

Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты

Баткаева Н.В.¹, Коротаева Т.В.², Баткаев Э.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Надежда Владимировна Баткаева;
 nbatkaeva.derm@yandex.ru

Contact:
 Nadezhda Batkaeva;
 nbatkaeva.derm@yandex.ru

Поступила 29.05.17

Псориаз (Пс) и псориатический артрит (ПсА), кроме поражения кожи и костно-суставного аппарата, сопровождаются разнообразными коморбидными заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС), что способствует уменьшению продолжительности жизни больных в среднем на 5–7 лет. Данных о распространенности и структуре заболеваний ССС в российской когорте больных с тяжелыми формами Пс и ПсА немного. Получение такой информации может способствовать разработке программ скрининга и профилактики заболеваний ССС в данной группе пациентов.

Цель исследования — изучить распространенность и структуру заболеваний ССС в госпитальной когорте пациентов с тяжелыми формами Пс и ПсА.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 890 больных с тяжелыми формами Пс (516 мужчин и 347 женщин, средний возраст — 51,9±11,6 года, средняя длительность Пс — 11,6±0,6 года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ МНПЦДК, филиал «Клиника им. В.Г. Короленко» ДЗМ в период 2010–2015 гг. Индекс тяжести Пс PASI составил в среднем 49,4±0,5. Частоту ПсА оценивали по коду L40.5, частоту заболеваний ССС определяли по зарегистрированным диагнозам в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): артериальная гипертензия (АГ; код МКБ-10 — I10–I15), ишемическая болезнь сердца (ИБС; I20–I25), атеросклероз (I70) и цереброваскулярные нарушения (ЦВН; I65–I66).

Результаты и обсуждение. У 303 (34%) пациентов был выявлен ПсА. Общее число пациентов с патологией ССС составило 516 человек (59%). У больных ПсА АГ, ИБС и атеросклероз, а также ЦВН регистрировались чаще, чем при Пс без артрита.

Выводы. Заболевания ССС регистрируются более чем у половины больных госпитальной когорты с тяжелыми формами Пс. При ПсА заболевания ССС регистрируются чаще, чем при Пс без артрита. Среди заболеваний ССС в обеих группах лидирует по частоте АГ, более чем у половины больных выявлены ИБС и атеросклероз, реже встречались ЦВН.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; кардиоваскулярные заболевания.

Для ссылки: Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):493–499.

THE PATTERN OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF PSORIASIS: DATA OF RETROSPECTIVE ANALYSIS OF A HOSPITAL COHORT

Batkaeva N.V.¹, Korotaeva T.V.², Batkaev E.A.¹

Psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA) are, in addition to skin and osteoarticular lesions, accompanied by a variety of comorbidities, primarily cardiovascular diseases (CVDs), which contributes to shorter life expectancy by on an average of 5–7 years. There are scarce data on the prevalence and pattern of CVDs in a Russian cohort of patients with severe forms of Ps and PsA. Obtaining such information can contribute to the elaboration of programs for screening and prevention of CVDs in this patient group.

Objective: to study the prevalence and pattern of CVDs in a hospital cohort of patients with severe forms of Ps and PsA.

Subjects and methods. Medical records were retrospectively analyzed in 890 patients with severe forms of Ps (mean age, 51.9±11.6 years; mean Ps duration, 11.6±0.6 years); who had been treated at the Branch of the V.G. Korolenko Clinic, Moscow Research and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, in 2010 to 2015. The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) averaged 49.4±0.5. The frequency of PsA was assessed by the code L40.5; that of SVDs was determined by the registered diagnoses in accordance with the codes of the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10): hypertension (ICD-10 code I10–I15), coronary heart disease (CHD) (I20–I25), atherosclerosis (I70), and cerebrovascular disorders (I65–I66).

Results and discussion. PsA was identified in 303 (34%) patients. There were a total of 516 (59%) patients with CVDs. Hypertension, CHD, atherosclerosis, and cerebrovascular disorders were more frequently recorded in patients with PsA than in those with PsA without arthritis.

Conclusion. CVDs are recorded in more than half of the hospital cohort patients with severe forms of Ps. CVDs are more frequently recorded in PsA than in Ps without arthritis. Hypertension among the SVDs is a leader in its frequency in both groups; more than half of the patients were found to have CHD and atherosclerosis; cerebrovascular disorders were less common.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; cardiovascular diseases.

For reference: Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: Data of retrospective analysis of a hospital cohort. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):493–499 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-493-499>

Псориаз (Пс) — это хроническое системное воспалительное заболевание кожи, при котором наблюдается разнообразная сопутствующая патология, уменьшающая продолжительность жизни больных в среднем на 5–7 лет [1]. W. Masson и соавт. [2] показали, что риск смертности у больных Пс при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 1,58 раза выше, чем в популяции в целом. При Пс часто регистрируются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), метаболический синдром, а также сахарный диабет (СД) 2-го типа [3, 4]. У 1/3 больных Пс развивается псориатический артрит (ПсА). Выявлена связь между наличием коморбидных заболеваний и тяжестью Пс, тяжелое течение которого также снижает качество и продолжительность жизни больных [5].

В настоящее время получены данные крупных регистров и наблюдательных когорт о высокой распространенности при Пс и ПсА таких традиционных факторов кардиоваскулярного риска, как курение, дислипидемия, ожирение. Отмечается также развитие широкого спектра ССЗ, в первую очередь метаболического синдрома, АГ, острого коронарного синдрома, ИБС, тромбоэмболии [3, 4]. Так, в проспективном исследовании, проведенном K. Bengtsson и соавт. [6], при анализе шведского национального регистра больных ПсА показано, что они подвергаются повышенному риску развития острого коронарного синдрома и инсультов.

Возникновение кардиоваскулярной патологии у больных Пс также связывают с хроническим системным Th1–Th17-опосредованным воспалением, которое сопровождается повышением уровня таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 2 (ИЛ2), ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17, которые влияют на ангиогенез, адипогенез, регуляцию продукции инсулина, активацию воспалительных клеток и адгезию тромбоцитов [7, 8]. При позитронно-эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с умеренным и тяжелым Пс обнаружены признаки генерализованного системного воспаления в сердце, стенке аорты, печени, коже, суставах и связках, в том числе и у пациентов без клинических признаков артрита [9].

В то же время сведений о распространенности и структуре ССЗ у больных тяжелыми формами Пс и ПсА в России не так много. Между тем полученные данные могут послужить основанием для разработки отечественных рекомендаций по скринингу и профилактике ССЗ у пациентов с тяжелым Пс и ПсА.

Цель исследования — изучить распространенность и структуру ССЗ в госпитальной когорте пациентов с тяжелыми формами Пс и ПсА.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 890 больных Пс, находившихся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии в период с 2010 по 2015 г. Мужчин было 516, женщин — 374, средний возраст — 51,9 $\pm$ 11,6 года; у 303 (34%) больных выявлен ПсА. Средний возраст пациентов, имевших только кожные проявления Пс, составил 50,4 $\pm$ 17,6 года, а пациентов с ПсА — 55,0 $\pm$ 13,7 года, длительность Пс — 25,7 $\pm$ 16,6 года, длительность ПсА — 8,3 $\pm$ 9,5 года, средний PASI — 49,4 $\pm$ 0,5 балла. Курение выявлено у 371 пациента (43,5%).

Все больные для удобства анализа были разделены на 4 подгруппы: мужчины 55 лет и моложе (n=304; средний возраст — 38,5 $\pm$ 11,3 года), мужчины 56 лет и старше (n=212; средний возраст — 65,0 $\pm$ 7,4 года), женщины 50 лет и моложе (n=113; средний возраст — 36,1 $\pm$ 11,0 года), женщины 51 года и старше (n=261; средний возраст — 63,7 $\pm$ 9,6 года). Каждая из 4 подгрупп была разделена в свою очередь на подгруппу пациентов с ПсА и подгруппу пациентов с Пс без артрита. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Всем пациентам (n=890) во время пребывания в стационаре выполнено стандартное дерматологическое и терапевтическое обследование. При необходимости проводилось дополнительное обследование — рентгенография суставов, грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, электрокардиография и осмотр профильным специалистом (терапевтом, ревматологом, кардиологом, неврологом, оториноларингологом, окулистом, гинекологом, урологом, эндокринологом, гастроэнтерологом). Диагноз сопутствующей патологии регистрировали по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): ПсА — L40.5, M07.0–M07.3, M09, ССЗ — I00–I99, ожирение — E66.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0.

Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, а в трех и более — с помощью непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения показателей в динамике использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Для описания количественных и порядковых данных использовались среднее значение и стандартное отклонение (M $\pm$ SD). Различия считались достоверными при p<0,05. Для статистического анализа проводился также расчет M, σ , $\pm m$, χ^2 .

Результаты

Среди 890 больных с умеренными и тяжелыми формами Пс диагноз ПсА был установлен в 34% случаев (n=303).

В целом по группе сопутствующие заболевания зарегистрированы у 543 (61%) из 890 больных, включенных

Характеристика пациентов по полу и возрасту

Группы и подгруппы	Средний возраст, M $\pm\sigma$
Женщины 50 лет и моложе (n=113):	36,1 $\pm$ 11,0
с ПсА (n=40)	40,7 $\pm$ 9,5
с Пс без артрита (n=73)	34,1 $\pm$ 10,3
Женщины 51 года и старше (n=261):	63,7 $\pm$ 9,6
с ПсА (n=134)	62 $\pm$ 8,6
с Пс без артрита (n=127)	65,6 $\pm$ 10
Мужчины 55 лет и моложе (n=304):	38,5 $\pm$ 11,3
с ПсА (n=71)	41,7 $\pm$ 9,9
с Пс без артрита (n=233)	37,5 $\pm$ 11,6
Мужчины 56 лет и старше (n=212):	65,0 $\pm$ 7,4
с ПсА (n=58)	63,7 $\pm$ 9,6
с Пс без артрита (n=154)	63,7 $\pm$ 9,6

в исследование. При этом коморбидная патология регистрировалась значимо чаще при ПсА, чем при Пс без артрита: в 218 случаях из 303 (72,2%) и в 325 случаях из 587 (55,4%) соответственно (рис. 1).

Среди всех сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались различные ССЗ – у 516 (59%) из 890 больных, что соответствует 95% больных, имеющих сопутствующую патологию. В группе пациентов с Пс без артрита ССЗ выявлялись реже, чем при ПсА: в 310 случаях из 587 (52,8%) и в 206 случаях из 303 (68,2%) соответственно (см. рис. 1).

Ожирение было выявлено у 118 пациентов, в том числе у 64 из 587 с Пс (10,9%) и у 54 из 303 (17,9%) с ПсА.

Среди ССЗ преобладала АГ (I10–I15), которая выявлена у 516 из 543 больных (95%) с коморбидной патологией. ИБС и атеросклероз (I20–I25, I70) обнаружены у 334 (61,5%) больных. Цереброваскулярные нарушения (ЦВН; I60–I69) зарегистрированы у 114 (20,9%) пациентов с сопутствующей патологией. При этом 36% больных имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

При ПсА ССЗ встречались несколько чаще, чем при Пс. Так, АГ диагностирована у 206 (68,2%) и у 310 (52,8%); ИБС и атеросклероз – у 129 (42,7%) и 205 (34,9%), ЦВН – у 50 (16,6%) и 64 (10,9%) больных соответственно (рис. 2). В результате анализа показателей частоты ССЗ у больных Пс и ПсА прямым методом стандартизации с выбором стандарта по методу полусуммы с целью устранения влияния возраста на результат были

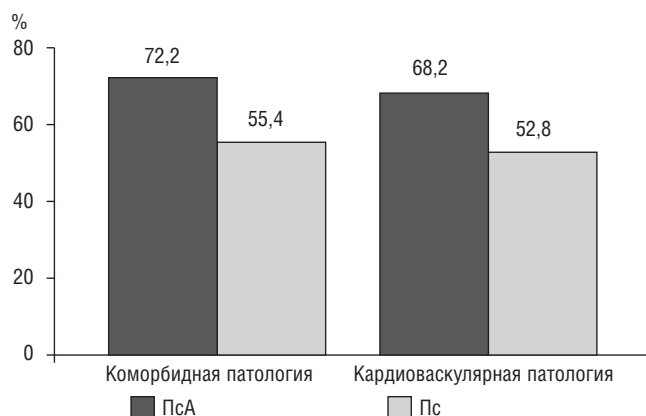


Рис. 1. Частота выявления общей коморбидной патологии и кардиоваскулярной патологии у больных ПсА и Пс, % ($p<0,05$)

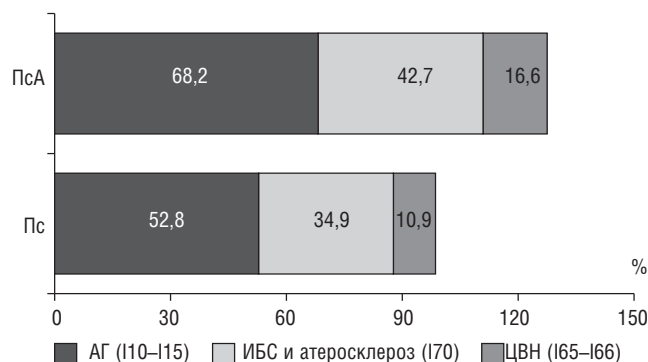


Рис. 2. Сравнение структуры выявленной кардиоваскулярной коморбидной патологии у больных ПсА и Пс без артрита, % ($p>0,05$)

получены данные об отсутствии статистически значимых различий частоты ССЗ ($p>0,05$). Однако, учитывая ярко выраженную, устойчивую тенденцию к более высоким показателям среди исследуемых с ПсА, по сравнению с пациентами с Пс ($p=0,083$ для всех заболеваний ССС, $p=0,062$ для АГ), не следует пренебрегать предположением о клинически значимых различиях частоты ССЗ в зависимости от формы Пс.

Для исключения влияния на развитие коморбидности фактора возраста были проанализированы 8 подгрупп пациентов: молодые мужчины (≤ 55 лет) с ПсА, молодые мужчины (≤ 55 лет) с Пс без артрита, мужчины старшего возраста (≥ 56 лет) с ПсА, мужчины старшего возраста (≥ 56 лет) с Пс без артрита, молодые женщины (≤ 50 лет) с ПсА, молодые женщины (≤ 50 лет) с Пс без артрита, женщины старшего возраста (≥ 51 года) с ПсА, женщины старшего возраста (≥ 51 года) с Пс без артрита (рис. 3, 4). В каждой подгруппе чаще всего регистрировалась АГ, причем у мужчин она диагностировалась чаще, чем у женщин, а у больных ПсА – чаще, чем у больных Пс. Самая высокая частота АГ отмечалась среди молодых мужчин с ПсА – у 35 (49,3%) больных, в то время как среди молодых женщин с ПсА АГ выявлена в 15 случаях (38,5%). Самая низкая частота АГ была у молодых женщин с Пс (19,2%).

На втором месте по частоте встречаемости находились ИБС и атеросклероз.

На рис. 3 представлена структура кардиоваскулярной патологии в 4 подгруппах среди молодых больных, т. е. мужчин 55 лет и моложе с ПсА и с Пс без артрита, а также женщин 50 лет и моложе с ПсА и с Пс без артрита.

Как видно из рис. 3, у молодых мужчин с ПсА АГ встречалась чаще, чем у молодых женщин с ПсА ($p<0,05$); также у молодых мужчин с Пс АГ диагностирована чаще, чем у молодых женщин с Пс ($p<0,05$). Таким образом, среди больных молодого возраста самый низкий уровень заболеваемости АГ был у женщин с Пс, а самый высокий – у мужчин с ПсА.

ИБС и атеросклероз зарегистрированы во всех подгруппах молодых больных. Среди молодых женщин ИБС при ПсА встречались в 6 (15%), при Пс – в 1 (1,36%) случае. У мужчин ИБС и атеросклероз регистрировались и при Пс, и при ПсА, причем у больных Пс – несколько чаще.

Уровень ЦВН у женщин и мужчин с Пс был несколько ниже аналогичного показателя в подгруппах больных ПсА.

Частота всех видов кардиоваскулярной патологии у больных старшего возраста была высокой во всех подгруппах (см. рис. 4)

На рис. 4 проанализирована структура кардиоваскулярной патологии в 4 подгруппах среди больных старшего возраста, т. е. мужчин 56 лет и старше с ПсА и с Пс без артрита, женщин 51 года и старше с ПсА и с Пс без артрита.

У больных старших возрастных групп с Пс тяжелого и среднетяжелого течения достаточно часто регистрировались АГ и ИБС с атеросклерозом. Самая высокая частота ИБС была у женщин старше 51 года с Пс, самая низкая – в группе женщин с ПсА ($p<0,05$). ЦВН во всех подгруппах, кроме женщин с ПсА, диагностированы достоверно чаще у больных старшего возраста ($p<0,05$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что в госпитальной когорте пациентов с тяжелым Пс (PASI в среднем 49,5 балла) отмечается высокая распространенность сопутствующих заболеваний, которые встречались в 61% случаев. Среди коморбидной патологии выявлялись главным образом ССЗ. Они встречались у 59% пациентов, включенных в исследование, причем при ПсА частота ССЗ оказалась выше, чем при Пс без артрита. Частота ССЗ при тяжелом Пс в 2,5 раза превышает общую заболеваемость ССЗ в Российской Федерации. Так, согласно данным Росстата, общая заболеваемость ССЗ, соответствующая коду I00–I99 по МКБ-10, в 2014 г. составила 23 275 случаев на 100 тыс. населения, что составляет 23,27%. Учитывая, что ССЗ являются лидирующей причиной снижения продолжительности жизни населения в целом, можно ожидать, что у пациентов с тяжелым Пс и ПсА риск смерти выше, чем в популяции. Действительно, в крупном исследовании A. Ogdie и соавт. [10] показано, что больные Пс и ревматоидным артритом (РА), особенно не получающие системную терапию, имеют повышенный риск смертности по сравнению с популяцией. В данном исследовании, однако, не учитывалась распространенность и тяжесть Пс. L. Malbris и соавт. [11] выявили более высокий (на 50%) уровень кардиоваскулярной смертности в госпитальной популяции молодых больных Пс с распространенным кожным процессом, возраст которых на момент первого обращения в клинику составлял от 20 до 39 лет. В недавнем исследовании V. Marshall и соавт. [12] изучалась кардиоваскулярная смертность у пациентов с наиболее распространенными дерматологическими заболеваниями: 2105 больных с розацеа, 622 – с атопическим дерматитом и 4263 – с Пс в сравнении с популяцией (4263 человека – контрольная группа). Значимое повышение кардиоваскулярной смертности обнаружено только в группе больных Пс – относительный риск составил 1,223.

В нашем исследовании среди ССЗ выявляли преимущественно АГ (59% случаев) и ИБС и атеросклероз (37,5%), реже – ЦВН (12,8%).

Эти данные совпадают с результатами 14-летнего проспективного наблюдения за здоровыми женщинами-медсестрами (n=78 061), из которых у 1813 (2,3%) развился Пс. Показано, что наличие Пс у женщин является независимым предиктором возникновения АГ и СД, даже после поправки на пол, массу тела и курение: относительный риск составил 1,17 и 1,63 соответственно [13]. Сходные данные получены в крупном эпидемиологическом исследовании в Германии, где распространенность Пс в популяции составила 2,5% (n=33 981). Продemonстрировано увеличение в 2,9 раза по сравнению с популяцией частоты метаболического синдрома, чаще всего выявлялись АГ и гиперлипидемия [14].

В ряде исследований показана высокая частота АГ при тяжелом Пс. J. Takeshita и соавт. [15] у 1322 больных, у которых в половине случаев был умеренный и тяжелый Пс, обнаружили более высокую распространенность неконтролируемой АГ (уровень систолического и диастолического артериального давления 140 и 90 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с больными минимальным Пс. Метаанализ 11 крупных исследований по изучению коморбидных заболеваний, сопро-

вождающих Пс, проведенных с 2008 по 2014 г. в Европе и Азии, в которые вошел 3831 пациент, показал, что частота АГ и ожирения в высокой степени коррелирует с тяжестью Пс [16]. Нами также продемонстрирована высокая распространенность АГ у больных тяжелым Пс – 59%.

Кроме АГ, тяжесть Пс связана и с другими факторами кардиоваскулярного риска. В крупном метаанализе A. Armstrong и соавт. [17] показали тесную взаимосвязь между ожирением и тяжелым Пс: относительный риск составил 2,23, тогда как при умеренном Пс – 1,46. Ожирение выявлено нами у 10,9% больных Пс и у 17,9% пациентов с ПсА.

Точная причина ассоциации между тяжестью Пс и АГ пока не ясна. Есть мнение, что определенную роль играет избыточная продукция ИЛ17, который вызывает не только гиперпролиферацию кератиноцитов, но и воспаление в стенке артерий, что приводит сначала к дисфункции эндотелия, сосудистому оксидативному стрессу, а затем и к АГ. Вот почему активное подавление воспаления с применением, например, генно-инженерных биологических препаратов, которые блокируют ФНОα, ИЛ12, ИЛ23 и ИЛ17, не только снижает тяжесть Пс, но и улучшает состояние сосудистой стенки [18, 19].

В нашем исследовании ПсА зарегистрирован у 34% пациентов. Однако, учитывая, что в дерматологической практике ПсА не выявляют у 41% больных Пс, распространенность заболевания может быть выше [20]. Действительно, в исследовании М.Н. Чамурлиевой и соавт. [21], дизайн которого был основан на совме-

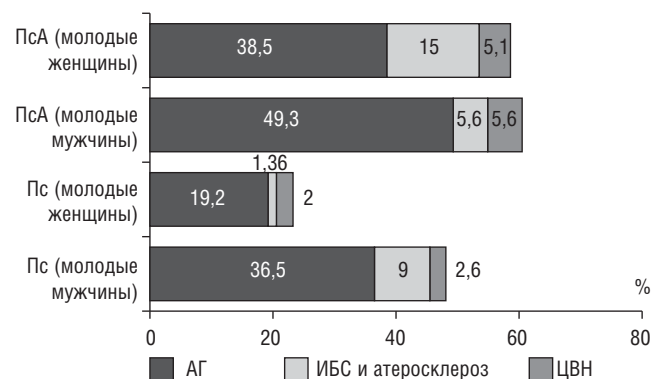


Рис. 3. Структура кардиоваскулярной патологии у молодых больных ПсА и Пс, %

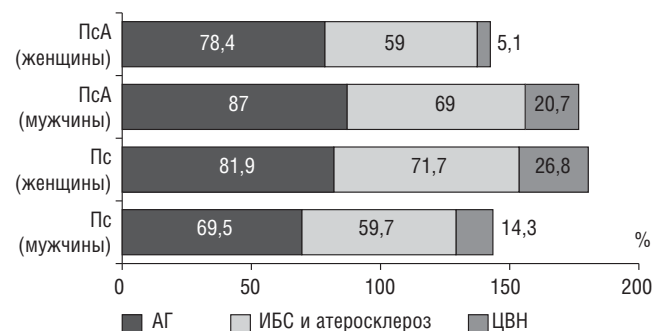


Рис. 4. Структура кардиоваскулярной патологии у больных старшего возраста с ПсА и Пс, %

стной диагностике ПсА сначала дерматологами, а затем ревматологами, ПсА выявлялся у 58% пациентов с Пс.

В изучаемой нами когорте ССЗ значимо чаще регистрировались у больных ПсА по сравнению с больными Пс без артрита — у 68,5 и у 52,8% соответственно. Интересно, что, по данным J.W. Choi и соавт. [22], одним из предикторов развития ПсА у больных Пс наряду с такими известными факторами, как тяжесть поражения кожи и ногтей по индексам PASI и NAPS1, отмечена и гиперлипидемия — предиктор развития ССЗ.

В последние годы растет число доказательств ассоциации Пс и ПсА с поражением других органов и систем на основе общих генетических и иммуновоспалительных механизмов, что привело к появлению термина «псориатическая болезнь». Таким образом, согласно современным представлениям, Пс — это полиморбидное заболевание с поражением многих органов и систем [13, 14, 17, 23].

Показано, что характерное для Пс Th1-зависимое воспаление связано с такими системными хроническими состояниями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а ФНОα является патогенетически важным провоспалительным цитокином как при Пс, так и при атеросклерозе. Установлено, что пациенты с Пс имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции — раннего предиктора атеросклероза, кальцификации коронарных артерий, что приводит к развитию ИБС, которая в свою очередь усугубляет течение и затрудняет лечение основного заболевания. В основе формирования данных процессов лежит односторонний сдвиг содержания цитокинов, который инициирует воспаление и повреждение тканей. Так, высокий уровень ФНОα приводит к обратимой дисфункции эндотелия, повышению экспрессии молекул адгезии и активации инвазии дендритными клетками стенок сосудов. На фоне повышенного синтеза NO-синтазы в клетках эндотелия происходит активация апоптоза, а также формирование хронического воспаления внутри сосудистой стенки. Высокий уровень ИЛ6 и ИЛ2 сопровождается выраженным нарушением микроциркуляции, повышенным тромбообразованием и в конечном счете формированием атеросклеротической бляшки. В то же время у больных ПсА и Пс, кроме воспаления, значительная роль в возникновении сердечно-сосудистого риска принадлежит и накоплению традиционных факторов, таких как АГ, дислипидемия, ожирение, курение, снижение физической активности. Сочетание традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и системного воспаления при Пс и ПсА, по-видимому, объясняет высокий уровень распространенности ССЗ и повышенный, по сравнению с популяцией, сердечно-сосудистый риск при этих заболеваниях [24, 25].

Кроме сочетания этих факторов, в последнее время немалая роль в возникновении сопутствующих заболеваний при Пс отводится генетико-молекулярным аспектам. В последнее время активно развивается сетевая медицина, которая изучает взаимосвязь между болезнями человека методом сложных сетей. Недавно обнаружена генетическая и молекулярная взаимосвязь между Пс и СД, инфарктом миокарда (ИМ), артритами, включая РА, причем количество общих генов варьирует от 31 для ИМ до 312 и 2222 для СД и РА соответственно. Найдено

большое количество общих протеинов, участвующих в патогенезе Пс и сопутствующих заболеваний, как напрямую, так и опосредованно. Так, выявлен ряд белков, задействованных в механизмах развития Пс и ИМ, из них 7 — напрямую, 49 молекул — опосредованно. Для Пс и РА обнаружено соответственно 201 и 310 таких молекул.

Выявлен ряд общих генов, ассоциированных с развитием Пс и РА (*PLAT*, *MMP9*, *IL12RB1*, *CCR5*), Пс и ИМ (*JAK2*, *CD14*, *CCL*, *PLAT*, *IL1β*), Пс и ожирения (*CXCL1*, *PAPPA*, *IL24*), Пс и СД 2-го типа (*IL12RB2*, *IL12RB1* и др.) [26].

Отмечено, что *HLA-Cw6*, а также гены, связанные с экспрессией ИЛ12, ИЛ23, ФНОα, являются общими для Пс и ПсА [27, 28].

В последнее время активно изучается взаимосвязь между терапией Пс и ПсА и ССЗ. Сведения носят противоречивый характер. Так, есть мнение, что снижение активности кожного процесса под воздействием активного противовоспалительного лечения должно сопровождаться и снижением сердечно-сосудистого риска. О. Ahlehoff и соавт. [29] показали, что у пациентов с тяжелым Пс применение системной терапии ингибиторами ФНОα и метотрексатом снижает риск развития ИМ, стенокардии, сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми, кто использовал только ретиноиды, циклоспорин или фототерапию. В метаанализе С. Roubille и соавт. [30] показано, что высокий риск сердечно-сосудистой патологии ассоциирован с длительной терапией системными глюкокортикоидами, в то время как назначение метотрексата и ингибиторов ФНОα его снижает. С другой стороны, показано, что применение инфликсимаба в течение 24 нед может способствовать повышению индекса массы тела у пациентов с Пс, при этом изменения атерогенного профиля липидов не наблюдалось [31].

На распространенность ССЗ влияет также длительность Пс. А.Д. Cohen и соавт. [32] отметили, что у женщин, длительно страдающих Пс, чаще выявляют ИБС и другие ССЗ, чем у больных с меньшей продолжительностью Пс. Важным фактом является повышение риска развития острого ИМ у пациентов с Пс, по сравнению с населением в целом, и повышение относительного риска у молодых пациентов и у пациентов с более тяжелыми проявлениями Пс. Так, J.M. Gelfand и соавт. [33] выявили, что риск развития острого ИМ выше у молодых больных с тяжелыми формами Пс, по сравнению с популяцией в целом. В нашем исследовании самый высокий уровень заболеваемости ИБС был у больных ПсА. У молодых женщин с ПсА он составил 15,0%, что было в 11 раз больше, чем у молодых женщин с Пс без суставных проявлений (1,36%).

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют высокую распространенность ССЗ у пациентов с тяжелыми формами Пс, ПсА. В связи с этим необходима разработка отечественных рекомендаций для выявления и профилактики ССЗ, причем профилактика ССЗ должна включать как модификацию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, так и надежное подавление воспаления в псориатической бляшке и во всех структурах костно-суставного аппарата.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в рамках утвержденной докторской научной работы сотрудником кафедры дерматовенерологии и косметологии ФПК МР РУДН «Диагностика и профилактика псориатического артрита у больных псориазом на основании клинико-инструментальных и молекулярно-генетических факторов» (тема утверждена на ученом совете ФПК МР РУДН — протокол №7 от 08.09.2015).

Спонсоры

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Благодарности

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на VII Съезде ревматологов России 26–28 апреля 2017 г. (Москва, Россия) и в виде постерных докладов на 5th Congress of the Psoriasis International Network (PSO 2016) 7–9 июля 2016 г. (Париж, Франция), на Конгрессе EULAR 14–17 июня 2017 г. (Мадрид, Испания), на XII International Congress of Dermatology 18–22 апреля 2017 г. (Буэнос-Айрес, Аргентина), на 14th EADV Spring Symposium 25–28 мая 2017 г. (Брюссель, Бельгия), а также в виде устных докладов на 9th International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists 18–20 марта 2016 г. (Москва, Россия), International Conference on Psoriasis & Skin Specialists Meeting 8–9 декабря 2016 г. (Даллас, США), 10th International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists 15–17 марта 2017 г. (Москва, Россия) и на 16th European Dermatology Congress 7–8 июня 2017 г. (Милан, Италия).

ЛИТЕРАТУРА

- Machado-Pinto JM, Diniz MS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *Ann Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169
- Masson W, Rossi E, Galimberti ML, et al. Mortality in patients with psoriasis. A retrospective cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(11):483-8. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.011
- Маркелова ЕИ, Коротаева ТВ, Новикова ДС и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):20-4 [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54 Suppl. 1:20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24
- Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case control study. *J Rheumatol*. 2008;35:877-82.
- Augustin M, Vietri J, Tian H, et al. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr 20. doi: 10.1111/jdv.14286
- Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 18;19(1):102. doi: 10.1186/s13075-017-1315-z
- Ding HS, Yang J, Jang J, et al. Interleukin-17 contributes to cardiovascular diseases. *Mol Biol Rep*. 2012;39(7):7473-8. doi: 10.1007/s11033-012-1580-5
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103
- Mehta NN, Yu Yi, Saboury B, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (FDG-PET/CT). *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031-9. doi: 10.1001/archdermatol.2011.119
- Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, et al. The risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):149-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202424
- Malbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatient. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:225-30. doi: 10.1023/B:EJEP.0000020447.59150.f9
- Marshall V, Farah M, Hawkins S, et al. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A propensity-matched case control study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:649-58. doi: 10.1007/S13555-016-0144-3
- Qureshi A, Choi HK, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension — a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):379-82. doi: 10.1001/archdermatol.2009.48
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147-50. doi: 10.234/00015555-0770
- Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of Psoriasis Severity on Hypertension Control: A population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):161-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.2094
- Cohen AD, Weitzman D, Dreier J, et al. Psoriasis and hypertension: a case control study. *Acta Derm-Venerol*. 2010;90(1):23-6. doi: 10.2340/00015555-0741
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433-43. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835bce1
- Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(10):875-83. doi: 10.1007/s00403-015-1593-8
- Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):230-6. doi: 10.1161/ATVBBAHA.114.304108
- Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis inpatients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023

21. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42 [Chamurliueva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636-42 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642]
22. Choi JW, Kim BR, Youn SW. Could psoriatic arthritis be easily diagnosed from current suspicious physical findings in dermatology clinic? *Ann Dermatol*. 2017;29(1):48-54. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.48
23. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):84-91. doi: 10.1001/2013.jama-dermatol.406
24. Dogan S, Atakan N. Psoriasis: A disease of systemic inflammation with comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis – Types, Causes and Medication*. InTech; 2013. Available from: <http://www.intechopen.com/books/psoriasis-types-causes-and-medication/psoriasis-a-disease-of-systemic-inflammation-with-comorbidities>
25. Frers KRA, Bisoendial RJ, Montoya SF, et al. Psoriasis and cardiovascular risk: Immune-mediated crosstalk between metabolic, vascular and autoimmune inflammation. *IJC Metabol Endocr*. 2015;6:43-54. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.01.005
26. Sundararajan S, Arumugam M. Comorbidities of psoriasis-exploring the links by network approach. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0149175. doi: 10.1371/journal.pone.0149175
27. Gulliver WP. Genetic targets for the future treatment of psoriasis including HLA-Cw6. Presented at: 21st World Congress of Dermatology, 30 September – 5 October 2007, Buenos Aires, Argentina.
28. O'Reilly DD, Rahman P. Genetic, epigenetic and pharmacogenetic aspects of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):623-42. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.002
29. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 2013;273:197-204. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02593.x
30. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
31. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:341-4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02429.x
32. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:506-9. doi: 10.2340/00015555-0297
33. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143:1493-9. doi: 10.1001/archderm.143.12.1493