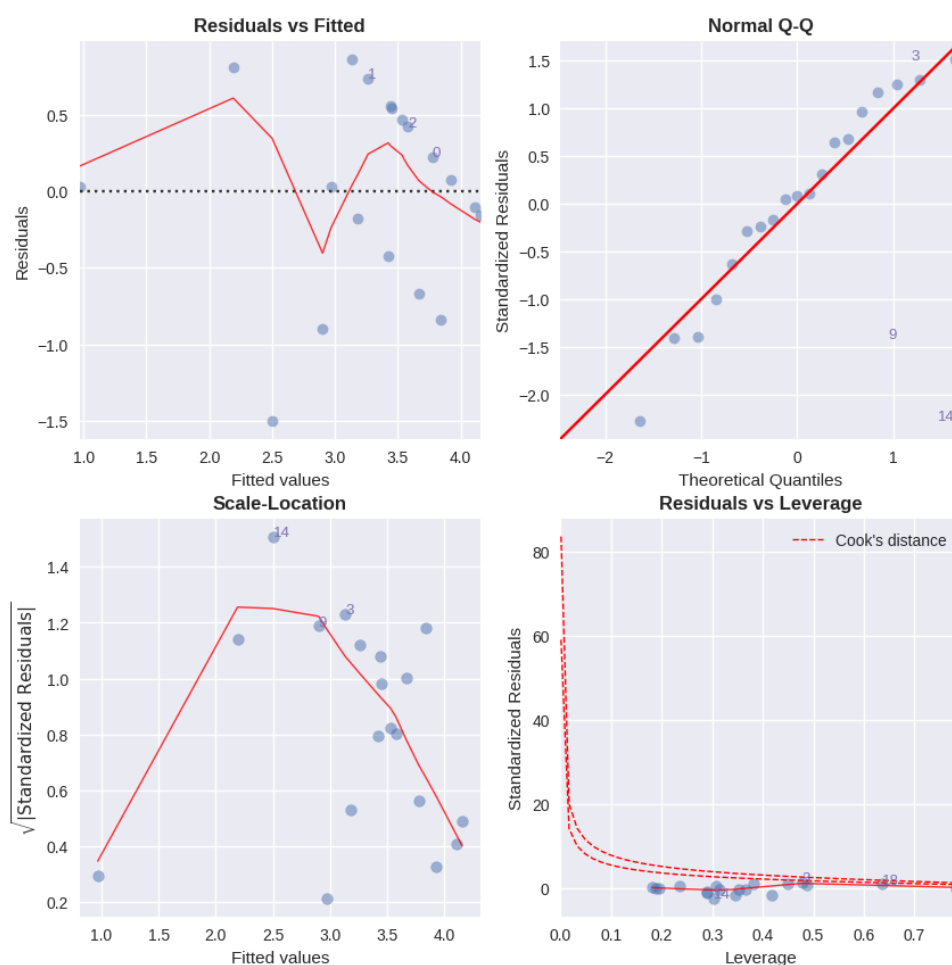


Рисунок 22 - Диагностические графики для нового типа статистической машинной модели с учетом дополнительных данных (авторский рисунок)

Значения  $P > |t|$  для переменной «диабет» (0,138) и для «курения» (0,392) превышают общепринятый порог значимости 0,05. Аналогично, для показателей PASI (0,519) и DLQI (0,613) P-значения также оказываются выше порогового уровня. Формально это указывает на необходимость исключения этих параметров

из регрессионной модели, что противоречит логике и целям настоящего исследования.

В совокупности полученные результаты показывают, что даже при возможности реального влияния отдельных вновь включённых предикторов, модель, построенная с учётом этих переменных, объясняет зависимую переменную хуже. Это происходит несмотря на то, что среди переменных присутствуют показатели психоэмоционального состояния пациентов (тревога и депрессия), которые теоретически могут быть связаны с изучаемым исходом.

Тем не менее, сделанный вывод не исключает существования обратной зависимости. Следовательно, взаимное влияние сердечно-сосудистых заболеваний и псориаза на психоэмоциональное состояние пациентов требует дальнейшего, более детального изучения.

### **3.9. Алгоритм ведения пациентов с псориазом в клинической практике**

1. Всем пациентам с псориазом при сборе анамнеза обратить внимание на наличие факторов риска сердечно сосудистых заболеваний и псориаза: ожирение, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, прием бета - блокаторов; обследовать пациента на наличие признаков клинической тревоги и депрессии (предложить пациенту заполнить анкеты госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS), оценить качество жизни пациента по шкале DLQI;

2. При проведении осмотра пациента провести двукратное измерение уровня артериального давления с интервалом 1-2 минуты. При выявлении повышенного артериального давления, проводить обязательный контроль показателей на последующем визите или не менее двух раз за госпитализацию для выявления артериальной гипертензии; провести измерение массы тела пациента для оценки ИМТ; провести измерение роста пациента; провести осмотр кожных покровов для расчета индекса PASI;

3. Направить пациента на проведение комплекса клинико-лабораторных исследований: общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ;

общий анализ мочи с микроскопией осадка; общетерапевтический биохимический анализ крови с определением общего белка, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов, аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы. Провести комплексный анализ липидограммы (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды). При повышенном уровне глюкозы, провести дополнительное исследование уровня гликированного гемоглобина крови HbA1c.

4. Оценить степень прогностического развития сердечно-сосудистых рисков по выведенной в результате исследования формуле Сердечно-сосудистый риск (Оценка для всех) =  $-2,4372 + 0,0062 * \text{Рост} + 0,0177 * \text{ИМТ} + 0,0604 * \text{Возраст} + 0,0021 * \text{PASI}$ . После проведения оценки широта обследования пациентов устанавливается в зависимости от полученных значений, где 1 - низкий, 2 - средний, 3 - высокий риск;

5. Всех пациентов с псориазом по результатам проведенных обследований рекомендовано направить к кардиологу.

6. По результатам профилактического приема у кардиолога, при необходимости, организовать дообследование в кардиологическом стационаре с последующей коррекцией и/или назначением лекарственной терапии.

7. Организовать амбулаторное наблюдение пациента по месту жительства или по месту лечения. Проводить ежегодную стратификацию сердечно-сосудистого риска по результатам рутинного проведения комплекса клинико-лабораторных исследований пункта «4» алгоритма. Донести до пациента необходимость корректировки образа жизни (отказ от курения, снижение веса, рутинный ежедневный мониторинг показателей АД и гликированного гемоглобина и так далее) в соответствии с полученными расчетными прогнозами.

Иллюстрация данного алгоритма представлена на рисунке 23.

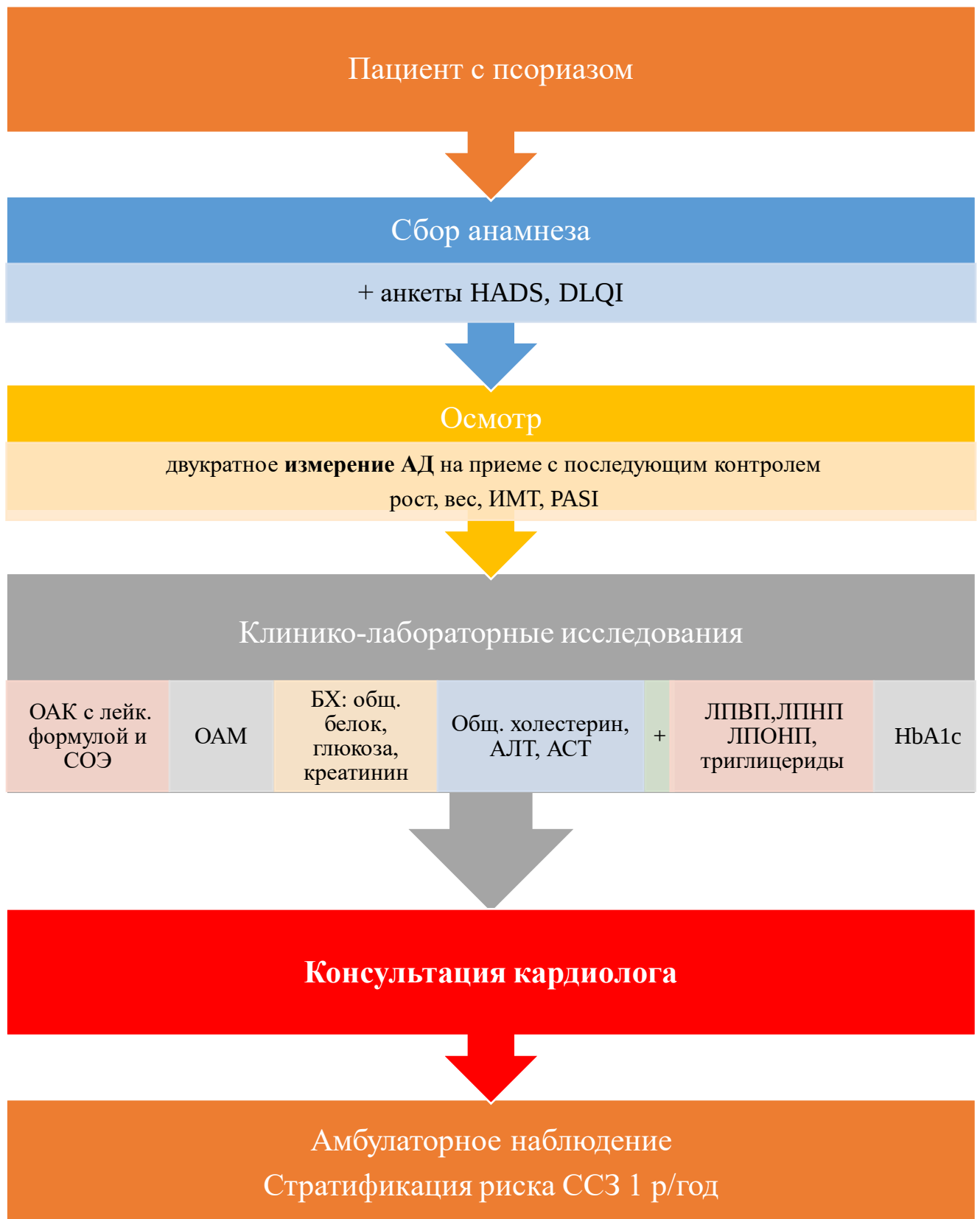


Рисунок 23 - Алгоритм ведения пациентов с псориазом (авторский рисунок)

## **ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **4.1. Взаимосвязь общеклинических показателей и степени тяжести псориаза**

При анализе полученных данных, выявлены статистически значимые различия между группами по показателям уровней общего холестерина, глюкозы, СРБ, СКФ, САД.

В целом полученные результаты демонстрируют, что с увеличением тяжести заболевания наблюдаются более выраженные метаболические нарушения, усиление системного воспаления, снижение функции почек и тенденция к повышению артериального давления. Это может свидетельствовать о тесной связи тяжелого течения заболевания с повышенным сердечно-сосудистым и метаболическим риском.

### **4.2. Оценка факторов риска псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний**

#### **4.2.1. Ожирение**

Полученные результаты могут свидетельствовать о связи ожирения с более тяжелым течением псориаза ( $p = 0,0066$ ). Увеличение доли пациентов с ожирением в группе пациентов с псориазом тяжелого течения позволяет предположить, что ожирение может быть одним из факторов, ассоциированных с прогрессированием и более выраженным течением заболевания. Кроме того, ожирение является важным компонентом метаболических нарушений и фактором ССР, что может дополнительно усугублять состояние пациентов с тяжелым течением заболевания.

#### **4.2.2. Курение**

Выявленные статистически значимые различия могут свидетельствовать о связи курения с наличием и степенью тяжести заболевания ( $p = 0,0412$ ). Более

высокая доля курящих пациентов в группах псориаза средней и тяжелой степени позволяет предположить, что курение может быть фактором, способствующим прогрессированию и более тяжелому течению заболевания. Кроме того, курение является известным фактором системного воспаления и сердечно-сосудистого риска, что может дополнительно усугублять клиническое течение заболевания.

#### **4.2.3. Сахарный диабет**

Несмотря на более высокую распространенность СД у пациентов с тяжелым течением псориаза, статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,0755$ ).

Полученные результаты могут свидетельствовать о тенденции к более высокой распространенности сахарного диабета среди пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза. Таким образом, вероятна возможная связь тяжелого течения заболевания с метаболическими нарушениями и повышенным ССР. Однако отсутствие статистической значимости не позволяет достоверно подтвердить данную взаимосвязь в исследуемой выборке.

Повышенная частота СД у пациентов с тяжелой степенью может указывать на наличие общих патогенетических механизмов, включая хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность и метаболические нарушения. Для подтверждения данной связи могут потребоваться исследования с большей выборкой пациентов.

#### **4.2.4. Пол**

В результате анализа были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p = 0,0047$ ), которые позволяют предположить среди лиц мужского пола тенденцию к более тяжелому течению псориаза, что подтверждается данными мировых источников.

#### **4.2.5. Дислипидемия**

Несмотря на то, что при анализе групп статистически значимых различий не выявлено, полученные результаты позволяют предположить, что наличие дислипидемии и частота ее первичного выявления не связаны напрямую со степенью течения псориаза в исследуемой выборке ( $p = 0,1830$ ). Тем не менее дислипидемия является распространенной сопутствующей патологией независимо от степени тяжести псориаза.

#### **4.2.6. Артериальная гипертензия**

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p = 0.0601$ ), отмечается тенденция к более высокой распространенности АГ среди пациентов с тяжелой степенью течения псориаза. Тем не менее, это не позволяет достоверно подтвердить связь АГ со степенью течения псориаза в данной выборке.

#### **4.2.7. Бета-блокаторы**

При анализе применения бета-блокаторов среди исследуемых групп статистически значимой разницы выявлено не было ( $p = 0,0730$ ). Тем не менее, учитывая то, что в группе псориаза тяжелого течения данная группа препаратов применялась у 8,1%, наблюдается тенденция к статистическим различиям.

Вышеописанные данные делают необходимыми не только коррекцию проводимой терапии сердечно-сосудистых заболеваний у данных пациентов, но и проведение дальнейших исследований данной проблемы на примере больших выборок и повышение осведомленности врачей о влиянии бета-блокаторов на течение псориаза.

#### **4.2.8. Тревожность и клиническая депрессия**

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что выраженность депрессивных расстройств в исследуемой выборке в целом была невысокой и существенно не зависела от степени тяжести псориаза. Несмотря на несколько большую частоту субклинических и клинически выраженных депрессивных проявлений у пациентов с тяжелым течением заболевания, статистически достоверной связи между тяжестью заболевания и уровнем депрессии выявлено не было (шкала HADS тревога  $p = 0,7490$ ; шкала HADS депрессия  $p = 0,3599$ ; шкала Гамильтона  $0,0696$ ; шкала Занга  $p = 0,6214$ ).

#### **4.3. Сердечно-сосудистый риск**

По результатам оценки ССР при помощи шкалы SCORE, отмечается тенденция к увеличению ССР у пациентов с более тяжелым течением псориаза. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, близкое к значимому значение  $p$  ( $0,0538$ ) позволяет предположить возможную связь между тяжестью заболевания и ростом ССР. Полученные данные требуют проведения дальнейших исследований с большим объемом выборки.

#### **4.4. Влияние комплекса факторов в анамнезе пациента с псориазом на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний различной этиологии**

Проведенное исследование включало в себя прежде всего поиск факторов риска и ССЗ и оценку их влияния на сердечно-сосудистый риск у пациентов с псориазом.

Распределение пациентов по группам, согласно степеням тяжести течения псориаза обусловлено тем, что отбор участников исследования проводился среди больных, находящихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении. Так, согласно клиническим рекомендациям по псориазу, для определения

критериев для госпитализации применяется индекс PASI, при значениях которого от 10 до 19 имеются показания для лечения в дневном стационаре, а при значениях от 20 и выше, имеются показания для госпитализации в круглосуточный стационар [31].

Контрольная группа аналогичным образом включала в себя выборку пациентов различного пола и возраста, отличающихся по комплексу клинических показателей, сопутствующих заболеваний и различной степенью риска развития ССЗ.

Такая выборка позволила наиболее полно оценить полученные результаты и также в уверенной степени назвать их приближенными к реально существующей в клинической практике картине настолько, насколько в целом позволяет дизайн и модель проводимого исследования.

Согласно полученным данным, среди пациентов групп псориаза широко распространены ССЗ различной этиологии, однако следует учитывать не только клинически проявляющийся псориаз, но и совокупность иных, более значительных факторов ССР. Так, у пациентов с псориазом легкой, средней и тяжелой степеней тяжести или уже выявлены заболевания сердечно-сосудистого спектра, или имеются доказанные факторы риска развития ССЗ. Таким образом, в настоящее время необходима разработка оптимальной шкалы оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом с учетом возраста, тяжести течения псориаза и факторов риска псориаза и ССЗ.

В ходе исследования не зафиксировано ни одной смерти пациента, однако 3% пациентов с псориазом прошли дополнительное обследование на базе терапевтического отделения с целью коррекции терапии и в связи с ухудшением течения имевшегося в анамнезе сердечно-сосудистого заболевания. Из всей массы пациентов, которым по показаниям была рекомендована госпитализация, отказались от госпитализации 12,5%.

По результатам многофакторного анализа удалось выявить некоторые значимые статистические зависимости при сочетанном воздействии различных

факторов, а именно: роста и веса пациентов, их ИМТ, возраста, уровня холестерина и, в том числе, индексы по шкалам PASI и DLQI [177].

Чувствительность и специфичность факторов оценивали при помощи ROC-кривых, где показатель AUC (площадь под кривой) составил 0,9258. Общий процент корректности прогноза развития ССЗ у пациентов исследуемой группы составил 85%. Полученный результат позволяет оценивать данные как релевантные, а, следовательно, позволяет опираться на них в формировании окончательных выводов по результатам исследования.

По результатам дополнительно проведенного дискриминантного анализа факторов риска ССЗ была создана прогностическая модель, благодаря которой было выявлено, что развитие ССЗ или ухудшение их течения у пациентов с псориазом в 65% случаев зависит от сочетанного влияния роста, ИМТ, возраста и индекса PASI.

Необходимо отметить, что при проведении многофакторного анализа была выявлена низкая статистическая значимость и незначительное влияние индекса PASI как отдельного фактора, но данный фактор не был исключен из анализа, так как именно поиск непосредственной зависимости между значением PASI и величиной ССР является предметом данного исследования.

Также необходимо отметить, что результаты статистического анализа, полученные в процессе исследования, коррелируют с результатами, описанными в сторонних публикациях на сочетанные темы.

Так, под данным литературы за 2019-2024 год, известно, что пациенты с псориазом подвержены риску развития и ухудшению течения сердечно-сосудистых заболеваний, причем ССЗ являются основной причиной смертности в этой группе населения [178, 179].

Согласно данным Группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA), компилирующим информацию от 26 дерматологов из 16 стран, у более чем 67% пациентов можно наблюдать динамическую корреляцию проявлений псориаза и псориатического артрита

псориазных с развитием или ухудшением течения сердечно-сосудистых патологий [180, 181].

Кроме того, согласно данным ряда исследований, метаболические нарушения у пациентов с псориазом также играют роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [182, 183]

Однако в целом тема на данном этапе представлена в публикациях достаточно ограничено, что дает основание для дальнейшей ее разработки.

#### **4.5. Практическая оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом**

Таким образом, исходя из кратко обозначенных выше данных, можно заключить, что на развитие и течение ССЗ оказывает влияние комплекс факторов, к которым относятся пол, рост, вес, ИМТ, возраст, уровень холестерина и величина индексов PASI и DLQI.

Тем не менее, механизмы их взаимосвязей требуют более детального изучения, тем более что результаты текущего исследования доказывают необходимость прицельного исследования и коррекции факторов риска развития ССЗ у пациентов с псориазом.

Формула расчета ССР, полученная в результате исследования (а именно: Сердечно-сосудистый риск (Оценка для всех) =  $-2,4372 + 0,0062 * \text{Рост} + 0,0177 * \text{ИМТ} + 0,0604 * \text{Возраст} + 0,0021 * \text{PASI}$ , где 1 – низкий риск, 2 – умеренный риск, 3 – высокий риск, 4 – очень высокий риск) может быть использована для практических целей. Ее применение позволит качественно изменить подход к лечению пациентов в клинической практике врачей дерматовенерологов, терапевтов и кардиологов.

Результаты анализа свидетельствуют, что пациенты, имеющие псориаз в анамнезе, в большей степени, чем пациенты контрольной группы, подвержены риску ССЗ. Здесь следует отметить, что не все пациенты получают липидснижающую терапию статинами, 20% пациентов требуется коррекция уже

принимаемой дозы антигипертензивных препаратов или назначение их вновь, что в целом свидетельствует о недостаточной профилактике развития и/или ухудшения течения ССЗ в реальной клинической практике [184].

Несмотря на отсутствие прямой корреляции между псориазом и сердечно-сосудистыми рисками, при наличии у пациента псориаза в анамнезе можно рекомендовать как необходимые меры в клинической практике постоянный контроль факторов ССР, мониторинг веса, артериального давления, ИМТ и уровня холестерина.

Научно обоснованной тактикой скрининга пациентов с псориазом можно считать в том числе поиск факторов риска развития ССЗ. В рамках сбора анамнеза и дальнейшего обследования пациента необходимо устанавливать наличие таких факторов, как СД, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. Кроме того, до сведения пациентов необходимо доводить необходимость коррекции образа жизни. Так, в рамках осмотра, каждому пациенту с псориазом необходимо проводить двухкратное измерение уровня АД или рекомендовать проведение домашнего мониторингирования [185].

Своевременное выявление факторов риска (в частности, путем определения уровней гликированного гемоглобина и показателей липидного спектра крови) позволит вовремя скорректировать терапию и уменьшить риски развития или ухудшения течения ССЗ у пациентов с псориазом.

У большинства участников исследования рутинно не проводилась оценка липидного спектра крови. Оценка риска развития ССЗ более точна и эффективна при объединении нескольких факторов риска и результатов исследований уровня определенных биомаркеров посредством калькулятора оценки риска. К настоящему моменту в арсенале практического врача имеется множество калькуляторов оценки риска развития ССЗ, большинство которых включают комбинацию таких биомаркеров как общий холестерин крови, ЛПНП, ЛПВП и систолическое артериальное давление и факторов риска, к которым относятся возраст, пол, наличие сахарного диабета в анамнезе, текущий статус курения. Так, согласно современным данным, предполагается, что исходно высокий уровень

субклинического воспаления оказывает влияние и увеличивает частоту развития таких крупных сердечно-сосудистых событий как ИМ, инсульт, коронарное вмешательство или смерть в когорте стабильных кардиологических пациентов [186]. Повышение уровня СРБ более чем на  $>1$  мг/л от нормы приводят увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, развитию инфаркта миокарда или инсульта. Так же было обнаружено, что СРБ является предиктором увеличения риска развития ССЗ даже у пациентов с исходно низким уровнем ЛПНП [187]. По данным других исследований, обнаружено что при оценке показателей высокочувствительного СРБ, уровня коронарного кальция и в меньшей степени фибриногена, эффективность оценки сердечно-сосудистого риска повышается [188, 189]. Кроме того, было обнаружено, что повышение уровней СРБ и мозгового натрийуретического гормона NT-pro BNP является предиктором развития ИМ, сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС. Однако, уровень СРБ был меньше связан с конечными точками исследования, чем NT-pro BNP и не улучшал прогнозы в дополнение к NT-pro BNP [190]. Также было обнаружено несколько генетических биомаркеров (варианты в многочисленных локусах), которые также связаны с риском ИБС. Было обнаружено, что отдельные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) имеют относительно слабую корреляцию с ИБС, большинство с коэффициентами риска  $<1,2$ ; однако кумулятивный эффект многих SNP, связанных с ИБС, показал более значительный эффект. Например, среди более чем 400 000 участников когорты UK Biobank была создана оценка полигенетического риска по всему геному, которая включала 6,6 миллионов распространенных SNP [191]. Ожидается, что благодаря дальнейшим исследованиям биомаркеров и растущей доступностью генетического секвенирования, произойдет быстрое увеличение количества инструментов для оценки сердечно-сосудистого риска. Также обращает на себя внимание низкий охват лечением липидснижающими препаратами пациентов с сочетанием псориаза и дислипидемии.

Также нужно отметить, что на данном этапе исследования не представляется возможным до конца проследить патоморфологические механизмы взаимосвязи псориаза с заболеваниями сердечно-сосудистого спектра.

Однако если рассматривать эту взаимосвязь на примере широко распространенной (в том числе среди исследуемой группы пациентов) АГ, можно отметить несколько биологических путей возникновения, в том числе избыточную экспрессию вазоконстриктора эндотелина 1, который экспрессируется и в сосудистом эндотелии, и в кератиноцитах. Кроме того, и в случае псориаза, и в случае артериальной гипертензии отмечается повышенный уровень оксидативного стресса, а также активация общих воспалительных путей, включая выработку провоспалительных цитокинов.

В целом, если рассматривать комплекс ССЗ и псориаз, следует обратить внимание, что в основе обеих групп заболеваний лежит общность вырабатываемых провоспалительных цитокинов. К примеру, к ним относятся ФНО $\alpha$ ) / ИЛ-23 / ИЛ-17А [192].

Имеются достоверные данные, согласно которым псориаз тяжелого течения увеличивает на 40% смертность от сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистого спектра. При этом риск развития ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от ССЗ прямо пропорционален степени тяжести и длительности течения псориаза.

Клинико-этиологическая взаимосвязь псориаза и других заболеваний сердечно-сосудистого спектра в рамках текущего исследования не прослеживалась детально, так как предметом исследования являлась общая прогностическая взаимосвязь.

Однако наличие сочетанной корреляции позволяет предполагать существование более глубоких механизмов взаимосвязи, а, следовательно, предмет требует дальнейшего изучения.

#### 4.6. Ограничения проведенного исследования

Достоинством проводимого исследования прежде всего является его проспективный характер. В рамках исследования были созданы релевантные прогностические модели, позволяющие оценить динамическую перспективу взаимодействия исследуемых показателей. Что, в свою очередь, позволяет сформулировать оптимальную персонифицированную тактику ведения пациентов с псориазом в реальной клинической практике.

Также стоит отметить, что впервые на базе дерматологического отделения состояние пациентов всесторонне оценивалось кардиологом, также было уделено внимание и психоэмоциональному состоянию, образу жизни.

Благодаря полученным данным и выведенной формуле, возможно более детальное и предметное ведение пациентов индивидуально, с полной оценкой возможных ССР и перспектив их возникновения.

Кроме того, достоинством исследования можно назвать наличие в выборке большого количества пациентов с псориазом тяжелого течения, что позволяет оценивать клиническую картину и результаты наиболее плотно.

Еще одним из положительных моментов данного исследования является то, что каждый участник получил возможность быть под присмотром врача, обратиться за медицинской помощью при необходимости, улучшить осведомленность о своем здоровье.

Результаты данного исследования могут изменить подход к ведению пациентов с псориазом в клинической практике врачей терапевтов, кардиологов, дерматологов и указывают на то, что даже у молодых пациентов с псориазом требует внимания оценка факторов риска развития ССЗ.

Недостатками проведенного исследования являются прежде всего, отсутствие более конкретного сопоставления групп по полу и возрасту, что могло оказать влияние на результаты исследования.

Однако, не удалось подобрать универсальную шкалу для оценки ССР. В первую очередь, это связано с наличием результатов показателей только общего

холестерина, что сужает варианты только до шкалы SCORE. В свою очередь, применение данной шкалы также ограничено, так как ее использование обосновано лишь у пациентов от 40 до 65 лет без сахарного диабета и ИБС в анамнезе.

Также, не удалось набрать большее количество пациентов в группу легкого течения псориаза, что обусловлено тем, что на стационарное лечение чаще всего направляются пациенты с псориазом средней и тяжелой степеней тяжести.

Помимо этого, пациентам не проводилось рутинное обследование всех показателей липидного профиля, а именно таких показателей, как ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, триглицериды (в стандарт ведения пациентов от 7 декабря 2021 года входит лишь анализ крови биохимический общетерапевтический). Также не проводилось рутинное обследование показателя гликированного гемоглобина в качестве диагностики сахарного диабета у пациентов обеих групп, так как данный показатель отсутствует в стандартных протоколах ведения пациентов с псориазом (от 7 декабря 2021 года).

На протяжении исследования были выявлены определенные практические трудности. В первую очередь, учитывая психоэмоциональные особенности пациентов с псориазом, набор участников был затруднен. Также, учитывая большое количество шкал, согласно которым оценивалось состояние пациента (DLQI, шкалы HADS, Гамильтона, Занга), беседа с пациентом занимала длительное время (более 1 часа), что могло утомить и уменьшить желание пациента принимать участие в исследовании. Для оптимизации затраченного времени, могло бы помочь использование портативного планшета с электронными калькуляторами, однако, в настоящий момент не разработано или не адаптировано для русскоязычных пациентов оптимальное программное обеспечение для каждой шкалы или опросника. Также, учитывая сложности при проведении оценки общего состояния пациентов, имеет смысл разработка новых валидированных шкал оценки психоэмоционального состояния, качества жизни, сердечно-сосудистого риска, которые также позволят сократить затрачиваемое время на получение информации, отражающей состояние пациента.

Учитывая полученные данные, также следовало бы включить большее количество пациентов в план госпитализации в терапевтическое отделение для углубленного обследования, однако возможность проведения достаточного количества госпитализаций также ограничена возможностями реальной клинической практики и индивидуальным настроем каждого пациента, что затрудняет исследование.

Также с точки зрения дальнейших исследований, имела бы смысл оценка сердечно-сосудистого риска пациентов в период очередного обострения псориаза. Достоверно известно, что острые респираторно-вирусные заболевания являются причиной, повышающей сердечно-сосудистый риск, а именно вероятность развития острого коронарного синдрома [193]. Учитывая воспалительную природу псориаза и общность вырабатываемых провоспалительных цитокинов, необходимо дальнейшее изучение данной темы.

Таким образом, обеспечить мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с псориазом, помогло бы открытие многофункциональных кабинетов, где пациенты могли бы получить консультации таких специалистов как кардиолог, эндокринолог, гастроэнтеролог, психоневролог, ревматолог.

#### **4.7. Клиническое наблюдение 1**

Пациентка А., 50 лет, поступила в клинику кожных болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета с жалобами на умеренно зудящие кожные высыпания, лоцирующиеся в височно-теменной и затылочной областях волосистой части головы, а также в областях кожных складок под молочными железами, на спине, в областях верхних и нижних конечностей.

Со слов пациентки, заболевание впервые проявилось в июне 2021 года, начало заболевания, по ее мнению, ничем не обусловлено. Впервые высыпания образовались на коже волосистой части головы, приблизительно за неделю распространились ниже.

По итогам анамнеза и исследований диагноз: «Распространенный вульгарный псориаз, смешанной формы, в прогрессирующей стадии».

Пациентка имеет хронические заболевания, а именно, артериальную гипертензию (причем длительное время протекающую без медицинского контроля) и хронический тонзиллит. Перенесла ОНМК в 2019 году.

Согласно анамнезу, курит с возраста 16 лет, индекс курящего человека равен 17 пачка/лет.

В процессе сбора анамнеза жалуется на эпизодические приступы дискомфорта при физической нагрузке в области за грудиной, подъемы АД (максимальные показатели АД, со слов пациентки, до 180/100 мм.рт.ст., АД в обычном состоянии приблизительно 130/80 мм рт.ст.; ЧСС до 70 уд/мин).

Пациентка на постоянной основе принимала на момент обращения Телмисартан (80 мг 2р./сутки), Лерканидипин (10 мг/сутки), Индапамид (2,5 мг/сутки). По необходимости (в случае скачков АД) дополнительно принимает моксонидин 0,4мг.

На приеме была проведена аускультация сердца: тоны ясные, над магистральными артериями шумы отсутствуют. ИМТ пациентки на момент приема 40,9 кг/м<sup>2</sup>. Локальный статус пациентки: хроническое поражение кожи, имеет воспалительный характер. Обильная симметричная сыпь, локализующаяся на волосистой части головы в затылочной и височно-теменной областях, а также на спине, конечностях и под молочными железами.

Высыпания папулезные, красновато-розовые, округлые, плоские, с резко очерченными границами, диаметром до 1 см, по периферии наличествует гиперемическая кайма – т.н. венчик роста, он же ободок Пильнова. После слияния папулы образуют бляшки диаметром порядка 3-10 см. Бляшки имеют плоскую форму, четкие границы, неправильные очертания. Папулы и бляшки покрыты чешуйками и чешуйко-корками серебристо-серого цвета.

Можно отметить появление псориатической триады (феномен стеаринового пятна, терминальной пленки, кровавой росы) при поскабливании поверхности бляшек.

Вне очагов поражения кожный покров пациентки бледно-розового цвета, имеет соответствующие возрасту тургор и показатели эластичности. Волосы и слизистые оболочки также без патологических изменений.

Также наблюдаются признаки подногтевого кератоза: утолщенные грязно-желтые ногтевые пластинки стоп. Оценка ногтевых пластинок рук не проводилась ввиду покрытия их декоративным лаком.

Дермографизм красный. Субъективно оценивается умеренный зуд. По шкале PASI индекс составляет 13,2, то есть наличествует псориаз средней тяжести.

В рамках приема пациенткой заполнена госпитальная шкала HADS, по результатам оценки которой выявлены субклиническая тревога и субклиническая депрессия.

Индекс DLQI: 4 балла, согласно ему наличие псориаза оказывает небольшое влияние на качество жизни пациентки.

На момент поступления пациентки были проведены клинико-лабораторные анализы, их результаты представлены ниже в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты клинико-лабораторных анализов пациентки А (50 лет) на момент госпитализации

| Показатель                       | Результаты              | Нормы   |
|----------------------------------|-------------------------|---------|
| Общий анализ крови от 26.04.2023 |                         |         |
| HGB                              | 153 г/л                 | 117-160 |
| RBC                              | $5,35 \times 10^{12}/л$ | 4,3-6,1 |
| WBC                              | $11,12 \times 10^9/л$   | 4-11    |
| PLT                              | $305 \times 10^9/л$     | 150-450 |
| Эозинофилы                       | $0,25 \times 10^9/л$    | 0-0,4   |
| СОЭ (по Вест.)                   | 11 х мм/час             | 2-20    |
| Биохимический анализ крови       |                         |         |
| Глюкоза                          | 6 ммоль/л               | 4,6-6,4 |
| С-реактивный белок               | 15 мг/л                 | 0-5     |
| Креатинин                        | 78 мкмоль/л             | 57-115  |
| Щелочная фосфатаза               | 284 ед/л                | 70-290  |
| ГГТ                              | 28 ед/л                 | 0-55    |
| АЛТ                              | 26 ед/л                 | 13-40   |
| АСТ                              | 27 ед/л                 | 0-50    |
| Белок общий                      | 75 г/л                  | 66-83   |
| Холестерин                       | 1,39 ммоль/л            | 0-5,2   |

## Продолжение таблицы 14

|                     |              |      |
|---------------------|--------------|------|
| Ревматоидный фактор | 2,58 ммоль/л | 0-30 |
|---------------------|--------------|------|

Лечение, проведенное в рамках госпитализации: местно – мазь Салициловая и мазь Преднизолон непосредственно в область высыпаний 2 р./день, на кожу волосистой части головы – лосьон с салициловой кислотой и бетаметазоном также 2 р./день; PUVA-терапия.

После проведения стационарного лечения отмечена положительная динамика проявления кожного процесса – высыпания регрессируют на 90-100% до стадии остаточной гиперпигментации, отсутствует появление новых высыпаний. Индекс по шкале PASI – 6,9.

На рисунке 24 представлены фотографии пациентки до и после лечения в кожной клинике.



Рисунок 24 – Результаты лечения пациентки в кожной клинике (авторский рисунок)

Так как в анамнезе пациентки имелись жалобы со стороны ССС, а также отмечено повышение показателей уровня холестерина крови, СРБ и глюкозы, пациентке рекомендовано госпитальное лечение в кардиологическом стационаре с целью дообследования и коррекции проводимой терапии.

В процессе сбора анамнеза при поступлении пациентки в терапевтическое отделение пациенткой отмечена дестабилизация цифр АД (максимальные показатели до 180/100 мм рт.ст.) и субъективное обострение течения псориаза.

При осмотре показатели АД составляли 160/100 мм рт.ст., частота сердечных сокращений до 70 уд. / мин.

Проведена аускультация сердца. Согласно аускультации, сердечные тоны ясные, отсутствуют шумы над магистральными артериями.

Показатели электрокардиограммы: ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений 75 уд. / мин., положение электрической оси сердца нормальное, отсутствуют признаки гипертрофии левого желудочка.

Результат ЭХО КГ: признаки уплотнение аортальных стенок и фиброзных колец аортального и митрального клапанов, стенки левого желудочка гипертрофированы, диастолическая функция левого желудочка нарушена, полость левого предсердия незначительно расширена. Фракция выброса – 59%.

Результат СМАД среднее артериальное давление днем порядка 151/88 мм рт.ст., ночью – 157/80 мм рт.ст. Максимальное значение дневного артериального давления 187/116 мм рт.ст., ночью – 198/109 мм рт.ст.

На базе терапевтического отделения были проведены клинико-лабораторные исследования, результаты которых представлены ниже в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты клинико-лабораторных анализов пациентки А., проведенных во время терапевтического госпитального лечения

| Общий анализ крови         |                         |          |
|----------------------------|-------------------------|----------|
| HGB                        | 141 г/л                 | 117-160  |
| RBC                        | $5,16 \times 10^{12}/л$ | 4,3-6,1  |
| WBC                        | $10,5 \times 10^9/л$    | 4-11     |
| PLT                        | $305 \times 10^9/л$     | 150-450  |
| Эозинофилы                 | $0,23 \times 10^9/л$    | 0-0,4    |
| СОЭ Вест.                  | 39 мм/час               | 2-20     |
| Биохимический анализ крови |                         |          |
| Глюкоза                    | 6,5 ммоль/л             | 4,6-6,4  |
| С-реактивный белок         | 16,97 мг/л              | 0-5      |
| Креатинин                  | 92 мкмоль/л             | 57-115   |
| Щелочная фосфатаза         | 280 ед/л                | 70-290   |
| ГГТ                        | 32 ед/л                 | 0-55     |
| АЛТ                        | 20 ед/л                 | 13-40    |
| АСТ                        | 19 ед/л                 | 0-50     |
| Холестерин                 | 5,64 ммоль/л            | 0-5,2    |
| ХС-ЛПВП                    | 0,72 ммоль/л            | 1,6-9999 |

Продолжение таблицы 15

|                          |                                 |           |
|--------------------------|---------------------------------|-----------|
| ХС-ЛПНП                  | 3,98 ммоль/л                    | 0-4,2     |
| ХС-ЛПОНП                 | 1,81 ммоль/л                    | 0,19-0,77 |
| СКФ (CRD-EPI) расч.      | 76,36 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> |           |
| Гликированный гемоглобин | 7,1%                            | 4,8-6,0   |
| К                        | 5 ммоль/л                       | 3,5-5,1   |
| Триглицериды             | 3,99 ммоль/л                    | 0-2,3     |
| Мочевая кислота          | 474,7 мкмоль/л                  | 154-357   |
| Билирубин общий          | 17,8 мкмоль/л                   | 5-21      |

Так как проводимая ранее терапия артериальной гипертензии была признана неэффективной, а также учитывая сахарный диабет и дислипидемию пациентки в анамнезе в совокупности с выявленной гиперурикемией, в процессе терапии прежнее медикаментозное лечение было заменено, а именно: пациентка получала азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг 2 раза/сут., нифедипин 60 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут.

Учитывая сахарный диабет II типа, дислипидемию и гиперурикемию пациентки, в терапию включены: метформин 500 мг 2 раза/сут., аторвастатин 20 мг/сут., аллопуринол 100 мг/сут.

После введения новой терапии состояние пациентки стабилизировалось. Показатели артериального давления варьировались в пределах 130-140/70 мм рт.ст.

Пациентке был рекомендован контроль показателей гликированного гемоглобина и липидного профиля через трехмесячный интервал.

Благодаря полному объему проведенных диагностических мероприятий у изначально дерматологической пациентки с псориазом были выявлены коморбидные заболевания, а именно гипертоническая болезнь второй стадии, повышение артериального давления третьей степени, очень высокого риска, третья степень ожирения, дислипидемия, сахарный диабет II типа и гиперурикемия.

На риск развития новых ССЗ и прогрессию существующих у пациентки влияет комплекс сочетанных факторов, а именно вес и ИМТ, женский пол, возраст, дислипидемия, а также наличие в анамнезе диагностированного псориаза.

На течение псориаза курение табака также влияет не в последнюю очередь, а именно ухудшает болезнь и снижает эффект проводимой терапии.

Наличие ожирения также влияет как на возникновение псориаза (риск выше на 83%), так и на возникновение и ухудшение ССЗ (риск выше на 73%).

В процессе проведения дообследования в терапевтическом отделении выявлен повышенный уровень общего холестерина (5,64 ммоль/л), триглицеридов (3,99 ммоль/л), мочевой кислоты (474,7 мкмоль/л), глюкозы 6,5 (ммоль/л), недостижение целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA1c < 7,0\%$ ) 7,1%, а также повышение уровня С-реактивного белка (16,97 мг/л), что с высокой долей вероятности связано с обострением течения псориатического кожного процесса.

Если оценивать состояние пациентки по шкале SCORE, десятилетний риск развития ССЗ у нее составляет более 7,5%.

#### **4.8. Клиническое наблюдение 2**

Пациент С., 73 года, поступил в терапевтическое отделение с жалобами на «шум» в ушах и голове, дискомфорт в груди при ходьбе, псориатические изменения кожи конечностей.

Субъективно при сборе анамнеза пациент также отмечал т.н. «скачки» АД и дискомфорт в грудной клетке, несмотря на проводимую терапию. В анамнезе на момент обращения имеется гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, кроме того, выявленный мультифокальный атеросклероз (преимущественно поражена аорта, коронарные и церебральные артерии, а также артерии нижних конечностей). По данным ЭКГ присутствует блокада ЛНПГ.

Анамнез также включает в себя ОИМ в 2006 году, в 2019 году – проведение баллонной ангиопластики и стентирование правой коронарной артерии, а также стентирование правой бедренной артерии.

На постоянной основе получает в рамках лечения антиангиальную и гипотензивную терапию.

Кожные псориатические изменения впервые были зафиксированы у пациента в 2006 году параллельно с диагностированным ОИМ и представляли собой медленно прогрессирующие высыпания на волосистой коже головы (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Высыпания пациента на волосистой части головы до и после лечения (авторский рисунок)

В 2009 году пациент получил дерматологический диагноз: «Распространенный вульгарный псориаз», в рамках которого проводилась комплексная антигистаминная терапия, PUVA-терапия, а также глюкокортикостероиды, цитостатики и хлоропирамин.

На момент поступления пациент применял комплексную терапию фолиевой кислотой, местно – мази с салициловой кислотой, мази с преднизолоном, проходил системную терапию метотрексатом.

Пациент курит, с 18 лет, индекс курящего человека 13 пачка/лет. ИМТ составляет 23,32 кг/м<sup>2</sup> (69 кг при росте 172 см). На момент поступления зафиксирована АД до 160/100 мм рт.ст.

В рамках дерматологического приема были оценены псориатические бляшки: округлые, сухие, покрыты белесыми чешуйками, характерными для вульгарного псориаза стационарной формы. Бляшки нормальной влажности, по субъективной оценке пациента присутствует умеренный зуд. Видимые слизистые бледные, ногти тусклые. По результатам обследования подтвержден диагноз: вульгарный псориаз,

простая форма, оценка по PASI 17,6, что эквивалентно средней степени тяжести течения псориаза. Риск ухудшения ССЗ – 4 (очень высокий).

На основании полученных жалоб и результатов физикального осмотра был назначен комплекс клинико-лабораторных исследований, ЭКГ, СМАД, ЭХО-КГ, УЗИ ОБП и почек, консультации невролога и окулиста.

Также пациент обсужден с врачом-хирургом в отделении сердечно-сосудистой хирургии.

Данные клинико-лабораторных исследований представлены ниже в таблице 16.

Таблица 16 - Результаты клинико-лабораторных исследований пациента С.

| Показатель                 | Результаты                 | Нормы     |
|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Общий анализ крови         |                            |           |
| HGB                        | 129 г/л                    | 132-180   |
| RBC                        | 3,91 x 10 <sup>12</sup> /л | 4,3-6,1   |
| WBC                        | 4,76 x 10 <sup>9</sup> /л  | 4-11      |
| PLT                        | 135 x 10 <sup>9</sup> /л   | 150-450   |
| HTC                        | 38,5 %                     | 39-52     |
| MCV                        | 98,5 фл                    | 80-99     |
| MCH                        | 336 г/л                    | 270-380   |
| Эозинофилы                 | 0,12 x 10 <sup>9</sup> /л  | 0-0,4     |
| СОЭ Вест.                  | 16 мм/час                  | 2-20      |
| Биохимический анализ крови |                            |           |
| Глюкоза                    | 4,8 ммоль/л                | 4,6-6,4   |
| С-реактивный белок         | 3,9 мг/л                   | 0-5       |
| Креатинин                  | 92 мкмоль/л                | 57-115    |
| Щелочная фосфатаза         | 18ед/л                     | 30-120    |
| ГГТ                        | 18ед/л                     | 0-55      |
| АЛТ                        | 24 ед/л                    | 13-40     |
| АСТ                        | 23 ед/л                    | 0-50      |
| Белок общий                | 70 г/л                     | 66-83     |
| Холестерин                 | 2,75 ммоль/л               | 0-5,2     |
| ХС-ЛПВП                    | 1,01 ммоль/л               | 1,6-9999  |
| ХС-ЛПНП                    | 1,61 ммоль/л               | 0-4,2     |
| ХС-ЛПОНП                   | 0,38 ммоль/л               | 0,19-0,77 |
| Мочевая кислота            | 293,6 мкмоль/л             | 208-428   |
| Амилаза                    | 102,4ед/л                  | 28-100    |
| Триглицериды               | 0,89 ммоль/л               | 0-2,3     |

По результатам ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, ЧСС 65 уд/мин, отсутствуют признаки гипертрофии. PQ 188мс, QRS 110мс, QT|QTc 456/438. Выявлены признаки рубцовых изменений задне-базальной стенки левого желудочка, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса и неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При проведении холтеровского мониторирования выявлен синусовый ритм, атриовентрикулярная блокада 1 степени, днем средняя ЧСС составила 66 уд./мин., ночью, соответственно, 57 уд./мин.

По результатам Тредмил-теста установлена средняя толерантность к нагрузке, при достигнутой ЧСС (117 уд./мин.) не выявлено достоверных ишемических изменений, установлена гипертоническая реакция артериального давления на нагрузку, индукция одиночной и парной желудочковой экстрасистолы двух морфологий.

В рамках обследования пациенту также была проведена ЭХО КГ с доплеровским анализом, в результате которой выявлена митральная регургитация до 1 степени, аортальная регургитация 0-1 степени. Снижена глобальная сократимость левого желудочка, но диастолическая дисфункция отсутствует.

В процессе проведения пациенту СМАД среднее артериальное давление днем фиксировалось в значениях 126/78 мм рт.ст., ночью – 107/65 мм рт.ст.

Также в процессе исследований пациенту было проведено УЗДГ артерий нижних конечностей, согласно которому обнаружены стенозы в правой ПКА до 55% по диаметру, в левой ПКА – до 50% по диаметру. В правой поверхностной бедренной артерии не функционировал ранее установленный стент.

Также в рамках общего обследования пациент был направлен на УЗИ почек, где были обнаружены признаки диффузных изменений паренхимы почек.

В рамках госпитализации пациента было проведено комплексное лечение для стабилизации состояния пациента, в период стационарного лечения назначены препараты ацетилсалициловая кислота 100мг однократно, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки, бисопролол 5 мг 1 раз в сутки утром,

спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки, лизиноприл 10 мг 0,25 таблетки (2,5 мг) 1 раз в день (утром), дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки.

С учетом снижения уровня тромбоцитов до 135тыс/мкл и применения метотрексата, пациент был осмотрен гематологом, метотрексат как элемент терапии распространенного вульгарного псориаза отменен, после чего показатель тромбоцитов в общем анализе крови поднялся до значения 152тыс/мкл.

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось: артериальное давление в пределах 120/80 мм рт.ст., ЧСС 68-72 уд/мин, гемодинамических нарушений ритма и проводимости не выявлено, коронарный резерв по результатам тредмил ЭКГ удовлетворительный, одышка при ходьбе уменьшилась, количество тромбоцитов вернулось в рамки физиологической нормы.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, в рамках проведенной терапии им были получены назначения для амбулаторного лечения: продолжить прием препаратов, верошпирон 25 мг 1 раз в день с утра, лизиноприл 10 мг по 2,2 мг 1 раз в день с утра, дапаглифлозин 10 мг 1 раз в день с утра, аторвастатин 80 мг 1 раз в день вечером, эзетимиб 10 мг 1 раз в день вечером. При однократном повышении артериального давления рекомендован прием каптоприл 25 мг под язык.

Также рекомендован контроль УЗДГ МАГ, артерий нижней конечностей не реже одного раза в год с коррекцией лечения по результатам обследования, контроль ЭХО\_КГ через 3 месяца для коррекции лечения с консультацией врача-кардиолога по результатам обследования, контроль суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, СМАД, Тредмил ЭКГ один раз в полгода для коррекции терапии и решения вопроса о проведении КАГ.

По результатам оценки сочетанных рисков ухудшения ССЗ согласно комплексу факторов, включая текущий индекс PASI, по формуле, выведенной в результате текущего исследования, рекомендован контроль уровня липидного профиля (исходя из целевых значений общего холестерина не выше 2,5ммоль/л ЛПНП не выше 1,4ммоль/л, триглицериды не выше 1,7ммоль/л) через 1 месяц,

затем через 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев для коррекции доз аторвастатина и эзетимиба врачом-терапевтом по месту жительства.

Дальнейший контроль лечения псориаза с учетом отмены метотрексата осуществлять под наблюдением врача-дерматолога по месту жительства.

Таким образом, данный клинический случай является иллюстрацией взаимного негативного влияния псориаза и коморбидных ССЗ друг на друга, причем как в терапевтическом, так и в прогностическом аспекте в контексте совокупности сочетанных факторов ухудшения ССР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы, удалось набрать 4 группы пациентов: 10 человек с псориазом легкой степени тяжести, 64 человека с псориазом средней степени тяжести и 86 пациентов с псориазом тяжелой степени тяжести. 40 человек без диагноза «псориаз» в анамнезе составили группу контроля. Пациенты групп псориаза были распределены по группам в зависимости от показателей шкал PASI и DLQI.

Согласно поставленным задачам, была проведена оценка распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов, в результате чего наблюдается следующая картина:

1. Отмечается высокая распространенность ожирения среди пациентов с псориазом тяжелого течения – 38,4% ( $p = 0,0066$ ), тогда как в группе контроля количество пациентов с ожирением составило 15%. В группах с псориазом легкой степени и средней степени тяжести данный показатель составил 30% и 17,2% соответственно;

2. Обращает на себя внимание высокая распространенность АГ среди пациентов с псориазом: 30% среди пациентов с легкой степенью псориаза, 29,7% среди пациентов с псориазом средней степени тяжести и 46,5% среди пациентов с псориазом тяжелого течения. При чем у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза АГ чаще выявлялась впервые на протяжении исследования (37,5%). В группе контроля количество пациентов с АГ составило 25%. Тем не менее, несмотря на тенденцию к более высокой распространенности АГ именно в группе тяжелого течения псориаза, статистически значимых различий по данному признаку обнаружено не было ( $p = 0,0601$ ). При этом оптимальную антигипертензивную терапию получают 80% пациентов, 20% требуют дальнейшего дообследования;

3. Несмотря на то, что статистически значимых отличий между группами по распространенности дислипидемии выявлено не было ( $p=0,1830$ ), стоит отметить

ее высокую частоту среди пациентов с псориазом, преимущественно легкого течения (70%). В группах псориаза средней степени тяжести данный показатель составил 59,4%, тяжелого течения 55,8%, а в группе контроля 40% соответственно. При этом липидснижающую терапию получают лишь 60% пациентов с псориазом, а 40% требуется коррекция или назначение терапии;

4. При оценке ССР риска по шкале SCORE между исследуемыми группами не было обнаружено статистически значимых различий, однако обращает на себя внимание тенденция к увеличению ССР по мере утяжеления степени тяжести псориаза ( $p = 0,0538$ ).

Многофакторный ROC-анализ выявил сочетанное влияние пола, роста, веса, ИМТ, возраста, уровня холестерина, индекса PASI и DLQI на вероятность развития и/или ухудшение течения ССЗ (площадь под кривой 0,7674).

Согласно поставленным задачам, был выведен общий комплекс факторов ССР, включенный в итоговую формулу, а именно пол, вес, рост, ИМТ, уровень холестерина и значения индексов PASI и DLQI. Кроме перечисленных, согласно проведенным исследованиям и общей оценке выборки, можно отнести к факторам риска развития ССЗ курение, наличие в анамнезе АГ, СД, малоподвижный образ жизни пациентов и иные индивидуальные особенности пациентов.

Дискриминантный анализ позволяет вывести общую прогностическую модель для комплекса оцениваемых факторов, среди которых присутствует значение PASI. Согласно этой модели, ССЗ у пациентов, имеющих псориаз в анамнезе, развиваются или прогрессируют в 65% случаев, что обусловлено комплексом влияния роста, ИМТ, возраста и значения шкалы PASI.

Таким образом, для получения более эффективных прогнозов и, соответственно, проведения более эффективного терапевтического вмешательства можно предложить стандартизированный алгоритм обследования пациентов с псориазом в сочетании с ССЗ. Данный алгоритм должен включать в себя оценку общих ССР (а именно: сочетание пола, возраста, ИМТ, показателей глюкозы и холестерина, показателей АД в динамике, наличие ССЗ в анамнезе, наличие вредных привычек у пациента и образ жизни пациента) в корреляции с

показателями PASI и DLQI, а также, в случае существующей необходимости, детальной оценки рисков применение выведенной в процессе исследования прогностической формулы индивидуально.

Полученная прогностическая модель позволяет клиницистам достаточно точно оценить сочетанный риск развития ССЗ у каждого больного псориазом индивидуально. Это позволило внедрить в клиническую практику и оптимизировать протокол ведения пациентов с псориазом с целью снижения риска развития ССЗ.

## ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов со средним и тяжелым течением псориаза наблюдалось самое большое количество курильщиков (45,3% и 38,4% соответственно) ( $p = 0,0131$ ). В свою очередь группа контроля по числу курящих пациентов была сопоставима с участниками с легкой степенью течения псориаза (27,5% против 30%) ( $p = 0,7517$ ).

Ожирение также чаще всего выявлялось в группе тяжелого течения псориаза (38,4% ( $p = 0,0123$ )). В данном случае группа контроля также сопоставима с пациентами с легкой степенью псориаза (15% против 30%) ( $p = 0,3614$ ).

При анализе распространенности дислипидемии среди исследуемых групп статистических различий выявлено не было ( $p = 0,1830$ ). Однако, отмечена тенденция к наибольшей выявляемости в группе легкой степени тяжести (70%), у 42,9% она была выявлена впервые.

2. У больных псориазом наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия и сахарный диабет, особенно у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза (сахарный диабет – 17,4%, артериальная гипертензия – 46,5%). Тем не менее, при анализе групп по данным признакам статистически значимых отличий выявлено не было (АГ  $p = 0,0601$ , СД  $p = 0,0755$ ). Нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность также были наиболее распространены среди пациентов с тяжелой степенью течения псориаза (2% и 5% соответственно). У больных с псориазом тяжелого течения наблюдалась тенденция к более высокой частоте встречаемости ожирения (38,4% ( $p = 0,0123$ )), и сахарного диабета (17,4% ( $p = 0,0755$ )), по сравнению с группой контроля. Также среди пациентов с тяжелым течением псориаза отмечалась более высокая выявляемость артериальной гипертензии по сравнению с группой контроля (46,5%,  $p = 0,0601$ ).

3. При оценке психоэмоционального состояния пациентов по шкалам HADS, Гамильтона и Занга статистически значимых различий между группами выявлено не было (шкала HADS тревога  $p = 0,7490$ ; шкала HADS депрессия  $p = 0,3599$ ; шкала Гамильтона 0,0696; шкала Занга  $p = 0,6214$ ).

4. При проведении многофакторного анализа установлено сочетанное влияние нескольких факторов, таких как: рост, вес, ИМТ, возраста, уровня холестерина, индекса PASI и DLQI на вероятность развития и/или ухудшение течения ССЗ (итоговая площадь на графике под кривой 0,7674). Данное заключение также подтверждает необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с псориазом.

5. Разработан алгоритм обследования больных псориазом, который учитывает сопутствующие ССЗ, такие как АГ, ИБС и нарушения сердечного ритма. Данный алгоритм включает комплексную оценку общих ССР, основываясь на сочетании таких факторов, как пол, возраст, ИМТ, уровни глюкозы и холестерина, динамика АД, наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе, а также вредные привычки и образ жизни пациента. Дополнительно, алгоритм учитывает такие показатели, как индекс тяжести псориаза (PASI) и дерматологический индекс качества жизни (DLQI). В случае необходимости более детальной оценки рисков предусмотрено применение специальной прогностической формулы, выведенной в ходе исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. По результатам проведенного исследования, опираясь на конгломерат полученных клинических данных и выведенную методом многофакторного ROC-анализа формулу статистической прогностической оценки, всем пациентам с псориазом рекомендовано проведение оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая обязательное двухкратное измерение уровня артериального давления, оценку показателей липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПНОНП), гликированного гемоглобина. Сформированный с учетом вышеописанных факторов алгоритм ведения пациентов с псориазом может быть применен в клинической практике (Рисунок 23).

2. Пациенты с псориазом тяжелой степени тяжести чаще страдают ожирением и сахарным диабетом 2 типа, а также артериальной гипертензией, что подтверждает необходимость более тщательного и углубленного кардиологического обследования этой категории больных.

3. Низкая осведомленность пациентов с псориазом артериальной гипертензией требует коррекции за счет более частого диспансерного наблюдения этой группы пациентов, а также их обучения с целью улучшения приверженности лечению.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СД – сахарный диабет

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ИМ – инфаркт миокарда

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ИЛ – интерлейкин

ССР – сердечно-сосудистый риск

СРБ – С-реактивный белок

АГ – артериальная гипертензия

ССС – сердечно-сосудистая система

DLQI – дерматологический индекс качества жизни

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс оценки тяжести и распространенности псориаза

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ПсА – псориатический артрит

РФ – ревматоидный фактор

АЦЦП – антицитруллиновые антитела

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеидов высокой плотности

ЛПНП – липопротеинов низкой плотности

ЛПОНП – липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хронической сердечной недостаточности

FAI – fat attenuation index - индекс аттенуации периваскулярной жировой ткани

КТ – компьютерная томография

ФДГ-ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография с КТ с использованием F18-фтордезоксиглюкозы

ЭХО КГ – эхокардиография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

АД – артериальное давление

КА – коронарные артерии

ЭОС – электрическая ось сердца

ЧСС – частота сердечных сокращений

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study / R. Parisi, I. Y. Iskandar, E. Kontopantelis [et al.] // *bmj*. – 2020. – Vol. 369.
2. Andújar, I. Looking beyond the Skin: Pathophysiology of Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis and the Protective Role of Biologics / I. Andújar, J. V. Esplugues, P. García-Martínez // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15. – №. 9. – P. 1101.
3. Rendon, A. Psoriasis Pathogenesis and Treatment / A. Rendon, K. Schäkel // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – №. 6. – P. 1475.
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2022. – Vol. 29. – №. 1. – P. 5-115.
5. Shared genetic risk factors and causal association between psoriasis and coronary artery disease / M. T. Patrick, Q. Li, R. Wasikowski [et al.] // *Nature communications*. – 2022. – Vol. 13. – №. 1. – P. 6565.
6. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics / B. Weber, J. F. Merola, M. E. Husni [et al.] // *Current atherosclerosis reports*. – 2021. – Vol. 23. – №. 11. – P. 67.
7. Impact of depression on risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients with psoriasis: A danish nationwide study / A. Egeberg, U. Khalid, G. H. Gislason [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. – 2016. – Vol. 96. – №. 2. – P. 218-221.
8. Диета, дерматологические заболевания и коморбидность: аспекты профилактики и лечения / В. А. Охлопков, Е. А. Лялюкова, Е. Н. Чернышева [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – №. 11 (183). – С. 140-146.

9. The Effect of Antioxidant and Anti-Inflammatory Capacity of Diet on Psoriasis and Psoriatic Arthritis Phenotype: Nutrition as Therapeutic Tool? / P. Katsimbri, E. Korakas, A. Kountouri [et al.] // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10. – №. 2. – P. 157.
10. Prospective evaluation of cardiovascular risk and mortality in patients with psoriasis: An American population-based study / J. Kan, Q. Chen, Q. Tao [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2024. – Vol. 33. – №. 1. – P. e15010.
11. The Association Between Psoriasis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / P. C. Osigwe, C. E. Agomoh, I. S. Osigwe [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – №. 6. – P. e63379
12. Psoriasis and coronary heart disease—not as severe as predicted / Y. Hadi, T. Or, G. Moady [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 115. – №. 6. – P. 388-392.
13. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case–control analysis / Y. B. Brauchli, S. S. Jick, M. Miret [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – Vol. 160. – №. 5. – P. 1048-1056.
14. Glickman, F. S. Lepra, psora, psoriasis / F. S. Glickman // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1986. – Vol. 14. – №. 5. – P. 863-866.
15. Psoriasis / C. Griffiths, A. Armstrong, J. Gudjonsson [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – №. 10281. – P. 1301–1315.
16. Kim, W. B. Diagnosis and management of psoriasis / W. B. Kim, D. Jerome, J. Yeung // *Canadian Family Physician*. – 2017. – Vol. 63. – №. 4. – P. 278-285.
17. Ogawa, K. The current landscape of psoriasis genetics in 2020 / K. Ogawa, Y. Okada // *Journal of dermatological science*. – 2020. – Vol. 99. – №. 1. – P. 2-8.
18. The Role of Pharmacogenetics in Chronic Plaque Psoriasis: Update of the Literature / M. Talamonti, S. D’Adamio, L. Bianchi [et al.] // *Molecular diagnosis & therapy*. – 2017. – Vol. 21. – №. 5. – P. 467-480.
19. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families / Y. H. Huang, C. F. Kuo, L. H. Huang [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8. – №. 1. – P. 115.

20. Heritability of psoriasis in a large twin sample / A. S. Lønnberg, L. Skov, A. Skytthe [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 169. – №. 2. – P. 412-416.
21. Michalek, I. M. Global report on psoriasis / I. M. Michalek, B. Loring, S. M. John // *World Health Organization*. – 2016.
22. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender / I. Y. K. Iskandar, R. Parisi, C. E. M. Griffiths [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 184. – №. 2. – P. 243-258.
23. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – №. 9583. – P. 263-271.
24. Kubanov, A. A. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019 / A. A. Kubanov, E. E. Bogdanova // *Vestnik dermatologii i venerologii*. – 2020. – Vol. 96. – №. 5. – P. 7-18.
25. Kubanov, A. A. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry / A. A. Kubanov, E. V. Bogdanova // *Vestnik dermatologii i venerologii*. – 2022. – Vol. 98. – №. 1. – P. 33-41.
26. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease / Y. Liang, M. K. Sarkar, L. C. Tsoi [et al.] // *Current opinion in immunology*. – 2017. – Vol. 49. – P. 1-8.
27. К вопросу о классификации псориаза / О. Ю. Олисова, А. Л. Бакулев, М. М. Кохан [и др.] // *Вестник Дерматологии И Венерологии*. – 2021. – Т. 97. – №. 5. – С. 18-25.
28. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Псориаз: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2023. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2)
29. Armstrong, A. W. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review / A. W. Armstrong, C. Read // *Jama*. – 2020. – Vol. 323. – №. 19. – P. 1945-1960.
30. Puig, L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis / L. Puig // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 19. – №. 1. – P. 58.

31. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita, S. Grewal, S. M. Langan [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76. – №. 3. – P. 393-403.
32. From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Insights from Imaging on the Transition to Psoriatic Arthritis and Implications for Arthritis Prevention / A. Zabotti, I. Tinazzi, S. Z. Aydin [et al.] // *Current rheumatology reports*. – 2020. – Vol. 22. – №. 6. – P. 24.
33. Carvalho, A. L. The Molecular Pathophysiology of Psoriatic Arthritis-The Complex Interplay Between Genetic Predisposition, Epigenetics Factors, and the Microbiome / A. L. Carvalho, C. M. Hedrich // *Frontiers in molecular biosciences*. – 2021. – Vol. 8. – P. 662047.
34. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study / L. Eder, A. Haddad, C. F. Rosen [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2016. – Vol. 68. – №. 4. – P. 915-923.
35. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition / J. U. Scher, A. Ogdie, J. F. Merola [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2019. – Vol. 15. – №. 3. – P. 153-166.
36. Using Bayesian networks to identify musculoskeletal symptoms influencing the risk of developing psoriatic arthritis in people with psoriasis / A. Green, W. Tillett, N. McHugh [et al.] // *Rheumatology*. – 2022. – Vol. 61. – №. 2. – P. 581-590.
37. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis / A. Green, G. Shaddick, R. Charlton [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 182. – №. 3. – P. 714-720.
38. Piaserico, S. Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways / S. Piaserico, G. Orlando, F. Messina // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – №. 16. – P. 9063.
39. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women / W. Q. Li, J. L. Han, A. T. Chan [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – №. 7. – P. 1200-1205.

40. TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation / T. Olsen, R. Rismo, G. Cui [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56. – №. 3. – P. 633-640.
41. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы) / Л. С. Круглова, А. Н. Львов, А. В. Каграманова [и др.] // *Альманах клинической медицины*. – 2019. – Т. 47. – №. 6. – С. 568-578.
42. Common Fundamentals of Psoriasis and Depression / S. Hölsken, F. Krefting, M. Schedlowski [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2021. – Vol. 101. – №. 11. – P. 565.
43. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review / F. M. Sahi, A. Masood, N. A. Danawar [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – №. 8. – P. e9708
44. A systematic review on shared biological mechanisms of depression and anxiety in comorbidity with psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa / M. Fabrazzo, S. Cipolla, S. Signoriello [et al.] // *European Psychiatry*. – 2021. – Vol. 64. – №. 1. – P. e71.
45. The relationship between psoriasis and depression: A multiple mediation model / P. Łakuta, K. Marcinkiewicz, B. Bergler-Czop [et al.] // *Body Image*. – 2016. – Vol. 19. – P. 126-132.
46. Development of clinical diagnostic criteria for chronic plaque psoriasis: an international e-Delphi study / M. Abo-Tabik, R. Parisi, S. C. Willis [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 185. – №. 2. – P. 455-456.
47. Analysis of dermoscopic characteristic for the differential diagnosis of palmoplantar psoriasis and palmoplantar eczema / X. Yu, G. Wei, C. Shao [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – №. 5. – P. e23828.
48. Gene Expression-Based Molecular Test as Diagnostic Aid for the Differential Diagnosis of Psoriasis and Eczema in Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Tissue, Microbiopsies, and Tape Strips / F. Fischer, A. Doll, D. Uereyener [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2023. – Vol. 143. – №. 8. – P. 1461-1469. e5.

49. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council / B. Strober, C. Ryan, P. van de Kerkhof [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 82. – №. 1. – P. 117-122.
50. Is Clear Always Clear? Comparison of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the Physician's Global Assessment (PGA) in Psoriasis Clearance / A. G. Wu, J. Conway, L. Barazani [et al.] // *Dermatology and therapy*. – 2020. – Vol. 10. – №. 5. – P. 1155-1163.
51. Fredriksson, T. Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // *Dermatology*. – 1978. – Vol. 157. – №. 4. – P. 238-244.
52. Puig, L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis / L. Puig // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29. – №. 4. – P. 645-648.
53. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use / A. Y. Finlay, G. K. Khan // *Clinical and experimental dermatology*. – 1994. – Vol. 19. – №. 3. – P. 210-216.
54. Lewis, V. Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) / V. Lewis, A. Y. Finlay // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – Elsevier, 2004. – Vol. 9. – №. 2. – P. 169-180.
55. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only / V. M. Heydendael, C. A. De Borgie, P. I. Spuls [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – Elsevier, 2004. – Vol. 9. – №. 2. – P. 131-135.
56. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary / E. Herédi, F. Rencz, O. Balogh [et al.] // *The European Journal of Health Economics*. – 2014. – Vol. 15. – №. Suppl 1. – P. 111-119.
57. Potekaev, N. N. Successful use of netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy / N. N. Potekaev, O. V. Zhukova, S. I. Artemyeva // *Meditinskiy Sovet*. – 2020. – Vol. 2020. – №. 12. – P. 64–70.
58. Reid, C. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects / C. Reid, C. E. M. Griffiths // *Acta dermato-venereologica*. – 2020. – Vol. 100. – №. 3. – P. 69-79.

59. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment / E. Ogawa, Y. Sato, A. Minagawa [et al.] // The Journal of dermatology. – 2018. – Vol. 45. – №. 3. – P. 264-272.
60. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis / E. Sbidian, A. Chaimani, I. Garcia-Doval [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – №. 5. – P. CD011535
61. Куликова, Л. Р. Нетакимаб в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза / Л. Р. Куликова, Д. Ю. Коваленко // Медицинский алфавит. – 2022. – №. 41. – С. 17-19
62. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial / L. Puig, A. L. Bakulev, M. M. Kokhan [et al.] // Dermatology and Therapy. – 2021. – Vol. 11. – №. 4. – P. 1319-1332.
63. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy / C. A. Elmetts, H. W. Lim, B. Stoff [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019. – Vol. 81. – №. 3. – P. 775–804.
64. Эффективность узкополосной фототерапии в лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и стоп / М. А. Гуреева, А. В. Молочков, Г. Э. Баграмова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49. – №. 8. – С. 525-532.
65. Современные подходы к физиотерапии и профилактике псориаза / Е. В. Донцова, Л. А. Новикова, Т. М. Бахметьева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12. – №. 2. – С. 54-62.
66. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы / И. С. Евстигнеева, А. Г. Куликов, О. В. Ярустовская [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95. – №. 1. – С. 53-58.
67. Олисова, О. Ю. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты / О. Ю. Олисова, Л. Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – №. 4. – С. 214–219.

68. Yamazaki, F. Psoriasis: comorbidities / F. Yamazaki // The Journal of dermatology. – 2021. – Vol. 48. – №. 6. – P. 732-740.
69. Пашинян, А. Г. Обзор современных исследований коморбидности при псориазе / А. Г. Пашинян, Е. В. Донцова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21. – №. 1. – С. 45–47.
70. Распространенность артериальной гипертензии среди больных псориазом в клинической практике / О. А. Кузьмина, О. Ю. Миронова, А. А. Лепехова [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – №. 10. – С. 763-766.
71. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics / A. Alfaddagh, S. S. Martin, T. M. Leucker [et al.] // American journal of preventive cardiology. – 2020. – Vol. 4. – P. 100130.
72. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease / M. Y. Henein, S. Vancheri, G. Longo [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – №. 21. – P. 12906.
73. Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target / E. Golia, G. Limongelli, F. Natale [et al.] // Current atherosclerosis reports. – 2014. – Vol. 16. – №. 9. – P. 435.
74. Prevalence of tobacco smoking and its association with disease severity and psoriatic arthritis among patients with nail psoriasis in China: a cross-sectional study / X. Yang, L. Lu, H. Zhou [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2025. – Vol. 12. – P. 1660724.
75. Naldi, L. Psoriasis and smoking: links and risks / L. Naldi // Psoriasis: Targets and Therapy. – 2016. – P. 65-71.
76. Smoking is an independent but not a causal risk factor for moderate to severe psoriasis: A Mendelian randomization study of 105,912 individuals / C. Näslund-Koch, S. Vedel-Krogh, S. E. Bojesen [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1119144.
77. Laguardia, F. The role of smoking in psoriasis / F. Laguardia, A. Owczarczyk-Saczonek, P. Maggi // Advances in Dermatology and Allergology/ Postępy Dermatologii i Alergologii. – 2024. – Vol. 41. – №. 2. – P. 143-148.

78. Impact of Hypertension and Subclinical Organ Damage on the Incidence of Cardiovascular Disease Among Japanese Residents at the Population and Individual Levels — The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) — / A. Kitamura, K. Yamagishi, H. Imano [et al.] // *Circulation Journal*. – 2017. – Vol. 81. – №. 7. – P. 1022-1028.
79. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates / X. Duan, J. Liu, Y. Mu [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99. – №. 9. – P. e19303.
80. Armstrong, A. W. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong // *Journal of hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – №. 3. – P. 433-443.
81. Setty, A. R. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II / A. R. Setty, G. Curhan, H. K. Choi // *Archives of internal medicine*. – 2007. – Vol. 167. – №. 15. – P. 1670-1675.
82. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study / I. Snekvik, C. H. Smith, T. I. Nilsen [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2017. – Vol. 137. – №. 12. – P. 2484-2490.
83. Alotaibi, H. A. Effects of Weight Loss on Psoriasis: A Review of Clinical Trials / H. A. Alotaibi // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10. – №. 10. – P. e3491
84. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review / A. R. Ford, M. Siegel, J. Bagel [et al.] // *JAMA dermatology*. – 2018. – Vol. 154. – №. 8. – P. 5-21.
85. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist / L. Barrea, F. Nappi, C. Di Somma [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2016. – Vol. 13. – №. 7. – P. 743.
86. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations / K. Paroutoglou, E. Papadavid, G. S. Christodoulatos [et al.] // *Current obesity reports*. – 2020. – Vol. 9. – №. 3. – P. 165-178.

87. Jensen, P. Psoriasis and Obesity / P. Jensen, L. Skov // *Dermatology*. – 2016. – Vol. 232. – №. 6. – P. 633–639.
88. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis / K. J. Zhu, C. Zhang, M. Li [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2013. – Vol. 38. – №. 5. – P. 478–483.
89. Шварц, В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // *Проблемы Эндокринологии*. – 2009. – Т. 55. – №. 1. – С. 38–43.
90. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis / A. B. Kimball, P. Szapary, U. Mrowietz [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – Vol. 67. – №. 1. – P. 76–85.
91. Psoriasis and Dyslipidemia / E. M. Salihbegovic, N. Hadzigraphic, E. Suljagic [et al.] // *Materia socio-medica*. – 2015. – Vol. 27. – №. 1. – P. 15.
92. The Roles of Lipoprotein in Psoriasis / C. M. Shih, C. C. Chen, C. K. Chu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – №. 3. – P. 859.
93. Armstrong, A. W. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis / A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong // *JAMA dermatology*. – 2013. – Vol. 149. – №. 1. – P. 84–91.
94. Mamizadeh, M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / M. Mamizadeh, Z. Tardeh, M. Azami // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2019. – Vol. 13. – №. 2. – P. 1405–1412.
95. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers / V. Brazzelli, P. Maffioli, V. Bolcato [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 605691.
96. Lee, M. S. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: A nationwide population-based cohort study / M. S. Lee, R. Y. Lin, M. S. Lai // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Vol. 70. – №. 4. – P. 691–698.

97. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity / A. S. Lønnberg, L. Skov, A. Skytthe [et al.] // JAMA dermatology. – 2016. – Vol. 152. – №. 7. – P. 761-767.
98. Hu, S. C. S. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment / S. C. S. Hu, C. C. E. Lan // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18. – №. 10. – P. 2211
99. Psoriasis and cardiovascular disorders: association or epiphenomenon? Meta-analysis of observational studies / S. Choudhary, R. Patel, D. Pradhan [et al.] // 3 Biotech. – 2020. – Vol. 10. – №. 3. – P. 104.
100. Attributable Risk Estimate of Severe Psoriasis on Major Cardiovascular Events / N. N. Mehta, Y. Yu, R. Pinnelas [et al.] // The American journal of medicine. – 2011. – Vol. 124. – №. 8. – P. 775. e1-775. e6.
101. Lockshin, B. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis / B. Lockshin, Y. Balagula, J. F. Merola // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. – Vol. 79. – №. 2. – P. 345-352.
102. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study / O. Ahlehoff, G. H. Gislason, C. H. Jørgensen [et al.] // European heart journal. – 2012. – Vol. 33. – №. 16. – P. 2054-2064.
103. Psoriasis and cardiovascular disease risk in European and East Asian populations: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization analysis / L. Zhang, Y. Wang, L. Qiu [et al.] // BMC medicine. – 2022. – Vol. 20. – №. 1. – P. 421.
104. Смирнова, И. О. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность (обзор литературы) / И. О. Смирнова, И. С. Владимирова // Медицинский алфавит. – 2020. – №. 6. – С. 18-21.
105. Martinez-Moreno, A. Psoriasis and Cardiovascular Disease: A Narrative Review / A. Martinez-Moreno, J. Ocampo-Candiani, V. Garza-Rodriguez // Korean J. Fam. Med. Korean Academy of Family Medicine. – 2021. – Vol. 42. – №. 5. – P. 345.

106. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity / W. H. Boehncke, S. Boehncke, A. M. Tobin [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2011. – Vol. 20. – №. 4. – P. 303-307.
107. Cardiovascular comorbidity in psoriasis – psoriatic inflammation is more than just skin deep / K. S. Kommoss, A. Enk, M. Heikenwälder [et al.] // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2023. – Vol. 21. – №. 7. – P. 718-725.
108. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis / A. A. Cerman, S. Bozkurt, A. Sav [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2008. – Vol. 159. – №. 4. – P. 820-826.
109. Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation / R. Lago, R. Gomez, F. Lago [et al.] // *Cellular immunology*. – 2008. – Vol. 252. – №. 1-2. – P. 139-145.
110. Zheng, C. Vascular function, insulin action, and exercise: an intricate interplay / C. Zheng, Z. Liu // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 26. – №. 6. – P. 297-304.
111. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular Disease / A. P. Sajja, A. A. Joshi, H. L. Teague [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1234.
112. Ford, M. L. Targeting co-stimulatory pathways: transplantation and autoimmunity / M. L. Ford, A. B. Adams, T. C. Pearson // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014. – Vol. 10. – №. 1. – P. 14-24.
113. High shear stress relates to intraplaque haemorrhage in asymptomatic carotid plaques / A. Tuenter, M. Selwaness, A. A. Lorza [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 251. – P. 348-354.
114. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis / D. Karunakaran, M. Geoffrion, L. Wei [et al.] // *Science advances*. – 2016. – Vol. 2. – №. 7. – P. e1600224.
115. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study / F. C. Ernste, M. Sánchez-Menéndez, K. M. Wilton [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2015. – Vol. 67. – №. 7. – P. 1015-1021.

116. Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Population-Based Analysis with Assessment of the Framingham Risk Score / E. Myasoedova, B. M. Akkara Veetil, E. L. Matteson [et al.] // *Scientifica*. – 2013. – Vol. 2013. – №. 1. – P. 371569.
117. Eder, L. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease / L. Eder, V. Chandran, D. D. Gladman // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – №. 11. – P. 1990-1996.
118. Fernández-Torres, R. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores / R. Fernández-Torres, S. Pita-Fernández, E. Fonseca // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. – №. 12. – P. 1566-1570.
119. Comparative evaluation of ASCVD, SCORE-2, and HEARTS risk scores in Colombian adults at risk of type 2 diabetes: stratification, concordance, and associated factors / L. A. Anillo Arrieta, Y. Diaz Montes, J. J. Espitia De La Hoz [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1734611.
120. Effectiveness of SCORE2 and ASCVD Risk Scores in Combination With Aortic Arch Calcification on Chest Radiograph in Predicting Significant Coronary Artery Disease / M. Cetin, C. Maksutov, E. Isakulov [et al.] // *Angiology*. – 2024. – Vol. 75. – №. 8. – P. 734-741.
121. Hughes, D. M. External validation of the accuracy of cardiovascular risk prediction tools in psoriatic disease: a UK Biobank study / D. M. Hughes, Z. Z. N. Yiu, S. S. Zhao // *Clinical Rheumatology*. – 2025. – Vol. 44. – №. 3. – P. 1151-1161.
122. Impact of Changes in Inflammation on Estimated Ten-Year Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis / Z. Yu, N. Yang, B. M. Everett [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – Vol. 70. – №. 9. – P. 1392-1398.
123. Cardiovascular risk reclassification according to six cardiovascular risk algorithms and carotid ultrasound in psoriatic arthritis patients / D. A. Galarza-Delgado, J. R. Azpiri-Lopez, I. J. Colunga-Pedraza [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2022. – Vol. 41. – №. 5. – P. 1413-1420.

124. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – T. 37. – №. 29. – P. 2315–2381.
125. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome / G. C. Drosos, D. Vedder, E. Houben [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – Vol. 81. – №. 6. – P. 768-779.
126. Shapiro, M. D. From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk / M. D. Shapiro, S. Fazio // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118. – №. 4. – P. 732-749.
127. Measurement of C-Reactive Protein for the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events / P. M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344. – №. 26. – P. 1959-1965.
128. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia / J. Shepherd, S. M. Cobbe, I. Ford [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 333. – №. 20. – P. 1301-1308.
129. Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study / M. A. Albert, E. Danielson, N. Rifai [et al.] // *Jama*. – 2001. – Vol. 286. – №. 1. – P. 64-70.
130. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) / P. M. Ridker, J. MacFadyen, P. P. Libby [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 106. – №. 2. – P. 204-209.
131. Masson, W. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review / W. Masson, M. Lobo, G. Molinero // *Advances in therapy*. – 2020. – Vol. 37. – №. 5. – P. 2017-2033.
132. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / K. W. Davidson, M. J. Barry, C. M. Mangione [et al.] // *Jama*. – 2022. – Vol. 327. – №. 16. – P. 1577-1584.

133. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – №. 4. – P. 347-357.
134. Steiner, S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / S. Steiner // *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. – 2016. – Vol. 13. – №. 1. – P. 17–18.
135. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off / D. Giugliano, L. Scappaticcio, M. Longo [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2021. – Vol. 20. – №. 1. – P. 205.
136. Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: A Narrative Review / K. Haran, C. E. Johnson, P. Smith [et al.] // *Psoriasis: Targets and Therapy*. – 2024. – P. 143-152.
137. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials / N. Sattar, M. M. Lee, S. L. Kristensen [et al.] // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2021. – Vol. 9. – №. 10. – P. 653-662.
138. Methotrexate for Cardiovascular Risk Reduction: The Right Choice? / Ž. Reiner, C. R. Sirtori, M. Banach [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71. – №. 2. – P. 105-107.
139. Treating adult patients of severe psoriasis with methotrexate leads to reduction in biomarkers of atherosclerosis: A prospective study / S. Neema, B. Vasudevan, P. Misra [et al.] // *Medical Journal Armed Forces India*. – 2024. – Vol. 80. – P. S174-S179.
140. The impact of methotrexate therapy with vitamin D supplementation on the cardiovascular risk factors among patients with psoriasis; a prospective randomized comparative study / G. M. El-Hanafy, M. H. M. El-Komy, M. A. Nashaat [et al.] // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2022. – Vol. 33. – №. 3. – P. 1617-1622.
141. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches / M. D. Colombo, N. Cassano, G. Bellia [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2013. – Vol. 2013. – №. 1. – P. 805705.

142. Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues / G. Russell, R. Graveley, J. Seid [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 1992. – Vol. 21. – №. 6. – P. 16-22.
143. Nguyen, T. Relationship between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors and Cardiovascular Disease in Psoriasis: A Review / T. Nguyen, J. J. Wu // *The Permanente Journal*. – 2014. – Vol. 18. – №. 1. – P. 49.
144. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis / Z. S. Yang, N. N. Lin, L. Li [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2016. – Vol. 51. – №. 2. – P. 240-247.
145. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus methotrexate / J. J. Wu, A. Guérin, M. Sundaram [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76. – №. 1. – P. 81-90.
146. Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis / K. F. Hjulér, M. Bøttcher, C. Vestergaard [et al.] // *JAMA dermatology*. – 2016. – Vol. 152. – №. 10. – P. 1114-1121.
147. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors restores coronary microvascular function in young patients with severe psoriasis / S. Piaserico, E. Osto, G. Famoso [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 251. – P. 25-30.
148. Tzellos, T. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials / T. Tzellos, A. Kyrgidis, C. C. Zouboulis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. – №. 5. – P. 622-627.
149. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Ryan, C. L. Leonardi, J. G. Krueger [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – №. 8. – P. 864-871.
150. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up / K. Papp, C. E. M. Griffiths, K. Gordon [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 168. – №. 4. – P. 844-854.

151. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W. Rungapiromnan, Z. Z. N. Yiu, R. B. Warren [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 176. – №. 4. – P. 890-901.
152. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks / E. von Stebut, K. Reich, D. Thaçi [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2019. – Vol. 139. – №. 5. – P. 1054-1062.
153. Association of Biologic Therapy With Coronary Inflammation in Patients With Psoriasis as Assessed by Perivascular Fat Attenuation Index / Y. A. Elnabawi, E. K. Oikonomou, A. K. Dey [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2019. – Vol. 4. – №. 9. – P. 885-891.
154. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study / Y. A. Elnabawi, A. K. Dey, A. Goyal [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2019. – Vol. 115. – №. 4. – P. 721-728.
155. Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis / G. Makavos, I. Ikonomidis, I. Andreadou [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 36. – №. 1. – P. 100-111.
156. Сравнительная оценка динамики лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазом под влиянием метотрексата и ингибитора ИЛ-17А нетакимаба / О. А. Притуло, А. А. Петров, А. В. Петров [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2025. – Т. 28. – №. 2. – С. 143-150.
157. Balak, D. M. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives / D. M. Balak, B. E. Hajdarbegovic // *Psoriasis: Targets and Therapy*. – 2017. – Vol. 7. – P. 87–94.
158. Armstrong, A. W. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs / A. W. Armstrong // *JAMA dermatology*. – 2014. – Vol. 150. – №. 9. – P. 963-963.
159. Waqar, S. Exacerbation of psoriasis with beta-blocker therapy / S. Waqar, P. K. Sarkar // *CMAJ*. – 2009. – Vol. 181. – №. 1-2. – P. 60-60.

160. Doyon, J. B. Metoprolol-induced Total Body Erythroderma / J. B. Doyon, K. J. Liu, R. A. Berman // *Journal of general internal medicine*. – 2017. – Vol. 32. – №. 2. – P. 221-222.
161. Timolol Drops Causing Reversible Psoriatic Fingernail Changes / L. R. D. Glass, M. Nguyen, B. J. Winn [et al.] // *JAMA ophthalmology*. – 2013. – Vol. 131. – №. 9. – P. 1134
162. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis / S. Wu, J. Han, W. Q. Li [et al.] // *JAMA dermatology*. – 2014. – Vol. 150. – №. 9. – P. 957-963.
163. Psoriasis risk after beta-blocker exposure: Description of a pharmacovigilance signal / B. Azzouz, A. De Guizelin, A. Lambert [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 88. – №. 8. – P. 3813-3818.
164. Calcium-A central regulator of keratinocyte differentiation in health and disease / F. Elsholz, C. Harteneck, W. Muller [et al.] // *European Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 24. – №. 6. – P. 650-661.
165. Mechanisms of Beta-Blocker Induced Psoriasis, and Psoriasis De Novo at the Cellular Level / V. M. Awad, S. Sakhamuru, S. Kambampati [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – №. 7. – P. e8964
166. Oliver, E. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action / E. Oliver, F. Mayor Jr, P. D'Ocon // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2019. – Vol. 72. – №. 10. – P. 853-862.
167. Jafferany, M. Lithium and psoriasis: what primary care and family physicians should know / M. Jafferany // *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – Vol. 10. – №. 6. – P. 435.
168. Grinblat, B. The Enigmatic Development of Psoriasis and Psoriasiform Lesions During Anti-TNF Therapy: A Review / B. Grinblat, M. Scheinberg // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2008. – Vol. 37. – №. 4. – P. 251-255.
169. Tas, F. Exacerbation of psoriasis induced by interferon-alpha treatment for melanoma / F. Tas, N. Atsu // *Cutaneous and ocular toxicology*. – 2016. – Vol. 35. – №. 1. – P. 83-84.

170. A case of erythrodermia from exacerbated psoriasis vulgaris due to treatment of acute hepatitis C / E. Lemmenmeier, B. Gaus, P. Schmid [et al.] // *BMC dermatology*. – 2016. – Vol. 16. – №. 1. – P. 5.
171. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Артериальная гипертензия: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2024. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3).
172. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2024. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2).
173. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. – Минздрав России, 2023. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752_1)
174. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta psychiatrica scandinavica*. – 1983. – Vol. 67. – №. 6. – P. 361-370.
175. Hamilton, M. The Hamilton Rating Scale for Depression / M. Hamilton // *Assessment of depression*. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1986. – P. 143-152.
176. Zung, W. W. K. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS / W. W. K. Zung, C. B. Richards, M. J. Short // *Archives of general psychiatry*. – 1965. – Vol. 13. – №. 6. – P. 508-515.
177. Влияние псориаза на сердечно-сосудистый риск / О. А. Кузьмина, О. Ю. Миронова, А. А. Лепехова, К. С. Трегуб, А. И. Демин, В. В. Фомин, О. Ю. Олисова // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2023. – Т. 26. – №. 5. – С. 465–475.
178. Влияние псориаза на развитие отдаленных сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. М. Аминева, Р. Ф. Рахимова, Е. А. Бадыкова [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2023. – Т. 18. – №. 6 (108). – С. 10-14.

179. Cardiovascular comorbidity in patients with psoriasis / E. G. Mutalova, R. M. Arslanova, Z. R. Khismatullina [et al.] // Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny. – 2024. – Vol. 17. – №. 3. – P. 67–72.
180. Coates, L. The updated GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis: Similarities and differences / L. Coates, L. Gossec // Joint Bone Spine. – 2023. – Vol. 90. – №. 1. – P. 105469.
181. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021 / L. C. Coates, E. R. Soriano, N. Corp [et al.] // Nature Reviews Rheumatology. – 2022. – Vol. 18. – №. 8. – P. 465-479.
182. Сердечно-сосудистый риск у коморбидных пациентов с псориазом и метаболическим синдромом / О. Ш. Ойноткинова, Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – №. 43. – С. 70-76.
183. Kovaleva, Y. S. Cardiovascular risk factors in patients with psoriasis varying in severity / Y. S. Kovaleva, A. A. Vedler, E. A. Subbotin // Profilakticheskaya Meditsina. – 2019. – Vol. 22. – №. 6. – P. 55–61.
184. Кузьмина, О. А. Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с псориазом в клинической практике: клинический случай / О. А. Кузьмина, О. Ю. Миронова, В. В. Фомин // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – № 1. – С. 94–99.
185. Терапия сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом / О. А. Кузьмина, О. Ю. Трушина, А. А. Лепехова, В. В. Фомин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 14. – №. 2. – С. 11–20.
186. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease / E. Han, M. Fritzer-Szekeres, T. Szekeres [et al.] // The journal of applied laboratory medicine. – 2022. – Vol. 7. – №. 6. – P. 1259-1271.
187. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, K. A. Jablonski [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – №. 12. – P. 1528-1536.

188. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality / S. Möhlenkamp, N. Lehmann, S. Moebus [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57. – №. 13. – P. 1455-1464.
189. Comparative prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention and chronic statin therapy / G. Ndrepepa, S. Braun, T. Tada [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2014. – Vol. 15. – №. 3. – P. 131-136.
190. High-sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary artery disease: a prognostic study within the CLARICOR trial / M. J. Harutyunyan, A. B. Mathiasen, P. Winkel [et al.] // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2011. – Vol. 71. – №. 1. – P. 52-62.
191. Polygenic score informed by genome-wide association studies of multiple ancestries and related traits improves risk prediction for coronary artery disease / A. P. Patel, M. Wang, Y. Ruan [et al.] // MedRxiv. – 2023. – P. 2023.03. 03.23286649.
192. Псориаз и сердечно-сосудистый риск : учебное пособие / О. А. Кузьмина, О. А. Трушина, А. А. Лепехова, О. Ю. Олисова, В. В. Фомин ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва : Издательство Сеченовского Университета, 2025. – 44 с. : ил.
193. Дмитриева, О. А. Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / О. А. Дмитриева, О. Ю. Миронова, В. В. Фомин // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №. 9. – С. 1100-1105.