

¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

² Российский государственный социальный университет

³ АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга)

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Сердечно-сосудистый риск у коморбидных пациентов с псориазом и метаболическим синдромом

О.Ш. Ойноткинова, д.м.н., проф.^{1,2}, Г.Е. Ройтберг, д.м.н., академик РАН^{3,4}, О.О. Шархун, д.м.н., проф.⁴, О.А. Шапошникова²

Адрес для переписки: Ольга Шонкоровна Ойноткинова, olga-oynotkinova@yandex.ru

Для цитирования: Ойноткинова О.Ш., Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Шапошникова О.А. Сердечно-сосудистый риск у коморбидных пациентов с псориазом и метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (43): 70–76.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-43-70-76

В статье проанализированы коморбидное течение псориаза с метаболическим синдромом (МС) и сердечно-сосудистыми заболеваниями, общие таргетные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития псориаза и МС: инсулинорезистентность, дислипидемия, генетические и иммуновоспалительные факторы, процессы пероксидации. Рассмотрена взаимосвязь между степенью тяжести псориаза и риском развития МС и сердечно-сосудистых осложнений. Медикаментозное управление псориазом с ранней стадии его развития требует комплексной диагностики и лечения сопутствующих заболеваний и предотвращения любой потенциальной коморбидности. Этот подход должен учитывать побочные эффекты препаратов, используемых для лечения псориаза и сопутствующих заболеваний. Общие патогенетические механизмы и прогностические риски позволяют предложить коморбидным пациентам протокол таргетной адъювантной терапии, ориентированный на предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне псориаза и МС.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, пептидная терапия

В клинической кардиологической практике все чаще наблюдается коморбидная взаимосвязь между псориазом и сопутствующими заболеваниями, например метаболическим синдромом (МС) с полиорганными проявлениями. Рассматривая псориаз как системный процесс, особое внимание уделяют коморбидным заболеваниям.

Под коморбидностью (лат. со – вместе, morbus – болезнь) понимают наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента независимо от активности каждого из них. С возрастом в популяции существенно повышается число коморбидных заболеваний: с 10% у больных в возрасте до 19 лет до 80% – в возрасте 80 лет и старше, особенно на фоне МС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Среди основных причин возникновения коморбидных заболеваний выделяют единый патогенетический механизм их развития, причинно-следственную связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнения другого. Коморбидность влияет

на прогноз жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, затрудняет ведение пациентов [1]. Вместе с тем информация о сопутствующих заболеваниях позволяет рассматривать модель псориаза с позиции как коморбидности, так и системного воспалительного процесса, который запускается при определенных нарушениях врожденного иммунитета (генетическая составляющая), под воздействием триггерных факторов при непосредственном или опосредованном влиянии коморбидной патологии. Модель псориаза следует рассматривать как сочетанное течение с рядом коморбидных заболеваний и как автономный системный воспалительный процесс на фоне нарушения врожденного иммунитета (генетическая составляющая) при непосредственном или опосредованном влиянии факторов коморбидных заболеваний, каким является МС.

Псориаз считается хроническим многофакторным, мультисистемным, иммуноопосредованным воспалительным заболеванием со сложным патогенетическим механизмом, обусловленным хронической

активацией адаптивных и врожденных иммунных реакций вследствие чрезмерной пролиферации кератиноцитов с развитием латентной полиорганной клеточной деструкции и дисфункции. Подобная сверхпролиферация вторична по отношению к активации иммунной системы, опосредованной Т-лимфоцитами [1, 2]. Генетические детерминанты могут рассматриваться в качестве потенциальных биологических связей, лежащих в основе такой ассоциации. Многочисленные исследования показали, что псориаз, будучи системным цитокиновым, иммуновоспалительным заболеванием, часто ассоциируется с высоким риском развития ССЗ и цереброваскулярных заболеваний [2–5]. Ассоциация с МС предполагает сочетанное течение и риск развития ССЗ, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемию, субклинический и/или мультифокальный атеросклероз, метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия) [6–8]. Периоды активности заболевания чередуются с периодами ремиссии. В данном аспекте именно системное воспаление можно рассматривать в качестве связующего звена между псориазом и развитием кардиометаболических и воспалительных нарушений.

Предполагается, что провоспалительные цитокины способствуют развитию как псориаза, так и атерогенеза, периферической резистентности к инсулину, артериальной гипертензии и СД 2-го типа. По данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии, у пациентов с псориазом наблюдается увеличение сосудистого, подкожного и печеночного воспаления. Исследования на животных также показали, что хроническое воспаление кожи провоцирует воспаление сосудов. Таким образом, можно утверждать, что хроническое воспаление вызывает метаболические и сосудистые нарушения. Системный псориазический процесс поражает не только кожу, но и другие системы органов. Популяционная частота псориаза, согласно результатам исследований, составляет 1,5–5%.

Имеются данные, подтверждающие коморбидные ассоциации псориаза, в частности, с СД, МС, ССЗ, депрессией [9, 10]. Распространенность псориаза в Российской Федерации составляет 243,7 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения [11]. У 53,9% больных псориаз протекает на фоне ССЗ. Более 90% пациентов со средней и тяжелой степенью псориаза имеют три и более факторов сердечно-сосудистого риска.

Говоря об эволюции развития коморбидности псориаза на фоне МС и ССЗ, нельзя не отметить, что еще в 1978 г. С. McDonald и Р. Calabresi, изучая связь псориаза с сосудистыми заболеваниями окклюзионного характера (тромбофлебит, инфаркт миокарда, эмболия легочных и церебральных сосудов), обнаружили высокую частоту их возникновения у пациентов с псориазом. Полученные результаты позволяют расценивать псориаз как фактор риска окклюзионной сосудистой катастрофы [12].

Результаты исследований Р. Gisondi и соавт., U. Praveenkumar и соавт. показали более высокую распространенность МС у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой (30,1 против 20,6%), наиболее частое развитие дислипидемии на фоне низкого уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с контролем (60 против 40%), гипертриглицеридемии и абдоминального ожирения [13]. Такие нарушения, как артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, в большей степени распространены среди пациентов с псориазом, хотя различия не достигают статистической значимости [13]. У больных псориазом повышен риск развития цереброваскулярной патологии (инсульта), что коррелирует со степенью тяжести псориаза [3–5].

Результаты еще одного глобального исследования распространенности сердечно-сосудистых факторов риска у 127 706 пациентов с легкой степенью псориаза и 3854 пациентов с тяжелой степенью показали, что множественные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как СД, гипертония, гиперлипидемия, ожирение и курение, будучи ключевыми компонентами МС, больше коррелируют с тяжелым псориазом, чем с легким [14, 15].

В популяционном когортном исследовании (Тайвань) риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта был значительно выше у больных псориазом с нарушениями сна по сравнению с пациентами с псориазом без нарушений сна. Часто регистрировались системные расстройства, такие как СД, сердечная недостаточность и ожирение [14, 16].

При псориазе за счет различных маркеров воспаления, циркулирующих в крови, развивается резистентность к инсулину из-за подавления рецепторов инсулина [17]. Цитокиновые пути Th1 и Th17 участвуют в патогенезе псориаза, атеросклероза и ИБС [18–20], что выражается в увеличении количества Th1- и Th17-лимфоцитов (интерлейкины (ИЛ) 17, 6 и 8) в периферической крови [17]. Это может способствовать воспалению сосудов и развитию атеросклероза и ССЗ [21]. Существует гипотеза, что системное воспаление при псориазе приводит к развитию ССЗ. Однако сердечно-сосудистые факторы риска сами по себе способны вызвать иммунную дисфункцию и, как следствие, псориаз. Такие цитокины, как интерферон-гамма, ИЛ-2, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, снижают экспрессию рецепторов инсулина в эндотелиальных клетках. Использование инсулинстимулирующего агента (глюкагоноподобного пептида 1-GLP-1) подчеркивает эффект резистентности к инсулину при воспалении [22–24], что влечет за собой уменьшение уровня оксида азота, являющегося сосудорасширяющим агентом, и способствует вазоконстрикции, приводящей к увеличению жесткости артерий. Эти нарушения наблюдаются как в псориазических, так и в атеросклеротических бляшках и могут стимулировать обострение псориаза. В результате возрастает частота инфаркта миокарда и инсульта.

Бытует мнение, что при псориазе сначала происходит увеличение уровня различных маркеров воспаления в коже, а затем системно в виде повышения

C-реактивного белка (СРБ) в периферической крови [25]. При этом степень окислительного стресса и повреждения ДНК/РНК, наличие таких плейотропных генетических локусов, как PSORS2-4, CDKAL1 и APOE4, участвующих в общей генетической предрасположенности и к псориазу, и к МС [26], у пациентов с псориазом и МС существенно выше. Иммунопатологическое воспаление в коже и суставных тканях является центральным связующим звеном нарушений в метаболической и сердечно-сосудистой системах при псориазе. Одними из механизмов поражения сердечно-сосудистой системы в условиях хронического системного воспаления являются патологическая неоваскуляризация, нарушение реологических параметров и дисбаланс цитокиновых связей. Возрастает дисфункция эндотелия, повышается риск развития тромбоза и трансапиллярных нарушений. Эндотелиальная дисфункция при псориазе и МС является следствием хронического иммунопатологического процесса, одновременно служит ключевым механизмом сердечно-сосудистых расстройств и лежит в основе патогенеза поражения других органов и систем. Вместе с тем ремоделирование сосудов при псориазе рассматривается как отдельное звено этиопатогенеза с позиции генетической природы заболевания [20, 21]. Теория «псориазического марша» предполагает, что псориаз вызывает системное воспаление, приводящее к инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и сопутствующих ССЗ [19].

Системное латентно протекающее воспаление, ассоциированное с псориазом и МС, может привести к воспалению жировой ткани и способствовать высвобождению провоспалительных адипокинов в периферической крови.

В ряде исследований показано, что адипокины (включая лептин, адипонектин, резистин и висфатин) могут способствовать повышению уровня провоспалительных цитокинов, коррелировать с тяжестью заболевания [27] и соответственно приводить к обострению псориаза, а также быть ассоциированными с МС [28–31].

Нередко развитию псориаза предшествует дислипидемия. У пациентов с длительно протекающей дислипидемией риск развития псориаза выше, чем у тех, кому диагноз «дислипидемия» поставлен впервые [32]. При этом отмечаются снижение уровня ЛПВП и повышение уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и жирных кислот [33, 34]. Уменьшение антиоксидантной и противовоспалительной активности ЛПВП у больных псориазом по сравнению со здоровыми лицами свидетельствует о функциональном нарушении ЛПВП при псориазе [33]. Изменения в составе частиц ЛПВП могут также препятствовать их способности индуцировать отток холестерина из макрофагов, что приводит к развитию атеросклероза и ССЗ. Важно, что по окончании противопсориазической терапии нормализуется как состав частиц ЛПВП, так и отток холестерина. Следует отметить, что как поражение кожи при псориазе, так и атеросклеротические бляшки характеризуются повышенным ангиогенезом [33, 34]. Продукция проангиогенных факторов,

включая сосудистый эндотелиальный фактор роста и ИЛ-8, в псориазической бляшке может приводить к развитию и прогрессированию атеросклероза. В основе взаимосвязи между псориазом и атеросклерозом лежат общие сигнальные пути окислительного стресса [34].

У больных псориазом наблюдаются повышенная активация и агрегация тромбоцитов, увеличение в крови уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (SERPINE 1) [35] и, как следствие, гиперкоагуляция и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. Установлено, что у больных псориазом уровень гомоцистеина в сыворотке крови повышается на фоне снижения уровня фолиевой кислоты, что коррелирует с тяжестью течения псориаза [34–36]. Поскольку гомоцистеин вызывает окислительный стресс, его повышенный уровень в плазме крови способствует формированию атеросклеротических бляшек и рассматривается как предиктор атерогенеза и ССЗ у больных псориазом.

Эпидемиологические исследования показали, что псориаз связан с таким компонентом МС, как повышенная распространенность артериальной гипертензии с коэффициентами 1,30 для легкого псориаза и 1,49 – для тяжелого [35], повышенным риском неконтролируемой АГ и коррелирует с тяжестью псориаза. На фоне гипертонии риск возникновения псориаза возрастает.

В исследовании S. Wu и соавт. у пациентов с АГ был выявлен более высокий риск развития псориаза [37], что могло быть связано с использованием бета-адреноблокаторов для лечения гипертонии.

Метаанализ показал, что псориаз связан с большим риском развития СД [37]. Большая инсулинорезистентность по сравнению с популяцией в целом свидетельствует о том, что псориаз может быть классифицирован как преддиабетическое состояние. У пациентов с СД и псориазом риск развития микро- и макро-сосудистых осложнений выше, чем у диабетиков без псориаза. Применение гипогликемической терапии способствует улучшению состояния кожи [32]. Причинно-следственная связь между псориазом и ожирением в настоящее время полностью не определена.

В канадском крупномасштабном проспективном исследовании увеличение индекса массы тела коррелировало с частотой развития псориаза. В одних исследованиях ожирение возникло первично [38], в других – после начала псориаза. Это говорит о том, что ожирение – следствие, а не фактор риска развития заболевания [38], хотя ожирение может быть фактором риска развития псориаза. Неупорядоченная продукция адипокинов жировой тканью у пациентов с ожирением и псориазом может ассоциироваться с хроническим кожным системным воспалением и повышенным сердечно-сосудистым риском [39]. У больных псориазом риск развития депрессии выше [40, 41]. У них отмечается дальнейшее повышение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

Европейские исследователи, основываясь на ретроспективных данных, рассматривают псориаз как независимый фактор риска инфаркта миокарда, особенно у молодых лиц с тяжелыми проявлениями

псориаза, и отмечают увеличение на 50% риска смерти от ССЗ. Средняя продолжительность жизни таких больных меньше, чем у здоровых лиц, – на 3,5 года у мужчин и 4,4 года у женщин [42, 43].

Согласно европейским рекомендациям по управлению дислипидемией, к факторам, повышающим сердечно-сосудистый риск, относят псориаз [43].

В настоящее время доказана роль аутоиммунных заболеваний, повышающих сердечно-сосудистый риск. Тяжелые формы псориаза увеличивают сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE приблизительно в той же степени, что и ревматоидный артрит [44].

Одной из причин летального исхода считается отсутствие адекватной таргетной кардиопротективной терапии у значительной части больных псориазом. Отчасти это связано с тем, что некоторые бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, антагонисты кальция, антиаритмические и гиполипидемические средства в силу механизма действия провоцируют обострение и ухудшение течения псориаза. Обе группы бета-блокаторов приводят к чрезмерному высвобождению ферментов из лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, что способствует гиперпролиферации и появлению псориазоформных изменений [45].

Рассматривая проблему метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) в контексте псориаза и МС, следует отметить, что распространенность МАЗБП среди пациентов с псориазом очень высока – до 50%.

В исследовании по типу «случай – контроль» с участием 130 пациентов с хроническим бляшечным псориазом и 260 здоровых лиц распространенность МАЗБП среди пациентов с псориазом была почти в два раза выше, чем среди лиц контрольной группы (47 против 28%; $p < 0,001$). Это различие весьма значительное (37 против 21%; $p < 0,01$). Пациенты с псориазом и МАЗБП имели более высокий уровень циркулирующего СРБ, ИЛ-6 и более низкие уровни адипонектина, чем пациенты без МАЗБП, что коррелировало с большей клинической степенью тяжести псориаза, которая определялась по шкале оценки индекса и степени тяжести псориаза (PASI) после поправки на многие факторы кардиометаболического риска [46, 47]. Пациенты чаще имели псориагический артрит и характеризовались более тяжелым течением МАЗБП, что оценивалось неинвазивно по шкале фиброза у пациентов с МАЗБП. Развивающийся на относительно поздней стадии заболевания метаболический ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) диагностирован при биопсии печени у пациентов с бляшечным псориазом. Ключевую роль в повреждении печени играют неэстерифицированные жирные кислоты за счет увеличения внутрипеченочного окислительного стресса и активации воспалительных путей [48, 49]. Прогрессирующая форма МАСГ усугубляет резистентность к инсулину, предрасполагает к атерогенной дислипидемии и высвобождает множество прокоагулянтных, прооксидантных

и профиброгенных медиаторов – ингибитора активатора плазминогена 1, трансформирующего фактора роста бета и таких провоспалительных медиаторов, как СРБ, ИЛ-6, фибриноген, играющих важную роль в патофизиологии псориаза [50–53]. Высвобождение указанных медиаторов из стеатозной и воспаленной печени усугубляет тяжесть течения псориаза за счет увеличения пролиферации кератиноцитов, усиления воспаления и активизации различных молекул сосудистой адгезии. При составлении протокола лечения псориаза следует учитывать гепатотоксичность некоторых препаратов, назначаемых при псориазе. Пациенты с псориазом должны регулярно проходить скрининг на МАЗБП с выполнением ультразвукового исследованием шкалы фиброза МАЗБП и оценкой течения МС и состояния сердечно-сосудистой системы.

По данным регистра PSOLAR, у пациентов с псориазом и простатическим специфическим антигеном (ПсА) общая распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) составляет 2,3% [54]. При ВЗК повышен риск развития псориаза в 1,5 раза, ПсА – почти в 2,5 раза и всех мышечно-скелетных иммуновоспалительных заболеваний – более чем в три раза. Особенно высок риск возникновения этих заболеваний при болезни Крона [54]. Псориаз, псориагический артрит и ВЗК относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические механизмы развития, генетический полиморфизм ИЛ-23R, определяющий сигнальный ИЛ-12/23-путь иммунопатогенеза [54, 55]. Побочные эффекты связаны с приемом таких препаратов, как метотрексат, инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб. Псориаз на фоне метаболических нарушений протекает тяжело. У пациентов с легким псориазом (PASI < 10) наблюдается тенденция к усилению желудочно-кишечных симптомов по сравнению с пациентами с умеренно тяжелым псориазом (PASI > 10). В клинической картине преобладают признаки экссудативной формы дерматоза. Очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках и клинически могут напоминать интертриго. Очаги чешуйчатого лишая крупных складок нередко имеют выраженную инфильтрацию и приподняты над уровнем кожи, вокруг основного очага располагаются типичные папулезные элементы. Одной из особенностей, характерных для сочетания псориаза и ВЗК, является наличие крупной бляшки или нескольких сливающихся папул в поясничной области, так называемый симптом псориагического треугольника, вследствие органотропного воспаления соответствующих тканей. Иммуный ответ при этих заболеваниях во многом аналогичен и формируется через поляризацию врожденных факторов (антимикробные пептиды) и адаптивных механизмов (цитокины), что приводит к активации фагоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров [56]. Аберрантная активация дендритных клеток кожи, в результате которой образуются ИЛ-23 и ФНО-альфа, по-видимому, является иницирующим механизмом

в патогенезе псориаза [56]. Кишечник и кожа служат природным иммунным барьером, и нарушение этой функции как при псориазе, так и при ВЗК сопровождается повышением проницаемости эпителиального барьера кожи и кишечника для аллергенов и патогенов, что дает возможность им взаимодействовать с рецепторами иммунных клеток [57, 58].

Течение псориаза на фоне МС сопровождается развитием макро- и микроангиопатии и эндотелиальной дисфункцией на фоне гемореологического синдрома, повышения проницаемости сосудистой стенки, снижения реактивности сосудов на симпатическую иннервацию и гипоксемическим стрессом. В сочетании с поражением крупных сосудов эти микроваскулярные и трансапиллярные нарушения способствуют образованию диабетических язв и присоединению бактериальной и/или грибковой инфекции. Ограниченная подвижность суставов (ОПС), или хейроартропатия (греч. cheiro – рука), считается относительно распространенным осложнением длительно протекающего СД и псориаза. У большинства пациентов с ОПС имеют место склеротические изменения кожи [59]. Нарушение функции и целостности эпидермального барьера в результате прямого воздействия факторов агрессии на роговой слой приводит к эпидермальной гиперплазии и может стать пусковым механизмом в развитии гиперпролиферативного кожного заболевания, в том числе псориаза. При ОПС отмечают прогрессирующие согнутые контрактуры, чаще всего вовлекающие пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кисти. Самые ранние изменения часто начинаются в суставах большого пальца, а затем распространяются на другие суставы кисти [60, 61]. Синдром диабетической кисти при псориазе может

проявляться ладонным фиброматозом (контрактура Дюпюитрена) и стенозирующим теносиновитом. Пациенты иногда неспособны плотно прижать ладонную поверхность каждой руки друг к другу («молитвенный знак») или к поверхности стола, когда их предплечья перпендикулярны поверхности стола («настольный знак») [61, 62]. Такие изменения происходят в результате периартикулярного расширения соединительной ткани. Патогенез, вероятно, включает в себя гипергликемию, индуцированную образованием конечных продуктов позднего гликирования, которые накапливаются, чтобы способствовать воспалению и образованию перекрестных связей жесткости между клетками коллагена [63, 64].

◆◆◆

Псориаз имеет ряд схожих патогенетических механизмов с МС. Возможно, провоспалительные цитокины и хроническое воспаление приводят к метаболическим и сосудистым нарушениям. С одной стороны, определенный прогресс в понимании причин распространенности и патофизиологических механизмов псориаза и метаболических нарушений позволяет рассматривать эти состояния как коморбидные, с другой – остаются вопросы о пусковых механизмах на клеточном, митохондриальном и дисбиотическом уровнях. Пациенты с псориазом и МС требуют персонализированного междисциплинарного подхода. При псориазе, равно как и при МС, нередко развивающийся дебют ССЗ в виде острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда вызывает особую настороженность. Таким образом, цели проводимой терапии при псориазе и ВЗК – достижение длительного контроля над заболеваниями. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007; 445 (7130): 866–873.
2. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296 (14): 1735–1741.
3. Shahwan K.T., Kimball A.B. Psoriasis and cardiovascular disease. *Med. Clin. N. Am.* 2015; 99 (6): 1227–1242.
4. Furue M., Tsuji G., Chiba T., Kadono T. Cardiovascular and metabolic diseases comorbid with psoriasis: Beyond the skin. *Intern. Med.* 2017; 56 (13): 1613–1619.
5. Mallbris L., Akre O., Granath F., et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (3): 225–230.
6. Kaye J.A., Li L., Jick S.S. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159 (4): 895–902.
7. Chiang C.H., Huang C.C., Chan W.L., et al. Psoriasis and increased risk of ischemic stroke in Taiwan: a nationwide study. *J. Dermatol.* 2012; 39 (3): 279–281.
8. Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 568–578.
9. Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., Алиева П.М., Кошечкин В.А. Ассоциация псориаза с гиперлипипропротеидемией, мозговым инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и сахарным диабетом. *Вестник дерматологии*. 1982; 9: 4–8.
10. Янышева А.В. Метаболические нарушения при псориазическом артрите. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 2: 25–28.
11. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. *Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (4): 8–13.
12. McDonald C.J., Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br. J. Dermatol.* 1978; 99 (5): 469–475.
13. Praveenkumar U., Ganguly S., Ray L., et al. Prevalence of metabolic syndrome in psoriasis patients and its relation to disease duration: a hospital based case – control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (2): WC01–5.
14. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55 (5): 829–835.

15. Kokpol C., Aekplakorn W., Rajatanavin N. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in South-East Asian psoriatic patients: a case-control study. *J. Dermatol.* 2014; 41 (10): 898–902.
16. Chiu H.Y., Hsieh C.F., Chiang Y.T., et al. Concomitant sleep disorders significantly increase the risk of cardiovascular disease in patients with psoriasis. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146462.
17. Krueger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46 (1): 1–23.
18. Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J., et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J. Investig. Dermatol.* 2010; 130 (7): 1785–1796.
19. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.* 2011; 20 (4): 303–307.
20. Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong E. J., et al. A tale of two plaques: Convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp. Dermatol.* 2011; 20 (7): 544–549.
21. Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders. *Int. J. Dermatol.* 2017; 56 (3): 260–268.
22. Zindanci L., Albayrak O., Kavala M., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *J. Sci. World.* 2012; 9 (1): 312–463.
23. Ganzetti G., Campanati A., Molinelli E., Offidani A. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: three different diseases on a unique background. *World J. Cardiol.* 2016; 8 (2): 120–131.
24. Miller I.M. Comorbidities in inflammatory dermatological diseases. Psoriasis, hidradenitis suppurativa, and cardiovascular risk factors. *J. Dan. Med.* 2015; 62 (9): B5143.
25. Borska L., Kremlacek J., Andrys C., et al. Systemic inflammation, oxidative damage to nucleic acids, and metabolic syndrome in the pathogenesis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (11): 2238.
26. Azfar R.S., Gelfand J.M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20 (4): 416–422.
27. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A., et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159 (4): 820–826.
28. Stjernholm T., Ommen P., Langkilde A., et al. Leptin deficiency in mice counteracts imiquimod (IMQ)-induced psoriasis-like skin inflammation while leptin stimulation induces inflammation in human keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (4): 338–345.
29. Oh Y.J., Lim H.K., Choi J.H., Lee J.W., Kim N.I. Serum leptin and adiponectin levels in Korean patients with psoriasis. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29 (5): 729–734.
30. Li R.C., Krishnamoorthy P., DerOhannessian S., et al. Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of cardiometabolic risk factors. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014; 39 (1): 19–24.
31. Robati R.M., Partovi-Kia M., Haghghatkhah H.R., et al. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: Is psoriasis associated with atherosclerosis? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71 (4): 642–648.
32. Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J., Armstrong A.W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168 (3): 486–495.
33. Miller I.M., Skaaby T., Ellervik C., Jemec G.B. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (6): 1180–1187.
34. Mysliwiec H., Baran A., Harasim-Symbor E., et al. Serum fatty acid profile in psoriasis and its comorbidity. *Arch. Dermatol. Res.* 2017; 309 (5): 371–380.
35. Nielsen H.J., Christensen I.J., Svendsen M.N., et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. *Inflamm. Res.* 2002; 51 (11): 563–567.
36. Brauchli Y.B., Jick S.S., Miret M., Meier C.R. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160 (5): 1048–1056.
37. Wu S., Li W.Q., Han J., et al. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (2): 304–310.
38. Duarte G.V., Silva L.P. Correlation between psoriasis' severity and waist-to-height ratio. *An. Bras. Dermatol.* 2014; 89 (5): 846–847.
39. Jensen P., Christensen R., Zachariae C., et al. Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: a prospective observational follow-up study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104 (2): 259–265.
40. Dowlatshahi E.A., Wakkee M., Arends L.R., Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Dermatol.* 2014; 134 (6): 1542–1551.
41. Prodanovich S., Kirsner R.S., Kravetz J.D., et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch. Dermatol.* 2009; 145 (6): 700–703
42. Samarasekera E.J., Neilson J.M., Warren R.B., et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Dermatol.* 2013; 133 (10): 2340–2346.
43. Levesque A., Lachaine J., Bissonnette R. Risk of myocardial infarction in Canadian patients with psoriasis: a retrospective cohort study. *J. Cutan. Med. Surg.* 2013; 17 (6): 398–403
44. Ahlehoff O., Gislason G.H., Charlot M., et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J. Intern. Med.* 2011; 270 (2): 147–157.
45. Kim G.K., Del Rosso J.Q. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? // www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921739/

46. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2006; 298 (7): 321–328.
47. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 758–764.
48. Shulmann G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (12): 1131–1141.
49. Stefan N., Häring H.U. The role of hepatokines in metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9 (3): 144–152.
50. Gisondi P., Barba E., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 30 (2): 282–287.
51. Abedini R., Salehi M., Lajevardi V., Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015; 40 (7): 722–727.
52. Kulkarni N.M., Jaji M.S., Shetty P., et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm. Biol.* 2015; 53 (8): 1110–1117.
53. Pappu R., Ramirez-Carrozzi V., Ota N., et al. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (2): 185–195.
54. Loftus E.V., Augustin M., Bissonnette R., et al. Mo1884 prevalence of inflammatory bowel disease among patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR registry. *Gastroenterology.* 2016; 150 (4 Suppl 1): S805.
55. Cohen R., Robinson D.Jr., Paramore C., et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 (6): 738–743.
56. Murphy C.A., Langrish C.L., Chen Y., et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2003; 198 (12): 1951–1957.
57. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010; 129 (3): 311–321.
58. Ebert L.M., Meuter S., Moser B. Homing and function of human skin gammadelta T cells and NK cells: relevance for tumor surveillance. *J. Immunol.* 2006; 176 (7): 4331–4336.
59. Coates L.C., Helliwell P.S. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (4): 640–643.
60. Macaluso F., Guggino G., Mauro D., et al. Safety and efficacy of secukinumab treatment in a patient with ankylosing spondylitis and concomitant multiple sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 (6): 1096.
61. Smith C.H., Jabbar-Lopez Z.K., Yiu Z.Z., et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (3): 628–636.
62. Mylle S., Grine L., Speeckaert R., et al. Targeting the IL-23/IL-17 pathway in psoriasis: the search for the good, the bad and the ugly. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018; 19 (5): 625–637.
63. Gooderham M.J., Papp K.A., Lynde C.W. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (7): 1111–1119.
64. Chan T.C., Hawkes J.E., Krueger J.G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2018; 9 (5): 111–119.

Cardiovascular Risk in Comorbid Patients with Psoriasis and Metabolic Syndrome

O.Sh. Oynotkinova, PhD, Prof.^{1,2}, G.E. Roytberg, PhD, Prof., Academician of RAS^{3,4}, O.O. Sharkhun, PhD, Prof.⁴, O.A. Shaposhnikova²

¹ Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management

² Russian State Social University

³ Medicine, JSC (Clinic of Academician Roitberg)

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Olga Sh. Oynotkinova, oynotkinova@yandex.ru

The article analyzes the comorbid course of psoriasis with metabolic syndrome (MS) and cardiovascular diseases, common targeted pathogenetic mechanisms underlying the development of psoriasis and MS: insulin resistance, dyslipidemia, genetic and immune-inflammatory factors, peroxidation processes. The relationship between the severity of psoriasis and the risk of MS and cardiovascular complications is considered. Drug management of psoriasis from an early stage of its development requires comprehensive diagnosis and treatment of concomitant diseases and prevention of any potential comorbidity.

This approach should take into account the side effects of drugs used to treat psoriasis and related diseases. Common pathogenetic mechanisms and prognostic risks make it possible to offer comorbid patients a protocol of targeted adjuvant therapy aimed at preventing the development of cardiovascular complications against the background of psoriasis and MS.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, cardiovascular risk, peptide therapy