

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МОРЖАНАЕВА Мария Андреевна

**ПРОФИЛАКТИКА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
ПСОРИАЗА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Свечникова Елена Владимировна,
доктор медицинских наук, доцент;

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Псориаз и коморбидные патологии.....	10
1.2 Общие патогенетические механизмы псориаза и метаболического синдрома	30
1.3 Психологический аспект течения псориаза на фоне сахарного диабета.	32
1.4 Медицинская помощь пациентам с псориазом и сахарным диабетом	33
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2. Клинические методы исследования.....	37
2.3 Лабораторные и инструментальные методы диагностики	38
2.4 Методы проведения исследования с помощью анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом	38
2.5 Методы обследования диагностики качества жизни, распространенности кожного заболевания и психологического статуса у больных псориазом	41
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
3.1 Частота встречаемости сопутствующих патологий у больных псориазом.....	45
3.1.1 <i>Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа</i>	48
3.1.2 <i>Артериальная гипертензия</i>	49
3.1.3 <i>Ишемическая болезнь сердца</i>	50
3.1.4 <i>Холецистит</i>	51
3.1.5 <i>Вирусный гепатит</i>	52
3.1.6 <i>Хронический панкреатит</i>	53
3.1.7 <i>Гастрит</i>	54
3.1.8 <i>Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки</i>	55
3.1.9 <i>Глистно-протозойная инвазия</i>	56
3.1.10 <i>Бронхиальная астма</i>	57
3.1.11 <i>Хроническая обструктивная болезнь легких</i>	58
3.1.12 <i>Заболевания мочевыделительной системы</i>	59
3.1.13 <i>Микотическое поражение ногтевых пластин</i>	60
3.2 Особенности течения и клинической картины псориаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	61
3.3 Диагностическая ценность дерматологических проявлений, сопутствующих сахарному диабету 2-го типа и псориазу и их систематизация	71
3.4 Использование анкеты диабет-скрининга для маршрутизации пациентов с псориазом	72

3.5 Оценка психологического статуса пациентов с псориазом на фоне сахарного диабета.....	86
3.6 Результаты изменений степени тяжести течения псориаза на фоне коррекции метаболических нарушений по результатам анкеты диабет-скрининга через 6 месяцев и 1 год наблюдения и терапии у дерматовенеролога и эндокринолога.....	94
3.7 Валидизация результатов исследования	97
3.7.1 <i>Определение валидизации анкеты диабет-скрининга в день обращения, через 6 и через 12 месяцев</i>	<i>97</i>
3.7.2 <i>Определение затрат на лечение псориаза и коморбидных патологий.....</i>	<i>113</i>
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	140
Приложение А (справочное). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663143 Анкета «Диабет-скрининг»	146
Приложение Б (справочное). Анкета для определения индекса DLQI	147
Приложение В (справочное). Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

«Псориаз, как и сахарный диабет (СД) 2-го типа, является наследственным хроническим мультифакториальным заболеванием, развивающимся при участии генетических и средовых факторов» [22]. «Псориазом поражено 2–3 % населения земного шара, только в Америке – это 7 млн больных и 125 млн во всем мире. Среди пациентов дерматологических стационаров больные псориазом составляют 15–20 %» [20; 22].

Пациенты с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза, обращающиеся за медицинской помощью в специализированные медицинские организации государственной системы здравоохранения, имеют высокую распространенность характерных для псориаза сопутствующих заболеваний [7].

«Эпидемиологические данные демонстрируют тесную связь между псориазом и метаболическими сопутствующими заболеваниями, включая ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию и неалкогольную жировую болезнь печени. Наличие метаболических сопутствующих заболеваний существенно влияет на выбор и эффективность фармакологического лечения. Некоторые препараты следует назначать с осторожностью пациентам с метаболическими сопутствующими заболеваниями из-за повышенного риска нежелательных явлений, в то время как другие могут иметь низкую эффективность» [45; 75; 119].

Тревога, депрессия, суицидальные мысли и поведение (SIB) наблюдаются у пациентов с псориазом. Важно отметить, что депрессия и SIB, чаще встречаются у пациентов с тяжелыми формами псориаза, осложненными метаболическими нарушениями. Психические расстройства могут быть как результатом основного заболевания, так и способствовать прогрессированию псориаза, что позволяет предположить, что псориаз и психиатрические состояния, такие как депрессия, являются коморбидными патологиями и значительно ухудшают течение друг друга за счет общих патогенетических механизмов.

Степень разработанности темы диссертации

Псориаз относится к иммуновоспалительным заболеваниям, имеющим специфическую генетическую основу и общие с другими клиническими феноменами патогенетическую основу. Именно это делает псориаз и сахарный диабет 2-го типа коморбидными патологиями. Знание механизмов взаимосвязи накладывает на дерматологов дополнительную ответственность в плане диагностики и профилактики этих заболеваний, а также выбора средств фармакотерапии.

В литературе представлен достаточно большой объем исследований, демонстрирующих связь поражений кожи и сахарного диабета 2-го типа, однако на сегодняшний день не существовало ни одной систематизации этих проявлений. Также отсутствуют малоинвазивные способы диагностики метаболических нарушений у больных псориазом.

Цель исследования

Совершенствование методов профилактики среднетяжелого и тяжелого псориаза, протекающего на фоне сахарного диабета 2-го типа, с помощью анкеты диабет-скрининга.

Задачи исследования

1. Установить частоту коморбидных патологий у больных псориазом.
2. Систематизировать клинические особенности псориаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.
3. Разработать и внедрить анкету диабет-скрининга у пациентов с псориазом.
4. Оценить психосоциальный аспект у пациентов с псориазом, протекающим на фоне сахарного диабета 2-го типа.
5. Определить затраты на лечение псориаза и коморбидных патологий.

Научная новизна

Впервые систематизированы клинические особенности псориаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также разработана анкета диабет-скрининга для пациентов с псориазом и сахарным диабетом 2-го типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Систематизированы теоретические данные о коморбидных патологиях при псориазе, позволяющие рационально и своевременно направлять пациентов к смежным специалистам.

Разработана и применена анкета диабет-скрининга у пациентов с псориазом, что дает возможность профилактировать серьезные осложнения и значительно улучшать качество жизни пациента.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы явились данные отечественных и зарубежных научных исследований в области изучения особенностей течения псориаза на фоне метаболических нарушений. Для решения поставленных задач применялись клинические методы исследования патологии кожи, лабораторные методы, метод определения тревоги и депрессии с помощью анкеты, и анкета диабет-скрининга, статистические методы обработки результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Сахарный диабет 2-го типа, ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы и псориаз являются коморбидными патологиями.

2. Типичными клиническими характеристиками псориаза на фоне сахарного диабета 2-го типа являются признаки экссудативной формы дерматоза с очагами поражения в крупных складках, частым присоединением вторичной инфекции и наличием кожных маркеров инсулинорезистентности.

3. Анкета диабет-скрининга позволяет прогнозировать развитие метаболических нарушений и профилактировать тяжелые формы псориаза.

4. Тревога, депрессия и суицидальные мысли и поведение (SIB) распространены у пациентов с псориазом и значительно влияют на течение заболевания.

Степень достоверности

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, формированием сопоставимых контрольных групп пациентов, использованием сертифицированных лабораторных методов, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 8-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2017», посвященной 120-летию профессора В. К. Константинова (Новосибирск, 2017); LXXVIII Ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2017» (Санкт-Петербург, 2017); 8-й региональной научно-практической конференции «Современные аспекты формирования здорового образа жизни» (Новосибирск, 2019); 10-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2019», посвященной 90-летию со дня рождения профессора М. И. Лосевой (Новосибирск, 2019); 11-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2020», посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН, профессора Г. С. Якобсона (Новосибирск, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Кожные и венерические болезни» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Совершенствование диагностики, профилактики, лечения и мониторинга дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), на основе исследования их патогенеза, вариантов клинического течения и персональных характеристик пациента», номер государственной регистрации 121061800007-2.

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в практической деятельности ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663143 (Приложение А).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663143 Анкета «Диабет-скрининг» и 11 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 152 страницах печатного текста и состоит из

введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 149 источниками, из которых 124 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 62 таблиц и 40 рисунков.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационного исследования автором был проанализирован и подготовлен весь объём литературных данных, проведен клинический осмотр пациентов и анкетирование, сделана статистическая обработка и написание статей по теме диссертации. Полученные данные могут быть использованы в ранней диагностике псориаза, протекающего на фоне метаболических нарушений, с целью прогнозирования течения дерматоза и профилактики тяжелых форм.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Псориаз и коморбидные патологии

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание кожи со сложной этиологией, включающее генетические факторы и факторы окружающей среды. В последние годы связь между псориазом и другими заболеваниями вызывает все больший интерес. Появляется все больше свидетельств того, что сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), рак, тревожность и депрессия, а также воспалительные заболевания кишечника встречаются у пациентов с псориазом чаще, чем в общей популяции. Эти ассоциации могут быть связаны с системными медиаторами воспаления, возникающими при псориазе, общими факторами риска (например, курением, употреблением алкоголя) или лечением. По результатам объединенного опроса 5 604 больных псориазом, самого большого на сегодняшний день исследования, проведенного с 2003 по 2011 годы, было установлено, что в 86 % случаев, диагноз псориаз предшествовал в среднем на 14,6 лет развитию псориазического артрита в доверительном интервале (ДИ) 1,04–1,41 при умеренно выраженном течении патологического процесса, и 1,98–2,70 при тяжелом его течении. У пациентов с тяжелыми формами псориаза увеличились шансы возникновения сахарного диабета 2-го типа (ДИ 1,08–2,08) и сердечно-сосудистых заболеваний (ДИ 1,01–2,24) по сравнению с пациентами, имеющими легкую и среднюю степень тяжести заболевания. При этом шансы возникновения ревматоидного артрита, болезни Бехтерева, волчанки не были значительно увеличены даже у пациентов с тяжелыми формами псориаза» [36; 39].

За последние годы увеличилась тенденция коморбидной связи между псориазом, сердечно-сосудистыми факторами риска (гипертония, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что у пациентов с тяжелым псориазом

продолжительность жизни на 5 лет короче.

Из-за общих патогенетических механизмов псориаз наряду с другими хроническими воспалительными системными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, может быть связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Общий патогенез связан с тем, что воспалительные клетки и провоспалительные цитокины способствуют как развитию псориатических поражений, так и формированию атеросклеротических бляшек. Псориаз и атеросклероз закономерно активируют цитокины Th1 и Th17, активации Т-клеток и локальной и системной экспрессии молекул адгезии и эндотелинов. В свою очередь активированные Т-клетки в областях воспаления продуцируют цитокины типа 1, такие как интерферон (IFN) - альфа, интерлейкин (IL) -2 и фактора некроза опухоли альфа (TNF). IFN-альфа ингибирует апоптоз, тем самым способствуя гиперпролиферации кератиноцитов. IL-2 стимулирует пролиферацию Т-клеток [28, 91].

Известно, что в патогенезе как псориаза, так и атеросклероза участвует воспалительный цитокин TNF-альфа. При псориазе TNF-альфа активирует и увеличивает пролиферацию кератиноцитов и индуцирует хемотаксис нейтрофилов, продукцию макрофагов цитокинов и хемокинов, а также продукцию супероксидов, что может привести к эндотелиальному воспалению [5].

Еще одним маркером системного воспаления является С-реактивный белок (СРБ) является, который напрямую связан с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и атеросклерозом. Повышение уровня СРБ является следствием взаимодействия провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 и TNF-альфа.

В недавнем исследовании было обнаружено, что уровни СРБ коррелируют с тяжестью заболевания [8]. Пациенты с легким и тяжелым псориазом имели более высокие уровни СРБ по сравнению с контролем (среднее $\pm$ стандартное отклонение: $(0,31 \pm 0,02)$ мг/дл против $(0,90 \pm 0,27)$ мг/дл; $P < 0,001$). Кроме того, у пациентов с тяжелым псориазом уровень СРБ был выше, чем у пациентов с легким псориазом

(среднее $\pm$ стандартное отклонение: $(1,16 \pm 0,07)$ против $(0,63 \pm 0,03)$ мг/дл) [8].

Предполагается, что возможным механизмом псориаза, связанного с атеросклерозом, является продуцирование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который является митогеном для эндотелиальных клеток и связан с гиперплазией интимы. Ряд исследований также подчеркивают тесную связь VEGF с тяжестью псориаза и увеличением толщины интимы [3;11].

При псориазе происходит быстрое обновление кожи и повышенная активность кератиноцитов, поэтому фолат потребляется чрезмерно для того, чтобы метилировать ДНК быстро делящихся клеток. Было обнаружено, что у пациентов с псориазом уровень фолиевой кислоты ниже, а уровень гомоцистеина выше, чем у нормальных людей. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний периферических сосудов и цереброваскулярных заболеваний. При повышении уровня гомоцистеина повреждаются эндотелиальные клетки, что способствует образованию сгустков и уменьшению гибкости кровеносных сосудов, и как следствие, приводит к жесткости аорты. Повышенный уровень гомоцистеина может быть еще одним аспектом псориаза, однако, не убедительных данных о том, соответствуют ли высокие уровни гомоцистеина тяжести псориаза [1].

По данным когортного исследования установлен повышенный риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у больных с тяжелым псориазом относительно здоровых лиц ($n = 3603$ и $n = 14330$). Частота серьезных сердечных заболеваний была выше у пациентов с псориазом (4,9 % против 2,9 %; $p < 0,01$). После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска тяжелый псориаз все еще оставался фактором риска серьезных неблагоприятных сердечных событий (отношение рисков [ЧСС] 1,53; 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 1,26–1,85). Кроме того, было обнаружено, что тяжелый псориаз создает дополнительный 6,2 % риск при 10-летней частоте серьезных неблагоприятных сердечных событий [111].

Систематический обзор и метаанализ проанализировал сердечно-сосудистый риск у пациентов с легким ($n = 201\,239$) и тяжелым ($n = 17\,415$)

псориазом [38].

Псориаз легкой степени тяжести был связан со значительно повышенным риском ИМ (относительный риск [ОР] 1,29; 95%-й ДИ: 1,02–1,63) и инсультом (ОР 1,12; 95%-й ДИ: 1,08–1,16). Тяжелый псориаз был связан со значительно повышенным риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,39; 95 % ДИ: 1,11–1,74), ИМ (ОР 1,70; 95%-й ДИ: 1,32–2,18) и инсульта (ОР 1,56; 95 % ДИ: 1,32–1,84). Принимая во внимание эти соотношения риска и фоновые частоты случаев среди населения, псориаз ассоциируется с предполагаемым превышением 11 500 (95%-й ДИ: 1 169–24 407) основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий каждый год [38].

В датском исследовании 36 765 пациентов с легким псориазом, 2 793 пациентов с тяжелым псориазом и 4 478 926 других пациентов частота фибрилляции предсердий и ишемического инсульта была выше в популяции псориаза [8]. Сообщается, что у больных с тяжелым псориазом частота фибрилляций предсердий равна 5,96 на 1000 лет наблюдения, тогда как при легкой форме - 4,67, а у здоровых лиц - 3,03 ($P < 0,05$). Частота возникновения ишемического инсульта составляла 3,06; 4,54 и 6,82 на 1 000 наблюдательных лет для референтных пациентов, пациентов с легким псориазом и пациентов с тяжелым псориазом, соответственно ($P < 0,05$) [29].

Увеличение интимы (ИМТ) и сонной артерии являются промежуточными факторами риска для субклинического атеросклероза и предиктором инсульта и ИМ [33, 144]. В исследовании Lorenz, M. W. [et al.] выявлена корреляция между псориазом и увеличением ИМТ общей сонной артерии (бета 0,016; ДИ: 0,004–0,028; $P < 0,008$) после контроля сердечно-сосудистых факторов риска [101]. Однако связь сонной артерии с псориазом не была значимой (ОШ 1,12; 95%-й ДИ: 0,85–1,47) [99]. Три других исследования «случай-контроль» выявили аналогичное увеличение ИМТ и отсутствие значительного различия атеросклеротических бляшек при сравнении пациентов с псориазом и контрольной группой [63; 43; 101; 145].

С псориазом также связана и повышенная артериальная жесткость [72, 127]. В крупном исследовании у пациентов с псориазом, после контроля факторов

сердечно-сосудистого риска, была обнаружена значительно более высокая скорость пульсовой волны (маркер артериальной жесткости) по сравнению с нормальным контролем ($8,78 \pm 1,98$) против ($7,78 \pm 2,0$) м/с; $P = 0,03$) [71]. Balta [et al.] отметили, что скорость пульсовой волны составляла 7,63 против 6,96 ($P < 0,01$) для псориаза по сравнению с контрольными пациентами, и авторы также обнаружили повышенные уровни СРБ у пациентов с псориазом по сравнению с контролем ($2,54 \pm 2,6$ против $1,22 \pm 0,94$; $P < 0,01$). В ходе исследования было отмечено, что уровень СРБ независимо прогнозирует повышение артериальной жесткости [44].

В исследовании, проведенном Ludwig, R. J., Herzog C., Rostock A. [et al.] отмечалось увеличение распространенности ($59,4\%$ против $28,1\%$, $p = 0,015$) кальцификации коронарных артерий у 32 пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой [102]. Другие исследования показали, что показатели кальцификации коронарных артерий предсказывают события атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания независимо от стандартных факторов риска и уровней СРБ [34; 102].

Osto, E., Piaserico S., Maddalozzo A. [et al.] в своем исследовании продемонстрировали, что у молодых пациентов с тяжелым псориазом и без сердечных заболеваний скорость коронарного кровотока снижалась, что свидетельствует о ранней коронарной микрососудистой дисфункции. Риск развития коронарной микрососудистой дисфункции коррелирует с показателями индекса тяжести площади псориаза (PASI) независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [123].

Поскольку сердечно-сосудистые заболевания представляют собой важную сопутствующую патологию при псориазе, важно проводить скрининг пациентов на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и направлять пациентов к соответствующим специалистам, если подозревается сердечно-сосудистое заболевание [57]. Недавние опросы показывают, что большинство врачей не знают о связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [124; 88]. Дерматологи должны также расспросить пациентов с

псориазом с сердечно-сосудистыми заболеваниями об их лечении, так как это может повлиять на ход их терапии псориаза. Консультирование пациентов по вопросам здорового образа жизни (диета, физические упражнения и отказ от курения) также является оправданным для снижения сердечно-сосудистых факторов риска.

Было обнаружено, что метотрексат, который используется для лечения псориаза, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний при некоторых хронических воспалительных заболеваниях [115]. Однако длительное применение метотрексата также вызывает гипергомоцистеинемию, которая является независимым фактором риска сосудистых заболеваний [126]. Этому факту свидетельствует ретроспективное исследование ветеранов США с псориазом или ревматоидным артритом, в котором было обнаружено, что метотрексат значительно снижает риск сосудистых заболеваний (псориаз: ОР 0,73; 95%-й ДИ: 0,55–0,98). Стоит отметить, что при одновременном приеме фолиевой кислоты с метотрексатом с целью коррекции уровня гомоцистеина, частота сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом снижалась еще больше (псориаз: ОР 0,56; 95%-й ДИ: 0,39–0,80). В метаанализе десяти исследований метотрексат был связан с 21 % меньшим риском общего сердечно-сосудистого заболевания ($n = 10$ исследований; 95%-й ДИ: 0,73–0,87; $P < 0,001$) и 18 % меньшим риском ИМ ($n = 5$; 95%-й ДИ: 0,71–0,96; $P = 0,01$), без доказательств статистической гетерогенности между исследованиями ($P = 0,30$ и $P = 0,33$ соответственно) [115].

Интересно, что ингибиторы ФНО в большей степени снижали частоту возникновения ИМ, чем метотрексат [67]. В ретроспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что лечение ингибиторами TNF, с участием 8845 пациентов с псориазом, привело к снижению частоты ИМ на 55 % по сравнению с группой местной терапии ($P < 0,001$) [149]. В литературном обзоре ингибиторов ФНО при лечении псориаза сделан вывод, что ингибиторы ФНО оказывают благотворное влияние на биомаркеры сердечно-сосудистой системы (СРБ и скорость оседания эритроцитов [СОЭ]) и могут предотвращать ИМ [67]. Считается, что комбинация метотрексата и ингибиторов TNF

обеспечивает наибольший кардиозащитный эффект [110]. В исследовании, проведенном Piaserico и соавторами, биологические препараты оказались более эффективными, чем традиционные методы лечения (метотрексат, ацитретин, циклоспорин и псорален ультрафиолет А [PUVA] у пожилых людей [102].

Ожирение является хроническим воспалительным состоянием. В жировой ткани макрофаги воспалительного типа стимулируют секрецию медиаторов воспаления. В свою очередь, жировая ткань секретирует адипоцитокينات (TNF-альфа, IL-6 и лептин), которые могут участвовать в патогенезе псориаза [14]. Ряд исследований показали, что у пациентов с псориазом повышен уровень лептина, а псориаз является независимым фактором риска развития гиперлептинемии [80, 118].

Высокий уровень лептина опосредует пролиферативные и антиапоптотические процессы в Т-клетках, а также увеличивает выработку других провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-альфа, которые встречаются при псориазе [16; 23].

Czarnecka A. с соавторами в своем исследовании продемонстрировали сильную предрасположенность пациентов с псориазом к аномальной массе тела. Подавляющее большинство (77%) пациентов с псориазом имели избыточный вес или страдали ожирением. Результаты корреляционного анализа выявили значительное влияние избыточного веса и ожирения, определяемое индексом ИМТ, на изменение тяжести псориаза (оцениваемого по PASI с коэффициентом корреляции $R = 0,23$, $p = 0,016$; и значениям BSA с коэффициентом корреляции $R = 0,21$, $p = 0,023$), особенно в отличие от пациентов с нормальной массой тела [61].

В рандомизированном клиническом исследовании 60 пациентов с псориазом от легкой до умеренной степени тяжести с индексами массы тела (ИМТ) от 27 до 40 кг/м² были отнесены либо к группе интенсивной терапии для снижения веса, либо к группе стандартного рутинного диетологического руководства. Через 16 недель статистически разная потеря веса между двумя группами составила 15,4 кг (95%-й ДИ: 12,3–18,5 кг; $P < 0,001$). Пациенты,

соблюдающие диету, испытали большее среднее снижение показателя PASI по сравнению с контролем ($-2,3$ против $0,3$), хотя это различие не было статистически значимым ($P = 0,06$) [82].

Ингибиторы ФНО, такие как адалимумаб, этанерцепт и инфликсимаб, могут вызывать увеличение веса. Механизм до сих пор неясен, однако TNF-альфа участвует в гомеостазе массы тела и, как предполагается, влияет на аппетит, модулируя высвобождение лептина из адипоцитов. Кроме того, вес пациентов с псориазом может влиять на дозировку определенных терапевтических средств. Например, биопрепараты в дозированной массе (такие как инфликсимаб) демонстрируют последовательные клинические реакции в группах пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в то время как биопрепараты в фиксированной дозировке (такие как этанерцепт) могут не иметь [137].

Сахарный диабет 2-го типа (СД) – нарушение обмена веществ, характеризующееся повышенной резистентностью к инсулину и гипергликемией. Считается, что Th1 цитокины, которые чрезмерно продуцируются при псориазе, также способствуют резистентности к инсулину.

Azfar, R.S., Seminara N.M., Shin D.B. [et al.] в своем большом когортном исследовании 108 132 пациентов с псориазом установили, что псориаз является независимым фактором риска развития СД 2-го типа при наличии артериальной гипертензии и гиперлипидемии [41] (ЧСС 1,14; 95%-й ДИ: 1,10–1,18). Риск был наибольшим у пациентов с тяжелым заболеванием (ЧСС 1,46; 95%-й ДИ: 1,30–1,65). В рамках популяционного гнездового анализа 1 061 пациента было обнаружено ОШ 1,31 (95%-й ДИ: 1,13–1,51) для псориаза среди людей с СД после контроля гиперлипидемии, курения, гипертонии, инфекций и перорального применения стероидов. Распространенность СД 2-го типа при легком и тяжелом псориазе и в контрольной группе в исследовании «случай-контроль» у 1 835 пациентов с псориазом составила 37,4 %, 41 % и 16 % соответственно ($p = 0,00001$) [41].

В литературе сообщалось о гипогликемии, связанной с этанерцептом, лечением анти-ФНО, у пациентов с псориазом и СД 2-го типа. TNF-

опосредованное воспаление опосредует инсулинорезистентность. Из-за более высокого уровня TNF больным сахарным диабетом могут потребоваться более высокие дозы инсулина. Когда начинается анти-ФНО терапия, считается, что чувствительность к инсулину улучшается и потребность в инсулине снижается. Дерматологи должны знать, что у пациентов с диабетом, принимающих анти-ФНО и инсулин терапию, может наблюдаться гипогликемия.

Тиазолидиндионы (например, пиоглитазон и росиглитазон) относятся к противодиабетическими препаратами, которые улучшают чувствительность к инсулину и оказывают противовоспалительное действие. Механизм действия связан с активацией гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, что способствует ингибированию пролиферации псориазных кератиноцитов. Метаанализ эффективности тиазолидиндионов при псориазе выявил значительное снижение средних показателей PASI у людей, принимавших пиоглитазон, в отличие от розиглитазона [84].

Хотя псориаз и артериальная гипертензия имеют общие факторы риска, такие как курение и ожирение, было установлено, что псориаз независимо связан с АГ. Изменения в системе ренин-ангиотензин при псориазе могут способствовать плохому контролю артериального давления. Пациенты с псориазом имеют повышенную активность ренина в плазме и повышенную активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Высокие уровни АПФ могут играть роль в изменении регуляции цитокинов в сосудистой сети. Определенные полиморфизмы генов АПФ также связаны с повышенной восприимчивостью к псориазу, однако эти результаты противоречивы.

Также было обнаружено, что эндотелин-1, который является сильным вазоконстриктором, повышен в сыворотке и пораженной коже пациентов с псориазом. Предполагается, что усиление окислительного стресса у пациентов с псориазом нарушает вазодилатационный механизм эндотелия [21].

Некоторые исследователи выдвинули гипотезу, что пациенты с псориазом были менее физически активны из-за возможного смущения, но было установлено, что псориаз независимо связан с гипертензией даже после контроля

уровня физической активности.

В недавнем метаанализе 24 наблюдательных исследований, объединенные ОР для гипертонии среди пациентов с легким и тяжелым псориазом составили 1,30 (95%-й ДИ: 1,15–1,47) и 1,49 (95%-й ДИ: 1,20–1,86), соответственно [37]. В исследовании «случай – контроль» 12 502 пациентов с псориазом распространенность гипертонии была значительно выше у пациентов с псориазом, чем в контрольной группе (38,8 % и 29,1 % соответственно; $P < 0,001$) [63]. В многомерном анализе гипертония ассоциировалась с псориазом после контроля других факторов риска (ОШ 1,37; 95%-й ДИ: 1,29–1,46). В других исследованиях сообщалось о распространенности артериальной гипертензии 40,3 %, 32 % и 11,55 % при тяжелом псориазе, псориазе легкой и средней степени тяжести и контрольной группе соответственно ($p = 0,00001$). В перекрестном исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, сообщалось, что ОШ 1,03 (95%-й ДИ: 1,01–1,06) для гипертонии у пациентов с легким псориазом [120].

Артериальная гипертензия является широко распространенным побочным эффектом препарата против псориаза циклоспорина. Было обнаружено, что циклоспорин значительно повышает кровяное давление в зависимости от дозы. Метаанализ 17 исследований показал, что более низкие дозы (1–4 мг/кг/день) увеличивали среднее кровяное давление в среднем на 5 мм рт. ст., а более высокие дозы (> 10 мг/кг/день) увеличивали среднее кровяное давление в среднем на 11 мм рт. ст. Поэтому необходимо следить за артериальным давлением пациента при использовании циклоспорина у пациентов с псориазом [131].

Сообщалось, что бета-блокаторы усугубляют псориаз. Бета-блокаторы снижают внутриклеточные концентрации кальция, что может привести к ускоренной пролиферации кератиноцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов [122]. Тем не менее, исследование «случай-контроль» в Великобритании не обнаружило значительной связи между гипотензивными препаратами и псориазом [120].

Дислипидемия – это широкий термин, охватывающий отклонения уровня липидов в плазме или состава. Дислипидемия является хорошо известным

фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ИБС, инфарктом миокарда и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Как правило, он представлен в виде повышенных уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов и пониженных уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [99; 130].

Несколько предполагаемых механизмов, лежащих в основе ассоциации между дислипидемией и псориазом, включают активацию клеток Th1, аутоантитела, распознающие окисленные ЛПНП, и лекарства от псориаза, такие как оральные ретиноиды и циклоспорин. В частности, цитокины IL-1, IL-6 и TNF-альфа, которые опосредуют псориаз, могут изменять функцию гепатоцитов и клеток гладких мышц артерий, что приводит к изменению композиций липопротеинов, усилению экспрессии молекул клеточной адгезии и увеличению отложения липидов на артериальные стенки. Эти процессы в конечном итоге приводят к развитию артериальных бляшек. Цитокины увеличивают экспрессию матриксных металлопротеиназ, которые разрушают фиброзный колпачок бляшки. В конце концов, бляшка может разорваться, и могут образоваться угрожающие жизни тромбы [69].

Некоторые исследования показывают, что цитокины IL-1, IL-6 и TNF-альфа участвуют в ингибировании активности липопротеинлипазы могут повышать уровень липидов, усиливая липолиз и стимулируя синтез жирных кислот *de novo* в печени [129; 113].

Псориаз связан с увеличением производства активных форм кислорода, которые подавляют антиоксидантную способность организма. Уровни продуктов перекисного окисления липидов могут косвенно измерять выработку активных форм кислорода. Было обнаружено, что у пациентов с тяжелым псориазом повышенные маркеры перекисного окисления липидов, такие как малоновый диальдегид, окисленный ЛПНП (ок-ЛПНП), тиобарбитуровая кислота и аутоантитела против окс-ЛПНП, выше, чем у пациентов с легким псориазом. Ок-ЛПНП, который обнаружен в верхнем эпидермисе псориазической кожи, также является

инициатором воспаления и влияет на адгезию и окислительный статус эндотелиальных клеток. Предполагается, что этот механизм вовлекает ЛПНП в раннем атерогенезе [103; 132; 143].

Систематический обзор 25 перекрестных исследований и исследований «случай-контроль» показал, что псориаз был связан с большей вероятностью дислипидемии. Двадцать из 25 исследований сообщили о положительной связи между псориазом и дислипидемией, с ОР в диапазоне от 1,04 до 5,55. В трех исследованиях, которые учитывали степень тяжести псориаза, было установлено, что более высокая степень тяжести псориаза была связана с более высокой распространенностью дислипидемии, при этом ОР для легкого и тяжелого псориаза находились в диапазоне от 1,10–3,38 до 1,36–5,55 соответственно. Были затронуты многочисленные показатели дислипидемии, при этом исследования показали повышение уровня триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина и липопротеинов, а также снижение ЛПВП [103].

Было показано, что лечение препаратами против TNF этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом снижает уровни маркеров воспаления (СРБ) и продуктов перекисного окисления липидов при одновременном повышении антиоксидантной способности сыворотки. Эти эффекты связаны с повышением уровня параоксоназы 1 (PON1), антиоксидантного фермента и противовоспалительного фермента, связанного с ЛПВП. Уровень ЛПВП также увеличился после лечения [42].

Также было обнаружено, что анти-ФНО препараты вызывают структурные изменения в составе белка ЛПВП. Во время воспаления белковый состав ЛПВП изменяется, так что он не может защитить ЛПНП от окисления [4]. Было обнаружено, что анти-ФНО препараты восстанавливают белковый состав ЛПВП до атеропротективного состояния у пациентов с ревматоидным артритом. Однако, другие исследования не обнаружили благоприятных изменений в липидных профилях пациентов с псориазом с ингибиторами ФНО [108; 97; 89; 145].

Препараты, которые оказывают неблагоприятное влияние на липидный профиль, включают ретиноиды и циклоспорин. Ретиноиды повышают уровни

триглицеридов и общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП, а также снижают уровни ЛПВП [149]. Циклоспорин также связан с гипертриглицеридемией, хотя механизм этой ассоциации неясен [78]. Восемьдесят процентов циклоспорина плазмы связаны с ЛПОНП, и предполагается, что циклоспорин либо увеличивает выход ЛПОНП из печени, либо препятствует клиренсу ЛПОНП [60].

Статины, которые снижают ЛПНП и поддерживают стабильность бляшки, также модулируют воспалительный ответ и, таким образом, представляют интерес при псориазе. Статины снижают уровни CRP и TNF-альфа, в то же время, подавляя молекулы адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках и ингибируя экспрессию основного комплекса гистосовместимости II и хемокиновых рецепторов на клетках Th1. Статины могут отличаться в девять раз по их способности блокировать ядерный фактор каппа В, транскрипционный фактор, необходимый для производства провоспалительных цитокинов. Это может объяснить, почему были противоречивые сообщения о том, помогают ли статины при псориазе. Одно небольшое пилотное исследование оценило эффективность симвастатина при лечении псориаза и обнаружило значительное снижение показателей PASI на 47,34 %. Фибраты, другой класс гиполипидемических препаратов, могут усугубить псориаз [107; 65; 79].

Метаболический синдром представляет собой группу факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, центральное ожирение, непереносимость глюкозы и дислипидемия. Диагноз метаболического синдрома ставится, когда у человека есть, по крайней мере, три из следующих пяти состояний, как это определено в Панели лечения взрослых III Национальной программы по холестериневой программе (NCEP ATP III):

- 1) уровень глюкозы натощак 100 мг/дл или выше (или прием медикаментозной терапии при гипергликемии);
- 2) артериальное давление 130/85 мм рт. ст. или выше (или прием медикаментозной терапии при гипертонии);
- 3) триглицериды 150 мг/дл или выше (или получающие лекарственную терапию по поводу гипертриглицеридемии);

4) холестерин ЛПВП (холестерин липопротеинов высокой плотности) менее 40 мг/дл у мужчин или менее 50 мг/дл у женщин (или получающих медикаментозную терапию для снижения уровня ХС-ЛПВП);

5) окружность талии 102 см (40 дюймов) или больше у мужчин, или 88 см (35 дюймов) или больше у женщин.

Метаболический синдром удваивает риск развития ИБС и увеличивает риск инсульта, ожирения печени и рака. По оценкам, распространенность метаболического синдрома среди населения в целом составляет от 15 % до 24 %. Пациенты с псориазом имеют повышенную распространенность метаболического синдрома [35,141].

Метаанализ 12 обсервационных исследований показал, что объединенное ОР 2,26 для метаболического синдрома среди 41853 пациентов с псориазом. Распространенность метаболического синдрома колебалась от 14 % до 40 %. Популяционное перекрестное исследование, проведенное в Великобритании, показало, что распространенность метаболического синдрома коррелирует с тяжестью заболевания псориазом. Относительные риски для легкого и тяжелого псориаза были 1,22 (95%-й ДИ: 1,11–1,35) и 1,98 (95%-й ДИ: 1,62–2,43) соответственно. Поперечное исследование случайной выборки населения США показало, что у 40 % пациентов с псориазом в США был метаболический синдром, который почти вдвое превышал контрольную распространенность – 23 % [35].

Исследование Eyuana D. и соавторов показало, что наиболее частыми компонентами метаболического синдрома были абдоминальное ожирение, сниженные уровни холестерина ЛПВП, гипертония, гипергликемия и гипертриглицеридемия соответственно. У лиц с тяжелым, трудно поддающимся лечению псориазом вероятность развития МС была в 3,67 раза выше, чем у лиц с легкой или средней степенью тяжести [66].

Неалкогольная жировая болезнь печени определяется как чрезмерное накопление триглицеридов в гепатоцитах пациентов без чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе [10]. Неалкогольная жировая болезнь печени

классифицируется по степени тяжести: простой НАЖБП состоит только из жировой инфильтрации; НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) характеризуется жировой инфильтрацией и дольчатым воспалением; НАЖБП с фиброзом или циррозом является наиболее тяжелой стадией и может прогрессировать до гепатоцеллюлярной карциномы. Неалкогольная жировая болезнь печени считается печеночной экспрессией метаболического синдрома, а также связана с СД 2-го типа и дислипидемией [109].

Считается, что патофизиология, лежащая в основе ассоциации НАЖБП с псориазом, связана с хроническим воспалением – провоспалительные адипокины и производные кожи цитокины могут повышать резистентность к инсулину, что способствует накоплению липидов в печени [92; 105; 109].

Поперечное исследование 142 итальянских пациентов выявило значительную связь между псориазом и НАЖБП. Пятьдесят девять процентов пациентов получили клинический диагноз НАЖБП, 21 % имели факторы, связанные с НАЖБП (вирусный гепатит, значительное употребление этанола и метотрексата), и 19 % имели нормальную печень. НАЖБП у пациентов с псориазом достоверно коррелировала с метаболическим синдромом, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и псориатическим артритом [116].

Исследование «случай – контроль» выявило 47 % распространенности НАЖБП у 130 пациентов с псориазом. Эта связь присутствовала после контроля ИМТ, что свидетельствует о том, что НАЖБП связана с псориазом независимо от ожирения [74].

Неалкогольную жировую болезнь печени следует подозревать у пациентов с псориазом с сопутствующей патологией, такой как метаболический синдром, ожирение, диабет, дислипидемия или гипертония. Тесты на печеночные ферменты следует назначать, если присутствуют факторы риска для НАЖБП, и пациент должен быть направлен к соответствующему специалисту.

Известно, что метотрексат является гепатотоксичным и связан с развитием жировой болезни печени, фиброза и цирроза печени. У пациентов на фоне приема

метотрексата может развиваться повышение аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы сыворотки; однако, они обычно умеренны и самоограничены, и исчезают с изменением дозы метотрексата [143]. Метотрексат истощает запасы фолата в печени. Хотя связь между печеночной токсичностью и истощением фолиевой кислоты не установлена, было обнаружено, что пероральные добавки с фолиевой кислотой снижают уровни сывороточной трансаминазы у пациентов, получающих длительную терапию низкими дозами метотрексата [149; 96; 121; 125].

В прошлом Американская академия дерматологии и Национальный фонд псориаза рекомендовали всем пациентам с псориазом делать биопсию печени после каждых 1–1,5 г кумулятивного метотрексата. В 2009 году эти рекомендации были обновлены. Американская академия дерматологии в настоящее время рекомендует биопсию печени только для пациентов с факторами риска гепатотоксичности. Они включают в себя историю более чем умеренного потребления алкоголя, постоянные аномальные исследования химии печени, историю болезни печени, СД, ожирение, историю воздействия гепатотоксичных препаратов, отсутствие добавок фолиевой кислоты и гиперлипидемию. Пациенты с псориазом без факторов риска могут быть рассмотрены для биопсии печени после 3,5–4,0 г кумулятивного метотрексата [112; 86; 133].

В ряде исследований изучалась связь между псориазом и раком; данные были противоречивы, однако считается, что хроническое воспалительное состояние, вызванное псориазом, вызывает определенные опухолевые заболевания. Поскольку псориаз является иммуноопосредованным заболеванием, его патофизиология связана с повышенным риском развития лимфомы. Эта связь наблюдается и при других Th1-опосредованных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [49, 64; 77].

Отмечается риск развития злокачественных новообразований у больных тяжелым псориазом при терапии циклоспорином, метотрексатом или PUVA. Более высокая распространенность злоупотребления алкоголем или сигаретами, факторы риска развития рака, также наблюдается у пациентов с псориазом [65].

Большое популяционное исследование обнаружило связь между продолжительностью и тяжестью псориаза и специфических видов рака. «Пациенты с длительной продолжительностью псориаза имели повышенный риск развития колоректального рака, рака мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы и лимфогематопоеза. Пациенты с более тяжелым псориазом, которые получали пероральную терапию, также имели повышенный риск развития рака» [94; 138]. Анализ пациентов без перорального лечения позволил получить скорректированные ОШ 1,59 (95%-й ДИ: 1,01–2,50) для пациентов с псориазом продолжительностью менее 2 лет и 2,12 (95 % ДИ: 1,45–3,10) для пациентов с псориазом более 2 лет. Продолжительность лет при лимфогематопоезических раковых заболеваниях [47].

Когортное исследование 7 061 тайваньского пациента с псориазом показало, что у пациентов с псориазом чаще развиваются немеланомный рак кожи и лимфома. Пациенты, которые никогда не получали системную терапию, также более склонны к развитию немеланомного рака кожи и лимфомы, предполагая, что псориаз может быть независимым фактором риска для этих злокачественных новообразований [94].

Системные методы лечения, такие как PUVA, метотрексат и циклоспорин, связаны с повышенным риском развития рака. В последующем исследовании PUVA, в котором отслеживалось 1 380 пациентов с псориазом в течение 30 лет, было выявлено дозозависимое увеличение риска плоскоклеточного рака (SCC) и умеренное увеличение риска базальноклеточного рака после терапии PUVA. Более половины пациентов, которые получили 350 или более лечения PUVA, развили SCC, и значительный риск был отмечен после 150 процедур. Риск развития злокачественной меланомы также увеличился примерно через 15 лет после начала лечения PUVA, особенно среди пациентов, которые прошли более 250 процедур. Врачи должны взвесить преимущества и риски для каждого пациента, принимая во внимание их базовый риск развития рака кожи и количество необходимых процедур ПУВА [138].

Последующее исследование PUVA также выявило увеличение частоты

лимфомы у пациентов, которые принимали высокие дозы метотрексата в дополнение к получению терапии PUVA (коэффициент заболеваемости 4,39; 95%-й ДИ: 1,59–12,06). Пациенты, которые получали терапию PUVA, имели только показатели лимфомы, сравнимые с частотой в общей популяции (отношение заболеваемости 0,85; 95%-й ДИ: 0,37–1,67) [139].

Когортное исследование 1 252 пациентов с тяжелым псориазом показало, что низкие дозы циклоспорина (2,7–3,1 мг/кг/день) были связаны с шестикратным увеличением риска SCC в течение 5-летнего периода наблюдения. Пациентами с наибольшим риском были те, кто лечился циклоспорином более 2 лет или ранее подвергался воздействию ПУВА, иммунодепрессантов или метотрексата. Циклоспорин не должен использоваться вместе с фототерапией, до или после PUVA, или у пациентов с SCC или меланомой в анамнезе [59].

Некоторые метаанализы и обсервационные исследования показали, что ингибиторы TNF-альфа связаны с повышенным риском злокачественности у пациентов с ревматоидным артритом, хотя данные противоречивы [140]. Поскольку пациенты с ревматоидным артритом обычно получают сопутствующие системные иммунодепрессанты, в то время как пациенты с псориазом обычно проходят монотерапию, неясно, можно ли обобщить данные о безопасности исследований ревматоидного артрита на псориаз. Один метаанализ данных из 20 рандомизированных клинических исследований взрослых пациентов с бляшечным псориазом и псориатическим артритом, получавших препараты против TNF-альфа, не выявил статистически значимого увеличения риска злокачественных новообразований [54; 49; 50; 62; 95].

Системное воспаление играет важную роль при псориазе, болезни Крона и язвенном колите. Клетки Th17 в псориатической коже продуцируют IL-23, который является важным цитокином для воспаления кишечника. Полиморфизмы в генах рецепторов IL-23 и IL-12В также, как полагают, играют роль во всех трех болезненных процессах [142].

Локусы восприимчивости к псориазу, болезни Крона и язвенному колиту лежат в локусе 6p21, который охватывает основной комплекс

гистосовместимости. Локус IBD3, связанный с болезнью Крона и язвенным колитом, и локус PSORS1 псориаза также лежат здесь [147].

Исследование «случай – контроль», проведенное среди 12 502 пациентов с псориазом в базе данных Clalit Health Services, выявило значительно более высокую распространенность как болезни Крона (0,5 % и 0,2 % соответственно; $P < 0,001$), так и язвенного колита (0,5 % и 0,3 % соответственно; $P = 0,002$) по сравнению с контрольной группой. Болезнь Крона и язвенный колит были связаны с псориазом (ОШ 2,49 и 1,64 соответственно) [58].

В исследовании здоровья медсестер (NHS) 174 476 женщин с псориазом или псориатическим артритом псориаз был связан с повышенным риском развития болезни Крона во время обеих NHS I (1996–2008) (ОР 4,00; 95%-й ДИ: 1,72–9,27) и NHS II (1991–2007) (3,76 руб.; 95%-й ДИ: 1,82–7,74). Риск болезни Крона был самым высоким среди женщин с сопутствующим псориатическим артритом (ОР 6,43; 95%-й ДИ: 2,04–20,32 [98].

Ретроспективное когортное исследование с использованием данных о медицинских требованиях США изучало параллельные аутоиммунные заболевания у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. В группе псориатического артрита были более высокие показатели распространенности болезни Крона, язвенного колита и воспалительного заболевания кишечника по сравнению с группой только с псориазом [106].

Системные препараты, используемые для лечения псориаза средней и тяжелой степени, также показаны при некоторых воспалительных заболеваниях кишечника. Метотрексат используется для лечения активной болезни Крона у стероид-зависимых пациентов. Ингибиторы TNF-альфа, такие как инфликсимаб и адалимумаб, использовались для лечения тяжелой активной болезни Крона, которая не реагировала на традиционное лечение [32].

Как это ни парадоксально, в некоторых исследованиях было показано, что ингибиторы TNF-альфа индуцируют псориаз. Все три ингибитора TNF-альфа, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения псориаза (инфликсимаб, этанерцепт и

адалимумаб), были связаны с индукцией псориазообразных очагов со средним временем 9,5 месяцев для появления поражения. Предполагается, что ингибиторы TNF-альфа могут способствовать привлечению активированных Т-клеток в кожу пациентов, генетически предрасположенных к усилению рецептора хемокинов CXCR3 [27].

Определенные методы лечения псориаза могут вызывать желудочно-кишечные побочные эффекты, и может быть трудно отделить диагноз воспалительного заболевания кишечника от этих побочных эффектов. Инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, метотрексат, ацитретин и циклоспорин имеют побочные эффекты при болях в животе, диарее и тошноте [128].

1.2 Общие патогенетические механизмы псориаза и метаболического синдрома

В 1970 году «А. Feinstein ввел понятие «коморбидность» (лат. со – «вместе», morbus – «болезнь»), вкладывая в этот термин представление о наличии любой отчетливой дополнительной клинической картины, которая существовала или могла возникнуть у больного во время клинического течения индексного (основного) заболевания» [70].

В настоящее время накоплены данные, «доказывающие коморбидные ассоциации псориаза с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, депрессией и др.» [24; 25; 30; 75; 76; 81]. Регистрируется повышенная частота встречаемости метаболического синдрома у больных псориазом в различных странах, таких как Китай, Тунис, Швейцария, Соединенные Штаты Америки и др. [31; 44; 110; 73; 90, 136].

В 1978 году McDonald C. J. и Calabresi P., изучая связь псориаза с сосудистыми заболеваниями окклюзионного характера (тромбофлебит, инфаркт миокарда, эмболия легочных и церебральных сосудов), обнаружили значительно более высокую частоту возникновения окклюзионных сосудистых заболеваний у

пациентов с псориазом, чем без него. Эти данные позволяют расценивать псориаз как определенный фактор риска возникновения окклюзионной сосудистой патологии [110].

Gisondi P., с соавт. обнаружили достоверно более высокую распространенность метаболического синдрома у пациентов с псориазом, чем в контрольной группе (30,1 % против 20,6 %). Лица, страдающие псориазом, также чаще имели гипертриглицеридемию и абдоминальное ожирение [73].

Другое исследование, проведенное Kokpol C., Aekplakorn W. и Rajatanavin N., с целью изучения распространенности метаболического синдрома у азиатских (тайских) больных псориазом, также показало, что у обследованных 199 пациентов с псориазом распространенность метаболического синдрома была выше, чем в общей популяции (49,25 % против 30,65 %) [90].

Henseler T. и Christophers E., проанализировавшие данные о сопутствующих заболеваниях более чем 40 000 пациентов с псориазом, указывают, что некоторые системные расстройства, такие как диабет, сердечная недостаточность и ожирение встречаются значительно чаще у пациентов с псориазом, чем у контрольных субъектов [81].

В заключение еще одного глобального исследования, посвященного оценке распространенности сердечно-сосудистых факторов риска у 127 706 пациентов с легким псориазом и 3 854 с тяжелым псориазом указывается, что с псориазом оказались связаны множественные сердечно-сосудистые факторы риска: диабет, гипертония, гиперлипидемия, ожирение и курение. При этом ключевые компоненты метаболического синдрома были сильнее связаны с тяжелым псориазом, чем с легким [120].

В унисон с результатами крупномасштабных исследований звучат данные об особенностях метаболических нарушений у пациентов с псориазом в отдельных популяционных группах, например в Марокко [114], Ливане, где метаболический синдром при псориазе диагностировался в два раза чаще, чем контрольной группе (35,3 % против 18,0 %) [85].

Одна из гипотез свидетельствует, что псориаз предрасполагает к развитию

метаболического синдрома и артериальной гипертензии из-за различных маркеров воспаления, циркулирующих в крови. Данное состояние получило название «псориатический марш». Также гипотеза утверждает, что псориаз является хроническим системным воспалительным заболеванием, приводящим к резистентности к инсулину за счет подавления рецепторов инсулина, а такие цитокины, как интерферон- γ , интерлейкины -2, -12 и фактор некроза опухоли- α преобладают как в псориатических, так и в атеросклеротических бляшках [93].

Кроме того, снижение экспрессии рецепторов инсулина в эндотелиальных клетках приводит к уменьшению оксида азота, являющегося сосудорасширяющим агентом, что способствует вазоконстрикции, приводящей к увеличению жесткости артерий. В результате этого увеличивается число случаев инфаркта миокарда и инсульта. Было показано, что использование инсулиностимулирующего агента (глюкагоноподобного пептида 1-GLP-1) может стимулировать обострение псориаза, подчеркивая эффект резистентности к инсулину при воспалении [117].

Существуют успешные попытки доказать, что различные маркеры воспаления при псориазе сначала увеличиваются в коже, а затем – системно в виде С-реактивного белка в периферической крови. Также есть данные, свидетельствующие о том, что окислительный стресс и повреждение ДНК/РНК увеличиваются у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом [51].

Также стоит отметить, что в общей генетической предрасположенности, как к псориазу, так и к метаболическому синдрому, участвуют плеiotропные генетические локусы такие, как PSORS2-4, CDKAL1 и ApoE4 [40].

Таким образом, в литературе имеются убедительные данные о том, что псориаз, как хроническое воспалительное заболевание кожи, и метаболический синдром, во всем многообразии его проявлений, имеют ряд схожих патогенетических механизмов [46]. Предполагается, что провоспалительные цитокины способствуют как формированию псориаза, так и атерогенезу, периферической резистентности к инсулину, развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа. Другими словами, роль хронического воспаления,

вызывающего метаболические и сосудистые нарушения, становится все более признанной.

1.3 Психологический аспект течения псориаза на фоне сахарного диабета

Псориаз влияет на личную, социальную и сексуальную жизнь пациентов, вызывая психологическое напряжение [134]. Важно отметить, что такие расстройства, как депрессия и SIB, чаще встречаются у пациентов с тяжелым псориазом или псориатическим артритом часто протекающих на фоне нарушений углеводного обмена. В клинической картине преобладают признаки экссудативной формы дерматоза, с короткими периодами ремиссии, что значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Психические расстройства могут быть как результатом, так и способствовать прогрессированию псориаза, что позволяет предположить, что псориаз и психиатрические состояния, такие как депрессия, могут иметь перекрывающиеся биологические механизмы. Воспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL) -1 и IL-6, повышены как при псориазе, так и при депрессии, что указывает на то, что воспалительный процесс может быть вовлечен в прогрессирование обоих заболеваний. Повышенные уровни цитокинов в центральной нервной системе вызывают физиологические и биохимические изменения, которые могут способствовать развитию депрессии.

«Вместе с тем детальное изучение патогенеза дерматозов (в частности, исследование обмена и функций нейропептидов, во многом предопределяющих течение патофизиологических процессов при псориазе) позволяет объективизировать механизмы психогенного воздействия на кожный процесс и свидетельствует о значимой роли психических травм и неблагоприятных ситуаций в развитии и течении заболеваний, относимых к психосоматическим» [15].

«Реализация генетической программы, приводящей к манифестации

псориазического процесса, осуществляется под контролем и при участии нейроэндокринной системы. В тоже время, именно нейроэндокринная система первая реагирует на внешние воздействия (стресс), то есть является своеобразным посредником между внешней средой и кожным покровом» [6].

«Farber E. M. и соавт. определили биохимическую основу негативного влияния стресса при псориазе и изучили роль центральной нервной системы и периферической нервной системы. Авторами установлено, что многие характерные признаки псориаза (феномен Кебнера, горизонтальное чередование слоев паракератоза в псориазических бляшках, симметричность высыпаний и др.) могут возникать вследствие высвобождения нервными волокнами нейропептидов, которые при псориазе выступают связующим звеном между неврологическими и воспалительными реакциями» [68]. «Согласно выдвинутой авторами гипотезе, под влиянием экзо- и эндогенных раздражителей из нервной ткани освобождаются нейропептиды (субстанция Р), которые активизируют иммунокомпетентные клетки (макрофаги, лимфоциты и др.) и медиаторы воспаления. Субстанция Р инициирует цепь иммунных и метаболических процессов (высвобождение гистамина, гепарина, лейкотриена, простагландина Д₂, протеиназ), что приводит к усилению проницаемости сосудов и вазодилатации, способствуя развитию изоморфной реакции. При этом на клетках эпидермиса в очагах поражения увеличивается количество рецепторов нервного фактора роста» [68].

1.4 Медицинская помощь пациентам с псориазом и сахарным диабетом

Несколько исследований показали, что псориаз связан со значительным бременем здравоохранения, которое увеличивается с течением времени по мере прогрессирования заболевания из-за своей хроничности и высокой распространенности псориаз считается одним из самых дорогостоящих

дерматологических заболеваний. Пациенты с псориазом используют больше ресурсов здравоохранения не только в специализированной области дерматологии, но они также испытывают более высокое использование ресурсов здравоохранения и экономическое бремя сопутствующих заболеваний [46, 148].

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В него были включены пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Дизайн исследования 1 этап

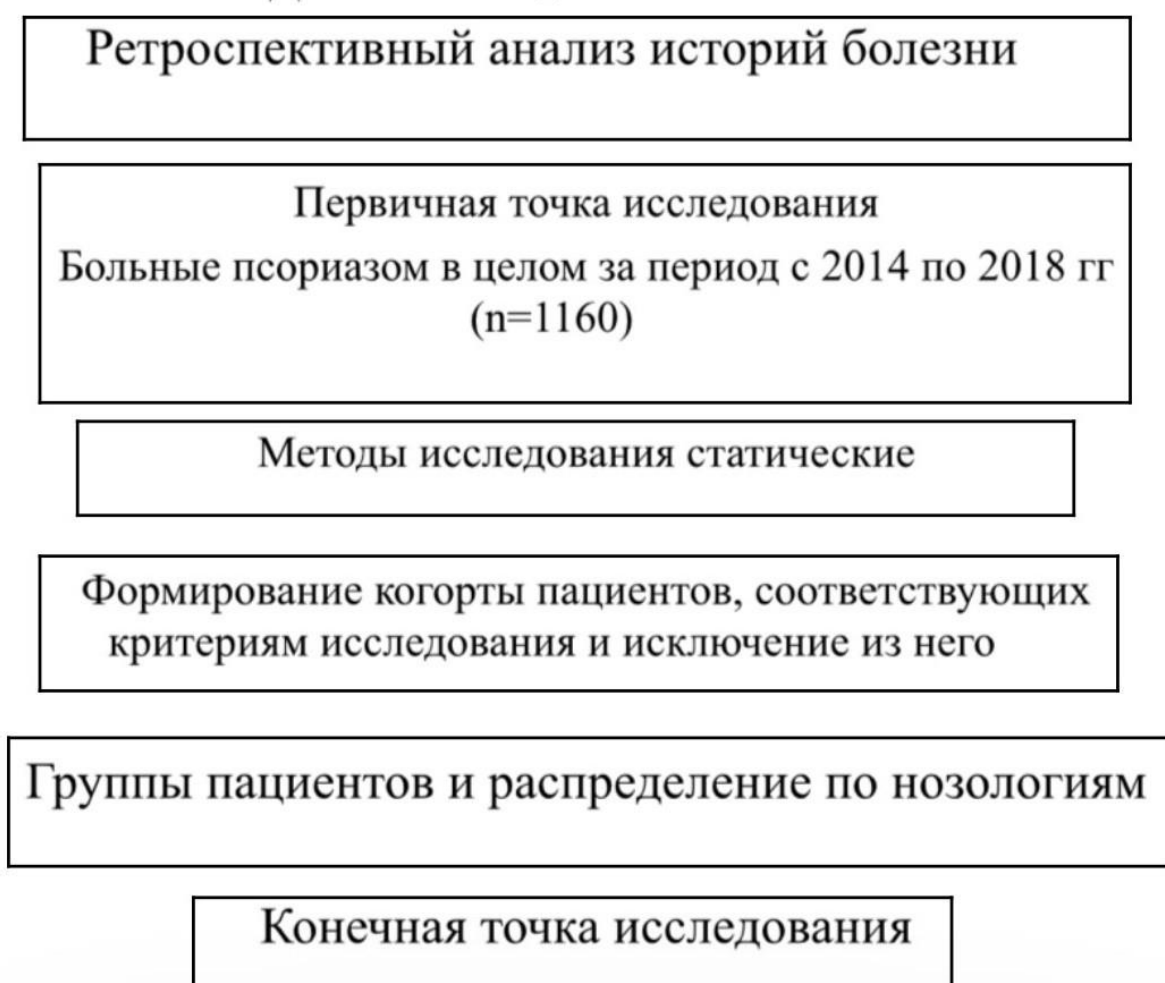


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования (1-й этап)

Дизайн исследования (2-й этап)

Систематизация клинических проявлений СД при псориазе.

В исследовании участвовали 410 пациентов с разными формами псориаза, находившимися на стационарном лечении в дерматологическом отделении.

Дизайн исследования 3 этап

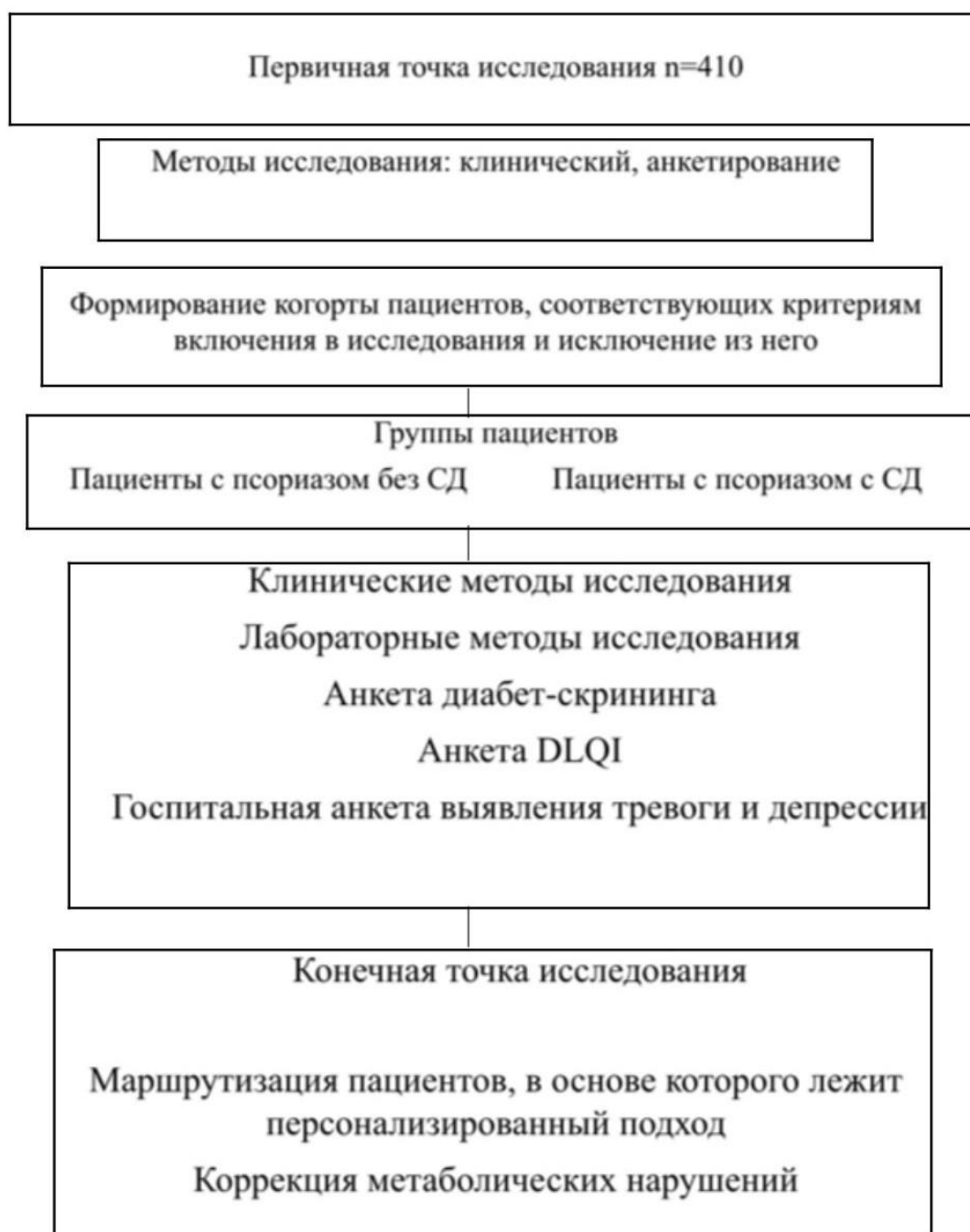


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования (3-й этап)

Возраст пациентов варьировал от 26 до 68 лет, длительность заболевания от 6 месяцев до 32 лет. У всех пациентов был диагностирован псориаз средней или тяжелой степени тяжести на основании клинической картины, тяжесть оценивалась по площади поражения кожи и индексу PASI. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов с псориазом и диагностированным ранее нарушением углеводного обмена (Группа 1, $n = 210$), вторая группа включала пациентов с псориазом без диагностированного ранее нарушения углеводного обмена (Группа 2, $n = 200$). Выделенные группы были сопоставимы по полу (1-я группа: мужчины 114 (54,3 %), женщины 96 (45,7 %); 2 группа: мужчины 116 (58,0 %), женщины 84 (42,0 %); $p = 0,4490$) и возрасту (1 группа: 49,0 [42,0; 57,0] лет, 2-я группа: 48,0 [42,0; 56,0], $p = 0,2406$).

Критерии включения:

Пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, находившиеся на лечении в дерматологическом отделении НОККВД.

Метаболический синдром и сахарный диабет был диагностирован на основании критериев, разработанных по поручению Минздрава России, утвержденных Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии (2013 год).

«Критерии исключения: признаки манифестного психоза, органического поражения центральной нервной системы, тяжелой инвалидизирующей соматической патологии, зависимости от психоактивных веществ; сопутствующая психическая патология, не связанная с нозогенным влиянием псориаза» [11].

2.2. Клинические методы исследования

При обращении пациента с дерматологической патологией учитывались основные жалобы, был подробно собран анамнез настоящего заболевания. Учитывалось, с какого возраста отмечается заболевание, особенности его течения, с чем связано заболевание, его сезонность. Уточнялось, когда пациент впервые

обратился к врачу, где и как лечился, то есть лечился амбулаторно или находился на стационарном лечении и сколько раз, какую терапию получал.

Учитывался анамнез жизни больного: условия проживания, перенесенные ранее заболевания, хроническая патология со стороны различных органов и систем органов, травмы, операции. Выяснялось, отмечались ли аллергические реакции, в том числе на лекарственные средства, вакцины, продукты питания и т.п., характер их проявлений. Оценивалась наследственность в отношении кожных заболеваний и сахарного диабета и других коморбидных патологий.

Осмотр больного включал оценку физического развития, телосложения, состояния лимфатической и мышечной систем, связочно-суставного аппарата, органов дыхания и пищеварения, сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем.

Особое внимание уделялось кожным покровам и придаткам кожи. Оценивалась распространенность и локализация патологического процесса, морфология кожной сыпи, состояние ногтевых пластин и волос.

Диагностика всех описываемых дерматозов основывалась на федеральных клинических рекомендациях «Дерматология». Диагноз был выставлен в соответствии с МКБ 10.

2.3 Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Пациенту был выполнен госпитальный скрининг, включающий общий анализ крови, биохимический анализ крови, гликемический профиль, общий анализ мочи.

2.4 Методы проведения исследования с помощью анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом

Обеим группам предлагалось заполнить анкету Диабет-скрининга у пациентов с псориазом.

Дизайн исследования: поперечное, одноцентровое сравнительное нерандомизированное исследование. Исследование точности, чувствительности и специфичности теста.

Выборка: минимальный объем выборки при уровне значимости 5 % для сохранения статистической мощности в 80 % составляет 396 участников. Выборка в 410 пациентов является достаточной для того, чтобы выявить различия в оценке отдельных показателей.

Методы: Статистический анализ.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api и Scipy.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

«В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1».

Для получения модели предсказания наличия/отсутствия диабета у пациентов с псориазом была использована множественная логистическая регрессия (МЛР). Для оценки качества построенной модели использованы следующие критерии: точность, чувствительность специфичность, FPR, FNR, тест Вальда и ROC AUC. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Для выявления и установления закономерностей между факторами риска и новыми случаями заболеваний, были использованы результаты анкетирования «Диабет-скрининг у пациентов с псориазом». Анкета состоит из 2 частей (Таблица 1). Первая часть анкеты заполнялась пациентом и состоит из 13 вопросов. Вторая часть анкеты заполнялась непосредственно доктором и состоит из 12 вопросов.

Таблица 1 – Анкета «Диабет-скрининг» у пациентов с псориазом

<i>Первая часть</i>		
Беспокоят ли Вас	Вариант ответа	
Жажда	Да	Нет
Увеличение количества мочи	Да	Нет
Повышенный аппетит	Да	Нет
Сухость во рту	Да	Нет
Кожный зуд (интенсивный, слабый)	Да	Нет
Потеря веса за последние 3 месяца	Да	Нет
Прибавка веса за последние 3 месяца	Да	Нет
Длительная заживляемость ран	Да	Нет
Снижение остроты зрения за последнее время	Да	Нет
Боли в ногах	Да	Нет
Повышение давления за последнее время	Да	Нет
Был ли сахарный диабет у родственников	Да	Нет
Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	Да	Нет
<i>Вторая часть</i>		
Имеются ли у пациента следующие кожные маркеры СД	Вариант ответа	
Симптом псориазического треугольника	Да	Нет
Кандидоз (кожи крупных складок, половых органов)	Да	Нет
Эритразма	Да	Нет
Доброкачественный черный акантоз	Да	Нет
Акрохордоны	Да	Нет

Стрии	Да	Нет
Псориагическая онихопатия – симптом наперстка – симптом масляного пятна – онихогрифоз – дистрофии – другие заболевания ногтей	Да	Нет
Повышенная сухость кожных покровов	Да	Нет
Зуд различной степени интенсивности	Да	Нет
Очаги поражения, локализующиеся в крупных складках	Да	Нет
Рубеоз кожи лица	Да	Нет
Ограниченная подвижность суставов	Да	Нет

Каждый положительный ответ оценивается в один балл, каждый отрицательный ответ оценивается в ноль баллов.

2.5 Методы обследования диагностики качества жизни, распространенности кожного заболевания и психологического статуса у больных псориазом

Качество жизни пациентов оценивалось по опроснику DLQI (Приложение Б), «который позволяет проводить оценку качества жизни пациентов за последние 4 недели» [2, 87]. «Опросник состоит из 10 вопросов, включающих оценку физического функционирования, боль, общее здоровье, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье. На каждый вопрос возможен только один вариант ответа. Ответы на вопросы представлены в виде оценки пациентом своего состояния по шкале, по которой каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов» [2].

«После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы) индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьировать от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса 30. Чем ближе показатель к максимальной отметке, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента» [2].

«Исследование кожного статуса проводили с использованием индекса PASI (Psoriasis Area & Severity Index), широко применяемого для оценки тяжести

псориаза и проводимой терапии» [9, 87].

«При определении PASI учитывается выраженность поражения кожи отдельно в каждой из анатомических областей тела – головы, верхних конечностей, туловища, нижних конечностей, так что общее значение PASI представляет собой сумму PASI этих четырех областей кожного покрова. Расчеты проводятся исходя из того, что площадь кожного покрова головы составляет 10 %, верхних конечностей – 20 %, туловища – 30 %, нижних конечностей – 40 % от общей поверхности кожи человека. Для подсчета индекса PASI каждой области в формуле используется определенный коэффициент: 0,1 – для головы; 0,2 – для верхних конечностей; 0,3 – для туловища; 0,4 – для нижних конечностей.

При расчете PASI площадь каждой из четырех областей кожного покрова принимают за 100 %. Площадь поверхности кожи, вовлеченной в патологический процесс, обозначается буквой А и оценивается в каждой области (А голова, А туловище, А верхние конечности, А нижние конечности) по специальной шкале от 0 до 6: 0 – отсутствие поражения кожи, 0 % поражения кожи определенной области; 1 – поражение от 1 до 9 % поверхности кожи анатомической области; 2 – от 10 до 29 %; 3 – от 30 до 49 %; 4 – от 50 до 69 %; 5 – от 70 до 89 %; 6 – от 90 до 100 %» [10].

«При определении распространенности поражения кожи у больных псориазом в области головы следует учитывать площадь поражения кожи лица, волосистой части головы и шеи, в области туловища – площадь поражения кожи груди, спины, подмышечных складок, паховых складок, в области верхних конечностей – площадь поражения кожи кистей, предплечий, плеч, в области нижних конечностей – площадь поражения кожи ягодиц, бедер, голеней, стоп.

Для определения площади поражения каждой области применимо правило «ладони». На коже головы площадь поражения размером в одну ладонь принимается равной 10 %, туловища – 3,3 %, верхних конечностей – 5 %, нижних конечностей – 2,5 % площади анатомической области тела» [10].

«Степень выраженности псориазных изменений: эритемы, инфильтрации шелушения оценивается по шкале от 0 до 4, где 0 – отсутствие

изменений, 1 – незначительно выраженные, 2 – умеренно выраженные, 3 – выраженные, 4 – очень выраженные изменения.

Выраженность признака оценивается врачом визуально и пальпаторно индивидуально у конкретного больного.

Для каждой области определяют свой индекс по формуле:

$$\text{Индекс} = \text{коэффициент_анатомической_области} \times (\text{эритема} + \text{шелушение} + \text{инфильтрация}) \times \text{площадь_пораженной_кожи} \quad (1)$$

После подсчета индекса для каждой из четырех областей полученные показатели суммируют и получают общий суммарный индекс PASI:

$$\begin{aligned} \text{PASI} = & 0,1 \times (\text{Э_голова} + \text{И_голова} + \text{Ш_голова}) \times \text{А_голова} + 0,3 \times \\ & \times (\text{Э_туловище} + \text{И_туловище} + \text{Ш_туловище}) \times \text{А_туловище} + \\ & + 0,2 \times (\text{Э_верхние_конечности} + \text{И_верхние-конечности} + \\ & + \text{Ш_верхние-конечности}) \times \text{А_верхние_конечности} + \\ & + 0,4 \times (\text{Э_нижние_конечности} + \text{И_нижние_конечности} + \\ & + \text{Ш_нижние_конечности}) \times \text{А_нижние_конечности}, \end{aligned} \quad (2)$$

где Э – числовое значение выраженности эритемы;

И – инфильтрации;

Ш – шелушения;

А – числовой показатель площади поражения» [9].

«Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное – 72. Псориаз считается легким, если значение PASI составляет менее 10, средней степени тяжести – при значении PASI от 10 до 20 и тяжелым при значении PASI более 20» [10].

«Исследование психосоматического состояния всех пациентов проводили с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Клиническое обследование пациентов с псориазом включало углубленное изучение анамнеза, жалоб и качества жизни с использованием опросника DLQI (Дерматологический индекс качества жизни) для субъективной оценки тяжести состояния больного» [12].

«Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Приложение В), разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaithe в 1983 г., относится к субъективным и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов

соматического стационара. Отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общемедицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов (скрининга)» [12].

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Частота встречаемости сопутствующих патологий у больных псориазом

Изучив данные 2 098 историй болезни на базе дерматологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили больные с различными клиническими формами псориаза. Вторая группа включала пациентов с различными клиническими формами псориаза и с наличием метаболического синдрома. В исследование было включено 1 160 пациентов в возрасте от 18 лет до 81 года. Псориаз обыкновенный был зарегистрирован у 825 человек, экссудативный у 280 человек. Пустулез ладонно-подошвенный у 17. Артропатический псориаз у 18. Эритродермия у 20 человек.

В 2014 году 257 историй, среди которых у 78 (30,3 %) пациентов имелись метаболические нарушения.

В 2015 количество пациентов с псориазом составило 271, метаболические нарушения составили 91 (33,5 %).

В 2016 было проанализировано 210 историй с псориазом. Из них наличие метаболических нарушений было у 77 (36,6 %) пациентов.

В 2017 году 242 истории болезни с диагнозом псориаз, из них 112 (46,2 %) пациентов с метаболическими нарушениями.

В 2018 году 180 историй болезни с диагнозом псориаз, из них у 86 (47,7 %) пациентов зарегистрированы метаболические нарушения.

При анализе сопутствующей патологии было выявлено преобладание метаболического синдрома и сахарного диабета (38,3 % [35,5 %; 41,1 %]), а также патология сердечно-сосудистой системы: Артериальная гипертензия (36,6 % [33,9 %; 39,5 %]) и Ишемическая болезнь сердца (14,1 % [12,2 %; 16,3 %]), пищеварительной системы: Хронический гастрит (8,3 % [6,8 %; 10,0 %]), ЯЗБЖ, ЯЗБ 12ПК (5,7 % [4,4 %; 7,2 %]) и микотическое поражение ногтевых пластин (7,7 % [6,2 %; 9,4 %]).

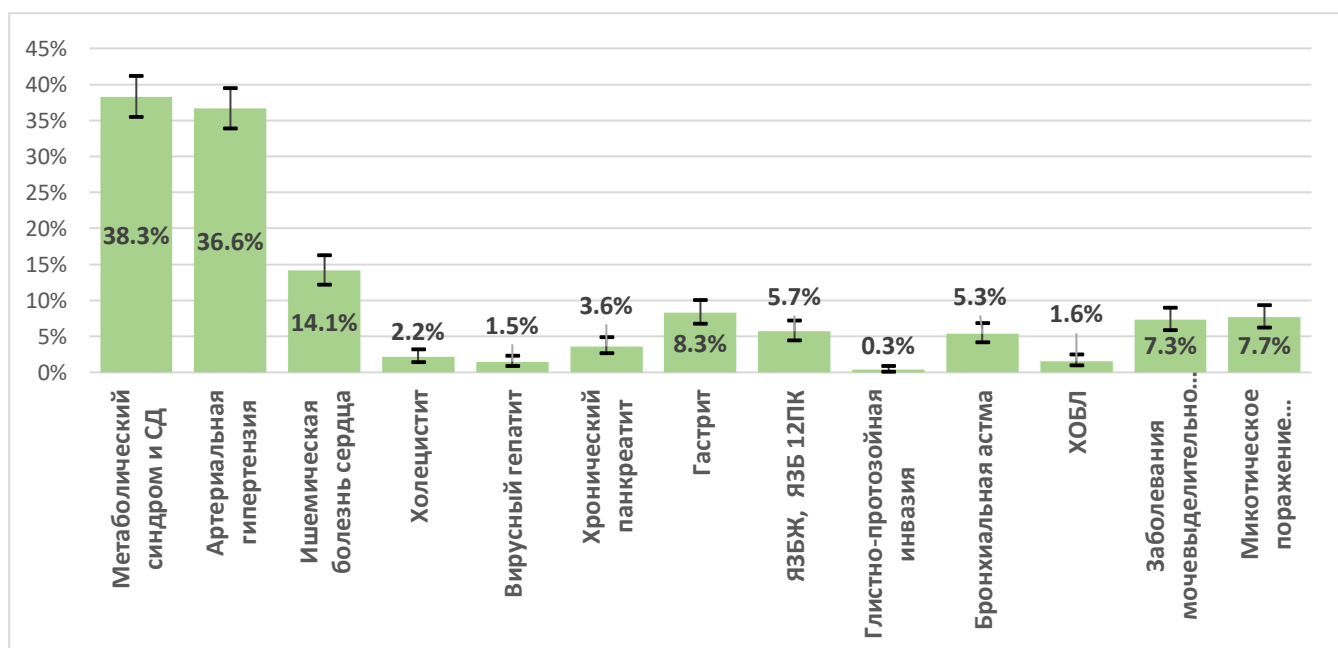


Рисунок 3 – Статистика патологий у больных псориазом в целом за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 2 – Статистика сопутствующих патологий у больных псориазом в целом за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Фактор	Количество	Доли [95%-й ДИ]
Метаболический синдром и СД	444	38,3 % [35,5 %; 41,1 %]
Артериальная гипертензия	425	36,6 % [33,9 %; 39,5 %]
Ишемическая болезнь сердца	164	14,1 % [12,2 %; 16,3 %]
Холецистит	25	2,2 % [1,4 %; 3,2 %]
Вирусный гепатит	17	1,5 % [0,9 %; 2,3 %]
Хронический панкреатит	42	3,6 % [2,6 %; 4,9 %]
Хронический гастрит	96	8,3 % [6,8 %; 10,0 %]
ЯЗБЖ, ЯЗБ 12ПК	66	5,7 % [4,4 %; 7,2 %]
Глистно-протозойная инвазия	4	0,3 % [0,1 %; 0,9 %]
Бронхиальная астма	62	5,3 % [4,1 %; 6,8 %]
ХОБЛ	18	1,6 % [0,9 %; 2,4 %]
Заболевания мочевыделительной системы	85	7,3 % [5,9 %; 9,0 %]
Микотическое поражение ногтевых пластин	89	7,7 % [6,2 %; 9,4 %]

Таблица 3 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Нозология	2014 г. (n = 257)	2015 г. (n = 271)	2016 г. (n = 210)	2017 г. (n = 242)	2018 г. (n = 180)
Метаболический синдром и СД	30,4 % [24,8 %; 36,4 %]	33,6 % [28,0 %; 39,5 %]	36,7 % [30,1 %; 43,6 %]	46,3 % [39,9 %; 52,8 %]	47,8 % [40,3 %; 55,3 %]
Артериальная гипертензия	28,8 % [23,3 %; 34,8 %]	36,2 % [30,4 %; 42,2 %]	39,5 % [32,9 %; 46,5 %]	39,3 % [33,1 %; 45,7 %]	41,7 % [34,4 %; 49,2 %]
Ишемическая болезнь сердца	17,5 % [13,1 %; 22,7 %]	11,8 % [8,2 %; 16,3 %]	12,9 % [8,7 %; 18,2 %]	12,8 % [8,9 %; 17,7 %]	16,1 % [11,1 %; 22,3 %]
Холецистит	2,0 % [0,6 %; 4,5 %]	3,0 % [1,3 %; 5,7 %]	1,4 % [0,3 %; 4,1 %]	2,1 % [0,7 %; 4,8 %]	2,2 % [0,6 %; 5,6 %]
Вирусный гепатит	0,8 % [0,1 %; 2,8 %]	2,2 % [0,8 %; 4,8 %]	1,9 % [0,5 %; 4,8 %]	1,2 % [0,3 %; 3,6 %]	1,1 % [0,1 %; 4,0 %]
Хронический панкреатит	3,5 % [1,6 %; 6,5 %]	3,0 % [1,3 %; 5,7 %]	5,2 % [2,6 %; 9,2 %]	2,5 % [0,9 %; 5,3 %]	4,4 % [1,9 %; 8,6 %]
Хронический гастрит	8,2 % [5,1 %; 12,2 %]	6,6 % [4,0 %; 10,3 %]	12,4 % [8,3 %; 17,6 %]	7,9 % [4,8 %; 12,0 %]	6,7 % [3,5 %; 11,4 %]
ЯЗБЖ, ЯЗБ 12ПК	5,8 % [3,3 %; 9,4 %]	4,1 % [2,0 %; 7,2 %]	6,7 % [3,7 %; 10,9 %]	6,6 % [3,8 %; 10,5 %]	5,6 % [2,7 %; 10,0 %]
Глистно-протозойная инвазия	0,4 % [0,0 %; 2,2 %]	0,4 % [0,0 %; 2,0 %]	1,0 % [0,1 %; 3,4 %]	0,0 % [0,0 %; 1,5 %]	0,0 % [0,0 %; 2,0 %]
Бронхиальная астма	4,7 % [2,4 %; 8,0 %]	5,9 % [3,4 %; 9,4 %]	5,2 % [2,6 %; 9,2 %]	6,2 % [3,5 %; 10,0 %]	4,4 % [1,9 %; 8,6 %]
ХОБЛ	1,2 % [0,2 %; 3,4 %]	0,7 % [0,1 %; 2,6 %]	2,9 % [1,1 %; 6,1 %]	0,8 % [0,1 %; 3,0 %]	2,8 % [0,9 %; 6,4 %]
Заболевания мочевыделительной системы	8,2 % [5,1 %; 12,2 %]	6,6 % [4,0 %; 10,3 %]	5,7 % [3,0 %; 9,8 %]	7,4 % [4,5 %; 11,5 %]	8,9 % [5,2 %; 14,0 %]
Микотическое поражение ногтевых пластин	5,5 % [3,0 %; 9,0 %]	5,9 % [3,4 %; 9,4 %]	10,0 % [6,3 %; 14,9 %]	8,3 % [5,1 %; 12,5 %]	10,0 % [6,0 %; 15,3 %]

3.1.1 Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа

При анализе таких сопутствующих патологий, как метаболический синдром и СД 2 типа отмечается повышение статически значимой корреляции с псориазом с 2014 по 2018 года (Рисунок 4).

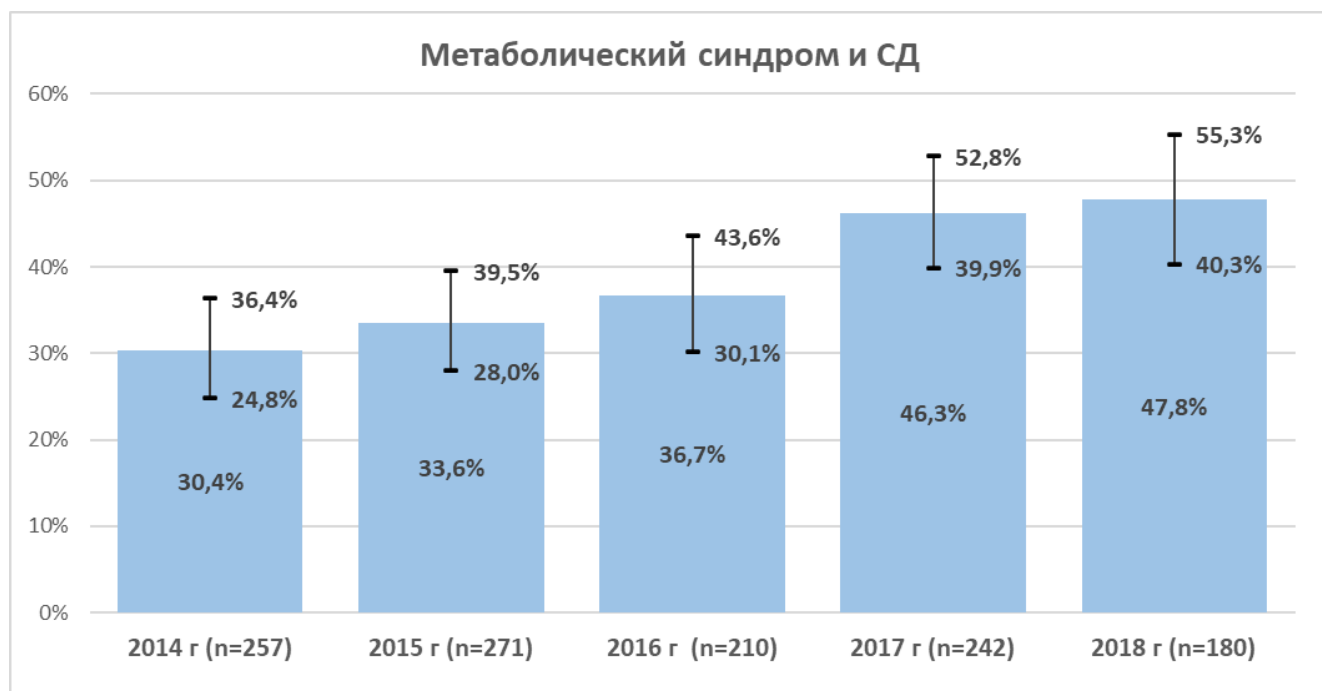


Рисунок 4 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 4 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	30,4 %	33,6 %	36,7 %	46,3 %	47,8 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	24,8 %	28,0 %	30,1 %	39,9 %	40,3 %
Верхняя граница 95%-го ДИ	36,4 %	39,5 %	43,6 %	52,8 %	55,3 %

Таблица 5 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, р	Попарное сравнение, р
0,0001	1 2 : р = 0,4266 1 3 : р = 0,1493

	1 4 : p = 0,0002 1 5 : p = 0,0002 2 3 : p = 0,4812 2 4 : p = 0,0033 2 5 : p = 0,0025 3 4 : p = 0,0388 3 5 : p = 0,0266 4 5 : p = 0,7606
--	--

3.1.2 Артериальная гипертензия

Также отмечается тенденция увеличения распространённости Артериальной гипертензии у пациентов с псориазом в период с 2014 по 2018 гг. (Рисунок 5)

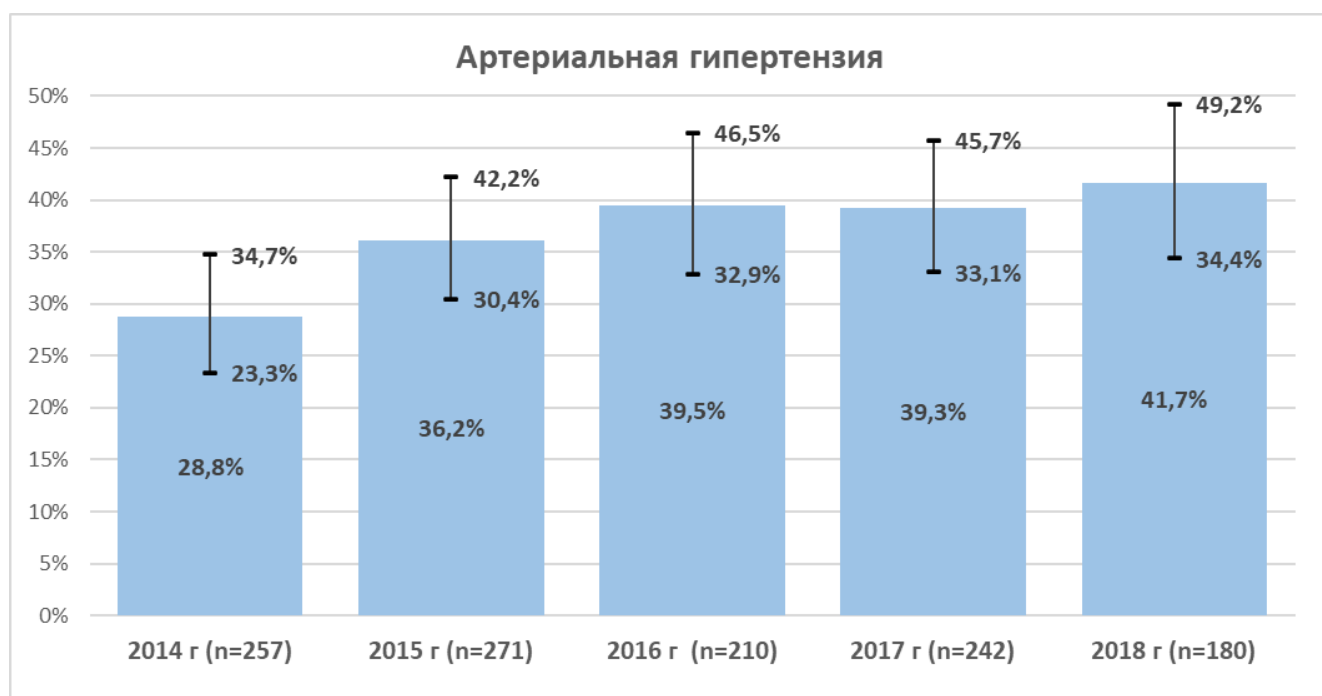


Рисунок 5 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 6 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	28,8 %	36,2 %	39,5 %	39,3 %	41,7 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	23,3 %	30,4 %	32,9 %	33,1 %	34,4 %
Верхняя граница 95%-го ДИ	34,7 %	42,2 %	46,5 %	45,7 %	49,2 %

Таблица 7 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, р	Попарное сравнение, р
0,0362	1 2 : р = 0,0710 1 3 : р = 0,0146 1 4 : р = 0,0136 1 5 : р = 0,0052 2 3 : р = 0,4504 2 4 : р = 0,4702 2 5 : р = 0,2391 3 4 : р = 0,9537 3 5 : р = 0,6674 4 5 : р = 0,6176

3.1.3 Ишемическая болезнь сердца

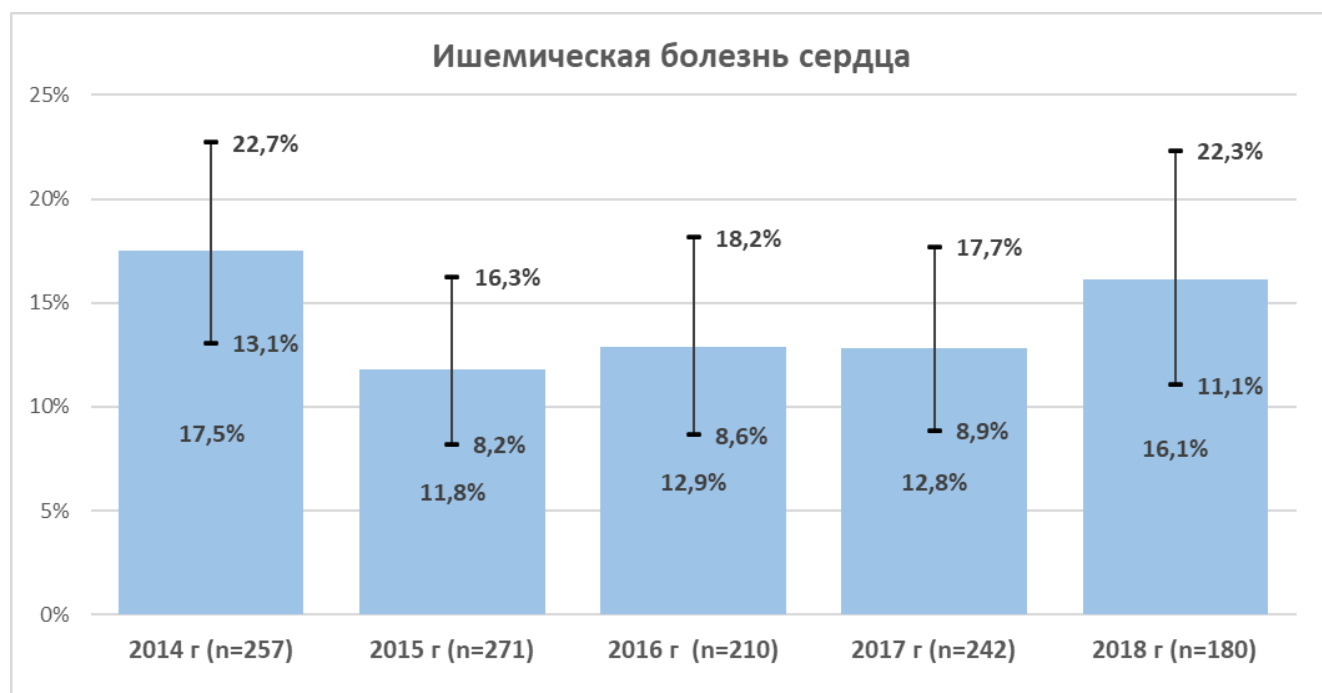


Рисунок 6 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 8 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	17,5 %	11,8 %	12,9 %	12,8 %	16,1 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	13,1 %	8,2 %	8,6 %	8,9 %	11,1 %

Верхняя граница 95%-го ДИ	22,7 %	16,3 %	18,2 %	17,7 %	22,3 %
---------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Таблица 9 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,305	—

3.1.4 Холецистит

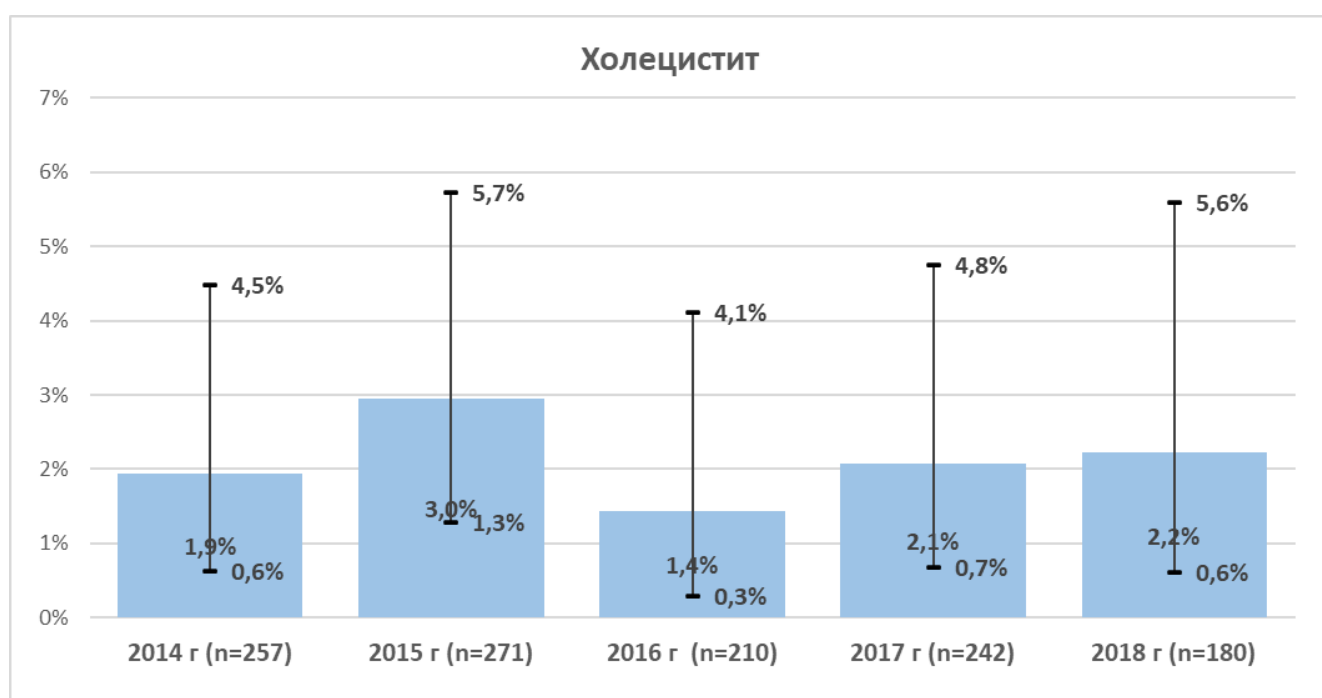


Рисунок 7 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 10 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	1,9 %	3,0 %	1,4 %	2,1 %	2,2 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	0,6 %	1,3 %	0,3 %	0,7 %	0,6 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	4,5 %	5,7 %	4,1 %	4,8 %	5,6 %

Таблица 11 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,8427	—

3.1.5 Вирусный гепатит

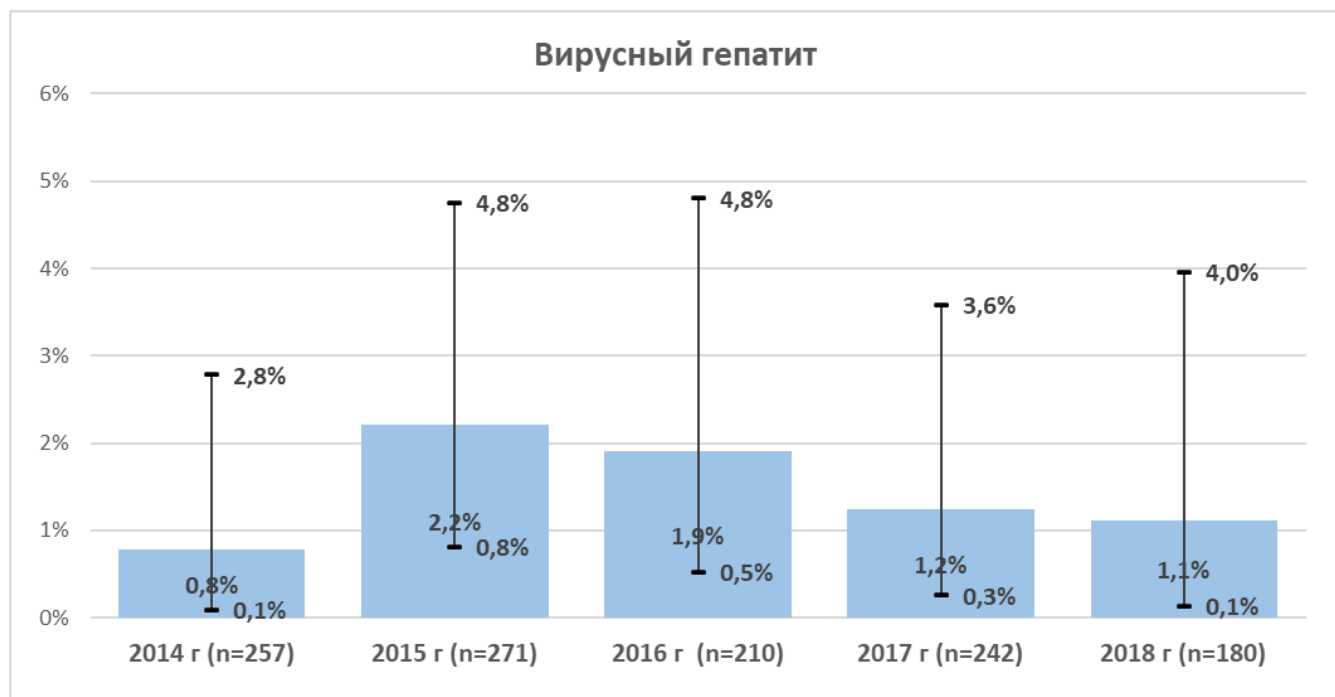


Рисунок 8 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 12 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	0,8 %	2,2 %	1,9 %	1,2 %	1,1 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	0,1 %	0,8 %	0,5 %	0,3 %	0,1 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	2,8 %	4,8 %	4,8 %	3,6 %	4,0 %

Таблица 13 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,6600	—

3.1.6 Хронический панкреатит

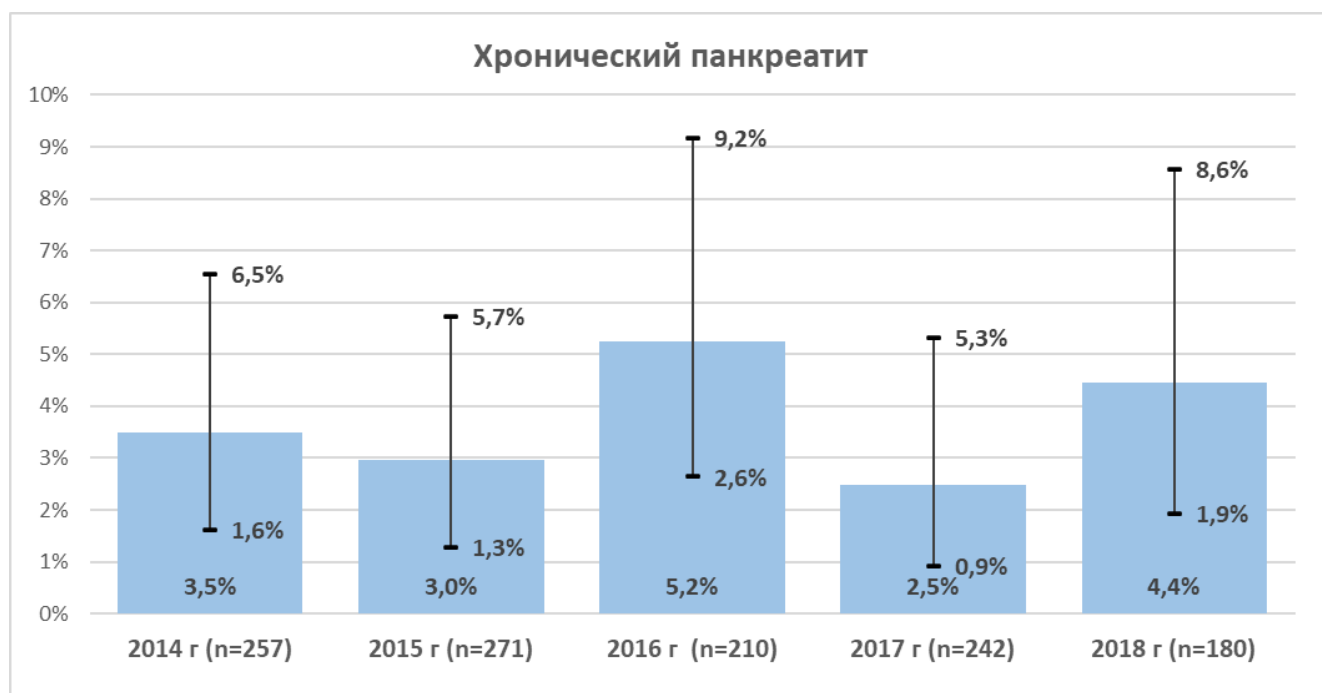


Рисунок 9 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 14 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	3,5 %	3,0 %	5,2 %	2,5 %	4,4 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	1,6 %	1,3 %	2,6 %	0,9 %	1,9 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	6,5 %	5,7 %	9,2 %	5,3 %	8,6 %

Таблица 15 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, р	Попарное сравнение, р
0,5273	—

3.1.7 Гастрит

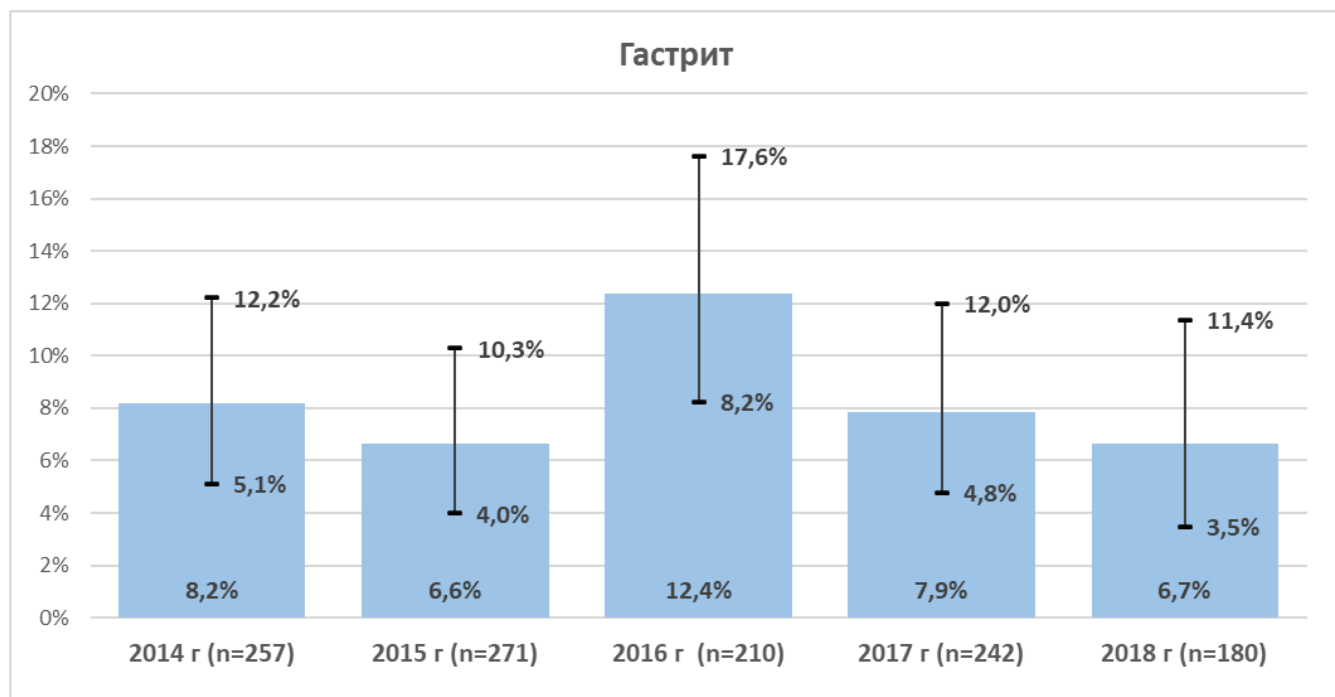


Рисунок 10 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 16 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	8,2 %	6,6 %	12,4 %	7,9 %	6,7 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	5,1 %	4,0 %	8,2 %	4,8 %	3,5 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	12,2 %	10,3 %	17,6 %	12,0 %	11,4 %

Таблица 17 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,7144	—

3.1.8 Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

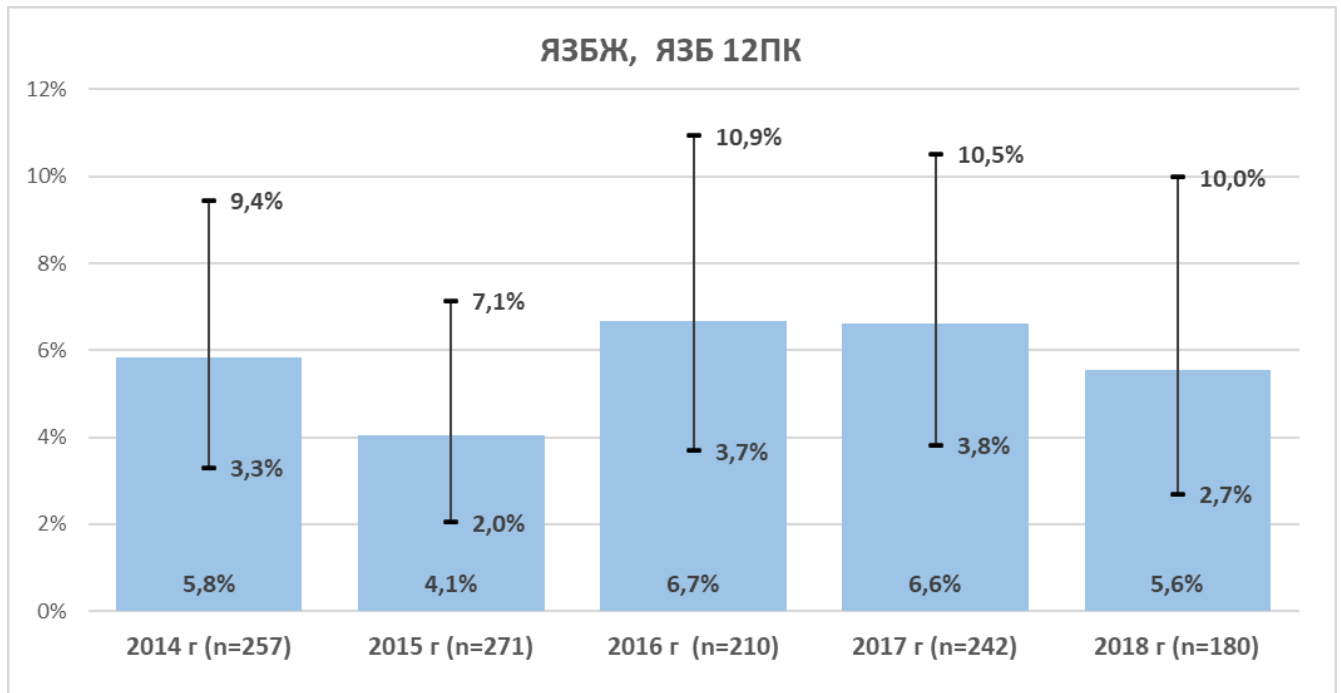


Рисунок 11 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 18 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	5,8 %	4,1 %	6,7 %	6,6 %	5,6 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	3,3 %	2,0 %	3,7 %	3,8 %	2,7 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	9,4 %	7,1 %	10,9 %	10,5 %	10,0 %

Таблица 19 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,7144	—

3.1.9 Глистно-протозойная инвазия

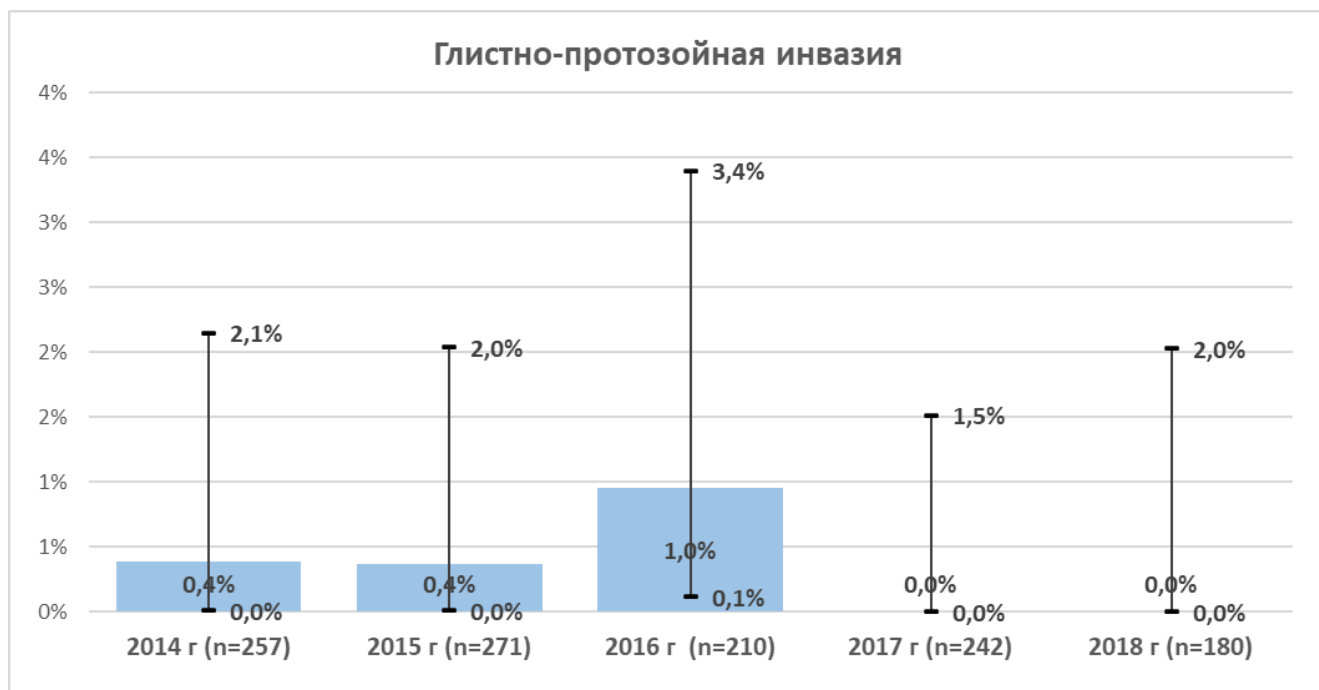


Рисунок 12 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 20 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	0,4 %	0,4 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	2,1 %	2,0 %	3,4 %	1,5 %	2,0 %

Таблица 21 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,4430	—

3.1.10 Бронхиальная астма

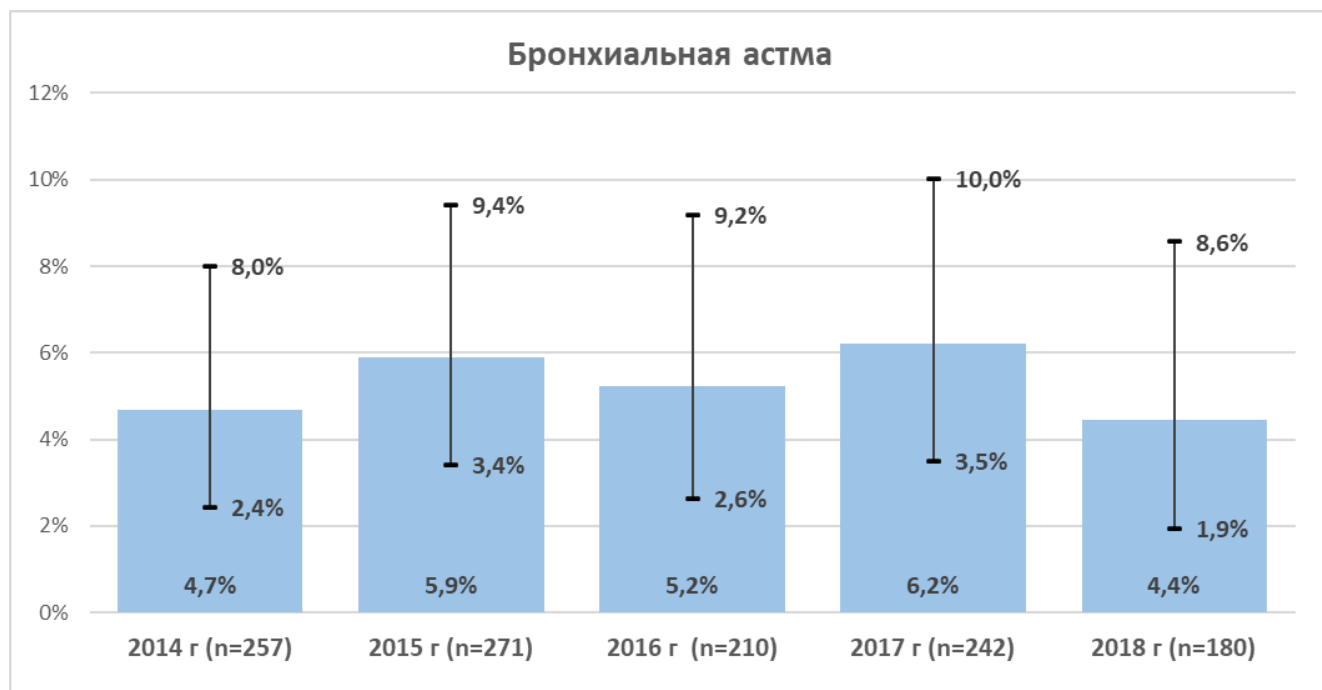


Рисунок 13 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 22 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	4,7 %	5,9 %	5,2 %	6,2 %	4,4 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	2,4 %	3,4 %	2,6 %	3,5 %	1,9 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	8,0 %	9,4 %	9,2 %	10,0 %	8,6 %

Таблица 23 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,9035	—

3.1.11 Хроническая обструктивная болезнь легких

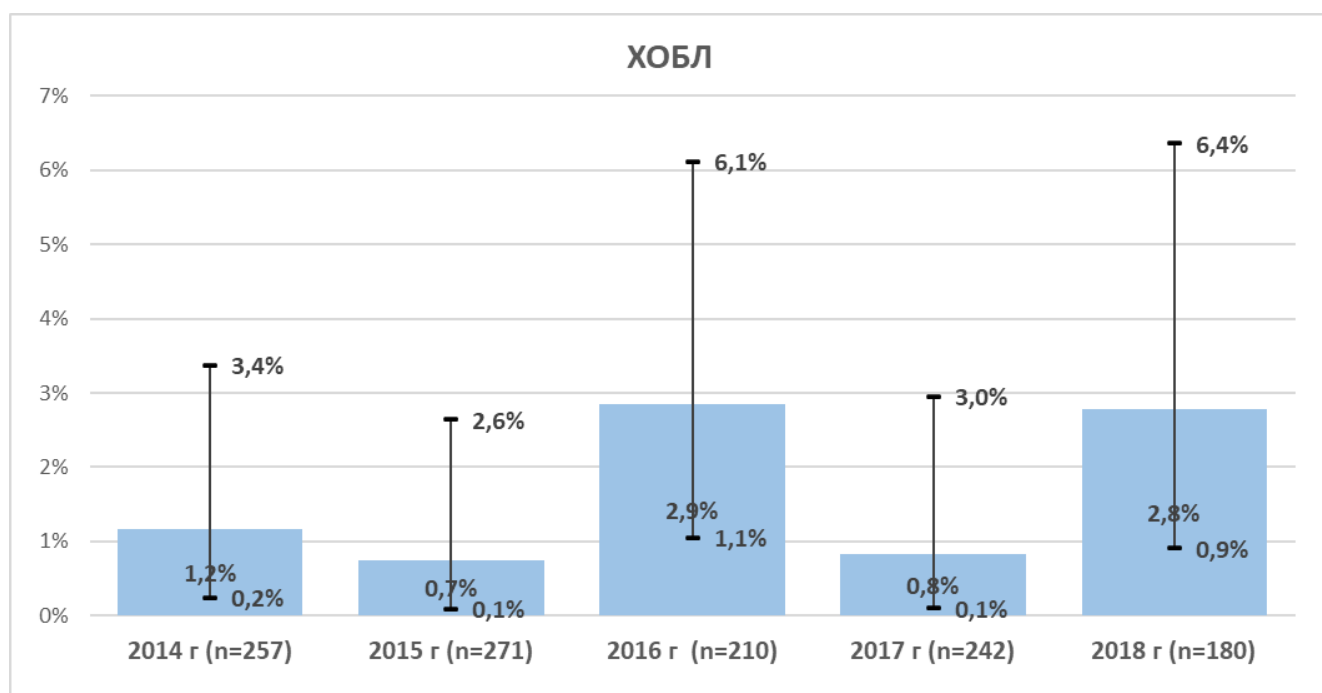


Рисунок 14 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 24 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	1,2 %	0,7 %	2,9 %	0,8 %	2,8 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	0,2 %	0,1 %	1,1 %	0,1 %	0,9 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	3,4 %	2,6 %	6,1 %	3,0 %	6,4 %

Таблица 25 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, р	Попарное сравнение, р
0,1731	—

3.1.12 Заболевания мочевыделительной системы

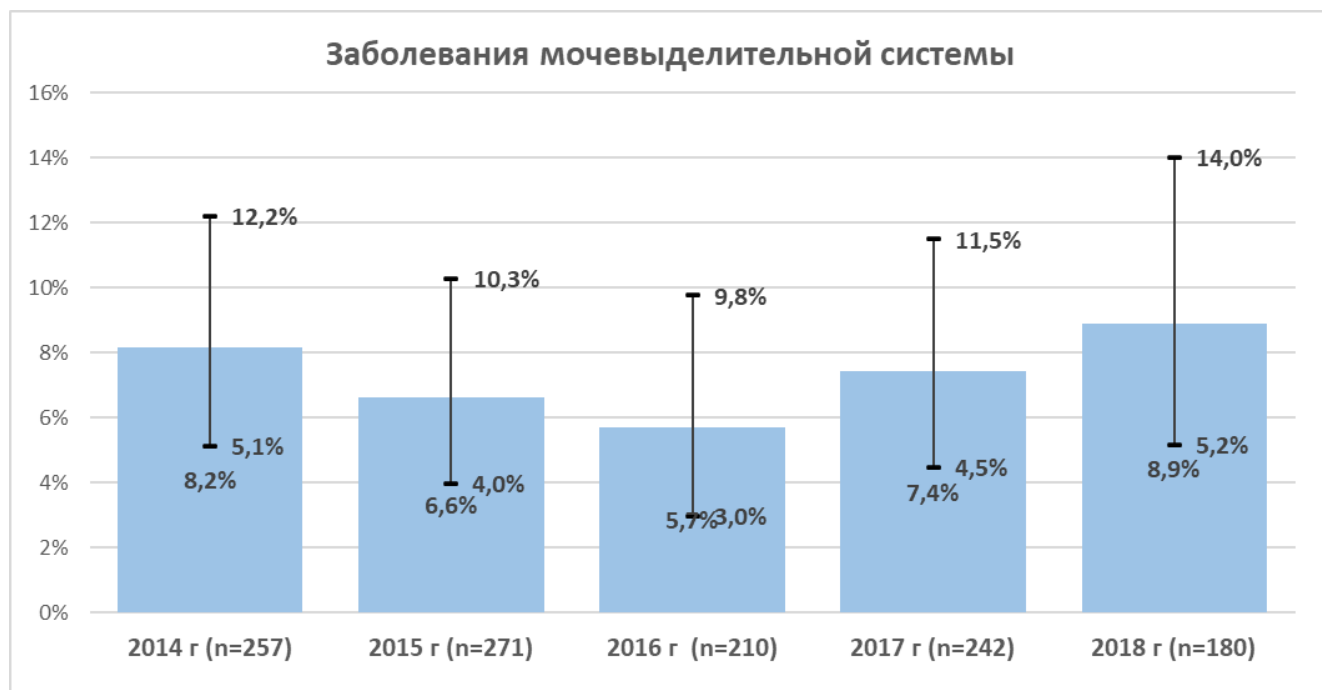


Рисунок 15 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 26 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	8,2 %	6,6 %	5,7 %	7,4 %	8,9 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	5,1 %	4,0 %	3,0 %	4,5 %	5,2 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	12,2 %	10,3 %	9,8 %	11,5 %	14,0 %

Таблица 27 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, p	Попарное сравнение, p
0,7519	—

3.1.13 Микотическое поражение ногтевых пластин

В период с 2014 по 2018 гг. отмечается тенденция к увеличению распространенности микотического поражения ногтевых пластин.

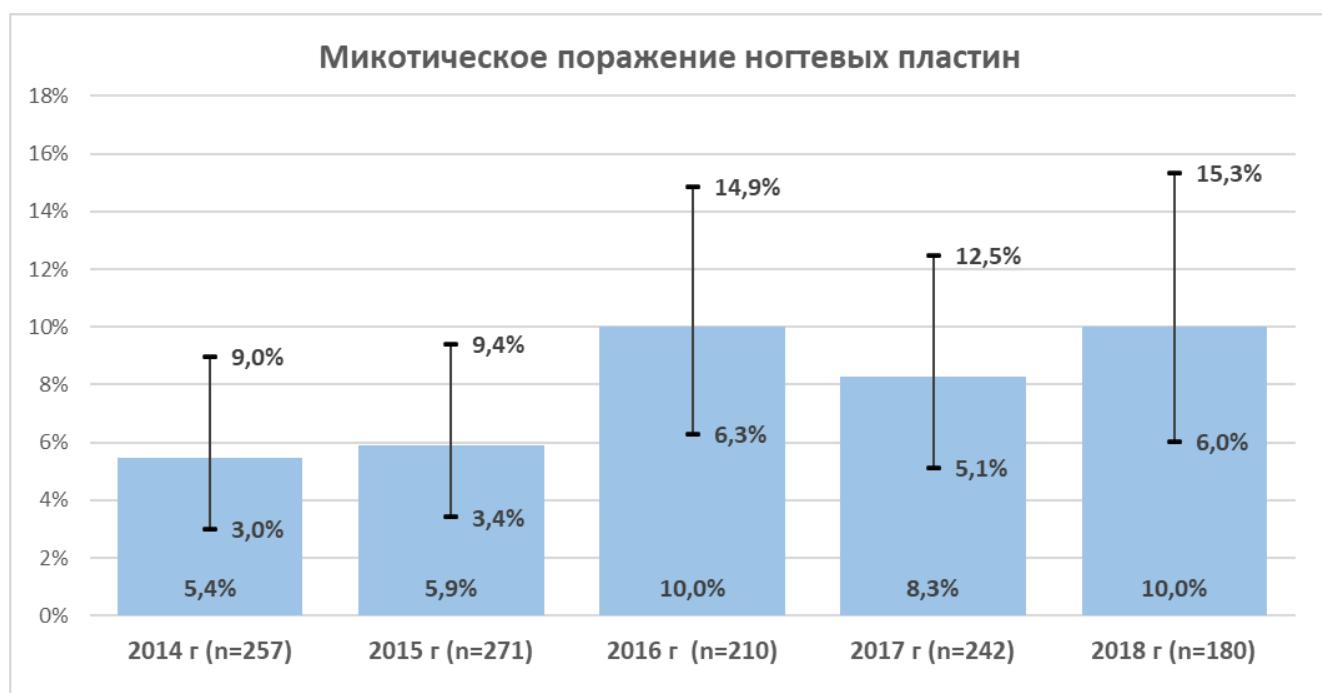


Рисунок 16 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Таблица 28 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Показатели	1 2014 г. (n = 257)	2 2015 г. (n = 271)	3 2016 г. (n = 210)	4 2017 г. (n = 242)	5 2018 г. (n = 180)
Доля	5,4 %	5,9 %	10,0 %	8,3 %	10,0 %
Нижняя граница 95%-го ДИ	3,0 %	3,4 %	6,3 %	5,1 %	6,0 %
Верхняя граница 95 %-го ДИ	9,0 %	9,4 %	14,9 %	12,5 %	15,3 %

Таблица 29 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160)

Хи-квадрат, р	Попарное сравнение, р
0,1922	—

3.2 Особенности течения и клинической картины псориаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Данный раздел посвящен особенностям течения псориаза на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. В первую очередь в клинической картине псориаза отмечаются признаки экссудативной формы дерматоза [9]. Клинически очаги поражения могут напоминать интертриго (Рисунок 17) и локализоваться в крупных складках. Главным отличием очагов чешуйчатого лишая крупных складок от интертриго является выраженная инфильтрация и приподнятые края над уровнем кожи [9].



Рисунок 17 – Пациент Б., 54 года. Локализация очагов поражения псориаза крупных складок, имитирующего интертриго

Лыковой С.Г. был описан «симптом псориатического треугольника, характеризующийся наличием крупной бляшки или нескольких сливающихся

папул в поясничной области», который встречается при наличии нарушений углеводного обмена у пациентов с псориазом (Рисунки 18, 19 и 20) [9].



Рисунок 18 – «Симптом псориатического треугольника»



Рисунок 19 – «Симптом псориатического треугольника»



Рисунок 20 – «Симптом псориатического треугольника»

Достаточно много работ, посвящены исследованиям предрасположенности пациентов с псориазом к инфекциям кожи и мягких тканей [56]. В основе патогенеза лежит нарушение толерантности к углеводам, способствующее выраженным изменениям в иммунологической системе, и как следствие уменьшению хемотаксиса лейкоцитов и фагоцитозу [53; 56].

«*Corynebacterium minutissimum* и грибы рода *Candida* активно ферментируют глюкозу, что увеличивает риск развития эритразмы и кандидоза у пациентов с нарушениями углеводного обмена. В процессе жизнедеятельности возбудители выделяют протеазы, способные разрушать кератин, белки эндотелия и соединительной ткани, оказывая повреждающее действие на эпидермис» [135]. У больных с псориазом и наличием коморбидных патологий таких, как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, поражения, вызванные грибами рода *Candida*, локализуются в крупных складках (Рисунок 21) и клинически представлены обширными резко ограниченными очагами ярко-багрового цвета, с выраженной инфильтрацией в основании и с бахромкой отслаивающегося рогового слоя по периферии (Рисунок 22) [9].



Рисунок 21 – Дрожжевые поражения кожи



Рисунок 22 – Дрожжевые поражения кожи

Доброкачественный черный акантоз (*Acantosis nigricans*) также следует отнести к маркерам метаболических нарушений. «При состояниях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии черный акантоз может развиваться вследствие избыточного связывания инсулина с рецепторами инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) на кератиноцитах и фибробластах. Рецепторы ИФР-1 экспрессируются на базальных кератиноцитах и стимулируются при пролиферативных состояниях» [135].

При физикальном осмотре *Acantosis nigricans* представлен патологической темной окраской кожных покровов и изменением рельефа кожи. «В большинстве

случаев гиперпигментация наблюдается на симметричных участках кожи, причем чаще всего поражаются подмышечные впадины, шея, наружные половые органы» [52], паховые области, коленные и локтевые сгибы, нередко встречаются случаи отложения пигмента на слизистых оболочках [52]. В клинической практике *Acanthosis nigricans* у пациентов с метаболическими нарушениями может сочетаться с Акрохордонами (Рисунок 23).

Акрохордоны представляют собой мягкие доброкачественные фибромы, фиброэпителиальные полипы или кожные метки, встречающиеся как по отдельности, так и в группах [9]. По статическим данным у трех из четырех пациентов с акрохордонами выявлены нарушения углеводного обмена [52; 83].



Рисунок 23 – Доброкачественный черный акантоз и акрохордонов

При псориазе, протекающем на фоне метаболических нарушений, нередко можно встретить стрии, локализующиеся на животе, бедрах, груди и ягодицах (Рисунок 24). «Предполагается, что одним из самых существенных факторов образования стрий является снижение синтеза коллагена и эластина фибробластами при сохранении способности синтезировать металлопротеазы (коллагеназу, эластазу). В результате при перерастяжении кожи, происходит

разрыв сетчатого слоя дермы при сохранении структуры эпидермиса» [104].



Рисунок 24 – Распространенные стрии на животе, бедрах, груди и ягодицах

Гипергликемией провоцирует эндотелиальную дисфункцию, «нарушение реологических свойств крови и гемостаза, повышение проницаемости сосудистой стенки, снижением реактивности сосудов на симпатическую иннервацию и гипоксемический стресс. В сочетании с атеросклерозом крупных сосудов, эти микроваскулярные нарушения способствуют образованию диабетических язв» [55] и способствуют присоединению бактериальной и/или грибковой инфекции (Рисунки 25–27) особенно ярко при псориазе [9].



Рисунок 25 – Диабетические язвы на голених при псориазе



Рисунок 26 – Диабетические язвы и присоединение бактериальной и/или грибковой инфекции на стопах при псориазе



Рисунок 27 – Варикозная болезнь вен

Псориатическая онихопатия, у пациентов с нарушениями углеводного обмена, является благоприятным условием для формирования онихомикозов [100]. Клинически характерно поражение нескольких ногтевых пластин, а возбудителями грибковой инфекции являются ассоциации патогенных и условно-патогенных дерматомицетов (Рисунки 28, 29 и 30) [9].



Рисунок 28 – Псориатическая онихопатия



Рисунок 29 – Псориатическая онихопатия



Рисунок 30 – Псориатическая онихопатия

Осложнением длительно текущего сахарного диабета принято считать ограниченную подвижность суставов (ОПС), клинически представляющую прогрессирующие согнутые контрактуры пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кисти. Поражения суставов при псориазе на фоне сахарного диабета могут сочетаться с синдромом диабетической кисти (ОПС, ладонным фиброматозом (контрактура Дюпюитрена) и стенозирующим теносиновитом (Рисунок 31) [9].



Рисунок 31 – Контрактура Дюпюитрена

Пациенты могут испытывать неспособность плотно прижать ладонную поверхность каждой из своих рук друг к другу («молитвенный знак») или к поверхности стола, когда их предплечья перпендикулярны поверхности стола («настойный знак») [26].



Рисунок 32 – Витилиго

Имеются убедительные данные, что при витилиго, псориазе и метаболических нарушениях общим патогенетическим механизмом является хроническое воспаление. В клинической практике также описаны их сочетания (Рисунок 32).

Также стоит отметить, что «пациенты, страдающие нарушениями углеводного обмена, зачастую предъявляют жалобы на повышенную сухость кожных покровов и зуд различной степени интенсивности. Ксероз является одним из наиболее распространенных кожных проявлений у пациентов с сахарным диабетом [9]. Нарушение функции и целостности эпидермального барьера в результате прямого воздействия факторов агрессии на роговой слой приводит к эпидермальной гиперплазии и может оказаться пусковым механизмом в развитии гиперпролиферативного кожного заболевания, в том числе псориаза» [119].

3.3 Диагностическая ценность дерматологических проявлений, сопутствующих сахарному диабету 2-го типа и псориазу и их систематизация

Данный раздел является синтезом результатов изучения клинического материала, представленного в настоящей главе.

Очевидность диагностической ценности дерматологических проявлений, сопутствующих СД 2-го типа несомненна, однако до сих пор не было предпринято попыток исследований, ставящих своей целью разработку систематизации, объединяющих все проявления нарушений углеводного обмена при псориазе. Дерматологические проявления, диагностированные у больных псориазом с СД 2 типа представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Частота встречаемости кожных маркеров сахарного диабета у пациентов с псориазом

Клинические проявления	Псориаз и метаболический синдром n = 210	Процентное соотношение
Симптом псориазического треугольника	67	31,9 %
Кандидоз	21	10 %
Эритразма	7	3 %
Доброкачественный черный акантоз	4	1,9 %

Акрохордоны	4	1,9 %
Стрии	25	11,9 %
Диабетические язвы с присоединением бактериальной и/или грибковой инфекции	6	2,8 %
Псориатическая онихопатия	48	22,8 %
Диабетическая хейроартропатия	2	2,3 %
Повышенная сухость кожных покровов	47	22,3 %
Зуд различной степени интенсивности	53	25,2 %
Витилиго	1	0,4 %
Очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках	76	36,1 %
Диабетический рубец	4	1,9 %

Выше был проведен анализ дерматозов и дерматологических проявлений, выявленных у значительной группы больных с нарушениями углеводного обмена, и детализированы клинические особенности кожной патологии, фактически являющейся «маркерами» СД 2-го типа [17]. Наиболее часто встречающимися маркерами СД 2-го типа, согласно полученным данным являются «симптом псориатического треугольника» (31,9%), локализация очагов поражения в крупных складках (36,1%), зуд различной степени интенсивности (25,2%), псориатическая онихопатия (22,8%).

Следующий раздел посвящен использованию анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом, разработанной на основании наиболее часто встречающихся проявлений нарушений углеводного обмена у пациентов с псориазом.

3.4 Использование анкеты диабет-скрининга для маршрутизации пациентов с псориазом

Основными факторами высокого риска развития сахарного диабета, которые может оценить сам пациент («жалобы пациента», 1-я часть анкеты) являются: Жажда, Увеличение количества мочи, Повышенный аппетит, Сухость

во рту, Кожный зуд, Потеря /прибавка веса за последние 3 месяца, Длительная заживляемость ран, Снижение остроты зрения за последнее время, Боли в ногах, Повышение давления за последнее время, Сахарный диабет у родственников, Повышение уровня глюкозы крови за последнее время.

Факторы, которые оценивает врач, так называемые «кожные маркеры», 2-я часть анкеты: Симптом псориатического треугольника, Кандидоз (кожи крупных складок, половых органов), Эритразма, Доброкачественный черный акантоз, Акрохордоны, Стрии, Псориатическая онихопатия (симптом наперстка, симптом масляного пятна, онихогрифоз, дистрофии, другие заболевания ногтей), Повышенная сухость кожных покровов, Зуд различной степени интенсивности, Очаги поражения локализующиеся в крупных складках, Рубеоз кожи лица и Ограниченная подвижность суставов.

Для оценки наиболее значимых прогностических симптомов были рассмотрены Предварительные стандартные шкалы:

PSS1 – Preliminary Standard Scale (1-я часть анкеты)

Наличие двух и более положительных ответов в первой части анкеты говорит о необходимости проведения дополнительных исследований для диагностики нарушений углеводного обмена, так как это классические жалобы пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом или метаболическим синдромом.

PSS2 – Preliminary Standard Scale (2-я часть анкеты)

Наличие двух и более кожных маркеров сахарного диабета во второй части анкеты говорит о вероятности развития или наличии сахарного диабета у пациента с псориазом (Таблица Анкета «Диабет-скрининг у пациентов с псориазом»).

Для оценки качества предложенных моделей и определения их информативности (точности прогноза) были рассчитаны вероятность развития сахарного диабета у больных псориазом, после чего сравнили полученные результаты с реальными данными в каждом конкретном наблюдении (Таблица 31).

Таблица 31 – Сводная характеристика результатов апробации предварительных моделей PSS1 и PSS2 для прогноза сахарного диабета (СД) у больных псориазом

Наблюдаемый результат	Предсказанный результат		Всего больных
	наличие СД	отсутствие СД	
PSS1			
Наличие СД	191	127	318
Отсутствие СД	19	73	92
Итого	210	200	410
PSS2			
Наличие СД	88	26	114
Отсутствие СД	122	174	296
Итого	210	200	410

Качество результатов валидации полученных прогнозов оказалось неудовлетворительным. Следующий этап включал модификации применения шкал для повышения точности предсказания. Для начала был построен график по распределению пациентов по сумме баллов шкал 1-й и 2-й части анкеты (Рисунок 33).

Таблица 32 – Информативность моделей PSS1 и PSS2

Эффективность	PSS1	PSS2
Точность (accuracy)	64,4 %	63,9 %
Специфичность (precision)	60,1 %	77,2 %
Чувствительность (recall)	91,0 %	41,9 %
Гипердиагностика (FPR)	63,5 %	13,0 %
Гиподиагностика (FNR)	9,0 %	58,1 %
ROC-AUC	63,7 %	64,5 %

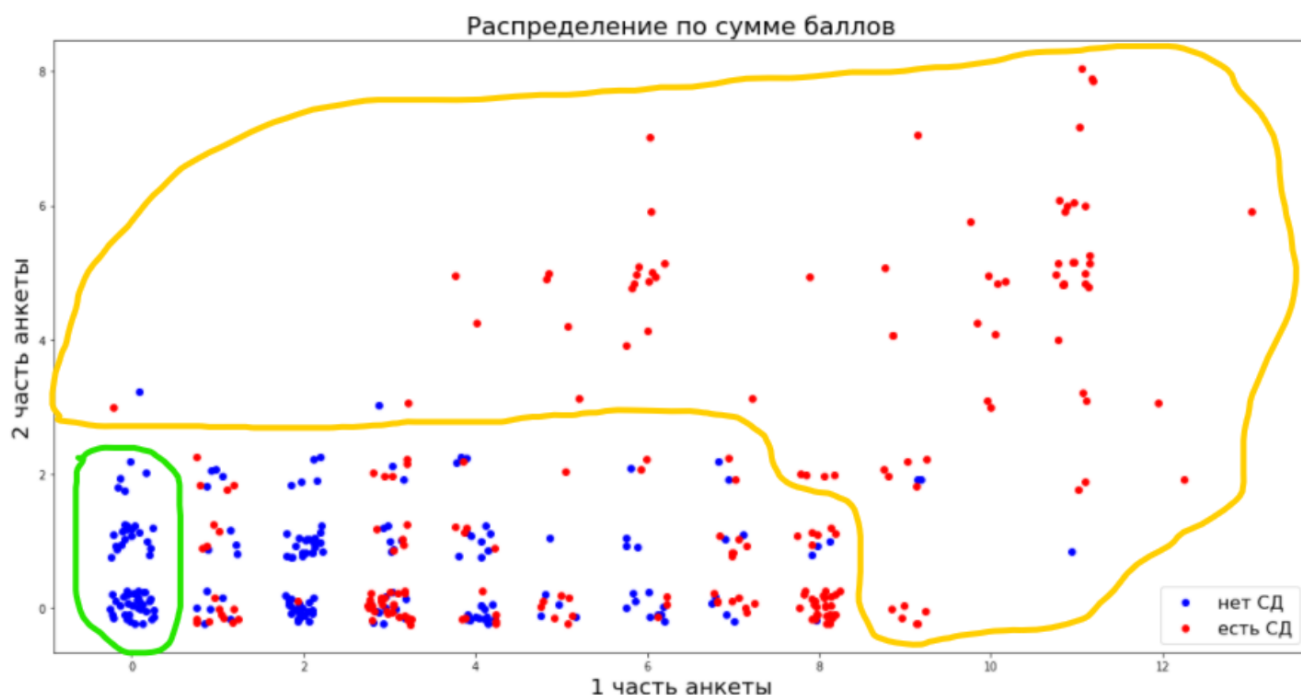


Рисунок 33 – Распределение пациентов по сумме баллов шкал 1-й и 2-й части анкеты

На основе данных Рисунка 33 и скорректированной Таблицы 33 был получен более точный прогноз. Но этот точный прогноз включал ответ по наличию или отсутствию СД лишь для 51 (12,4 %). Остальные пациенты – 359 (87,6 %) – получали рекомендацию консультации эндокринолога и скрининг 1 раз в 6 месяцев. Однако этого было недостаточно так, как часть из этих пациентов имели СД и нуждались в терапии.

Таблица 33 – Алгоритм для тактики ведения пациента

Результат расчетов	Рекомендация пациенту
0 положительных ответов в первой части анкеты и 2 и менее по 2 части	Пациенту рекомендован диабет-скрининг 1 раз в год
Все остальные: От 1 до 7 по 1 части анкеты и 2 и менее по 2 части ИЛИ 8 по 1 части анкеты и 1 и менее по 2 части	У пациента выявлен риск развития преддиабета или сахарного диабета. Рекомендована консультация эндокринолога и скрининг 1 раз в 6 месяцев
9 и более положительных ответов в первой части анкеты ИЛИ 3 и более по 2 части ИЛИ 8 и более положительных ответов в первой части анкеты и 2 и более по 2 части	У пациента выявлена высокая вероятность преддиабета или сахарного диабета. Требуется консультация эндокринолога для обследования, подбора терапии и профилактики осложнений

На заключительном этапе были проведены однофакторные логистические регрессии по каждому фактору, отброшены статистически незначимые факторы, а потом на основе оставшихся факторов была проведена «множественная логистическая регрессия (МЛР) с использованием модели Backward Stepwise (Likelihood Ratio).

Однофакторная логистическая регрессия

Исследование показало, что шансы развития сахарного диабета у пациентов с псориазом статистически значимо выше ($p < 0,05$) при наличии следующих признаков (жалобы пациента) (Таблица 33):

- повышение уровня глюкозы крови за последнее время 1 208,18 [73,97; 19 732,63];
- повышение давления 20,03 [12,0; 33,42];
- плохая заживляемость ран 18,28 [11,08; 30,17];
- сухость во рту 9,5 [5,33; 16,94];
- боли в ногах 8,86 [5,45; 14,38];
- потеря веса 6,0 [1,33; 27,16];
- увеличение количества мочи 5,57 [3,0; 10,33];
- жажда 3,78 [2,35; 6,08];
- прибавка веса 3,34 [2,23; 5,0];
- кожный зуд 2,35 [1,58; 3,49];
- сахарный диабет у родственников 1,72 [1,08; 2,75].

Следующие критерии могут быть исключены из модели предсказания, т. к. шансы встретить пациента с этими факторами среди пациентов с псориазом и с сахарным диабетом сопоставимы с шансом встретить эти факторы среди пациентов с псориазом без сахарного диабета (причина: 95%-й ДИ ОШ содержит 1):

- повышенный аппетит 1,2 [0,79; 1,83];
- снижение остроты зрения 0,88 [0,43; 1,84].

Исследование показало, что шансы развития сахарного диабета у пациентов с псориазом статистически значимо выше ($p < 0,05$) при наличии следующих признаков (кожных маркеров) (Таблица 34):

- очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках 8,89 [4,65; 16,98];
- стрии 6,62 [2,26; 19,39];
- симптом псориазического треугольника 5,78 [3,17; 10,54];
- зуд различной степени интенсивности 5,29 [2,73; 10,25];
- кандидоз 3,59 [1,42; 9,1];
- ограниченная подвижность суставов 2,57 [1,2; 5,49];
- повышенная сухость кожных покровов 2,02 [1,19; 3,43].

Следующие критерии могут быть исключены из модели предсказания, т. к. шансы встретить пациента с этими факторами среди пациентов с псориазом и с диабетом сопоставимы с шансом встретить эти факторы среди пациентов с псориазом без сахарного диабета: доброкачественный черный акантоз 8,74 [0,47; 163,34]; акрохордоны 8,74 [0,47; 163,34]; диабетический рубец 8,74 [0,47; 163,34]; эритразма 6,86 [0,84; 56,28]; псориазическая онихопатия 1,45 [0,89; 2,36].

Таблица 34 – Признаки, которые может оценить сам пациент («жалобы пациента», 1-я часть анкеты)

Жалобы	Пациенты с псориазом с СД (Группа 1, n = 210)	Пациенты с псориазом без СД (Группа 2, n = 200)	Доли		Критерий Хи-квадрат / Точный критерий Фишера, p	Отношение шансов, ОШ [95%-й ДИ]
			пациенты с псориазом с СД (Группа 1, n = 210)	пациенты с псориазом без СД (Группа 2, n = 200)		
1. Жажда	84	30	40,0 %	15,0 %	< 0,001	3,78 [2,35; 6,08]
2. Увеличение количества мочи	62	14	29,5 %	7,0 %	< 0,001	5,57 [3,0; 10,33]
3. Повышенный аппетит	68	57	32,4 %	28,5 %	0,3935	1,2 [0,79; 1,83]
4. Сухость во рту	95	16	45,2 %	8,0 %	< 0,001	9,5 [5,33; 16,94]
5. Кожный зуд	126	78	60,0 %	39,0 %	< 0,001	2,35 [1,58; 3,49]
6. Потеря веса	12	2	5,7 %	1,0 %	0,0086	6,0 [1,33; 27,16]
7. Прибавка веса	137	72	65,2 %	36,0 %	< 0,001	3,34 [2,23; 5,0]
8. Плохая заживляемость ран	179	48	85,2 %	24,0 %	< 0,001	18,28 [11,08; 30,17]
9. Снижение остроты зрения	15	16	7,1 %	8,0 %	0,7428	0,88 [0,43; 1,84]
10. Боли в ногах	124	28	59,0 %	14,0 %	< 0,001	8,86 [5,45; 14,38]
11. Повышение давления	182	49	86,7 %	24,5 %	< 0,001	20,03 [12,0; 33,42]
12. Был ли сахарный диабет у родственников	59	37	28,1 %	18,5 %	0,0218	1,72 [1,08; 2,75]
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	210	52	100,0 %	26,0 %	< 0,001	1 208,18 [73,97; 19732,63]

Таблица 35 – Признаки, которые оценивает врач («кожные маркеры», 2-я часть анкеты)

Жалобы	Пациенты с псориазом с СД (Группа 1, n = 210)	Пациенты с псориазом без СД (Группа 2, n = 200)	Доли		Критерий Хи-квадрат / Точный критерий Фишера, р	Отношение шансов, ОШ [95%-й ДИ]
			пациенты с псориазом с СД (Группа 1, n = 210)	пациенты с псориазом без СД (Группа 2, n = 200)		
1. Симптом псориатического треугольника	67	15	31,9 %	7,5 %	< 0,001	5,78 [3,17; 10,54]
2. Кандидоз	21	6	10,0 %	3,0 %	0,0043	3,59 [1,42; 9,1]
3. Эритразма	7	1	3,3 %	0,5 %	0,0381	6,86 [0,84; 56,28]
4. Доброкачественный черный акантоз	4	0	1,9 %	0,0 %	0,1236	8,74 [0,47; 163,34]
5. Акрохордоны	4	0	1,9 %	0,0 %	0,1236	8,74 [0,47; 163,34]
6. Стрии	25	4	11,9 %	2,0 %	< 0,001	6,62 [2,26; 19,39]
7. Псориатическая онихопатия	48	34	22,9 %	17,0 %	0,1383	1,45 [0,89; 2,36]
8. Повышенная сухость кожных покровов	47	25	22,4 %	12,5 %	0,0086	2,02 [1,19; 3,43]
9. Зуд различной степени интенсивности	53	12	25,2 %	6,0 %	< 0,001	5,29 [2,73; 10,25]
10. Очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках	76	12	36,2 %	6,0 %	< 0,001	8,89 [4,65; 16,98]
11. Диабетический рубец	4	0	1,9 %	0,0 %	0,1236	8,74 [0,47; 163,34]
12. Ограниченная подвижность суставов	25	10	11,9 %	5,0 %	0,0124	2,57 [1,2; 5,49]

Множественная логистическая регрессия

Значения параметров, указанные в Таблице 36, свидетельствуют о том, что все выделенные факторы являются предикторами развития сахарного диабета у больных псориазом.

Таблица 36 – Признаки, введенные в множественную логистическую регрессионную модель (DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2) прогноза сахарного диабета у больных псориазом, и их основные параметры

Признак	Коэффициент модели, b	[0,025	0,975]	Уровень значимости, p
DEWS1				
Жажда	–1,9858	–3,6017	–0,3699	0,016
Увеличение количества мочи	1,6461	0,2027	3,0895	0,025
Сухость во рту	2,8691	1,2242	4,5139	0,001
Кожный зуд	–0,9725	–1,8980	–0,0470	0,039
Боли в ногах	1,6969	0,5395	2,8542	0,004
СД у родителей	–1,5083	–2,9282	–0,0882	0,037
Повышенная глюкоза	6,3529	4,1105	8,5952	< 0,001
Константа, b0	–5,3873	–7,5990	–3,1760	< 00,001
DEWS2				
Сим. треуг.	0,9183	0,228	1,608	0,009
Стрии	1,8990	0,791	3,008	0,001
Очаги	1,8051	1,098	2,512	< 0,001
Константа, b0	–0,5316	–0,772	–0,291	< 0,001
DEWS1&2				
Сухость во рту	1,5085	0,5486	2,4682	0,002
Кожный зуд	–1,6084	–2,4587	–0,7581	< 0,001
Боли в ногах	2,0736	1,0165	3,1307	< 0,001
Повышенное давление	2,8186	2,1369	3,5002	< 0,001
СД у родителей	–2,7197	–3,8781	–1,5611	< 0,001
Сим. треуг.	2,0679	1,0453	3,0905	< 0,001
Стрии	1,5523	0,1215	2,9831	0,033
Очаги	2,8803	1,9424	3,8181	< 0,001
Константа, b0	–2,2999	–2,8837	–1,7159	< 0,001

При этом влияние выбранных признаков на конечный результат является статистически значимым ($p < 0,05$).

Данное обстоятельство позволило выделить для валидации три основных прогностических теста «Оценка раннего предупреждения диабета у больных псориазом»: DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2:

1) DEWS1 – Diabetes Early Warning Score (1-я часть анкеты – субъективные параметры, оцениваемые самим пациентом: жалобы пациента);

2) DEWS1 – Diabetes Early Warning Score (2-я часть анкеты – объективные параметры, оцениваемые врачом: кожные маркеры);

3) DEWS1 – Diabetes Early Warning Score (1-я и 2-я части анкеты – объективные и субъективные параметры, оцениваемые самим пациентом и врачом).

Полученная математическая модель прогноза сахарного диабета у больных псориазом на основе критериев, определяемых самим пациентом, имеет следующий вид:

$$\text{СДБП} = \frac{1}{1 + e^{-x}}, \quad (3)$$

где СДБП – вероятность развития сахарного диабета у больных псориазом, для DEWS1:

$$x = -1,9858 \times (\text{жажда}) + 1,6461 \times (\text{ув. кол-ва мочи}) + 2,8691 \times (\text{сухость во рту}) - 0,9725 \times (\text{кожный зуд}) + 1,6969 \times (\text{боли в ногах}) - 1,5083 \times (\text{СД у родителей}) + 6,3529 \times (\text{повышенная глюкоза}) - 5,3873; \quad (4)$$

если СДБП составляет более 0,7, то пациент относится к группе высокого риска развития СД: наличие СД: СДБП = 1 при значении > 0,7, отсутствие СД: СДБП = 0 при значении < 0,7;

для DEWS2:

$$x = 0,9183 \times (\text{сим. треуго.}) + 1,8990 \times (\text{стрии}) + 1,8051 \times (\text{очаги}) - 0,5316; \quad (5)$$

наличие СД: СДБП = 1 при значении > 0,6, отсутствие СД: СДБП = 0 при значении < 0,6;

для DEWS1&2:

$$x = 1,5085 \times (\text{сух. во рту}) - 1,6084 \times (\text{кож. зуд}) + 2,0736 \times (\text{боли в ногах}) + 2,8186 \times (\text{повышенное давление}) - 2,7197 \times (\text{СД у родителей}) + 2,0679 \times (\text{сим. треуго.}) + 1,5523 \times (\text{стрии}) + 2,8803 \times (\text{очаги}) - 2,2999; \quad (6)$$

наличие СД: СДБП = 1 при значении > 0,3, отсутствие СД: СДБП = 0 при значении < 0,3.

Для оценки качества построенных моделей + результаты Таблицы 36 и определения ее информативности (точности прогноза) была рассчитана

вероятность развития сахарного диабета у больных псориазом, после чего сравнили полученные результаты с реальными данными в каждом конкретном наблюдении (Таблица 37).

Таблица 37 – Сводная характеристика результатов апробации множественной логистической регрессионной модели (DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2) прогноза сахарного диабета (СД) у больных псориазом

Наблюдаемый Результат	Предсказанный результат		Всего больных
	наличие СД	отсутствие СД	
DEWS1			
Наличие СД	206	32	238
Отсутствие СД	4	168	172
Итого	210	200	410
DEWS2			
Наличие СД	95	11	106
Отсутствие СД	115	189	304
Итого	210	200	410
DEWS1&2			
Наличие СД	196	45	241
Отсутствие СД	14	155	169
Итого	210	200	410

В ходе исследования была получена математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие сахарного диабета (СД) у больных псориазом.

При этом установлено, что наилучшую прогностическую силу имеет 1 модель (DEWS1) по всем изучаемым параметрам эффективности (Таблица 38).

Таблица 38 – Информативность моделей DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2

Эффективность	DEWS1	DEWS2	DEWS1&2
Точность (accuracy)	91,2 %	69,3 %	85,6 %
Специфичность (precision)	86,6 %	89,6 %	81,3 %
Чувствительность (recall)	98,1 %	45,2 %	93,3 %
Гипердиагностика (FPR)	16,0 %	5,5 %	22,5 %
Гиподиагностика (FNR)	1,9 %	54,8 %	6,7 %
ROC-AUC	93,6 %	69,9 %	85,4 %
Cut-off	0,7	0,6	0,3
тест Вальда	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Из Таблицы 38 видно, что DEWS1 имеет максимальную точность (91,2 %). При этом гипердиагностика у него составляет 16,0 %, что не существенно, т. к. может указывать лишь на дополнительный визит к врачу. Более опасна гиподиагностика (1,9 %), когда СД не выявлен, при его наличии.

Однако учитывая, что жалобы пациента имеют субъективный характер, а кожные маркеры – это объективные параметры, то для практики рекомендуется использовать шкалу DEWS1&2 + Данные Таблицы 36 расчетов.

В прогнозе сахарного диабета 2-го типа у пациентов с псориазом площадь под ROC-кривой шкалы DEWS1 (0,937 [95%-й ДИ: 0,909–0,956]) статистически значимо превосходила площади под ROC-кривыми шкал DEWS2 (0,698 [95%-й ДИ: 0,651–0,740]), DEWS1&2 (0,854 [95%-й ДИ: 0,816–0,885]), PSS1 (0,637 [95%-й ДИ: 0,589–0,682]) и PSS2 (0,649 [95%-й ДИ: 0,601–0,693]). Между площадями под характеристическими кривыми шкал DEWS1 и всеми остальными получено статистически значимое различие ($p < 0,001$), а также DEWS1&2 и всеми остальными получено статистически значимое различие ($p < 0,001$), в то время как между шкалами DEWS2 и PSS1 и PSS2 – нет: DEWS2 и PSS1 ($p = 0,00619$), DEWS2 и PSS2 ($p = 0,1329$), PSS1 и PSS2 ($p = 0,7154$).

Итак, точность моделей по ROC-AUC DEWS1&2 и DEWS1 различается статистически не значимо ($p < 0,001$). Поэтому рекомендуется пользоваться моделью DEWS1&2 + Таблица 39 сумм баллов для прогнозирования наличия СД

у пациентов с псориазом, как максимально учитывающей объективные факторы – кожные маркеры и субъективные факторы – жалобы пациента.

Таблица 39 – Алгоритм для тактики ведения пациента (скорректированная)

Результат расчетов	Рекомендация пациенту
0 положительных ответов в 1-й части анкеты и 2 (и менее) по 2-й части	Пациенту рекомендован диабет-скрининг 1 раз в год
Все остальные: От 1 до 7 по 1-й части анкеты и 2 (и менее) по 2-й части ИЛИ 8 по 1-й части анкеты и 1 (и менее) по 2-й части	Производим расчет по модели предсказания DEWS1&2. Если значение 0, то: у пациента выявлен риск развития преддиабета или сахарного диабета. Рекомендована консультация эндокринолога и скрининг 1 раз в 6 месяцев. Если значение 1, то: у пациента выявлена высокая вероятность преддиабета или сахарного диабета. Требуется консультация эндокринолога для обследования, подбора терапии и профилактики осложнений
9 и более положительных ответов в первой части анкеты ИЛИ 3 и более по 2-й части ИЛИ 8 и более положительных ответов в 1-й части анкеты и 2 (и более) по 2-й части	У пациента выявлена высокая вероятность преддиабета или сахарного диабета. Требуется консультация эндокринолога для обследования, подбора терапии и профилактики осложнений

Предугадать наличие диабета или его отсутствие без использования традиционных методов лабораторной и инструментальной диагностики почти невозможно.

С помощью проведенного анализа всех возможных факторов (объективных – кожные маркеры и субъективных – жалобы пациента) была построена модель для предсказания СД у пациентов с псориазом.

Точность полученной модели DEWS1&2 + Таблица 36 сумм баллов прогнозирования диабета у пациентов с псориазом составляет 85,6 %. Учитывая эти показатели предлагаемая анкета (1 и 2 часть) может быть использована для раннего скрининга нарушений углеводного обмена у больных псориазом.

«Для практического внедрения предложена разработанная в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России модель организации специализированной помощи пациентам, страдающим псориазом (Таблица 40) и пациентам с псориазом, протекающим на фоне

сахарного диабета, и анкета диабет-скрининга у больных псориазом [17].

Таблица 40 – Маршрутизация пациентов с псориазом при отсутствии или наличии сахарного диабета

Этап	Содержание
1-й этап	Амбулаторно-поликлинические учреждения. В амбулаторно-поликлинических учреждениях осуществляется выявление у пациентов с псориазом маркеров сахарного диабета
1а этап	При выявлении маркеров сахарного диабета у пациентов с псориазом рекомендованы консультации эндокринолога и проведение комплекса диагностических и лечебных мероприятий, согласно действующим в системе ОМС. Госпитализация пациентов на этапе 1а производится согласно приказам о маршрутизации, утвержденным на территориях соответствующих округов. Основной задачей этапов 1 и 1а является своевременное выявление группы пациентов с псориазом и сахарным диабетом
2-й этап	Специализированная медицинская помощь пациентам с псориазом оказывается непосредственно в дерматологическом отделении НОККВД при наличии показаний для госпитализации. В период госпитализации в дерматологическое отделение НОККВД (2-й этап) пациентам по показаниям, на основании тарифов ОМС, проводится выполнение инструментальных и лабораторных исследований. В случае отсутствия показаний к эндокринологическому лечению пациенту при выписке предоставляются рекомендации о динамическом наблюдении у эндокринолога и дерматолога по месту жительства
2а этап	Пациенты с псориазом и выявленным сахарным диабетом по согласованию переводятся из НОККВД в эндокринологические отделения ЛПУ для коррекции метаболических нарушений и подбора соответствующей гипогликемической терапии
3-й этап	Амбулаторно-поликлинические учреждения. При положительной динамике кожного патологического процесса у пациентов с псориазом и, для осуществления лечения сахарного диабета, выписывается на долечивание и наблюдение в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства для лечения сахарного диабета и наблюдения врачом-эндокринологом (при его отсутствии, или ограничении в передвижении больного) врачом-терапевтом участковым. Основной задачей 3-го этапа у пациентов с псориазом наличием или отсутствием сахарного диабета является, своевременное принятие решений о тактике дальнейшего лечения, расширение использования стационар замещающих технологий (дневной стационар)
4-й этап	Кабинет Регистров пациентов с псориазом. Все сведения о пациентах с псориазом при наличии и отсутствии сахарного диабета (с оформлением специальной электронной учетной карты и письменного информированного согласия пациентов), прошедших лечение в НОККВД, регистрируются в кабинете Регистров пациентов с псориазом
5-й этап	Городской эндокринологический центр. Сведения о всех пациентах с псориазом при наличии и отсутствии сахарного диабета (с их информированного согласия) по закрытой системе передаются в городской эндокринологический центр в регистр пациентов, входящий в группу риска по сахарному диабету

Модель включает в себя маршрутизацию больных псориазом, на этапах оказания амбулаторно-поликлинической помощи на уровне первичного медицинского звена – врачей дерматовенерологов, врачей эндокринологов, а также на этапе специализированной медицинской помощи в условиях стационара» [17].

На базе Новосибирского областного клинического кожно-венерологического диспансера и на базе Городского эндокринологического центра г. Новосибирска было предложено создать регистр пациентов, входящих в группу риска по сахарному диабету, для выявления сопутствующей коморбидной патологии и ранней коррекции метаболических нарушений у пациентов с псориазом [17].

3.5 Оценка психологического статуса пациентов с псориазом на фоне сахарного диабета

В исследовании участвовали 410 пациентов с разными формами псориаза, находившиеся на стационарном лечении в дерматологическом отделении НОККВД. Возраст пациентов варьировал от 26 до 68 лет, длительность заболевания от 6 месяцев до 32 лет. У всех пациентов был диагностирован псориаз средней или тяжелой степени тяжести. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов с псориазом и диагностированным ранее нарушением углеводного обмена (Группа 1, $n = 210$), вторая группа включала пациентов с псориазом без диагностированного ранее нарушения углеводного обмена (Группа 2, $n = 210$). Выделенные группы были сопоставимы по полу (1 группа: мужчины 114 (54,3 %), женщины 96 (45,7 %); 2 группа: мужчины 116 (58,0 %), женщины 84 (42,0 %); $p = 0,4490$) и возрасту (1 группа: 49,0 [42,0, 57,0] лет, 2 группа: 48,0 [42,0, 56,0], $p = 0,2406$).

Результаты исследования показывают, что у пациентов без СД медиана суммы баллов составляет 6,0 [5,0; 7,0] по обеим шкалам, что укладывается в норму (0–7 баллов). Пациенты с СД чаще всего имеют субклинически и клинически выраженные тревога/депрессия (8–10 баллов или 11 баллов и выше). Медианы суммы баллов по шкалам «Тревога», «Депрессия» статистически значимо выше в группе 1 (с СД), чем в группе 2 (без СД) ($p < 0,001$), что свидетельствует о статистически значимо повышенной тревожности и депрессивности пациентов с псориазом и сопутствующим сахарным диабетом.

Медиана суммы баллов по шкале «Тревога» в 1 группе составляла 10,0 [9,0; 11,0], во 2 группе – 6,0 [5,0; 7,0]. Медиана суммы баллов по шкале «Депрессия» в 1 группе составляла 11,0 [10,0; 13,0], во 2 группе – 6,0 [5,0; 7,0]. Более подробно данные представлены в Таблице 41 и на Рисунке 34.

Шкала PASI измеряет клиническую тяжесть заболевания. У всех пациентов был диагностирован псориаз средне-тяжелой степени (PASI > 15: от 20 до 46 баллов), медиана суммы баллов по шкале «PASI» в 1-й группе составляла 28,0 [26,0; 30,0], во 2-й группе – 25,0 [22,0; 27,0] (Таблица 41). Группы сравнения имеют статистически значимые различия (критерий Манна – Уитни, $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что СД статистически значимо ухудшает течение заболевания.

Кроме того, между двумя группами была обнаружена статистически значимая разница по шкале «DLQI» ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что СД статистически значимо ухудшает качество жизни пациентов. Медиана суммы баллов по шкале «DLQI» в 1-й группе составляла 25,0 [23,0; 28,0], во 2-й группе – 15,0 [12,0; 16,0].

Таблица 41 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения (Me [Q1; Q3])

Шкала	Пациенты с псориазом с СД, (Группа 1, n = 210)	Пациенты с псориазом без СД, (Группа 2, n = 200)	Критерий Манна – Уитни, p
Тревога	10,0 [9,0; 11,0]	6,0 [5,0; 7,0]	< 0,001
Депрессия	11,0 [10,0; 13,0]	6,0 [5,0; 7,0]	< 0,001
PASI	28,0 [26,0; 30,0]	25,0 [22,0; 27,0]	< 0,001
DLQI	25,0 [23,0; 28,0]	15,0 [12,0; 16,0]	< 0,001

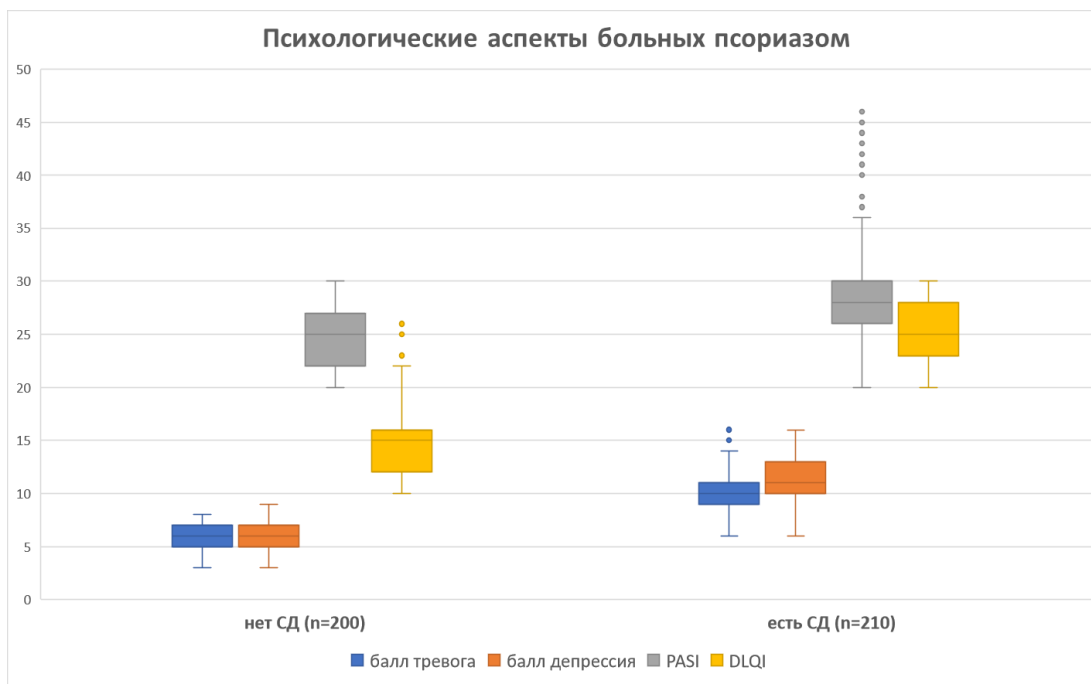


Рисунок 34 – Сравнение различий по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения

В ходе исследования выяснено, что пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией статистически значимо больше в группе 1 (с СД) (43,8 % и 59,0 %, соответственно), чем в группе 2 (без СД) (0,0 % и 0,0 %, соответственно), с субклинически выраженной тревогой и депрессией в группе 1 (с СД) (51,0 % и 36,7 %, соответственно), чем в группе 2 (без СД) (6,0 % и 12,0 %, соответственно) и с нормой в группе 1 (с СД) (5,2 % и 4,3 %, соответственно), чем в группе 2 (без СД) (94,0 % и 88,0 %, соответственно) ($p < 0,001$) (Рисунок 35, Таблица 42).

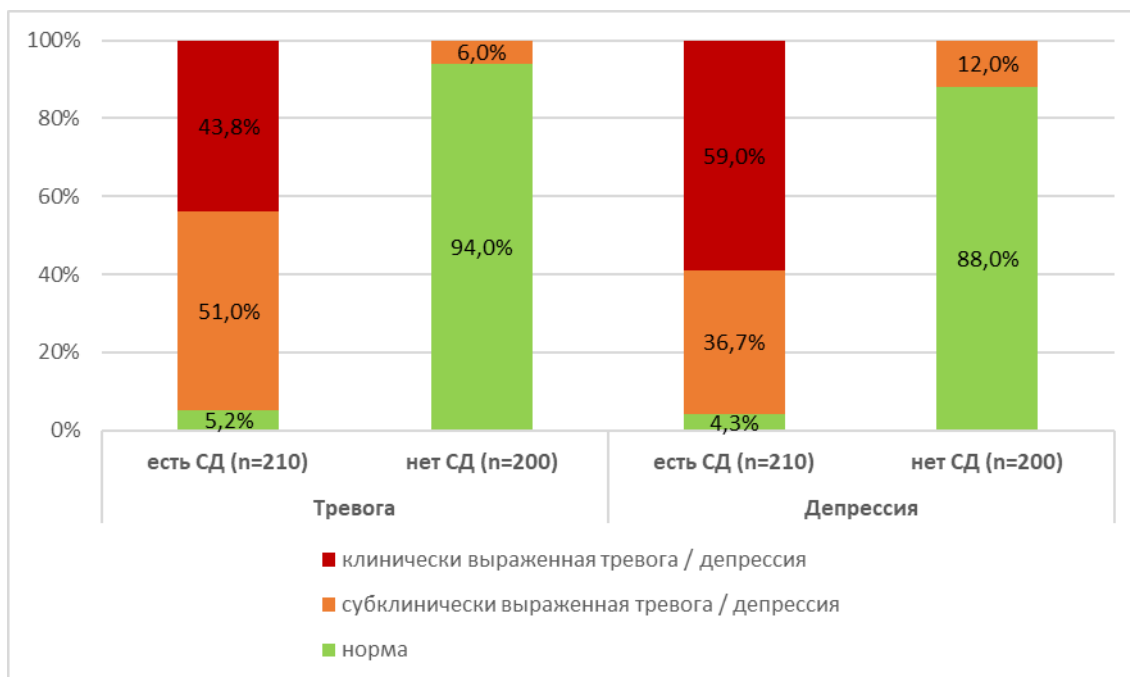


Рисунок 35 – Сравнение различий по шкалам «Тревога» и «Депрессия» в разрезе по группам сравнения

Таблица 42 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения и по полу

Показатели	Тревога				Депрессия			
	есть СД (n = 210)		нет СД (n = 200)		есть СД (n = 210)		нет СД (n = 200)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Норма	11	5,2	188	94,0	9	4,3	176	88,0
Субклинически выраженная тревога/депрессия	107	51,0	12	6,0	77	36,7	24	12,0
Клинически выраженная тревога/депрессия	92	43,8	0	0,0	124	59,0	0	0,0
Хи квадрат, р	< 0,001				< 0,001			

Иными словами, пациенты в группе без СД по параметрам тревога/депрессия в норме или клинически компенсирована. В группе же с СД примерно каждый второй пациент нуждается в лечении в обязательном порядке.

Облако пациентов с СД и облако пациентов без СД имеют довольно четкие границы, показывающие, что пациенты с СД в основном расположены в области с субклинически (8–10 баллов) и клинически (11 и более баллов) выраженной

тревогой и депрессией. Пациенты же без СД в основной массе лежат в области «норма» (0–7 баллов) (Рисунок 36).

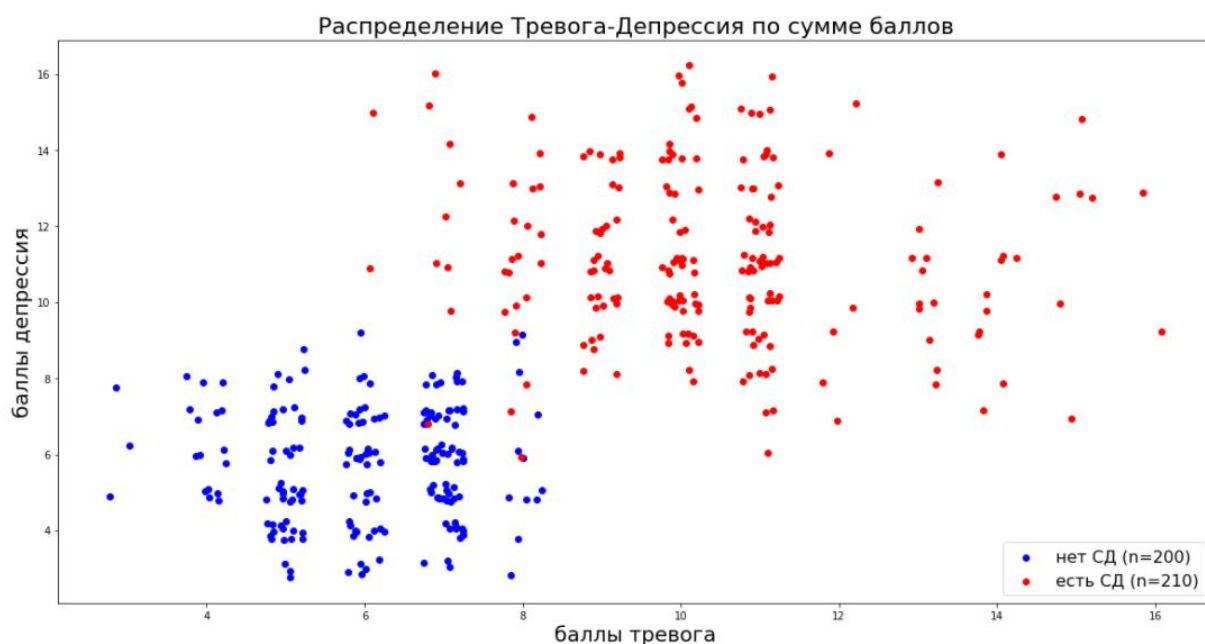


Рисунок 36 – Сравнение различий по шкалам «Тревога» и «Депрессия» в разрезе по группам сравнения

Также исследование показало, что тревога и депрессия имеют сильную положительную корреляцию между собой: с увеличением тревоги растет и депрессия у пациентов ($r_s = 0,69$, $p < 0,001$) (Рисунок 37).

Сравнение значений шкал по полу показал, что среди пациентов без СД значения по шкалам «Тревога», «Депрессия» и «PASI» сопоставимы ($p > 0,05$). А вот индекс «DLQI» у женщин статистически значимо выше (15,0 [12,0; 17,0]), чем у мужчин (14,0 [10,0; 15,25]) ($p = 0,0066$), т. е. женщины более чувствительны к снижению качества жизни при наличии псориаза, чем мужчины. Хотя, на наш взгляд, разница не является клинически значимой. Гораздо более сильная статистически значимая разница была отмечена между мужчинами и женщинами, имеющими СД по шкалам «Тревога», «Депрессия» и «PASI» ($p < 0,001$) (Таблица 43).

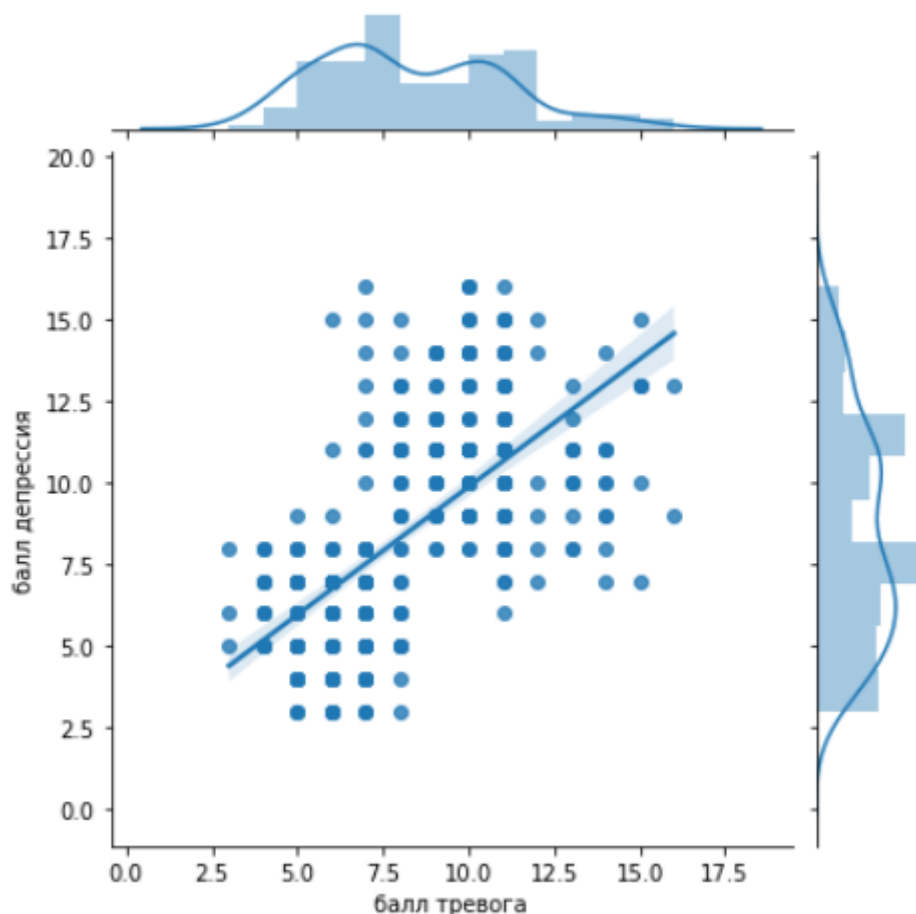


Рисунок 37 – Сравнение различий по шкалам «Тревога» и «Депрессия» в разрезе по группам сравнения

Таблица 43 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения и по полу

Шкала	Пациенты с псориазом с СД, (Группа 1, n = 210)			Пациенты с псориазом без СД, (Группа 2, n = 200)		
	муж (n = 114)	жен (n = 96)	p	муж (n = 116)	жен (n = 84)	p
Тревога	10,0 [9,0, 11,0]	11,0 [10,0, 11,0]	< 0,001	6,0 [5,0, 7,0]	6,0 [5,0, 7,0]	0,2449
Депрессия	10,0 [9,0, 11,75]	12,0 [10,0, 14,0]	< 0,001	6,0 [5,0, 7,0]	6,0 [5,0, 7,0]	0,1793
PASI	27,5 [25,25, 29,75]	29,0 [27,0, 32,0]	< 0,001	25,0 [21,75, 27,0]	24,0 [22,0, 27,0]	0,4518
DLQI	25,0 [23,0, 28,0]	25,0 [23,0, 29,0]	0,0608	14,0 [10,0, 15,25]	15,0 [12,0, 17,0]	0,0066

Также были зарегистрированы статистически значимые корреляции между наличием/отсутствием СД 2-го типа у пациента и тревожностью, депрессией, PASI и индексом DLQI (соответственно, $r_s = 0,84$; $0,84$; $0,55$; $0,85$; $p < 0,001$). Статистически значимой корреляции между наличием/отсутствием СД у пациента

и полом и возрастом выявлено не было. Значения по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» также имели статистически значимые корреляции между собой (Рисунок 38).

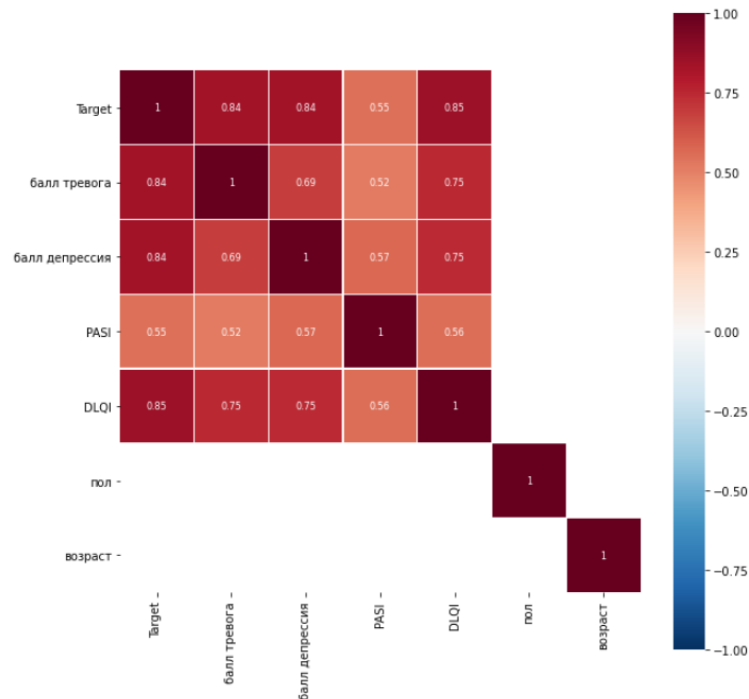


Рисунок 38 – Корреляции по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» ($r_s > 0,3$)

3.6 Результаты изменений степени тяжести течения псориаза на фоне коррекции метаболических нарушений по результатам анкеты диабет-скрининга через 6 месяцев и 1 год наблюдения и терапии у дерматовенеролога и эндокринолога

В ходе проведенного исследования у пациентов были замерены «PASI», «Тревога», «Депрессия» и «DLQI» через 6 и 12 месяцев (Таблица 44, Рисунок 39).

Таблица 44 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, $n = 210$)

Шкала	День обращения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Тревога	10.0 [9.0; 11.0]	9.0 [8.0; 11.0]	9.5 [7.0; 11.0]
Депрессия	11.0 [10.0; 13.0]	9.5 [7.0; 12.0]	9.5 [7.0; 11.0]

PASI	28.0 [26.0; 30.0]	26.0 [24.0; 30.0]	26.0 [23.0; 29.0]
DLQI	25.0 [23.0; 28.0]	23.0 [21.0; 25.0]	21.0 [18.0; 23.0]

ИЛИ

	Тревога	Депрессия	PASI	DLQI
День обращения	10.0 [9.0; 11.0]	11.0 [10.0; 13.0]	28.0 [26.0; 30.0]	25.0 [23.0; 28.0]
Через 6 месяцев	9.0 [8.0; 11.0]	9.5 [7.0; 12.0]	26.0 [24.0; 30.0]	23.0 [21.0; 25.0]
Через 12 месяцев	9.5 [7.0; 11.0]	9.5 [7.0; 11.0]	26.0 [23.0; 29.0]	21.0 [18.0; 23.0]
p	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
p, день обращения – через 6 месяцев	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
p, день обращения – через 12 месяцев	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
p, через 6 месяцев – через 12 месяцев	0,783	0,316	<0.001*	<0.001*

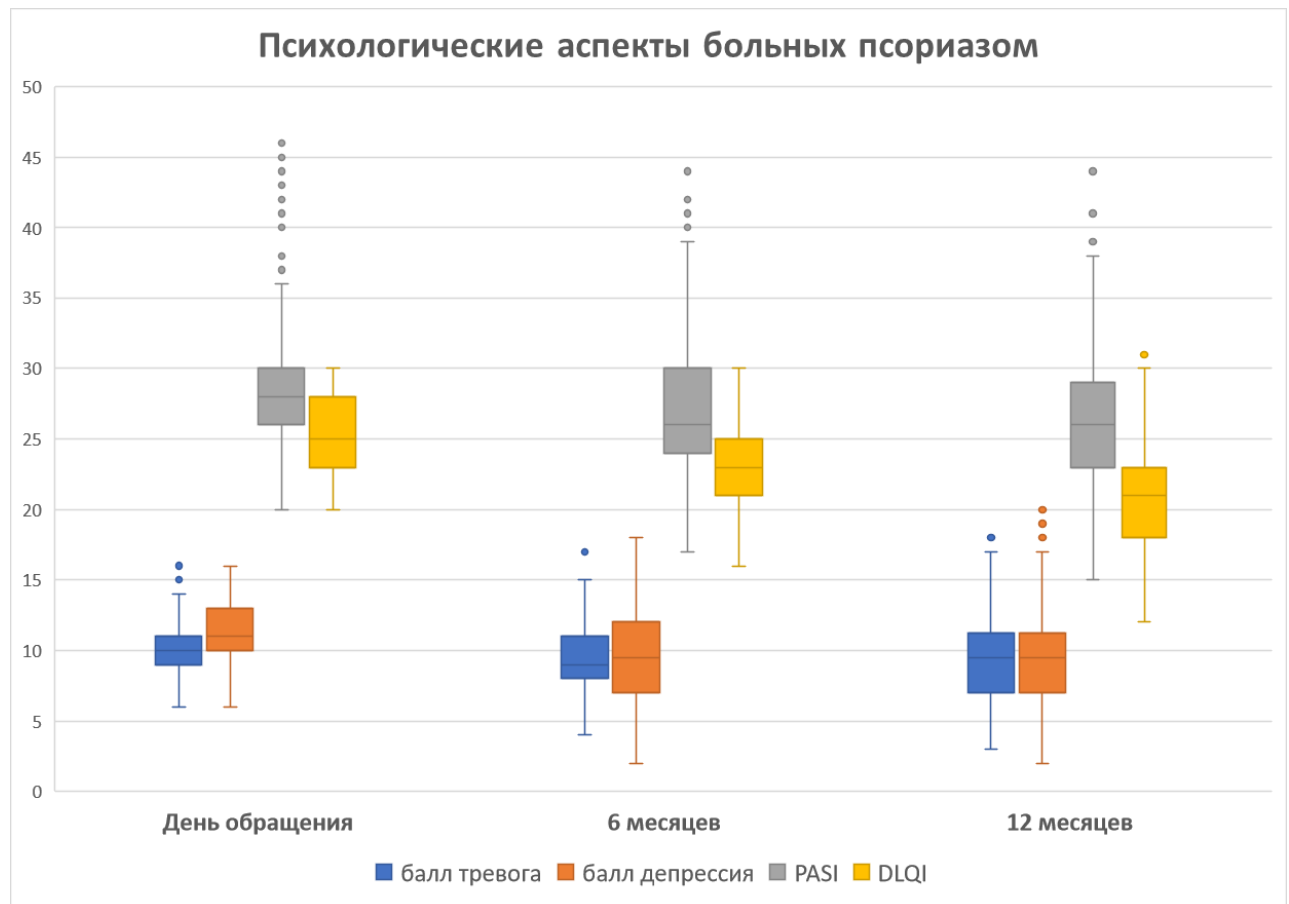


Рисунок 39 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, n = 210)

Результаты проведенного анализа показали, что проведенные диагностические и лечебные мероприятия, согласно стандартам оказания медицинской помощи, статистически значимо улучшили все изучаемые критерии в первые 6 месяцев ($p < 0.001$). Во вторые 6 месяцев статистически значимо улучшились показатели только PASI и DLQI. Тревога и Депрессия статистически значимо не улучшились.

Также следует отметить, что в первые 6 месяцев изменения по шкалам были больше, чем в следующие 6 месяцев. Т.е. улучшение выходило на свое плато и затормаживалось.

Сравнение группы больных псориазом с СД в динамике показало статистически значимое снижение клинически выраженных тревоги/депрессии от 1 дня обращения к 12 месяцу ($p = 0,038$, $p = 0,040$, соответственно) (Таблица 45, Рисунок 40).

Таблица 45 – Различия по «Тревога», «Депрессия», у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, $n = 210$)

Шкала	День обращения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	р, попарное сравнение
	1	2	3	
Тревога				$p_{1-2-3}: 0,159$
норма	11 (5,2%)	13 (6,2%)	16 (7,6%)	$p_{1-2}: 0,429$
субклинически выраженная тревога	107 (51,0%)	118 (56,2%)	127 (60,5%)	$p_{1-3}: 0,038^*$
клинически выраженная тревога	92 (43,8%)	79 (37,6%)	67 (31,9%)	$p_{2-3}: 0,444$
Депрессия				$p_{1-2-3}: 0,020^*$
норма	9 (4,3%)	16 (7,6%)	18 (8,6%)	$p_{1-2}: 0,067$
субклинически выраженная депрессия	77 (36,7%)	92 (43,8%)	101 (48,1%)	$p_{1-3}: 0,040^*$
клинически выраженная депрессия	124 (59,0%)	102 (48,6%)	91 (43,3%)	$p_{2-3}: 0,559$

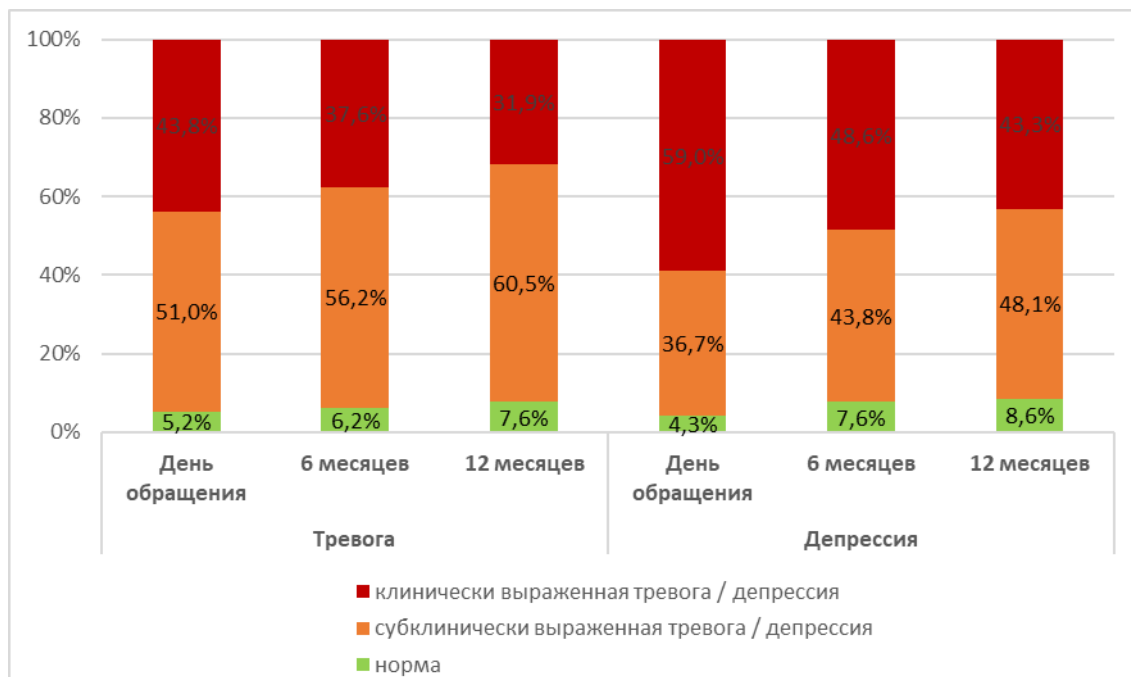


Рисунок 40 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия» у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, n = 210)

3.7 Валидизация результатов исследования.

3.7.1 Определение валидизации анкеты диабет-скрининга в день обращения, через 6 и через 12 месяцев

Для проверки (валидации) полученных выше результатов, была набрана группа из 100 человек, у которых тесты на СД 2 типа брались 3 раза: в день обращения, через 6 месяцев и через 12 месяцев (1 год) [18].

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для последующей валидации теста с октября 2022 года по октябрь 2023 года было проведено одноцентровое когортное проспективное сплошное исследование 100 человек, больных псориазом. Группа названа «Группа Валидации».

Методы: Статистический анализ

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api и Scipy.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности, нами использовался тест МакНемара.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии отбора

Критерии включения: для участия в исследовании по разработке теста отбирали больных с разными формами псориаза старше 18 лет, находившимися на стационарном лечении в дерматологическом отделении в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования

«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Предикторы

Для разработки Модели прогнозирования сахарного диабета участвовали данные результатов опроса по 1 и 2 частям Анкеты. В ходе проведенного анализа были отобраны только показатели, статистически значимо различающиеся в группах с СД и без С у псориазом (Таблицы 33 и 34):

1 часть анкеты:

- повышение уровня глюкозы крови за последнее время;
- повышение давления;
- плохая заживляемость ран;
- сухость во рту;
- боли в ногах;
- потеря веса;
- увеличение количества мочи;
- жажда;
- прибавка веса;
- кожный зуд;
- сахарный диабет у родственников.

А также (2 часть анкеты):

- очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках;
- стрии;
- симптом псориазического треугольника;
- зуд различной степени интенсивности;
- кандидоз;
- ограниченная подвижность суставов;
- повышенная сухость кожных покровов [18].

Исходы/методы регистрации исходов.

Результатом работы модели является прогнозирование вероятности наличия или отсутствия сахарного диабета у больных псориазом.

Индексный тест.

В качестве индексного теста предлагается использование формулы, разработанной на основе алгоритма машинного обучения – множественная логистическая регрессия (МЛР). Подробно формула и примеры использования расписаны в Главе 3. Автоматическое использование предложенной формулы возможно в предложенной программе для ЭВМ.

Обоснование выбора референсного теста (при наличии аналогов)

В качестве референсного теста был выбран анализ на глюкозу. Других аналогов, которые максимально точно диагностируют СД при псориазе в настоящее время нет.

Обоснование размера выборки

Минимальный объем выборки при уровне значимости 10% для сохранения статистической мощности в 80% составляет 98 участников. Выборка в 100 пациентов является достаточной для валидации анкеты. Выборка сплошная.

Пропущенные значения

В исследованиях на этапах Разработки и Валидации участвовали только те больные псориазом, которые не имели пропущенных значений. Таким образом, была реализована стратегия анализа «завершенных» или «доступных» случаев.

Доступность информации о результатах индексного и референсного теста исследователям

На этапе Разработки информация о результатах референсного теста были доступны исследователю. На этапе Валидации в начале был проведен индексный тест. Затем в лаборатории был проведен референсный тест. Информация о результатах индексного теста была недоступна для тех, кто оценивал результаты

референсного теста. По итогу были проанализированы результаты референсного и индексного тестов и выявлена правильность работы индексного теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Исходные демографические и клинические характеристики участников

Группы валидации и разработки статистически значимо не различаются по полу и возрасту [18].

Таблица 46 – Инициальные характеристики больных псориазом, включенных в исследование

Параметр	2 группы совместно (n=510)	Группа валидации (n = 100)	Группа разработки (n = 410)	p
Пол	(n=510)	(n=100)	(n=410)	0.4599
мужской	282 (55.3%)	52 (52.0%)	230 (56.1%)	
женский	228 (44.7%)	48 (48.0%)	180 (43.9%)	
Возраст, лет	48.0 [42.0; 56.0], (n=510)	47.5 [42.0; 54.25], (n=100)	48.0 [42.0; 57.0], (n=410)	0.0645

Характеристики предикторов и исходов у больных псориазом приведены в Таблице 46. Отмечено статистически значимое различие по доле наличия в группах пациентов с СД ($p=0,0442$). Последнее можно объяснить тем, что группа валидации набиралась проспективно сплошной выборкой. В жизни доля пациентов с псориазом с СД ниже, чем без СД.

В исследовании от момента установки диагноза до момента его подтверждения проходило от 5 до 10 дней.

Таблица 47 – Характеристики исходов у больных псориазом, включенных в исследование

Параметр	2 группы совместно (n=510)	Группа валидации (n = 100)	Группа разработки (n = 410)	P
----------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------	---

Наличие СД:	(n=510)	(n=100)	(n=410)	0.0442*
0 - нет	260 (51.0%)	60 (60.0%)	200 (48.8%)	
1 - есть	250 (49.0%)	40 (40.0%)	210 (51.2%)	

Таблица 48 – Характеристики предикторов у больных псориазом, включенных в исследование

1 часть анкеты

Параметр	2 группы совместно (n=510)	Группа валидации (n = 100)	Группа разработки (n = 410)	p
1. Жажда 0 - нет 1 - есть	(n=510) 334 (65.5%) 176 (34.5%)	(n=100) 48 (48.0%) 52 (52.0%)	(n=410) 286 (69.8%) 124 (30.2%)	<0.001*
2. Увеличение количества мочи 0 - нет 1 - есть	(n=510) 393 (77.1%) 117 (22.9%)	(n=100) 59 (59.0%) 41 (41.0%)	(n=410) 334 (81.5%) 76 (18.5%)	<0.001*
3. Повышенный аппетит 0 - нет 1 - есть	(n=510) 338 (66.3%) 172 (33.7%)	(n=100) 53 (53.0%) 47 (47.0%)	(n=410) 285 (69.5%) 125 (30.5%)	0.0017*
4. Сухость во рту 0 - нет 1 - есть	(n=510) 340 (66.7%) 170 (33.3%)	(n=100) 51 (51.0%) 49 (49.0%)	(n=410) 289 (70.5%) 121 (29.5%)	0.0002*
5. Кожный зуд 0 - нет 1 - есть	(n=510) 262 (51.4%) 248 (48.6%)	(n=100) 45 (45.0%) 55 (55.0%)	(n=410) 217 (52.9%) 193 (47.1%)	0.1550
6. Потеря веса 0 - нет 1 - есть	(n=510) 488 (95.7%) 22 (4.3%)	(n=100) 92 (92.0%) 8 (8.0%)	(n=410) 396 (96.6%) 14 (3.4%)	0.0430*
7. Прибавка веса 0 - нет 1 - есть	(n=510) 255 (50.0%) 255 (50.0%)	(n=100) 40 (40.0%) 60 (60.0%)	(n=410) 215 (52.4%) 195 (47.6%)	0.0257*
8. Плохая заживляемость ран 0 - нет 1 - есть	(n=510) 218 (42.7%) 292 (57.3%)	(n=100) 35 (35.0%) 65 (65.0%)	(n=410) 183 (44.6%) 227 (55.4%)	0.0808
9. Снижение остроты зрения 0 - нет 1 - есть	(n=510) 468 (91.8%) 42 (8.2%)	(n=100) 91 (91.0%) 9 (9.0%)	(n=410) 377 (92.0%) 33 (8.0%)	0.7564
10. Боли в ногах 0 - нет 1 - есть	(n=510) 317 (62.2%) 193 (37.8%)	(n=100) 47 (47.0%) 53 (53.0%)	(n=410) 270 (65.9%) 140 (34.1%)	0.0005*
11. Повышение давления 0 - нет 1 - есть	(n=510) 248 (48.6%) 262 (51.4%)	(n=100) 64 (64.0%) 36 (36.0%)	(n=410) 184 (44.9%) 226 (55.1%)	0.0006*
12. Был ли сахарный диабет у родственников	(n=510) 375 (73.5%)	(n=100) 62 (62.0%)	(n=410) 313 (76.3%)	0.0036*

Параметр	2 группы совместно (n=510)	Группа валидации (n = 100)	Группа разработки (n = 410)	p
0 - нет 1 - есть	135 (26.5%)	38 (38.0%)	97 (23.7%)	
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время 0 - нет 1 - есть	(n=510) 214 (42.0%) 296 (58.0%)	(n=100) 65 (65.0%) 35 (35.0%)	(n=410) 149 (36.3%) 261 (63.7%)	<0.001*
Сумма по 1 части анкеты	4.0 [2.0; 8.0], (n=510)	6.0 [2.75; 8.0], (n=100)	4.0 [2.0; 7.0], (n=410)	0.0019*

2 часть анкеты

Параметр	2 группы совместно (n=510)	Группа валидации (n = 100)	Группа разработки (n = 410)	p
1. Симптом псориазического треугольника 0 - нет 1 - есть	(n=510) 385 (75.5%) 125 (24.5%)	(n=100) 57 (57.0%) 43 (43.0%)	(n=410) 328 (80.0%) 82 (20.0%)	<0.001*
2. Кандидоз 0 - нет 1 - есть	(n=510) 460 (90.2%) 50 (9.8%)	(n=100) 77 (77.0%) 23 (23.0%)	(n=410) 383 (93.4%) 27 (6.6%)	<0.001*
3. Эритразма 0 - нет 1 - есть	(n=510) 497 (97.5%) 13 (2.5%)	(n=100) 95 (95.0%) 5 (5.0%)	(n=410) 402 (98.0%) 8 (2.0%)	0.0828
4. Доброкачественный черный акантоз 0 - нет 1 - есть	(n=510) 502 (98.4%) 8 (1.6%)	(n=100) 96 (96.0%) 4 (4.0%)	(n=410) 406 (99.0%) 4 (1.0%)	0.0291*
5. Акрохордоны 0 - нет 1 - есть	(n=510) 505 (99.0%) 5 (1.0%)	(n=100) 99 (99.0%) 1 (1.0%)	(n=410) 406 (99.0%) 4 (1.0%)	0.9823
6. Стрии 0 - нет 1 - есть	(n=510) 467 (91.6%) 43 (8.4%)	(n=100) 86 (86.0%) 14 (14.0%)	(n=410) 381 (92.9%) 29 (7.1%)	0.0254*
7. Псориазическая онихопатия 0 - нет 1 - есть	(n=510) 401 (78.6%) 109 (21.4%)	(n=100) 74 (74.0%) 26 (26.0%)	(n=410) 327 (79.8%) 83 (20.2%)	0.2080
8. Повышенная сухость кожных покровов 0 - нет 1 - есть	(n=510) 409 (80.2%) 101 (19.8%)	(n=100) 73 (73.0%) 27 (27.0%)	(n=410) 336 (82.0%) 74 (18.0%)	0.0440*
9. Зуд различной степени интенсивности 0 - нет 1 - есть	(n=510) 419 (82.2%) 91 (17.8%)	(n=100) 74 (74.0%) 26 (26.0%)	(n=410) 345 (84.1%) 65 (15.9%)	0.0175*
10. Очаги поражения чаще всего локализируются в крупных складках 0 - нет 1 - есть	(n=510) 377 (73.9%) 133 (26.1%)	(n=100) 55 (55.0%) 45 (45.0%)	(n=410) 322 (78.5%) 88 (21.5%)	<0.001*
11. Диабетический рубец 0 - нет 1 - есть	(n=510) 501 (98.2%) 9 (1.8%)	(n=100) 95 (95.0%) 5 (5.0%)	(n=410) 406 (99.0%) 4 (1.0%)	0.0061*
12. Ограниченная подвижность суставов 0 - нет 1 - есть	(n=510) 463 (90.8%) 47 (9.2%)	(n=100) 87 (87.0%) 13 (13.0%)	(n=410) 376 (91.7%) 34 (8.3%)	0.1445
Сумма по 2 части анкеты	1.0 [0.0; 2.0], (n=510)	2.0 [0.75; 4.25], (n=100)	1.0 [0.0; 2.0], (n=410)	<0.001*

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика анализов на СД сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев

Таблица 49 – Динамика анализов на СД в исследовании-валидации (n=100)

Параметр	Сразу (1)	Через 6 месяцев (2)	Через 12 месяцев (3)	p
Анализ на СД 0 - нет 1 - есть	60 (60%) 40 (40%)	56 (56%) 44 (44%)	52 (52%) 48 (48%)	p123=0,523 p12=0,125 p13=0,008* p23=0,125
Прогноз = 0 Анализ на СД 0 - нет 1 - есть	39 (98%) 1 (2%)	39 (98%) 1 (2%)	39 (98%) 1 (2%)	p123=1,000 p12=1,000 p13=1,000 p23=1,000
Прогноз = 1 Анализ на СД 0 - нет 1 - есть	21 (35%) 39 (65%)	17 (28%) 43 (72%)	13 (22%) 47 (78%)	p123=0,269 p12=0,125 p13=0,008* p23=0,125
p (между группами Прогноз = 0 и Прогноз = 1)	<0.001*	<0.001*	<0.001*	

Динамика работы анкеты-скрининга сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев

С помощью confusion matrix можно измерить эффективность прогноза. Построим их в динамике: сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев (Таблицы 50-53).

Таблица 50 – Confusion matrix СРАЗУ в исследовании-валидации

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	39	21	60
Нет	1	39	40
Итого	40	60	100

Таблица 51 – Confusion matrix ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ в исследовании-валидации

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	43	17	60
Нет	1	39	40
Итого	44	56	100

Таблица 52 – Confusion matrix ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ в исследовании-валидации

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	47	13	60
Нет	1	39	40
Итого	48	52	100

Таблица 53 – Информативность модели наличия диагноза СД (0 - нет, 1 - есть) у больных псориазом в динамике: сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев

Критерии качества модели	Валидация		
	Сразу	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Точность (accuracy)	78,0%	82,0%	86,0%
Специфичность (precision=точность)	65,0%	71,7%	78,3%
Чувствительность (recall=полнота)	97,5%	97,7%	97,9%
TPR (=Чувствительность = точность предсказания 1)	97,5%	97,7%	97,9%
TNR (= точность предсказания 0)	65,0%	69,6%	75,0%
Гипердиагностика (FPR)	35,0%	30,4%	25,0%
Гиподиагностика (FNR)	2,5%	2,3%	2,1%
F-мера	78,0%	82,7%	87,0%

Из Таблицы 53 видно, что точность работы Модели со временем растет с 78% до 86%, что говорит о том, что предложенная Модель прогнозирования СД у больных псориазом хорошо предсказывает СД заранее: за полгода или за год до его начала, что дает врачу и больному время для принятия неотложных мер по предотвращению и/или оттягиванию начала СД у больного псориазом [18].

Сравнение моделей на этапе разработки и валидации

Из Таблицы 54 видно, что точность при применении Анкеты-скрининга сразу дает менее точные данные: при разработке 85,6%, а при валидации – 78,0%.

Однако отслеживание выявленных моделью пациентов с периодичностью 6 месяцев показывает, что СД проявляется, а точность работы Анкеты-скрининга повышается с 78,0% до 82,0% через 6 месяцев и до 86,0% через 12 месяцев.

Чувствительность полученной модели на этапе валидации показывает очень хорошие показатели, т.е. точность предсказания 1 – больных, у которых точно есть СД: на этапе разработки 93,3%, на этапе валидации – сразу 97,5%, через 6 месяцев 97,7%, через 12 месяцев 97,9%. При этом следует отметить, что гиподиагностика снижается: на этапе валидации сразу 2,5%, через 6 месяцев 2,3%, через 12 месяцев 2,1%; на этапе разработки: 6,7%.

Следует однако отметить, что Анкета-скрининг показывает гипердиагностику. На этапе разработки гипердиагностика составляла 22,5%, а на этапе валидации 35%. Но в динамике она снижается до 30,4% через 6 месяцев, и до 25,0% через 12 месяцев [18].

Таблица 54 – Информативность модели наличия диагноза СД (0 - нет, 1 - есть) у больных псориазом при РАЗРАБОТКЕ и при ВАЛИДАЦИИ в динамике: сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев

Критерии качества модели	Разработка	Валидация		
		Сразу	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Точность (ассурасу)	85,6%	78,0%	82,0%	86,0%
Специфичность (precision=точность)	81,3%	65,0%	71,7%	78,3%
Чувствительность (recall=полнота)	93,3%	97,5%	97,7%	97,9%
TPR (=Чувствительность = точность предсказания 1)	93,3%	97,5%	97,7%	97,9%
TNR (= точность предсказания 0)	77,5%	65,0%	69,6%	75,0%
Гипердиагностика (FPR)	22,5%	35,0%	30,4%	25,0%
Гиподиагностика (FNR)	6,7%	2,5%	2,3%	2,1%
F-мера	86,9%	78,0%	82,7%	87,0%

Примеры расчетов по Анкете-скрининг в динамике

1 пример - наличие диагноза СД

Показатели крови изменяются в динамике по Анкете-скринингу. Анкета-скрининг делает прогноз, который реализуется/сбывается через 6 месяцев. Таким образом анкета-скрининг может предсказывать диагноз задолго до его наступления. Это дает время для применения профилактических мер для больного.

Таблица 55 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (99-й пациент)

	Ответ
1 часть Анкеты-скрининга	
1. Жажда	0
2. Увеличение количества мочи	1
3. Повышенный аппетит	1
4. Сухость во рту	0
5. Кожный зуд	1
6. Потеря веса	0
7. Прибавка веса	1
8. Плохая заживляемость ран	1
9. Снижение остроты зрения	0
10. Боли в ногах	1
11. Повышение давления	0
12. Был ли сахарный диабет у родственников	1
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	0
2 часть Анкеты-скрининга	
1. Симптом псориатического треугольника	1
2. Кандидоз	0
3. Эритразма	0
4. Доброкачественный черный акантоз	0
5. Акрохордоны	0
6. Стрии	1
7. Псориатическая онихопатия	1
8. Повышенная сухость кожных покровов	1
9. Зуд различной степени интенсивности	1
10. Очаги поражения чаще всего локализируются в крупных складках	1
11. Диабетический рубец	0
12. Ограниченная подвижность суставов	1

Сумма по 1 части	7
Сумма по 2 части	7
ПРОГНОЗ	1
Показатели крови	
Сразу	0
Через 6 месяцев	1
Через 12 месяцев	1

* - 1 – да, 0 – нет.

2 пример - наличие диагноза СД

Показатели крови изменяются в динамике по Анкете-скринингу. Анкета-скрининг делает прогноз, который реализуется/сбывается через 6 месяцев. Таким образом анкета-скрининг может предсказывать диагноз задолго до его наступления.

Таблица 56 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (100-й пациент)

	Ответ
1 часть Анкеты-скрининга	
1. Жажда	1
2. Увеличение количества мочи	1
3. Повышенный аппетит	1
4. Сухость во рту	1
5. Кожный зуд	1
6. Потеря веса	0
7. Прибавка веса	1
8. Плохая заживляемость ран	0
9. Снижение остроты зрения	0
10. Боли в ногах	1
11. Повышение давления	0
12. Был ли сахарный диабет у родственников	1
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	0
2 часть Анкеты-скрининга	
1. Симптом псориатического треугольника	1
2. Кандидоз	0
3. Эритразма	0
4. Доброкачественный черный акантоз	0
5. Акрохордоны	0
6. Стрии	0

7. Псориатическая онихопатия	1
8. Повышенная сухость кожных покровов	1
9. Зуд различной степени интенсивности	1
10. Очаги поражения чаще всего локализируются в крупных складках	1
11. Диабетический рубец	0
12. Ограниченная подвижность суставов	0
Сумма по 1 части	8
Сумма по 2 части	5
ПРОГНОЗ	1
Показатели крови	
Сразу	0
Через 6 месяцев	1
Через 12 месяцев	1

* - 1 – да, 0 – нет.

3 пример - наличие диагноза СД

Показатели крови изменяются в динамике по Анкете-скринингу. Анкета-скрининг делает прогноз, который реализуется/сбывается через 12 месяцев. Таким образом анкета-скрининг может предсказывать диагноз задолго до его наступления.

Таблица 57 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (79-й пациент)

	Ответ
1 часть Анкеты-скрининга	
1. Жажда	1
2. Увеличение количества мочи	1
3. Повышенный аппетит	1
4. Сухость во рту	1
5. Кожный зуд	1
6. Потеря веса	0
7. Прибавка веса	1
8. Плохая заживляемость ран	1
9. Снижение остроты зрения	0
10. Боли в ногах	1
11. Повышение давления	1
12. Был ли сахарный диабет у родственников	1
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	0
2 часть Анкеты-скрининга	

1. Симптом псориатического треугольника	1
2. Кандидоз	0
3. Эритразма	0
4. Доброкачественный черный акантоз	0
5. Акрохордоны	0
6. Стрии	0
7. Псориатическая онихопатия	1
8. Повышенная сухость кожных покровов	1
9. Зуд различной степени интенсивности	1
10. Очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках	1
11. Диабетический рубец	0
12. Ограниченная подвижность суставов	0
Сумма по 1 части	10
Сумма по 2 части	5
ПРОГНОЗ	1
Показатели крови	
Сразу	0
Через 6 месяцев	0
Через 12 месяцев	1

* - 1 – да, 0 – нет.

4 пример - наличие диагноза СД

Показатели крови изменяются в динамике по Анкете-скринингу. Анкета-скрининг делает прогноз, который реализуется/сбывается через 12 месяцев. Таким образом анкета-скрининг может предсказывать диагноз задолго до его наступления.

Таблица 58 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (15-й пациент)

	Ответ
1 часть Анкеты-скрининга	
1. Жажда	1
2. Увеличение количества мочи	1
3. Повышенный аппетит	1
4. Сухость во рту	1
5. Кожный зуд	0
6. Потеря веса	1
7. Прибавка веса	1

8. Плохая заживляемость ран	1
9. Снижение остроты зрения	1
10. Боли в ногах	1
11. Повышение давления	1
12. Был ли сахарный диабет у родственников	1
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	0
2 часть Анкеты-скрининга	
1. Симптом псориатического треугольника	1
2. Кандидоз	1
3. Эритразма	0
4. Доброкачественный черный акантоз	0
5. Акрохордоны	0
6. Стрии	0
7. Псориатическая онихопатия	1
8. Повышенная сухость кожных покровов	1
9. Зуд различной степени интенсивности	1
10. Очаги поражения чаще всего локализируются в крупных складках	1
11. Диабетический рубец	0
12. Ограниченная подвижность суставов	0
Сумма по 1 части	11
Сумма по 2 части	6
ПРОГНОЗ	1
Показатели крови	
Сразу	0
Через 6 месяцев	0
Через 12 месяцев	1

* - 1 – да, 0 – нет.

5 пример - наличие диагноза СД

Показатели крови не изменяются в динамике по Анкете-скринингу. Анкета-скрининг делает правильный прогноз сразу.

Таблица 59 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (1-й пациент)

	Ответ
1 часть Анкеты-скрининга	
1. Жажда	1
2. Увеличение количества мочи	1
3. Повышенный аппетит	1
4. Сухость во рту	1
5. Кожный зуд	1
6. Потеря веса	0

7. Прибавка веса	1
8. Плохая заживляемость ран	1
9. Снижение остроты зрения	0
10. Боли в ногах	1
11. Повышение давления	0
12. Был ли сахарный диабет у родственников	1
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	0
2 часть Анкеты-скрининга	
1. Симптом псориатического треугольника	1
2. Кандидоз	0
3. Эритразма	0
4. Доброкачественный черный акантоз	0
5. Акрохордоны	0
6. Стрии	0
7. Псориатическая онихопатия	1
8. Повышенная сухость кожных покровов	1
9. Зуд различной степени интенсивности	1
10. Очаги поражения чаще всего локализуются в крупных складках	1
11. Диабетический рубец	0
12. Ограниченная подвижность суставов	0
Сумма по 1 части	9
Сумма по 2 части	5
ПРОГНОЗ	1
Показатели крови	
Сразу	1
Через 6 месяцев	1
Через 12 месяцев	1

* - 1 – да, 0 – нет.

6 пример - наличие диагноза СД

Показатели крови не изменяются в динамике по Анкете-скринингу. Анкета-скрининг делает правильный прогноз сразу.

Таблица 60 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (2-й пациент)

	Ответ
1 часть Анкеты-скрининга	
1. Жажда	0
2. Увеличение количества мочи	0
3. Повышенный аппетит	0

4. Сухость во рту	0
5. Кожный зуд	1
6. Потеря веса	0
7. Прибавка веса	1
8. Плохая заживляемость ран	1
9. Снижение остроты зрения	1
10. Боли в ногах	1
11. Повышение давления	0
12. Был ли сахарный диабет у родственников	0
13. Отмечалось ли повышение уровня глюкозы крови за последнее время	0
2 часть Анкеты-скрининга	
1. Симптом псориазического треугольника	0
2. Кандидоз	0
3. Эритразма	0
4. Доброкачественный черный акантоз	0
5. Акрохордоны	0
6. Стрии	0
7. Псориазическая онихопатия	0
8. Повышенная сухость кожных покровов	0
9. Зуд различной степени интенсивности	0
10. Очаги поражения чаще всего локализируются в крупных складках	0
11. Диабетический рубец	0
12. Ограниченная подвижность суставов	0
Сумма по 1 части	5
Сумма по 2 части	0
ПРОГНОЗ	0
Показатели крови	
Сразу	0
Через 6 месяцев	0
Через 12 месяцев	0

* - 1 – да, 0 – нет.

3.7.2 Определение затрат на лечение псориаза и коморбидных патологий

В настоящее время разработано множество методов лечения псориаза, однако не всегда удается добиться ожидаемого эффекта в короткие сроки и при минимальных материальных затратах.

Поэтому, перед руководителями медицинских организаций стоит задача

выбора методики лечения, учитывающей не только медицинскую, но и экономическую эффективность. При этом «необходимо учитывать рациональное распределение финансовых ресурсов с учетом критериев, необходимых для сравнительной оценки эффективных методов лечения» [12].

Согласно данным исследования Нелюбовой О.И., [12] наличие коморбидного состояния удорожает стоимость лечения у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом на 25% ($15,92 \pm 0,75$ тыс. руб.) сахарного диабета у больного псориазом удорожает на 12,8% (3,9 тыс. руб.), артериальной гипертензией на 33,5% (10,3 тыс. руб.), ишемической болезнью сердца – на 21,8% (6,7 тыс. руб.), ожирением – на 26,4% (8,1 тыс. руб.).

Различие удорожания стоимости лечения с учетом коморбидного состояния в зависимости от тяжести заболевания статистически не значимо ($p > 0,05$): при средней тяжести – на 25,3% при тяжелой форме – 24,4%. Однако следует учесть, что стоимость лечения основного заболевания без учета коморбидной патологии при заболевании псориазом средней степени – 30,8 тыс. руб., а тяжелой формой – в 3 раза больше (86,1 тыс. руб.) (Таблица 61).

Таблица 61 – Средняя фактическая стоимость лечения у пациентов с псориазом основного заболевания без коморбидной патологии и на коморбидную патологию (тыс. руб.) по данным Нелюбовой О.И. [12]

Тяжесть заболевания псориазом	без учета коморбидной патологии	на коморбидную патологию	% роста
Средняя стоимость случая лечения среднетяжелого и тяжелого пациента с псориазом	$63,68 \pm 1,57$	$15,92 \pm 0,75$	25,0%
Средняя стоимость случая лечения среднетяжелой	$30,8 \pm 0,53$	$7,8 \pm 0,05$	25,3%

формы псориаза			
Средняя стоимость случая лечения тяжелой формы псориаза	86,1±1,75	21,0±0,37	24,4%

На базе ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (НОККВД) были определены затраты на лечение пациентов с разными клиническими формами псориаза проанализировано 210 медицинских карт стационарного больного (ф. 003/у). Возраст пациентов варьировал от 26 до 68 лет, длительность заболевания от 6 месяцев до 32 лет. У всех пациентов был диагностирован псориаз средней или тяжелой степени тяжести. Возраст пациентов 49.0 [42.0, 57.0] лет, из них 54,3% мужчин и 45,7% женщин, 14,0% (N=29) составили пациенты в возрасте старше 60 лет [19].

Для оценки расходов на лечение пациентов применялся метод клинико-экономического анализа – «стоимость болезни» (cost of illness).

Исследование проведено в соответствии со стандартом ОСТ 91500.14.0001–2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения», утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2002 г. № 163, и с «Инструкцией по расчету стоимости медицинских услуг» Минздрава России № 01–23/4–10 и РАМН № 01–02/41 от 10 ноября 1999 г.

Проведена сравнительная характеристика оценки стоимости лечения пациентов с разными формами псориаза в соответствии с программой государственных гарантий (ПГГ).

Стоимость лечения в соответствии с ПГГ оценивалась согласно постановлению Правительства РФ от 28 декабря 21 г. № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» и постановлению Правительства Новосибирской области от 30.12.2021 № 578-п «О

Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Новосибирской области на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов».

Согласно постановлению Правительства Новосибирской области от 30.12.2021 № 578-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Новосибирской области на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» (приложение 5.1 к Тарифному соглашению по обязательному медицинскому страхованию в Новосибирской области от 22.11.2022 г.) в тарифах на оплату стационарной медицинской помощи по клинко-статистическим группам (КСГ) псориаз относится к профилю «Дерматология», виду «Редкие и тяжелые дерматозы» (L 40.0 — L 40.5) (Распределение заболеваний в стационарных условиях в соответствии с кодами МКБ, приложение № 5.0 к Тарифному соглашению от 22.11.2022 г.). Стоимость случая оказания специализированной медицинской помощи составляет 33,7 тыс. руб.

Исходя из тарифа на отдельные виды высокотехнологичной медицинской помощи (приложение №5.3. к Тарифному соглашению от 22.11.2022 г.) комплексное лечение больных тяжелыми распространенными формами псориаза включает следующие модели пациента: тяжелые распространенные формы псориаза без поражения суставов при отсутствии эффективности ранее проводимых методов системного и физиотерапевтического лечения (L 40.0); пустулезные формы псориаза при отсутствии эффективности ранее проводимых методов системного и физиотерапевтического лечения (L 40.1, L 40.3). Нормативы финансовых затрат для представленных форм псориаза на один законченный случай лечения составили 111,0 тыс. руб.

Согласно постановлению Правительства Новосибирской области от 30.12.2021 № 578-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Новосибирской области на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» структура тарифов на оплату медицинской помощи включает в себя:

1) расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты;

2) приобретение лекарственных средств, расходных материалов;

3) стоимость продуктов питания;

4) прочие расходы, включающие: расходы на мягкий инвентарь, медицинский инструментарий, реактивы и химикаты, прочие материальные запасы, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение сотрудников, установленное законодательством РФ, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь) [19].

Рекомендуемая структура расхода средств по данному тарифному соглашению Новосибирской области устанавливается по следующим направлениям: расходы на заработную плату, начисления на оплату труда и прочие выплаты; приобретение лекарственных средств и расходных материалов; приобретение продуктов питания; прочие расходы.

Структура тарифов на оплату медицинской помощи устанавливается в зависимости от условий оказания медицинской помощи. По ПТГ на 2022 г. согласно классификации распределения заболеваний по КСГ профиль «Дерматология» подразделяется на «редкие и тяжелые дерматозы», «среднетяжелые дерматозы» и «легкие дерматозы».

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Псориаз, как и сахарный диабет 2-го типа, является наследственным хроническим мультифакториальным заболеванием, развивающимся при участии генетических и средовых факторов» [7]. Из-за широкого спектра коморбидных заболеваний, связанных с псориазом, необходимы новые методы диагностики и лечения, с целью профилактики тяжелых форм.

В ходе данного исследования была разработана анкета диабет-скрининга, которая является доступным и достоверным методом ранней диагностики нарушений углеводного обмена у больных псориазом.

Наибольшее значение в отношении риска развития сахарного диабета 2 типа стало сочетание следующих признаков: Жажда, Увеличение количества мочи, Сухость во рту, Кожный зуд, Боли в ногах, Сахарный диабет у родственников и Повышение уровня глюкозы крови за последнее время. Предлагаемый способ является высокоинформативным. Он эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике.

Модель позволяет быстро и легко на основании ответов на вопросы Анкеты отнести больного к группе больных с сахарным диабетом и назначить соответствующую профилактику. Нами получена математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие сахарного диабета у больных псориазом на основе ответов на вопросы анкеты.

По сравнению с оценкой по предварительным стандартным шкалам данные анкеты как предиктор наличия диабета у пациентов обладает большей прогностической ценностью, чем первоначально предложенный вариант расчета.

Предложенная шкала *DEWS1&2 + Таблица сумм баллов* имеет большую статистически значимую точность по данным анкеты «Диабет-скрининг» у пациентов с псориазом.

Анализ психологического статуса у больных псориазом показал высокую частоту психических расстройств, таких как тревога и депрессия. На фоне сахарного диабета у пациентов с псориазом психосоматические расстройства

приобретают более тяжелую и развернутую симптоматику, что говорит о необходимости дополнительного привлечения смежных специалистов.

Все больные с псориазом имели высокое среднее значение DLQI, что свидетельствует об очень сильном влиянии дерматологического заболевания и коморбидной патологии на качество жизни пациентов. Таким образом, больные с псориазом требуют комплексного подхода и динамического наблюдения дерматологами и врачами смежных специальностей с целью ранней диагностики коморбидной патологии и своевременной терапии, что значительно повысит уровень качества жизни таких больных и их трудоспособность, а также предотвратит возможные психологические осложнения.

В исследовании определения стоимости болезни участвовало 210 пациентов с разными формами псориаза (средней и тяжелых форм), проведя в клинике 5 040 койко-дней. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $34 \pm 1,9$ дня. Сопутствующие заболевания и коморбидная патология в виде сахарного диабета выявлены в 100% случаев, психиатрические отклонения – 12% случаев [19].

Согласно ППГ, стоимость законченного случая оказания специализированной медицинской помощи по КСГ «Дерматология» для лечения среднетяжелой формы псориаза составляет 33,7 тыс. руб. Фактическая средняя стоимость законченного случая лечения обыкновенного псориаза по данным исследования составила 34,7 тыс. руб. [19].

Оплата по ППГ на оказание высокотехнологичной медицинской помощи для тяжелых распространенных форм псориаза без поражения суставов (шифр по МКБ-10 L 40.0) и пустулезных форм псориаза при отсутствии эффективности ранее проводимых методов системного и физиотерапевтического лечения (шифр по МКБ-10 L 40.1, L 40.3) за законченный случай лечения составили 111,09 тыс. руб. При анализе фактических затрат на лечение пациентов с тяжелыми распространенными формами псориаза по нашим данным составила 170,5 тыс. руб. Таким образом, затраты на лечение при утяжелении формы заболевания увеличиваются в 4,9 раза.

Стоимость лечения сахарного диабета и психиатрических отклонений в зависимости от тяжести заболевания представлена (Таблица 62).

Таблица 62 – Средняя фактическая стоимость лечения у пациентов с псориазом основного заболевания без коморбидной патологии, с учетом лечения на сахарный диабет и психиатрические отклонения (тыс. руб.)

Тяжесть заболевания псориазом	без учета коморбидной патологии	на СД	на псих. патологию	% роста на СД	% роста на псих. патологию
Среднетяжелая форма псориаза	34,7	5,0	11,15	14,3%	28,1%
Тяжелая форма псориаза	170,5	11,4	17,98	6,7%	9,9%

Результаты исследования стоимости лечения у пациентов с псориазом основного заболевания без коморбидной патологии, с учетом лечения на сахарный диабет и психиатрические отклонения показывают, что наличие СД у больного псориазом повышает стоимость лечения на 14,3% у больных средней формой псориаза и на 6,7% у больных тяжелой формой псориаза [19].

Добавление лечения психического заболевания удорожает стоимость лечения на 28,1% у больных средней формой псориаза и на 9,9% у больных тяжелой формой псориаза [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз, протекающий на фоне метаболических нарушений, имеет тяжелое течение и отрицательно влияет на качество жизни пациента, течение и прогноз. Патофизиология, лежащая в основе этой связи, основана на генетической предрасположенности, общих воспалительных путях и общих факторах риска.

Разработанная анкета диабет-скрининга у больных псориазом и программа для ЭВМ позволяют повысить эффективность диагностики и профилактики тяжелых форм псориаза и повлиять на экономическую составляющую стоимости болезни.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ историй болезни показал большую распространенность коморбидных патологий у пациентов с псориазом. У пациентов с псориазом было выявлено преобладание метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа (38,3 % [35,5 %; 41,1 %]).

2. В ходе проведенного исследования были систематизированы «кожные маркеры» сахарного диабета 2-го типа у пациентов с псориазом: симптом псориатического треугольника, кандидоз (кожи крупных складок, половых органов), эритразма, доброкачественный черный акантоз, акрохордоны, стрии, псориатическая онихопатия (симптом наперстка, симптом масляного пятна, онихогрифоз, дистрофии, другие заболевания ногтей), повышенная сухость кожных покровов, зуд различной степени интенсивности, очаги поражения локализующиеся в крупных складках, рубеоз кожи лица и ограниченная подвижность суставов.

3. Также в результате анализа клинических проявлений была разработана анкета «диабет-скрининга у пациентов с псориазом», позволяющая в ранние сроки выявлять возможные нарушения углеводного обмена и, таким образом, профилактировать серьёзные осложнения. Точность полученной модели (Анкеты) прогнозирования сахарного диабета 2-го типа у пациентов с псориазом составляет 85,6 %, что говорит об отличном качестве полученной Модели.

4. Концепция псориаза как системного воспалительного расстройства обеспечивает патофизиологическую связь со многими сопутствующими заболеваниями. Анализ психологического статуса больных псориазом продемонстрировал высокую частоту у данных пациентов психических расстройств, таких как тревога и депрессия. В ходе исследования выяснено, что пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией статистически значимо больше в группе 1 (с СД) (43,8 % и 59,0 %, соответственно), чем в группе 2 (без СД) (0,0 % и 0,0 %, соответственно), с субклинически выраженной тревогой и депрессией в группе 1 (с СД) (51,0 % и 36,7 %, соответственно), чем в группе 2

(без СД) (6,0 % и 12,0 %, соответственно) и с нормой в группе 1 (с СД) (5,2 % и 4,3 %, соответственно), чем в группе 2 (без СД) (94,0 % и 88,0 %, соответственно) ($p < 0,001$). Иными словами, пациенты в группе без СД по параметрам тревога/депрессия в норме или клинически компенсирована. В группе же с СД примерно каждый второй пациент нуждается в лечении в обязательном порядке.

Также исследование показало, что тревога и депрессия имеют сильную положительную корреляцию между собой: с увеличением тревоги растет и депрессия у пациентов ($r_s = 0,69$, $p < 0,001$)

5. Результаты исследования стоимости лечения у пациентов с псориазом основного заболевания без коморбидной патологии, с учетом лечения на сахарный диабет и психиатрические отклонения показали, что наличие СД 2-го типа у больного псориазом повышает стоимость лечения на 14,3% у больных средней формой псориаза и на 6,7% у больных тяжелой формой псориаза.

Удорожание лечения при наличии психиатрические патологии у больных псориазом с СД составляет 28,1% при средней форме псориаза и 9,9% у больных тяжелой формой псориаза. Таким образом, снижение симптомов тревоги и депрессии значительно снижает стоимость лечения пациентов с псориазом и СД.

Исследование стоимости лечения демонстрирует тот факт, что ранняя диагностика и профилактика коморбидных патологий в значительной степени влияет и на качество жизни пациента и на экономические аспекты системы здравоохранения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для практического внедрения предложена, разработанная модель организации специализированной помощи пациентам, страдающим псориазом и пациентам с псориазом, протекающим на фоне сахарного диабета 2-го типа и анкета диабет-скрининга у больных псориазом с целью профилактики тяжелых форм заболевания. Модель включает в себя маршрутизацию больных псориазом, на этапах оказания амбулаторно-поликлинической помощи на уровне первичного медицинского звена – врачей дерматовенерологов, врачей эндокринологов, а также на этапе специализированной медицинской помощи в условиях стационара.

2. Предложено создать регистр пациентов с псориазом на базе Новосибирского областного клинического кожно-венерологического диспансера и регистр пациентов, входящих в группу риска по сахарному диабету, на базе Городского эндокринологического центра г. Новосибирска для своевременного выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с псориазом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АПФ	ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МЛР	множественная логистическая регрессия
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	неалкогольный стеатогепатит
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
СД	сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
DEWS	Diabetes Early Warning Score
DLQI	Dermatological Life Quality Index
HADS	The hospital Anxiety and Depression Scale
IMT	увеличение интимы
PASI	Psoriasis Area & Severity Index
PSS	Preliminary Standard Scale

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова, А. С. Некоторые особенности клинического течения псориаза и их связь с гомоцистеином сыворотки крови / А. С. Абдрахманова // Астана медицинские журналы. – 2006. – № 2. – С. 58–61.
2. Баткаева, Н. В. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами / Н. В. Баткаева, Э. А. Баткаев, М. М. Гитинова // РМЖ. – 2018. – № 8 (II). – С. 68–71.
3. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.
4. Донцова Е. В. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных псориазом и метаболическим синдромом / Донцова Е. В. // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – №11 (154). – С. 95-98.
5. Знаменская, Л. Ф. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе / Л. Ф. Знаменская, Ю. Ю. Егорова, С. В. Зитнер // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 13–17
6. Иванов, О. Л. Проблемы психодерматологии в трудах представителей Рахмановской школы / О. Л. Иванов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 7–10.
7. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра) // Вестник дерматологии и венерологии. - 2022. - Т. 98. - №1. - С. 33-41.
8. Корешкова, К. М. Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом / К. М. Корешкова, З. Р. Хисматуллина // Альманах клинической медицины. – 2021. – № 49 (8). – С. 533–540.
9. Лыкова, С. Г. Псориаз у пациентов с метаболическим синдромом:

клинические аспекты проблемы / С. Г. Лыкова, М. А. Моржанаева, О. Б. Немчанинова, Е. В. Свечникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – № 2. – С. 214–222.

10. Материкин, А. И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08; 14.01.10 / Материкин Александр Игоревич. – Москва, 2018. – 108 с.

11. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.

12. Моррисон, А. В. Особенности личностного профиля больных с ВИЧ-ассоциированным псориазом / А. В. Моррисон, С. Р. Утц, А. В. Давыдова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 552–556.

13. Нелюбова, О.И. Оценка затрат на лечение пациентов с разными формами псориаза в условиях круглосуточного стационара / О.И. Нелюбова, Г.Ю. Сазанова, С.Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 595–599.

14. Немчанинова, О. Б. Структура дерматологической патологии у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / О. Б. Немчанинова, М. Ю. Долгих // Journal of siberian medical sciences. 2019. № 2. С. 61–70.

15. Павлова, О. В. Иммуномодулирующая терапия псориаза у больных с сопутствующими шизотипическими расстройствами / О. В. Павлова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 21–23

16. Романцова, Т. И. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена / Т. И. Романцова, Г. Е. Волкова // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 2 (2). – С. 2–9.

17. Свечникова, Е. В. Оптимизация анкеты диабет-скрининга у пациентов с псориазом / Е. В. Свечникова, М. А. Моржанаева // Фарматека. – 2021. – № 4. – С. 45–50.

18. Свечникова Е.В. Валидизация применения анкеты диабет-скрининга в

день обращения, через 6 месяцев и через 12 месяцев / Е.В. Свечникова, М.А. Моржанаева, Е.В. Щепкина // Вестник Медицинского института непрерывного образования – 2024. – № 2. – С. 101-106.

19. Свечникова Е.В. Оценка затрат на лечение псориаза средних и тяжелых форм при коморбидных патологиях / Е.В. Свечникова, М.А. Моржанаева, Е.В. Щепкина // Вестник Медицинского института непрерывного образования – 2024. – № 2. – С. 117-122.

20. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни : Руководство для врачей : в 2 т. Т. 2 / Ю. К. Скрипкин, В. Н. Мордовцев. – Москва : Медицина, 1999. – 878 с.

21. Сукманова, И. А. Метаболические нарушения и функция эндотелия при диастолической ХСН в разных возрастных группах / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов, Т. И. Поспелова // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 116–119.

22. Ткаченко, С. Г., Кондрашова В.Б. Кардиометаболический риск у больных псориазом / С. Г. Ткаченко, В. Б. Кондрашова // Дерматология и венерология. – 2010. – № 48 (2). – С. 11–16.

23. Чубриева, С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 1. – С. 32–44.

24. Штода, Ю. М. Некоторые аспекты общности патогенеза сахарного диабета 2 типа и псориаза / Ю. М. Штода, Н. А. Слесаренко, Т. И. Родионова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-3. – С. 647–654.

25. Янышева, А. В. Метаболические нарушения при псориатическом артрите / А. В. Янышева // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 25–28.

26. Abate, M., Schiavone C., Pelotti P., Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy / Int. J. Immunopathol Pharmacol. – 2010. – Vol. 23 (4). – P. 997–1003.

27. Aeberli, D., Seitz M., Jüni P., Villiger P. M. Increase of peripheral CXCR3

positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors / *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44 (2). – P. 172–175.

28. Aggarwal, S. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family / S. Aggarwal, A. L. Gurney // *J. Leukoc Biol.* – 2002. – № 71 (1). – P. 1–8.

29. Ahlehoff, O., Gislason G.H., Jørgensen C. H. [et al.] Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study / *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (16). – P. 2054–2064.

30. Alajroush, W.A., Alrshid A.I., Alajlan A.H7, Alsalamah Y.B., Alhumaidan M.I., Alhoumedan A.I., Alrasheed M.I., Alowairdhi Y.A., Alowirdi F., Aljoufi A.Z., Alsubaie D.S., Alarfaj N.H. Psoriasis and Metabolic Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Million Adults Worldwide / *Cureus*. – 2024. – Jan 11;16(1):e52099.

31. Almenara-Blasco, M., Gracia-Cazaña T., Poblador-Plou B., Laguna-Berna C., Carmona-Pérez J., Navarro-Bielsa A., Prados-Torres A., Gimeno-Miguel A., Gilaberte Y. Multimorbidity of Psoriasis: A Large-Scale Population Study of Its Associated Comorbidities / *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – 13(2):492.

32. Angelucci, E., Cocco A., Viscido A. [et al.] Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist / *Inflamm Bowel Dis*. – 2007. – Vol. 13 (8). – P. 1059–1061.

33. Arad, Y., Spadaro L. A., Roth M. [et al.] Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St Francis Heart Study randomized clinical trial // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (1). – P. 166–172.

34. Arad, Y., Goodman K. J., Roth M. [et al.] Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St Francis Heart Study / *J. Am. Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (1). – P. 158–165.

35. Armstrong, A. W. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 68 (4). – P. 654–662.

36. Armstrong, A. W. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011 / A. W. Armstrong // *Dermatology*. – 2012. – Vol.

225 (2). – P. 121–126.

37. Armstrong, A. W. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong // *Nutr Diabetes*. – 2012. – Vol. 2. – P. e54.

38. Armstrong, E. J. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies / E. J. Armstrong, C. T. Harskamp, A. W. Armstrong // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2 (2). – P. e000062.

39. Aurangabadkar, S. J. Comorbidities in psoriasis / S. J. Aurangabadkar // *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – Vol. 79 (7). – P. 10–17.

40. Azfar, R. S. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology / R. S. Azfar, J. M. Gelfand // *Current opinion in rheumatology*. – 2008. – Vol. 20 (4). – P. 416–422.

41. Azfar, R.S., Seminara N.M., Shin D.B. [et al.] Increased Risk of Diabetes Mellitus and Likelihood of Receiving Diabetes Mellitus Treatment in Patients With Psoriasis // *Arch Dermatol.* – 2012. – Vol. 148 (9). – P. 995–1000.

42. Bacchetti, T., Campanati A., Ferretti G. [et al.] Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- α inhibitor treatment // *Br J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (5). – P. 984–989.

43. Balci, D.D., Balci A., Karazincir S. [et al.] Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 1–6.

44. Balta, I., Balta S., Demirkol S. [et al.] Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology*. – 2014. – 65(1):74–78.

45. Bellinato, F., Maurelli M., Geat D., Girolomoni G., Gisondi P. Managing the Patient with Psoriasis and Metabolic Comorbidities // *Am J Clin Dermatol.* – 2024. – Vol.7. - P.527-540.

46. Branisteanu, D.E., Pirvulescu R.A., Spinu A.E., Porumb E.A., Cojocaru M., Nicolescu A.C., Branisteanu D.C., Branisteanu C.I., Dimitriu A., Alexa A.I., Alexa A.I.

[et al]. Metabolic comorbidities of psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* – 2022. – 23: 179.

47. Brauchli, Y.B., Jick S.S., Miret M., Meier C.R. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis // *J. Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129 (11). – P. 2604–2612.

48. Brazzelli, V., Maffioli P., Bolcato V., Ciolfi C., D'Angelo A., Tinelli C., Derosa G. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers. *Front Med (Lausanne).* –2021. – Mar 23;8:605691.

49. Bongartz, T., Sutton A.J., Sweeting M.J. [et al.] Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295 (19). – P. 2275–2285.

50. Bongartz, T., Warren F.C., Mines D. [et al.] Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68 (7). – P. 1177–1183.

51. Borska, L., J. Kremlacek, C. Andrys [et al.] Systemic inflammation, oxidative damage to nucleic acids, and metabolic syndrome in the pathogenesis of psoriasis // *Int. J. Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (11). – P. 2238.

52. Bhagyanathan, M., Dhayanithy D., Parambath V. A., Bijayraj R. Acanthosis nigricans: A screening test for insulin resistance – An important risk factor for diabetes mellitus type-2 // *Journal of family medicine and primary care.* – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 43.

53. Bhandary, S. Malignant otitis externa: a review / S. Bhandary, P. Karki, B. Sinha // *Pacific Health Dialog.* – 2002. – Vol. 9 (1). – P. 64–67.

54. Bu, J, Ding R., Zhou L., Chen X. and Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front. Immunol.* – 2022. – 13:880201.

55. Burrows, N. P. Disorders of connective tissue. NP Burrows, CR Lovell. In: *Rook's Textbook of Dermatology* / N. P. Burrows ; eds T. Burns, S. Breathnach,

N. Cox. – 8th edition. – Wiley-Blackwell, Ltd. – 2010. – Vol. 45. – P. 54–56.

56. Casqueiro, J. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis / J. Casqueiro, J. Casqueiro, C. Alves // *Indian J. Endocrinol Metab.* – 2012. – № 16. – P. 27–36.

57. Cohen, A. D. Psoriasis and hypertension: a case-control study / A. D. Cohen, D. Weitzman, J. Dreiher // *Acta Derm Venereol.* – 2010. – Vol. 90 (1). – P. 23–26.

58. Cohen, A. D. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease / A. D. Cohen, J. Dreiher, S. Birkenfeld // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 561–565.

59. Colombo, M. D., Cassano N., Bellia G., Vena G.A. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches // *Scientific World Journal.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 805705.

60. Corbetta S., Angioni R., Cattaneo A.[et al.] Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines // *Eur J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154 (1). – P. 83–86.

61. Czarnecka, A., Zabłotna M., Purzycka-Bohdan D., Nowicki R.J., Szczerkowska-Dobosz, A. An Observational Study of 147 Psoriasis Patients: Overweightness and Obesity as a Significant Clinical Factors Correlated with Psoriasis. *Medicina.* - 2023. –Vol. 59. - P.2006.

62. Dommasch, E. D., Abuabara K. , Shin D. B.[et al.] The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adult patients with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 64 (6). – P. 1035–1050.

63. Enany B., Zohiery A. K., Elhilaly R., Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis // *Herz.* – 2012. – Vol. 37 (5). – P. 527–533.

64. Ekström K., Hjalgrim H., Brandt L.[et al.] Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48 (4). – P. 963–970.

65. Ellis C. N., Kang S., Vinik A. I.[et al.] Glucose and insulin responses are improved in patients with psoriasis during therapy with etretinate // *Arch Dermatol.* –

1987. – Vol. 123 (4). – P. 471–475.

66. Evyana, D., Novianto, E., Budianti, W.K., Krisanti, R.I.A., Wisnu, W., Wibawanti, R., Nilasari, H., Legiawati, L., Hapsari, S.A.R., Mutmainnah, E. Association between the Severity of Hard-to-Treat Psoriasis and the Prevalence of Metabolic Syndrome: A Hospital-Based Cross-Sectional Study in Jakarta, Indonesia // PLoS ONE. – 2024. –19(4): e0302391.

67. Famenini, S. Effect of treating psoriasis on cardiovascular co-morbidities: focus on TNF inhibitors / S. Famenini, E. Y. Sako, J. J. Wu // Am. J. Clin Dermatol. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 45–50.

68. Farber, E.M. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum / E. M. Farber, S. W. Lanigan, G. Rein // Gutis. – 1990. – Vol. 46, № 4. – P. 314–316.

69. Feingold, K. R. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia / K. R. Feingold, C. Grunfeld // Diabetes. – 1992. – Vol. 41 (Suppl 2). – P. 97–101.

70. Feinstein, A. R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // Journal Chronic Disease. – 1970. – № 23 (7). – P. 455–468.

71. 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. – Vol. 8 (2). – P. 120–131.

72. Gisondi P., Fantin F., M.Del Giglio [et al.] Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness // Dermatology. – 2009. – Vol. 218 (2). – P. 110–113.

73. Gisondi P., Tessari G., Conti A.[et al.] Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study // Br J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157 (1). – P. 68–73.

74. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51 (4). – P. 758–764.

75. Gottlieb A.B, Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities // J. Dermatolog Treat. – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 5–21.

76. Gottlieb A.B. Comorbidities in Patients with Psoriasis // The American Journal

of Medicine. – 2009. – № 122 (12). – P. 1150.e1–1150.e9.

77. Gridley, G., McLaughlin J. K., Ekbom A. [et al.] Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis // J. Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85 (4). – P. 307–311.

78. Grossman, R.M., Delaney R.J., Brinton E.A. [et al.] Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine // J. Am. Acad Dermatol. – 1991. – Vol. 25 (4). – P. 648–651.

79. Gupta, A.K., Goldfarb M.T., Ellis C. N., Voorhees J. J. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis // J. Am. Acad Dermatol. – 1989. – Vol. 20 (6). – P. 1088–1093.

80. Hamminga E.A., van der Lely A. J., Neumann H.A., Thio H.B. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy // Med Hypotheses. – 2006. – Vol. 67 (4). – P. 768–773.

81. Henseler, T. Disease concomitance in psoriasis / T. Henseler, E. Christophers // J. Am. Acad Dermatol. – 1995. – Vol. 32 (6). – P. 982–986.

82. Hercogová, J., Ricceri F., Tripo L.[et al.] Psoriasis and body mass index // Dermatol. Ther. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 152-154.

83. Hermanns-Le, T. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance // American Journal of Clinical Dermatology. – 2004. – Vol. 5 (3). – P. 199–203.

84. Ikeda, H. Discovery of The Thiazolidinediones Class and its Distinct Futures. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Type 2 Diabetes. Opportunities Offered by the Thiazolidinediones / H. Ikeda // 36 th Annual Meeting of the European Association for The Study of Diabetes. – Report. – 2000. – 3 p.

85. Itani, S, Arabi A. , Harb D. [et al.] High prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis in Lebanon: a prospective study // Int. J. Dermatol. – 2016. – Vol. 55 (4). – P. 390–395.

86. Kalb, R.E., Strober B., Weinstein G. Lebwohl Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference // J. Am. Acad Dermatol. – 2009. – Vol. 60 (5). – P. 824–837.

87. Kelly A, Ryan C. Genital Psoriasis: Impact on Quality of Life and Treatment Options. Am J Clin Dermatol. – 2019. – 20(5):639–646.

88. Kimball, A. B. Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patients with psoriasis / A. B. Kimball, Y. Wu // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 48 (11). – P. 1147–1156.

89. Kiortsis, D. N., Mavridis A.K. , Filippatos T. D.[et al.] Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33 (5). – P. 921–923.

90. Kokpol, C. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in South-East Asian psoriatic patients: a case-control study / C. Kokpol, W. Aekplakorn, N. Rajatanavin // *J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 41 (10). – P. 898–902.

91. Kommoss, K.S., Enk A., Heikenwälder M., Waisman A., Karbach S., Wild J. Cardiovascular comorbidity in psoriasis - psoriatic inflammation is more than just skin deep. *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2023. – Jul 21(7):718-725.

92. Kotronen, A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome / A. Kotronen, H. Yki-Järvinen // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28 (1). – P. 27–38.

93. Krueger, J. G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents / J. G. Krueger // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46 (1). – P. 1–23.

94. Lee, M. S. , Lin R.Y., Chang Y.T., Lai M.S. The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study // *Int. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 51 (12). – P. 1454–1460.

95. Leombruno, J. P. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events / J. P. Leombruno, T. R. Einarson, E. C. Keystone // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68 (7). – P. 1136–1145.

96. Leonard, P. A., Clegg D. O., Carson C. C. [et al.] Low dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: an 8-year experience with hepatotoxicity // *Clin Rheumatol.* – 1987. – Vol. 6 (4). – P. 575–582.

97. Lestre, S., Diamantino F., Veloso L.[et al.] Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a

retrospective cohort study // *Eur J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 916–920.

98. Li, W.Q., Han J. L., Chan A.T. , Qureshi A.A. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72 (7). – P. 1200–1205.

99. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* – 2002. – Vol. 420 (6917). – P. 868–874.

100. Luger T. A., Barker J., Lambert J. et al. Sustained Improvement in Joint Pain and Nail Symptoms with Etanercept Therapy in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis // *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2009. – № 23 (8). P. 896-904.

101. Lorenz, M. W. , Markus H. S., Bots M. L. [et al.] Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (4). – P. 459–467.

102. Ludwig, R. J., Herzog C., Rostock A. [et al.] Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification // *Br J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 156 (2). – P. 271–276.

103. Ma, C., Harskamp C.T. , Armstrong E. J., Armstrong A.W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (3). – P. 486–495.

104. Margolis, J. Letter: Skin tags in diabetes mellitus / J. Margolis // *N Engl J. Med.* – 1976. – Vol. 294. – P. 1184.

105. Marchesini, G., Bugianesi E., Forlani G. [et al.] Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37 (4). – P. 917–923.

106. Makredes, M., Robinson D., Bala M., Kimball A.B. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 61 (3). – P. 405–410.

107. Mantel-Teeuwisse, A. K., Kloosterman J. M., Maitland-van der Zee A. H. [et al.] Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels // *Drug Saf.* – 2001. – Vol. 24 (6). – P. 443–456.

108. Mathieu, S., Dubost J. J., Tournadre A.[et al.] Effects of 14 weeks of TNF

alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis // *Joint Bone Spine*. – 2010. – Vol. 77 (1). – P. 50–52.

109. McCullough, A. J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis / A. J. McCullough // *J. Clin Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. S17–S29.

110. McDonald, C. J. Psoriasis and occlusive vascular disease / C. J. McDonald, P. Calabresi // *Br J. Dermatol*. – 1978. – Vol. 99 (5). – P. 469–475.

111. Mehta, N. N. , Yu Y., Pinnelas R. [et al.] Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events // *Am. J. Med*. – 2011. – Vol. 124 (8). – P. 775.e1–e6.

112. Menter, A., Korman N. J. , Elmetts C. A.[et al.] Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents // *J. Am. Acad Dermatol*. – 2009. – Vol. 61 (3). – P. 451–485.

113. Memon, R. A. , Grunfeld C., Moser A. H., Feingold K. R. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice // *Endocrinology*. – 1993. – Vol. 132 (5). – P. 2246–2253.

114. Meziane, M., Kelati A., Najdi A.[et al.] Metabolic syndrome in Moroccan patients with psoriasis // *Int. J. Dermatol*. – 2016. – Vol. 55 (4). – P. 396–400.

115. Micha, R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M.[et al.] Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 108 (9). – P. 1362–1370.

116. Miele, L., Vallone S., Cefalo C.[et al.] Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // *J. Hepatol*. – 2009. – Vol. 51 (4). – P. 778–786.

117. Miller, I. M. Comorbidities in inflammatory dermatological diseases. Psoriasis, hidradenitis suppurativa, and cardiovascular risk factors / I. M. Miller // *J. Dan Med*. – 2015. – Vol. 62 (9). – P. B5143.

118. Monteiro, R. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators Inflamm*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 289645.

119. Mustata, M. L., Neagoe C. D., Ionescu M., Predoi M. C., Mitran A. M., Ianosi

S. L. Clinical Implications of Metabolic Syndrome in Psoriasis Management. Diagnostics. – 2024. – 14(16):1774.

120. Neimann, A. L., Shin D.B., Wang X.[et al.] Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Am. Acad Dermatol. – 2006. – Vol. 55 (5). – P. 829–835.

121. Nyfors, A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 3. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics / A. Nyfors // Acta Pathol Microbiol Scand A. – 1977. – Vol. 85 (4). – P. 511–518.

122. O'Brien, M. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis / M. O'Brien, J. Koo // J. Drugs Dermatol. – 2006. – Vol. 5 (5). – P. 426–432.

123. Osto, E., Piaserico S. , Maddalozzo A. [et al.] Impaired coronary flow reserve in young patients affected by severe psoriasis // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 221 (1). – P. 113–117.

124. Parsi, K. K. , Brezinski E. A. , Lin T. C. [et al.] Are patients with psoriasis being screened for cardiovascular risk factors? A study of screening practices and awareness among primary care physicians and cardiologists // J. Am. Acad Dermatol. – 2012. – Vol. 67 (3). – P. 357–362.

125. Prey, S. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review / S. Prey, C. Paul // Br J. Dermatol. – 2009. – Vol. 160 (3). – P. 622–628.

126. Prodanovich, S. , Ma F. , Taylor J. R. [et al.] Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis // J. Am. Acad Dermatol. – 2005. – Vol. 52 (2). – P. 262–267.

127. 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. – Vol. 145 (6). – P. 700–703.

128. Piaserico, S., Conti A., Console F. L.[et al.] Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients // Acta Derm Venereol. – 2014. – Vol. 94 (3). – P. 293–297.

129. Rashmi, R. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis / R. Rashmi, K. S. J. Rao, K. H. Basavaraj // Clin Exp Dermatol. – 2009. – Vol. 34 (6). – P. 658–663.
130. Ribatti, D. Inflammatory angiogenesis in atherogenesis – a double-edged sword / D. Ribatti, F. Levi-Schaffer, P. T. Kovanen // Ann Med. – 2008. – Vol. 40 (8). – P. 606–621.
131. Robert, N. Effect of cyclosporine on blood pressure / N. Robert, G. W. Wong, J. M. Wright // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 1. – P. CD007893.
132. Rocha-Pereira, P., Santos-Silva A., Rebelo I. [et al.] Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease // Clin Chim Acta. – 2001. – Vol. 303 (1-2). – P. 33–39.
133. Roenigk, H. H., Auerbach R., Maibach H. [et al.] Methotrexate in psoriasis: consensus conference // J. Am. Acad Dermatol. – 1998. – Vol. 38 (3). – P. 478–485.
134. Sahi, F.M., Masood A., Danawar N.A., Mekaiel A., Malik B.H. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review. Cureus. – 2020. – Aug 13;12(8):e9708.
135. Sashikumar, R. Salivary glucose levels and oral candidal carriage in type II diabetics / R. Sashikumar, R. Kannan // J. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2010. – Vol. 109 (5). – P. 706–711.
136. Sawatkar, G., Kanwar A., Dogra S. [et al.] Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south Asian patients // British Journal of Dermatology. – 2014. – Vol. 171 (6). – P. 1402–1406.
137. Severs, G.A., Lawlor T.H., Purcell S.M. [et al.] Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients // Cutis. – 2007. – Vol. 80 (3). – P. 231–237.
138. Stern, R.S. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. Arch Dermatol. – 2006. – 142(9):1132–1135.
139. Stern, R. S. PUVA Follow-Up Study The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study / R. S. Stern // J. Am. Acad Dermatol. – 2012. – Vol. 66 (4). – P. 553–562.
140. Tam, L.S. , Tomlinson B., Chu T. T. [et al.] Impact of TNF inhibition on

insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol. – 2007. – Vol. 26 (9). – P. 1495–1498.

141. Tanmay Padhi, G. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond / G. Tanmay Padhi // Indian J. Dermatol. – 2013. – Vol. 58 (4). – P. 299–305.

142. Tesmer, L. A., Lundy S. K., Sarkar S., Fox D.A. Th17 cells in human disease // Immunol Rev. – 2008. – Vol. 223. – P. 87–113.

143. Tekin, N.S., Tekin I. O., Barut F., Sipahi E.Y. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients // Mediators Inflamm. – 2007. – Vol. 2007. – P. 78454.

144. Troitzsch, P., Paulista Markus, Dörr M. [et al.] Psoriasis is associated with increased intima-media thickness – the Study of Health in Pomerania (SHIP) // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225 (2). – P. 486–490.

145. Vis, M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. [et al.] Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32 (2). – P. 252–255.

146. Weinblatt, M. E., Coblyn J.S., Fox D.A. [et al.] Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis // N Engl J. Med. – 1985. – Vol. 312 (13). – P. 818–822.

147. Wolf, N., Quaranta M., Prescott N. J. [et al.] Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease // J. Med Genet. – 2008. – Vol. 45 (2). – P. 114–116.

148. Wu, J.J, Suryavanshi M., Davidson D., Patel V., Jain A., Seigel L. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis in the USA. Dermatol Ther. – 2023. - P. 13:207–19.

149. Wu, J. J. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis / J. J. Wu, K. Y. Poon // J. Am. Acad Dermatol. – 2013. – Vol. 69 (4). – P. 650–651.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Схема Дизайна исследования.	С. 35
2.	Рисунок 2 – Схема Дизайна исследования.	С. 36
3.	Рисунок 3 – Статистика коморбидных патологий у больных псориазом в целом за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 46
4.	Рисунок 4 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 48
5.	Рисунок 5 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 49
6.	Рисунок 6 – Динамика параметра за период с 2014 по 20 18 гг. (n = 1 160).	С. 50
7.	Рисунок 7 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 51
8.	Рисунок 8 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 52
9.	Рисунок 9 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 53
10.	Рисунок 10 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 54
11.	Рисунок 11 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 55
12.	Рисунок 12 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 56
13.	Рисунок 13 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 57
14.	Рисунок 14 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 58
15.	Рисунок 15 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 59
16.	Рисунок 16 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 60
17.	Рисунок 17 – Пациент Б., 54 года. Локализация очагов поражения псориаза крупных складок, имитирующего интертриго.	С. 61
18.	Рисунок 18 – «Симптом псориазического треугольника»	С. 62
19.	Рисунок 19 – «Симптом псориазического треугольника»	С. 62
20.	Рисунок 20 – «Симптом псориазического треугольника»	С. 63
21.	Рисунок 21 – Дрожжевые поражения кожи.	С. 64
22.	Рисунок 22 – Дрожжевые поражения кожи.	С. 64
23.	Рисунок 23 – Доброкачественный черный акантоз и акрохордоны.	С. 65
24.	Рисунок 24 – Распространенные стрии на животе, бедрах, груди.	С. 66
25.	Рисунок 25 – Диабетические язвы на голени.	С. 67
26.	Рисунок 26 – Диабетические язвы и признаки варикозной болезни.	С. 67

27. Рисунок 27 – Варикозная болезнь вен.	С. 68
28. Рисунок 28 – Псориатическая онихопатия.	С. 68
29. Рисунок 29 – Псориатическая онихопатия.	С. 69
30. Рисунок 30 – Псориатическая онихопатия.	С. 69
31. Рисунок 31 – Контрактура Дюпюитрена.	С. 70
32. Рисунок 32 – Витилиго.	С. 70
33. Рисунок 33 – Распределение пациентов по сумме баллов шкал 1 и 2 части анкеты.	С. 75
34. Рисунок 34 – Сравнение различий по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения.	С. 88
35. Рисунок 35 – Сравнение различий по шкалам «Тревога» и «Депрессия» в разрезе по группам сравнения.	С. 89
36. Рисунок 36 – Сравнение различий по шкалам «Тревога» и «Депрессия» в разрезе по группам сравнения.	С. 90
37. Рисунок 37 – Сравнение различий по шкалам «Тревога» и «Депрессия» в разрезе по группам сравнения.	С. 91
38. Рисунок 38 – Корреляции по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» ($r_s > 0,3$).	С. 92
39. Рисунок 39 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, n = 210)	С. 93
40. Рисунок 40 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия» у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, n = 210)	С. 95
41. Таблица 1 – Анкета «Диабет-скрининг» у пациентов с псориазом.	С. 40
42. Таблица 2 – Статистика коморбидных патологий у больных псориазом в целом за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 46
43. Таблица 3 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 47
44. Таблица 4 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 48
45. Таблица 5 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 48
46. Таблица 6 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 49
47. Таблица 7 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	С. 50

48. Таблица 8 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 50
49. Таблица 9 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 51
50. Таблица 10 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 51
51. Таблица 11 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 51
52. Таблица 12 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 52
53. Таблица 13 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 52
54. Таблица 14 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 53
55. Таблица 15 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 53
56. Таблица 16 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 54
57. Таблица 17 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 54
58. Таблица 18 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 55
59. Таблица 19 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 55
60. Таблица 20 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 56
61. Таблица 21 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 56
62. Таблица 22 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 57
63. Таблица 23 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 57
64. Таблица 24 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 58
65. Таблица 25 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 58
66. Таблица 26 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 59
67. Таблица 27 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 59
68. Таблица 28 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 60
69. Таблица 29 – Динамика параметра за период с 2014 по 2018 гг. (n = 1 160).	C. 60
70. Таблица 30 – Частота встречаемости кожных маркеров сахарного диабета у пациентов с псориазом.	C. 71
71. Таблица 31 – Сводная характеристика результатов апробации предварительных моделей PSS1 и PSS2 для прогноза сахарного диабета (СД) у больных псориазом. .	C. 74
72. Таблица 32 – Информативность моделей PSS1 и PSS2.	C. 74
73. Таблица 33 – Алгоритм для тактики ведения пациента.	C. 75
74. Таблица 34 – Признаки, которые может оценить сам пациент («жалобы пациента», 1-я часть анкеты).	C. 78

75. Таблица 35 – Признаки, которые оценивает врач («кожные маркеры», 2-я часть анкеты). С. 79
76. Таблица 36 – Признаки, введенные в множественную логистическую регрессионную модель (DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2) прогноза сахарного диабета у больных псориазом, и их основные параметры. С.80
77. Таблица 37 – Сводная характеристика результатов апробации множественной логистической регрессионной модели (DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2) прогноза сахарного диабета (СД) у больных псориазом. С. 82
78. Таблица 38 – Информативность моделей DEWS1, DEWS2 и DEWS1&2. С. 83
79. Таблица 39 – Алгоритм для тактики ведения пациента (скорректированная). С. 84
80. Таблица 40 – Маршрутизация пациентов с псориазом при отсутствии или наличии сахарного диабета. С. 85
81. Таблица 41 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения (Me [Q1; Q3]). С. 87
82. Таблица 42 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения и по полу. С. 89
83. Таблица 43 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» в разрезе по группам сравнения и по полу. С. 91
84. Таблица 44 – Различия по шкалам «Тревога», «Депрессия», «PASI», «DLQI» у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, n = 210) С. 92
85. Таблица 45 – Различия по «Тревога», «Депрессия», у больных псориазом с СД через 6 месяцев и через 12 месяцев (Группа 1, n = 210) С. 94
86. Таблица 46 – Инициальные характеристики больных псориазом, включенных в исследование. С. 99
87. Таблица 47 – Характеристики исходов у больных псориазом, включенных в исследование. С. 99
88. Таблица 48 – Характеристики предикторов у больных псориазом, включенных в исследование. С. 100

89. Таблица 49 – Динамика анализов на СД в исследовании-валидации (n=100)..... С. 103
90. Таблица 50 – Confusion matrix СПРАЗУ в исследовании-валидации..... С. 103
91. Таблица 51 – Confusion matrix ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ в исследовании-валидации..... С. 104
92. Таблица 52 – Confusion matrix ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ в исследовании-валидации..... С. 104
93. Таблица 53 – Информативность модели наличия диагноза СД (0 - нет, 1 - есть) у больных псориазом в динамике: сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев..... С. 104
94. Таблица 54 – Информативность модели наличия диагноза СД (0 - нет, 1 - есть) у больных псориазом при РАЗРАБОТКЕ и при ВАЛИДАЦИИ в динамике: сразу, через 6 месяцев и через 12 месяцев..... С. 105
95. Таблица 55 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (99-й пациент)..... С. 106
96. Таблица 56 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (100-й пациент)..... С. 107
97. Таблица 57 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (79-й пациент)..... С. 108
98. Таблица 58 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (15-й пациент)..... С. 109
99. Таблица 59 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (1-й пациент)..... С. 110
100. Таблица 60 – Данные в базе по валидации Анкеты-скрининга (2-й пациент)..... С. 111
101. Таблица 61 – Средняя фактическая стоимость лечения у пациентов с псориазом основного заболевания без коморбидной патологии и на коморбидную патологию (тыс. руб.) по данным Нелюбовой О.И. [12]..... С. 113

102.Таблица 62 – Средняя фактическая стоимость лечения у пациентов с псориазом основного заболевания без коморбидной патологии, с учетом лечения на сахарный диабет и психиатрические отклонения (тыс. руб.). . . . С. 119

**Приложение А
(справочное).**

**Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2021663143 Анкета «Диабет-скрининг»**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021663143

Анкета «Диабет-скрининг»

Правообладатель: *Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) (RU)*

Авторы: *Евдокимов Евгений Юрьевич (RU), Свечникова Елена Владимировна (RU), Понежская Жанна Бетовна (RU), Горелова Елена Александровна (RU), Моржанаева Мария Андреевна (RU), Глазов Максим Борисович (RU), Аверьянов Руслан Сергеевич (RU), Мажейкин Алексей Игоревич (RU)*

Заявка № **2021662191**

Дата поступления **03 августа 2021 г.**

Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **12 августа 2021 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ильин**

Приложение Б
(справочное).
Анкета для определения индекса DLQI

- 1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?**
 - ☐ Очень сильно
 - ☐ Достаточно сильно
 - ☐ Незначительным образом
 - ☐ Нет
- 2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?**
 - ☐ Очень сильно
 - ☐ Достаточно сильно
 - ☐ Незначительным образом
 - ☐ Нет
- 3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?**
 - ☐ Очень сильно
 - ☐ Достаточно сильно
 - ☐ Незначительным образом
 - ☐ Нет
- 4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?**
 - ☐ Очень сильно
 - ☐ Достаточно сильно
 - ☐ Незначительным образом
 - ☐ Нет
- 5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?**
 - ☐ Очень сильно
 - ☐ Достаточно сильно
 - ☐ Незначительным образом
 - ☐ Нет
- 6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?**
 - ☐ Очень сильно
 - ☐ Достаточно сильно
 - ☐ Незначительным образом
 - ☐ Нет
- 7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?**
 - ☐ Да
 - ☐ Нет

8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?

- Сильно
- Незначительно
- Не беспокоило

9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. И чем ближе показатель к этой отметке – тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента.

Также индекс может быть выражен в процентном соотношении к максимально возможному баллу в 30.

Оценка значений индекса DLQI:

0–0 – кожное заболевание не влияет на жизнь пациента

2–5 – заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента

6–10 – заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента

11–20 – заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента

21–30 – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

Приложение В
(справочное).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе

3 – все время

2 – часто

1 – время от времени, иногда

0 – совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться

3 – определенно это так, и страх очень велик

2 – да, это так, но страх не очень велик

1 – иногда, но это меня не беспокоит

0 – совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 – постоянно

2 – большую часть времени

1 – время от времени и не так часто

0 – только иногда

4. Я легко могу присесть и расслабиться

0 – определенно, это так

1 – наверно, это так

2 – лишь изредка, это так

3 – совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 – совсем не испытываю

1 – иногда

2 – часто

3 – очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

3 – определенно, это так

2 – наверно, это так

1 – лишь в некоторой степени, это так

0 – совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

3 – очень часто

2 – довольно часто

1 – не так уж часто

0 – совсем не бывает

Количество баллов здесь _____
Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

- 0 – определенно, это так
- 1 – наверное, это так
- 2 – лишь в очень малой степени, это так
- 3 – это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

- 0 – определенно, это так
- 1 – наверное, это так
- 2 – лишь в очень малой степени, это так
- 3 – совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

- 3 – совсем не испытываю
- 2 – очень редко
- 1 – иногда
- 0 – практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

- 3 – практически все время
- 2 – часто
- 1 – иногда
- 0 – совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

- 3 – определенно, это так
- 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени
- 0 – я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

- 0 – точно так же, как и обычно
- 1 – да, но не в той степени, как раньше
- 2 – значительно меньше, чем обычно
- 3 – совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

- 0 – часто
- 1 – иногда
- 2 – редко
- 3 – очень редко

Количество баллов здесь _____

Рекомендации по применению шкалы

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

1) подшкала А – «тревога» (от англ, «anxiety»): нечетные пункты 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;

2) подшкала D «депрессия» (от англ, «depression»): четные пункты 2, 4, 6; 8, 10, 12, 14.

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность).

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений:

1) 0–7 баллов – норма;

2) 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;

3) 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Автор выражает глубокую благодарность профессору, д.м.н. Лыковой Софье Григорьевне за ценные советы и неоспоримый вклад в написание диссертационного исследования. Труды и научная работа Софьи Григорьевны стали большим плацдармом в разработке научной гипотезы и материалов диссертации.