

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.5-002.9:616.1-092

МПК: А61В5/00, G01М33/48

Унгалова Сауле Смадияровна

Факторы предрасположенности развития патологии сердечно-сосудистой системы у больных хроническими дерматозами

6М110100 – «Медицина»

Диссертация на присуждение академической степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., доцент. Таркина Т.В.

Научный консультант: к.м.н., доцент Казиева А.С.

Официальный оппонент: к.м.н. Молдабеков Т.К.

Астана 2017

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Хронические дерматозы: современное состояние проблемы.....	10
1.2 Поражение сердечно-сосудистой системы при дерматозах	13
1.3 Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных хроническими дерматозами	20
1.4 Значение генетических факторов в возникновении сердечно- сосудистой патологии при хронических дерматозах.....	24
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Материалы исследования	29
2.2 Методы исследования	29
2.2.1 Общая характеристика клинической группы	29
2.2.2 Анкетирование	30
2.2.3 Общеклинические и лабораторные методы исследования	30
2.2.4 Молекулярно-генетическое исследование	32
2.2.5 Статистические методы анализа	34
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
3.1 Клиническая характеристика пациентов.....	34
3.2 Результаты оценки дерматологического статуса и факторов риска	36
3.3 Состояние липидного обмена у больных хроническими дерматозами.....	40
3.4 Модифицирующие факторы риска и состояние сердечно- сосудистой системы у больных хроническими дерматозами	41
3.5 Результаты генетического исследования	46
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	55
ВЫВОДЫ	58
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	58
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	60
ПРИЛОЖЕНИЕ	72

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие регламентирующие документы:

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2010 года 704 «Об утверждении Правил организации скрининга»;
2. «Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» - приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004г;
3. ГОСО РК-7.09.108–2009г. Утвержден приказом МЗСРК №261 от 17.06.2011г. Послевузовское образование. Магистратура;
4. РИ-МУА-18-12 «Требования к содержанию, оформлению и защите Магистерской диссертации»;
5. ГОСТ 7.32-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления»;
6. Закон Республики Казахстан от 18 февраля 2011 года № 407-IV «О науке»
7. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 744 «Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (с изменениями от 28.09.2012 г.).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ- артериальная гипертония
СД- сахарный диабет
ФР- факторы риска
ИБС- ишемическая болезнь сердца
ИМ- инфаркт миокарда
НМК- нарушение мозгового кровообращения
ИМТ- индекс массы тела
ОТ- окружность талии
ОХс- общий холестерин
КАК- клинический анализ крови
КАМ- клинический анализ мочи
АСТ- асатаминотрансфераза
АЛТ- аланинаминотрансфераза
ЛПНП- липопротеиды низкой плотности
ЛПВП- липопротеиды высокой плотности
ССС- сердечно-сосудистая система
ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания
ОХ – общий холестерин
САД – систолическое артериальное давление
ТГ – триглицериды
ЭКГ – электрокардиография
РАSI –psoriatic area and severity index
ЩДОР – шкала дерматологической оценки розацеа

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1 – Количество пациентов в зависимости от пола и вида заболевания.....	29
Таблица 2 – Средний возраст наблюдаемых в зависимости от пола и вида заболевания.....	30
Таблица 3 – Количество больных по возрастным группам.....	30
Таблица 4 – Наличие наследственной отягощенности у больных с псориазом и розацеа	35
Таблица 5 – Наследственный фактор в зависимости от возраста начала заболевания.....	35
Таблица 6 – Дерматологический статус: показатели индекса PASI и ШДОР у больных в разных возрастных группах.....	36
Таблица 7 – Индекс массы тела у больных хроническим дерматозом (псориаз, розацеа).....	37
Таблица 8 – Окружность талии у больных хроническим дерматозом (псориаз, розацеа).....	37
Таблица 9 – ИМТ в зависимости от пола.....	37
Таблица 10 – Окружность талии в зависимости от количества.....	37
Таблица 11 – Наследственный фактор по ССЗ.....	38
Таблица 12 – Распределение пациентов по типу заболевания и факту курения.....	39
Таблица 13 – Дерматологический статус в зависимости от курения и вида заболевания.....	40
Таблица 14 – Дерматологическая статус в зависимости от потребления алкоголя и вида заболевания.....	40
Таблица 15 – Значения липидного обмена у больных хроническим дерматозами.....	40
Таблица 16 – Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническими дерматозами.....	41
Таблица 17 – Дерматологический статус в зависимости от факторов (Коэффициент корреляции Спирмана).....	42
Таблица 18 – Артериальная давления в зависимости от возраста.....	43
Таблица 19 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов ITGA2, AGTR1, AGTR2, NOS3	45
Таблица 20 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов ITGA2.....	47
Таблица 21 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов AGTR1.....	48
Таблица 22 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов AGTR2.....	48
Таблица 23 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов NOS3.....	49

Таблица 24 – Значимость наличия взаимосвязь между заболеванием и наличием гена ITGA2.....	50
Таблица 25 Значимость наличия взаимосвязь между заболеванием и наличием гена AGTR2.....	51
Таблица 26 – Значимость наличия взаимосвязь между заболеванием и наличием гена NOS3.....	51
Таблица 27. – Аддитивные гены, ответственные за риск развития ССЗ у больных хроническими дерматозами (в возрасте 18-44 лет).....	53
Таблица 28 – Анализ распределения исследуемых пациентов по аллеле ITGA2.....	54
Таблица 29 – Анализ распределения исследуемых пациентов по аллеле AGTR1.....	54
Таблица 30 – Анализ распределения исследуемых пациентов по аллеле AGTR2.....	55
Таблица 31 – Анализ распределения исследуемых пациентов по аллеле NOS3.....	55
Рисунок 1 – Распределение пациентов по виду заболеваний и полу.....	29
Рисунок 2 – Условия амплификации ДНК с помощью ПЦР.....	34
Рисунок 3 – распределение исследуемых пациентов по началу и типу заболевания.....	36
Рисунок 4 – Дерматологическая статус и наличие в анамнезе ССЗ.....	38
Рисунок 5 – Окружность талии и наличие в анамнезе ССЗ.....	39
Рисунок 6 – Correlations (Spreadsheet1).....	43
Рисунок 7 – Коэффициент корреляции Пирсона в зависимости от артериальной гипертензии.....	45
Рисунок 8 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов ITGA2.....	47
Рисунок 9 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов AGTR1.....	48
Рисунок 10 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов AGTR2.....	49
Рисунок 11 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов NOS3.....	49
Рисунок 12 – Аддитивные гены у больных хроническими дерматозами в возрасте 18-44 года.....	53
Рисунок 13 – Алгоритм обследования пациентов хроническими дерматозами (псориаз, розацеа).....	59

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В дерматологии в настоящее время пристально изучаются сопутствующие заболевания, меняется представление о коморбидности при многих кожных заболеваниях. Несмотря на высокую частоту соматической патологии у больных хроническими дерматозами, многие аспекты не полностью изучены.

Ассоциация хронических дерматозов и сопутствующих заболеваний является многофакторной и сложной. Такие факторы как, образ жизни, снижение показателей качества жизни, связанное с заболеванием, депрессии, различные терапевтические вмешательства, иногда запутывают и усложняют причинно-следственные связи между сопутствующими заболеваниями и хроническими дерматозами. Результаты исследования показывают, что развитие патологических процессов при дерматологических заболеваниях не ограничивается поражением только кожи, а приводит к нарушениям функций различных органов и систем организма [1]. У дерматологических больных наличие соматических сопутствующих заболеваний влияет на степень выраженности кожных проявлений, характер течения и тяжесть процесса [2,3,4]. По данным зарубежной и отечественной литературы дерматологические и соматические заболевания могут иметь общие факторы риска, курение [5,6], злоупотребление алкоголем [7], нерациональное и несбалансированное питание [8], низкая физическая активность [9], избыточная масса тела [10,11], не приверженность к лечению [12], хронический стресс, экологические факторы [13].

Казахстанские ученые в своих исследованиях показали высокую вероятность сопутствующей соматической патологии у пациентов псориазом разных возрастных групп. У больных псориазом выявлена патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нарушения минерализации костной ткани организма. Выявлено повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови больных псориазом молодого возраста, который относится предикторам поражения ССС [14,15,16]. Основываясь на ретроспективные данные, американские и европейские ученые, утверждают, что псориаз является независимым фактором риска при инфаркте миокарда. Наибольший риск инфаркта миокарда имеют молодые пациенты с тяжелыми течениями этого дерматоза. Исследователи из Швеции отмечают повышение риска смертных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний, на 50,0% у молодых людей, страдающих псориазом. У таких пациентов продолжительность жизни меньше, чем у здоровых людей: 4,4 года у женщин и у мужчин на 3,5 года. Среди ученых мира нет единого мнения, на сегодняшний день, о связи псориаза с заболеваниями ССС. При наличии факторов, предрасполагающих к атеросклерозу, псориаз сам по себе не приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям, считают некоторые авторы [17,18].

В 2014 году было впервые проведено исследование, показавшее, что больные розацеа могут иметь высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этими данными авторы рекомендуют тщательное наблюдение за пациентами розацеа. По их мнению, механизм, лежащий в основе этого повышенного риска неизвестен. Они призывают к проведению дополнительных исследований, необходимых для разъяснения этого сложного вопроса. N. Duman, * S. Ersoy Evans, N. Atakan [19].

В связи с выше указанным, представляется актуальным изучение факторов развития кардиоваскулярной патологии у больных хроническими дерматозами, в том числе генетических предикторов.

Цель исследования

Определение факторов предрасположенности к развитию патологии сердечно-сосудистой системы у больных хроническими дерматозами.

Задачи исследования

1. Определить модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и клиничко-антропометрические показатели у больных хроническими дерматозами (псориаз, розацеа).

2. Выявить наличие генов предрасположенности к развитию ССЗ (ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта) и их клиничко-диагностическую значимость у больных хроническими дерматозами.

3. Разработать алгоритм обследования пациентов с хроническими дерматозами в возрасте от 18 до 44 лет, позволяющий установить ранние предикторы и генетическую предрасположенность к развитию ССЗ (ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта) на доклинической стадии.

Научная новизна

Впервые было изучено наличие генов предрасположенности к развитию патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта) и их взаимосвязь с клиничко-антропометрическими показателями и модифицируемыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническими дерматозами.

Практическая значимость

На основе полученных данных был разработан алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития патологии сердечно-сосудистой системы у больных хроническими дерматозами с учетом наличия генов, предрасполагающих к развитию ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, и их взаимосвязи с клиничко-антропометрическими показателями и модифицируемыми факторами риска, отнесёнными к предикторам развития ССЗ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие клиничко-антропометрических и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также носительство генов AGTR 2, NOS3, позволяет прогнозировать возникновение болезней ССС у больных хроническими дерматозами.

2. Использование диагностического алгоритма, направленного на выявление клинико-антропометрических и модифицируемых факторов риска и носительство генотипов AGTR 2, NOS3, позволит своевременно провести лечебно-диагностические мероприятия для профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений у пациентов хроническими дерматозами.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции дерматовенерологов и дерматокосметологов РК, посвященной 90-летию дерматовенерологической службы ЮКО, «Показатели жирового обмена у больных хроническими дерматозами» г. Шымкент, 22-23 сентября 2016 г., на X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов, Москва, 15-17 марта 2017 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи «Факторы предрасположенности развития инсульта и инфаркта миокарда у больных хроническими дерматозами» в журнале «Нейрохирургия и неврология Казахстана», 2016 г., № 3(44). «Факторы риска развития кардиоваскулярной патологии у больных хроническими дерматозами» в 2 выпуске 2017г журнала «Астана медициналық журналы»; 2 тезиса «Показатели жирового обмена у больных хроническими дерматозами» г. Шымкент, 22-23 сентября 2016г. и на X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «Антропометрический портрет больных псориазом и розацеа, имеющих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний» Москва, «Крокус Экспо» 15-17 марта 2017г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 72 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, где представлены результаты материалов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации; списка использованных источников, включающего 178 наименований, из них 94- иностранного печатания. Диссертация иллюстрирована таблицами 31, рисунками 13 и дополнена 1 приложением.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Хронические дерматозы: современное состояние проблемы

В последние годы в дерматологии пристально изучаются сопутствующие заболевания, меняется представление о роли коморбидных состояний при многочисленных дерматологических болезнях. Несмотря на высокую частоту соматической патологии у больных различными дерматозами, многие аспекты остаются не до конца изученными. Ассоциация сопутствующих нозологий и дерматозов является сложной и многофакторной. Такие факторы как, образ жизни, связанное с заболеванием снижение качества жизни, депрессии, различные терапевтические вмешательства, могут запутать и усложнить причинно-следственные связи между дерматозами и сопутствующими заболеваниями. По данным исследований некоторых ученых, коморбидным фоном наиболее обременены такие распространенные хронические дерматозы как псориаз, розацеа, атопический дерматит [19,20].

Исследования казахстанских ученых показали высокую частоту сопутствующей соматической патологии у больных псориазом в разных возрастных группах. Например, у больных псориазом чаще выявляется патология желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы (ССС), нарушения минерализации костной ткани. У молодых же людей, страдающих псориазом, отмечается повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, который, в свою очередь, относится к предикторам поражения ССС [14,16]. На сегодняшний день, среди исследователей нет единого мнения насчет связи псориаза с заболеваниями ССС. Ряд авторов считает, что при наличии предрасполагающих к атеросклерозу факторов, псориаз в одиночку не приводит к кардиоваскулярным заболеваниям.

Псориаз – это хронический дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в своем развитии генетических факторов, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме [21]. Интерес дерматологов к гипотезам и теориям развития псориаза в последнее время возрос [22]. Известными концепциями формирования данного дерматоза являются: инфекционная, вирусная, метаболическая, эндокринная, нейрогенная, иммунная, интоксикационная и пр. Роль наследственности в предрасположенности к псориазу несомненна. Проводимые во множестве стран популяционные исследования указывают на большую роль генетических факторов в развитии этого заболевания [23]. В настоящее время опубликованы результаты работ об ассоциации 19 геномных локусов с различными формами хронических дерматозов [24]. Псориаз наследуется мультифакторно, когда изменчивость того или иного симптома определяется не одним главным геном, а влиянием как внешних, так и генетических факторов [23]. При этом на долю генетических факторов приходится около 60-70%, тогда как на удельный вес факторов внешней среды – 30-40%. Заболевание может развиваться вследствие наличия в генотипе «ответственного за псориаз гена», а также по причине неблагоприятных аллельных комбинаций иных, «вспомогательных генов» [25].

У некоторого числа людей с «неблагоприятным» генотипом основную роль играют другие провоцирующие «пусковые» факторы: инфекционные агенты, включая ВИЧ, травмы кожного покрова, нарушения функций центральной, периферической и вегетативной нервной систем, эндокринных желез, метаболические нарушения, прием различных лекарственных препаратов, спиртные напитки и др. [26].

ДНК-диагностика существенно повышает точность определения генетического риска. На сегодняшний день выявлен ряд генов и хромосом, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу: MICA, HLA-B13, HLA-B17, HLA-21, PSORS1- PSORS9 и др. Главным составляющим молекулярно-генетических исследований является анализ ассоциаций заболевания с полиморфными вариантами генов-кандидатов, белковые продукты которых могут быть вовлечены в патогенез развития заболевания. Согласно результатам современного уровня знаний о псориазе, в последние годы данный хронический дерматоз чаще относят к заболеваниям, развитие которых связано с дефицитом витамина D. Немного ясности в определении и понимании этой проблемы внесли результаты исследований, посвящённых расшифровке метаболизма витамина D на уровне кожи [24, 29]. На сегодня витамин D рассматривается не только в качестве гормона, регулирующего остеогенез и кальциевый гомеостаз, но и как фактор, участвующий в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировке, иммуногенезе, апоптозе. [19]. Центральным механизмом в основе системных проявлений как псориаза, так и дефицита витамина D, является генерализованное низкоактивное неспецифическое воспаление [29]. В патофизиологии псориаза значение играют активированные Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки, которые синтезируют различные цитокины и хемокины [24]. При псориазе повышение уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка расценивается как подтверждение системной воспалительной реакции, которые лежат в основе развития локальных и внекожных поражений при прогрессировании хронического дерматоза [4]. Под действием витамина D увеличивается синтез IL-10, который подавляет активность Th1-клеток, снижаются уровни IFN- γ и TNF- α [25]. В исследованиях Э.Ю.Бекировой выявлено ингибирующее действие на синтез TNF- α мононуклеарными клетками витамина D [2]. В исследовании Peterson С.А., Neffernan М.Е. доказана обратная корреляционная зависимость между сывороточными уровнями 25(OH)2D и уровнем TNF- α , что подтверждает провоспалительные биологические эффекты витамина D [35]. По некоторым данным, кератиноциты содержат рецепторы к 1,25(OH)2D, в связи с чем активные метаболиты витамина D могут подавлять пролиферацию данных клеток [26]. Это послужило толчком для дальнейших исследований ассоциаций между аллельными вариантами рецептора витамина D (VDR) и псориазом [33]. Рецептор витамина D представляет собой лиганд-активированный продукт транскрипции, который опосредует геномные эффекты 1,25-дигидроксивитамина D в самых разнообразных тканях организма. Ген, кодирующий VDR, находится на хромосоме 12q и состоит из 11 экзонов,

несущих генетическую информацию. В данных литературы представлены результаты о полиморфных вариантах гена VDR: во 2 экзоне – FokI, BsmI и ApaI в интроне 8 и TaqI в 9 экзоне [33]. J. Halsall обнаружил ассоциацию между предрасположенностью к псориазу и полиморфизмом промоторной зоны гена VDR [28]. Именно наличием терапевтического эффекта у витамина D при лечении псориаза обусловлено его иммуносупрессивное действие, подавление пролиферации и стимуляция дифференцировки кератиноцитов. Ген VDR рассмотрен как вероятный ген псориаза [39]. Результаты, полученные в разных исследованиях, часто неоднозначны и порой противоречивы, что связывают с этническими, культурологическими, климатологическими и др. факторами. 91,93%

Многие ученые указывают на поражение сердечно-сосудистой системы при псориазе [17]. Об ассоциации между псориазом и сосудистыми заболеваниями впервые написал Reed W., предположив, что экссудативная природа псориаза может это отражение активных воспалительных процессов, наблюдавшихся в коллагеново-эластичных тканях сердца и аорты, синовиальных оболочках суставов [38]. В настоящее время в научной литературе широко обсуждается вопрос рассмотрения псориаза как системного заболевания, которое включает поражение не только кожи, но и других органов и систем [31]. К ним относятся: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, диабет, различные варианты дислипидемий, неалкогольный жировой гепатоз печени. Данные заболевания характеризуются ускоренным развитием атеросклероза. Результаты многочисленных исследований дают основание полагать, что взаимосвязь псориаза с вышеперечисленной патологией организма приводит к увеличению смертности и еще более выраженному снижению качества жизни. Получены данные о роли нарушений функциональной активности эндотелия в патогенезе псориаза. Поврежденный эндотелий активирует систему сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что подтверждается изменениями реологических свойств крови, склонностью к тромбообразованию и стимуляцией процессов свертывания крови [18]. Эндотелиальная дисфункция является этапом, предшествующим появлению ранних атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [36]. В сочетании с дисфункцией эндотелия агрегационные нарушения у пациентов с псориазом показывают о повышенном риске развития сердечно-сосудистой патологии. Повышенная секреция эндотелина (EDNs) чаще верифицировалась в коже при псориазическом поражении, чем без хронического дерматоза [21]. Эндотелин представляет собой вазоактивный пептид, вовлеченный в воспалительный процесс и играющий кардиоваскулярную, митогенную и нейрорегуляторную функции [30]. Существует несколько изоформ эндотелина – EDN1, 2, 3. При этом EDN1 обладает наибольшим вазоконстрикторным и митогенным свойствами, и участвует в неоангиогенезе. EDN1 синтезируется моноцитами, макрофагами, гладкими мышцами сосудов и эндотелиальными клетками, действует как митоген для кератиноцитов, посредник провоспалительных путей для синтеза

цитокинов[22,30]. По результатам исследований Владимира Васку подтверждается гипотеза, что ангиогенез и хроническое воспаление являются ключевыми факторами, в т.ч. и с генетической точки зрения, участвующими в развитии псориаза, [40].

1.2 Поражение сердечно-сосудистой системы при дерматозах.

Результаты ряда ученых указывают на высокую частоту встречаемости у больных псориазом тромбозов, что ведет к осложнениям в виде инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, эмболии в легочные сосуды, тромбофлебитов, облитерирующих эндартериитов, цереброваскулярных нарушений, а также отмечается высокий риск развития у данной категории пациентов нарушений ритма сердца и артериальной гипертензии [11]. Стойкое нарушение тонуса артериальных сосудов является тому подтверждением. Множество данных свидетельствует, что ассоциация псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний может приводить к ранней летальности. Согласно исследованиям Е.В.Соколовского, у 39% пациентов с псориазом выявлены кардиоваскулярные заболевания. Исследователями США установлен повышенный риск развития ишемической болезни сердца у данных больных в сравнении с другими слоями населения [31]. Другими американскими учеными, которые изучали предикторы смертности, обнаружено, что при ассоциированном, тяжелом течении псориаза выявился повышенный уровень сердечно-сосудистой смертности по сравнению с населением в целом [14]. Результаты исследования с использованием базы данных General Practice Research Database показали более высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов с псориазом. В связи с этим, авторы выделили псориаз как независимый фактор риска развития инфаркта миокарда [27]. В случае псориаза с ишемической болезнью сердца полиорганность поражений позволяет предположить наличие общности некоторых патогенетических механизмов развития данных заболеваний. По данным Потоцкого И.И., ИБС при псориазе диагностировалась в 47% случаев, артериальная гипертензия – в 37% случаев, а другие сосудистые патологии (тромбофлебиты, эмболии) – в 24% [11]. А по показателям Трофимовой И.Б., ИБС и эссенциальная гипертензия в 9,1% и 37,5% случаев ассоциируется с псориазом, соответственно. [7]. Частота встречаемости ИБС у пациентов с псориазом в возрасте 40-50 лет составляет 12%, согласно данным Мордовцева В.Н [15]. Некоторые ученые-авторы предполагают, что это связано с наличием атерогенных дислипидемий у этой когорты больных [8]. У пациентов с кожными проявлениями заболевания в 2,5 раза чаще диагностируется гиперхолестеринемия, чем при других хронических дерматозах [20]. При псориатическом артрите для дислипидемии характерно и снижение – антиатерогенных (липопротеидов высокой плотности) и повышение проатерогенных фракций липидов (холестерина, липопротеидов низкой плотности). Длительная дислипидемия у больных с псориазом приводит к развитию патологии сердечно-сосудистой системы, формируя замкнутый круг патогенеза[37]. Литературные данные по влиянию псориаза на дислипидемию неоднозначны. Ряд ученых-авторов указывают на взаимосвязь

дислипидемии со стадией и формой кожного процесса при псориазе, а некоторые – на отсутствие взаимосвязи[34]. По данным исследования больных с псориазом и их родственников, проведенного Н.В. Кунгуровым, выявлены заболевания других органов и систем, в развитии которых основную роль играют наследственные факторы. При этом, во втором и третьем поколениях преобладала сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, инфаркт, инсульт, АГ) – от 18,6% до 47,3% случаев [5]. Актуальной задачей современной медицины является изучение генетических и факторов внешней среды запуска патогенеза многофакторных заболеваний, к ним относятся большинство сложных патологий, в том числе сердечно-сосудистые заболевания и хронические дерматозы. Обнаружение генетических детерминантов не позволяет определить время появления болезни, но помогает определить индивидуальный риск развития заболевания, а в некоторых случаях выполнить мероприятия, направленные на профилактику болезни. При установленном диагнозе результаты генетического тестирования позволяют прогнозировать клиническое течение болезни, вероятность развития осложнений, дают возможность учитывать особенности метаболизма лекарств и определять индивидуальный подбор диагностических алгоритмов и способов лечения. Поэтому псориаз и другие дерматозы, ассоциированные с сердечно-сосудистой патологией, является актуальной медицинской и социальной проблемой, что обуславливает необходимость дальнейших научных изысканий в данном направлении[54]. Это заболевание представляет собой системный процесс с выраженными морфологическими и функциональными нарушениями ряда органов и систем организма. Хотя впервые данная патология описана более двух тысяч лет назад, ее проблема остается актуальной и по сей день, одной из самых важных и проблемных в современной дерматологии и медицине.

На статье опубликованной в 2011 году разбиралось понятие «псориазический марш», согласно которому системная воспалительная реакция у пациентов псориазом на первом этапе способствует развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета, что в последующем может привести к эндотелиальной дисфункции и, как результат, развитию атеросклероза и его нежелательных грозных осложнений – инфаркта миокарда и инсульта [55,56,57]. По результатам многочисленных научных исследований известно, что хронические дерматозы не только широко распространены, но и часто сочетаются с патологией других органов и систем организма. Выявлено взаимное отрицательное действие на развитие и течение как заболеваний кожи, так и внутренних органов. В данное время во многих случаях не представляется возможным достоверно определить механизмы этого явления, что требует дальнейшего проведения научных и клинических исследований. Учитывая высокую степень коморбидности хронических дерматозов, при обследовании больных следует уделять особое внимание на обнаружение и лечение сопутствующей патологии для эффективного лечения кожной патологии, и для улучшения состояния здоровья пациента, организма в целом.

Из хронических дерматозов псориаз характеризуется возникновением на коже воспалительной инфильтрации, эпидермальной гиперплазии и нарушением дифференцировки кератиноцитов, сопровождающиеся развитием гиперкератоза. Псориаз имеет сложный аутоиммунный патогенез, при котором клинические проявления развиваются под воздействием целого ряда внешних факторов у лиц с генетической предрасположенностью [58,59]. В настоящее время многими учеными псориаз рассматривается как системный дерматоз в связи с многообразием сопутствующих патологических клинических проявлений со стороны других органов и систем, которые развиваются у больных чаще, чем в среднем в популяции в целом [60,61,102,63]. Наиболее обсуждаемой и актуальной является проблема сочетанного течения псориаза и патологии сердечно-сосудистой системы. Характер связи между псориазом и нежелательными сердечно-сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инсульты) неясен до сих пор. Однако, результаты популяционных исследований указывают на наличие ассоциации между псориазом, тяжестью его течения и заболеваниями ССС [69,64]. В ретроспективном когортном исследовании, в ходе которого были проанализированы медицинские данные 3603 больных псориазом и 14330 пациентов без псориаза после поправки на возраст, пол, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии и курения было показано, что риск развития нежелательных сердечно-сосудистых осложнений в течение последующих 10 лет у больных псориазом на 6,2% выше, чем в группе контроля [65,66]. А результаты другого исследования показали, что больные псориазом находятся в зоне высокого сердечно-сосудистого риска и уже 47,2% из них имеют умеренный или высокий риск развития нежелательных коронарных осложнений в течение последующих 10 лет [67]. В ходе исследования, проведенного Tudela L.L., с соавт. (2009), было обследовано 330 больных, страдающих псориазом, среди которых 43% имели одно или несколько сопутствующих соматических заболеваний. При этом, артериальная гипертензия была диагностирована у 20,2% больных, дислипидемия - у 14,1% [68]. При проведении кросс-секционного исследования в рамках проспективного когортного исследования с использованием электронной базы медицинских данных Health Improvement Network в Великобритании, было выявлено, что между развитием неконтролируемой гипертензии и тяжестью течения псориаза существует положительная корреляционная связь, но несмотря на это, вероятность развития неконтролируемой гипертензии среди больных псориазом была довольно высокой, однако, статистически не значимой (aOR 1,10; 95% CI 0,98-1,24) [64].

В данное время многими исследователями псориаз рассматривается в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. После поправки на признанные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, сахарный диабет, ожирение, гипертензия и гиперлипидемия, вероятность возникновения острого инфаркта миокарда у больных псориазом выше, чем в общей популяции. У молодых

больных, особенно с тяжелыми формами псориаза, относительный риск инфаркта миокарда выше, чем у больных более старшего возраста или у больных с псориазом более легкой формы [69]. Выявлено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше у больных псориазом не только в среднем в популяции, но и по сравнению с больными другими дерматозами [70]. Проблема коморбидности псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний усугубляется тем фактом, что ожидаемая продолжительность жизни больных псориазом, в среднем на 3-5 лет меньше, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием [71]. Но наиболее частой причиной смерти у этих больных являются нежелательные сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, мозговой инсульт и внезапная смерть. У больных, страдающих псориазом длительно, с молодого возраста, риск раннего летального исхода очень высок [72,73]. Данное обстоятельство может быть также обусловлено приемом некоторых лекарственных средств для лечения заболевания кожи. Системные кортикостероиды, метотрексат, ретиноиды оказывают негативное влияние на липидный и углеводный обмен, которые могут приводить к нарушению толерантности к глюкозе и развитию дислипидемии. При этом некоторые лекарственные препараты, которые применяются в кардиологии (амиодарон, β -адреноблокаторы), могут способствовать обострению или отягощению течения псориаза, что также является серьезной проблемой при выборе тактики лечения. Состояние хронического стресса, в котором пребывают пациенты, может быть чревато развитием негативного исхода сердечно-сосудистых заболеваний, а также, как следствие, высокой частотой злоупотребления курением и алкоголем среди этих пациентов [66,74]. Вполне могут существовать и другие, ранее не изученные механизмы, приводящие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и сокращению продолжительности жизни больных псориазом и другими хроническими дерматозами. Таким образом, коморбидность дерматозов и сердечно-сосудистых заболеваний является распространенным в обществе, которое не только приводит к ухудшению качества жизни больных, но и к сокращению ее продолжительности, что требует дальнейшего всестороннего научного и клинического изучения. Изучению вопроса о причинно-следственных связях псориаза и сердечно-сосудистой патологии посвящены многочисленные работы, результаты которых опубликованы в научных изданиях. К сожалению, к настоящему моменту удовлетворительного полноценного ответа нет [75,76,77]. Наличие общих факторов риска считается одной из причин частого сочетания псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний. Курение и злоупотребление алкоголем является признанным фактором риска [66,78]. Избыточная масса тела и ожирение также является факторами риска развития как псориаза, так и сердечно-сосудистых заболеваний [79]. В отличие от лиц, не страдающих данным заболеванием кожи, у больных псориазом достоверно имеется более высокие масса тела, относительное и абсолютное содержание жира в организме, содержание висцерального жира, ИМТ и степень ожирения, [80]. Метаболический синдром, включающий в себя, как известно,

абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца, статистически чаще встречается среди больных псориазом, чем в среднем в популяции, а также чем у больных другими дерматозами. [81,82,83].

На течение целого ряда заболеваний, в том числе хронического воспалительного неинфекционного заболевания кожи, псориаза, в частности, а также сердечно-сосудистых заболеваний оказывает негативное влияние психоэмоциональный стресс [84,85,86]. Необходимо отметить, что само наличие заболевания кожи является сильным стрессовым фактором для подавляющего большинства больных, что значительно усугубляет проблему участия психоэмоционального стресса в развитии многих заболеваний. Основные патофизиологические механизмы дебюта и/или обострения псориаза на фоне психоэмоционального стресса недостаточно изучены, но имеющиеся данные указывают на роль нейрогенных факторов, а именно - их взаимодействие с тучными клетками и потенцирования локального нейрогенного воспаления. Физиологическая реакция на стресс у больных псориазом отличается от таковой у здоровых лиц, о чем свидетельствуют изменения у больных в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой системе. При психологическом стрессе наблюдается перераспределение лейкоцитов с последующим увеличением количества воспалительных клеток в коже, что также может приводить к обострению псориаза на этом фоне[87]. Одной из причин высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди больных псориазом может быть схожесть патогенеза, в частности процессов воспаления при псориазе и атеросклерозе сосудов. При этом остается дискуссионным вопрос, является ли этот воспалительный процесс единым, с клиническими проявлениями в разных органах и системах, или сопутствующие заболевания имеют лишь схожие отдельные звенья патогенеза развития. Известно, что повышение уровня острофазных белков ассоциируются с повышенным риском развития инсульта, инфаркта миокарда и заболеваний периферических сосудов конечностей[88,89]. Однако, в исследовании Dowlatshahi E.A., et al. (2013) было выявлено, что у пациентов псориазом повышены уровни содержания в сыворотке крови СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10 по сравнению с лицами, не страдающими этим дерматозом [90]. Циркуляция в периферической крови острофазных белков и провоспалительных цитокинов у пациентов с псориазом может негативно влиять на эндотелий сосудов, вызывая его повреждение, образование локального воспаления и как следствие - атеросклеротических бляшек в сосудах. Но у больных псориазом признаки атеросклероза длительное время могут оставаться не диагностируемыми в связи с отсутствием выраженных клинических проявлений в организме[65,66]. По мнению ряда ученых, хроническая воспалительная реакция в коже при псориазе опосредована Th1- и Th17-цитокинами, способствующими развитию системного воспаления. Противовоспалительные цитокины, такие как TNF- α и ИЛ-6, могут стимулировать гипоталамо-гипофизарную систему, приводить к развитию

центрального ожирения, гипертонии, инсулинорезистентности и к возникновению сахарного диабета, тромбоза, атеросклероза центральных и периферических сосудов. Перечисленные патологические состояния приводят к выработке этих же воспалительных молекул, а также ингибитора активации плазминогена (РАI-1) и некоторых адипокинов (лептина и резистина), которые, в свою очередь, усиливают хроническое воспаление, способствуя возникновению и/или обострению псориаза у пациентов [91,17]. В связи с этим было высказано предположение, что воспалительный характер и псориаза, и атеросклероза может иметь генетическую предрасположенность. Исследование и анализ целевых генов и их белковых продуктов, определяющих процессы воспаления (MCP-1, MDC) и липидного обмена (LXR- α , PPAR- α), известных своей ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показали изменение их содержания как в псориазных бляшках, так и в сыворотке крови пациентов, страдающих этим хроническим дерматозом [85]. Пациенты с псориазом, болеющие более 8 лет, имеют более высокую распространенность ишемической болезни сердца с возможными осложнениями [93]. При этом, существует возможность того, что псориаз и сердечно-сосудистые заболевания являются независимыми заболеваниями и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди больных псориазом обусловлена лишь высокой частотой встречаемости этой патологии в популяции в целом. По данным литературы, распространенность псориаза в мире колеблется от 0,6 до 5%, составляя в среднем 3%, и 60,4 случая на 100 000 населения. Имеются также другие данные, свидетельствующие о том, что степень риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных псориазом существенно не отличается от этого показателя в контрольных группах, среди лиц, у которых нет этого хронического дерматоза. Также было отмечено, что ни тяжесть течения псориазного процесса, ни наличие псориазной артропатии не повлияли на повышение фактора риска сердечно-сосудистой патологии [58,87]. Другим косвенным подтверждением наличия связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями могут являться результаты исследований, свидетельствующие о взаимном положительном влиянии терапевтических мероприятий, направленных на лечение сердечно-сосудистой патологии и обострений псориаза, а также устранение общих факторов риска развития. Выполнение 20-недельной программы по снижению веса, включающей низкокалорийную диету и комплекс физических упражнений, приводило не только к улучшению показателей функционирования сердечно-сосудистой системы, но и клиническому улучшению у больных этим хроническим дерматозом [61]. По ходу проведения другого исследования было продемонстрировано, что прием метотрексата в низких дозах, используемых для поддерживающей терапии псориазного и ревматоидного артритов, способствовал также снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной группе [95]. Таким образом, коморбидность псориаза и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время является актуальной проблемой в связи с их широкой распространенностью в популяции, резком

снижении качества жизни и уменьшении ее ожидаемой продолжительности [96].

У больных псориазом и другими хроническими дерматозами исследование эндотелиальной функции позволяет выявлять ранние, доклинические проявления атеросклероза и на основании этого формировать группы больных повышенного риска развития нежелательных сердечно-сосудистых заболеваний [55,56]. Использование Симвастатина у больных псориазом способствует снижению уровня холестерина и маркеров воспаления в периферической крови и не вызывает развития нежелательных побочных явлений, что позволяет рекомендовать его для включения в комплексную терапию больных псориазом для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [97,98]. Острый инфаркт миокарда более чаще встречается у пожилых людей с преобладанием заболеваний суставов, и чаще у молодых людей с ранним началом дерматологических нозологий [92]. Эта проблема усугубляется еще и тем, что окончательного мнения относительно причин и механизмов, приводящих к частому сопутствующему течению псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время окончательно сформировано не было, несмотря на проводимые в этом направлении многочисленные научно-практические и клинические исследования.

Наиболее тщательного изучения требуют базовые патофизиологические механизмы дебюта и/или обострения псориаза на фоне психоэмоционального стресса, где имеющиеся данные указывают на роль нейрогенных факторов, а именно их взаимодействие с тучными клетками и потенцирования локального нейрогенного воспаления. Вероятно, физиологическая реакция на стресс у пациентов с псориазом отличается от таковой у здоровых людей, о чем свидетельствуют изменения у таких больных в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой системе. После психологического стресса наблюдается перераспределение лейкоцитов с последующим увеличением количества воспалительных клеток в коже, что может приводить к обострению хронического дерматоза [99,100,101].

Исследование проведенное в 2014 году, показала впервые, то что больные розацеа могут иметь высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Опираясь на эти данные, авторы рекомендуют тщательное наблюдение за данной категорией пациентов. По мнению ученых, механизм, лежащий в основе этого повышенного риска неизвестен, однако они обоснованно и справедливо считают, что необходим тщательный мониторинг риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с розацеа. Они призывают к проведению дополнительных исследований для разъяснения этого вопроса и для снижения риска развития ССЗ у пациентов с розацеа в будущем [102].

1.3 Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническими дерматозами.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ.

По оценкам ВОЗ, в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона человек в результате инсульта.

Более 75% случаев летальных исходов от ССЗ случаются в странах с средним и низким уровнем дохода.

Из 16 миллионов случаев смерти от неинфекционных заболеваний в возрасте до 70 лет 82% эпизодов приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а причиной 37% являются ССЗ.

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем принятия мер в отношении таких факторов риска, таких как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное употребление алкоголя, с помощью стратегий, охватывающих все население.

С помощью программ, охватывающих все население, большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем профилактических мер в отношении предрасполагающих факторов риска, таких как нездоровое питание и ожирение, употребление табака, отсутствие физической активности и безмерное употребление алкоголя. Пациенты, страдающие ССЗ или люди, подвергающиеся высокому риску таких заболеваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, таких как повышенное кровяное давление, диабет, гиперлипидемия, или уже развившееся заболевание), нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и приема лекарственных средств при необходимости. Псориаз был связан с увеличенным риском инфаркта миокарда (им) в некоторых, но не во всех, исследованиях. В Дании исследовали риск развития инфаркта миокарда у больных псориазом и псориатическим артритом. Пациенты в возрасте ≥ 18 лет с 2008 года по 2012 год были охвачены. Скорректированные отношение рисков не показали повышенного риска развития им у пациентов с умеренным псориазом (95% доверительный интервал), тогда как риск немного увеличивается у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Данные статистики по возрасту, не выявила повышенного риска в какой-либо конкретной возрастной группы, независимо от степени тяжести. В начале риск был повышен только у пациентов с тяжелым псориазом в возрасте < 50 лет. Такие результаты у пациентов без псориатический артрита (в возрасте < 50 лет, псориаз-тяжелые формы). Ведущее место в структуре общей заболеваемости занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, которые также являются одной из главных причин инвалидизации и

преждевременной смертности среди трудоспособного населения во многих странах и в России. [2,67,93103].

Верное и раннее обнаружение лиц с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) является важным для эффективного осуществления профилактики изменения образа жизни и медицинских вмешательств. Возможности многих клиник позволяет выявить лиц с очень высоким риском, но большей части населения развития ИБС в течение ближайших 10 лет неопознанными остаются. В подробности, нет достаточного выявления более молодом возрасте, когда осуществление профилактических мер, было бы, предельно выгодно для пациентов. [104].

В структуре заболеваемости в Республике Казахстан заболевания сердечно-сосудистой системы находятся на втором месте. Согласно официальной статистике, «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» за 2011-2015гг. имеются следующие данные:

-заболеваемость населения цереброваскулярными заболеваниями (число заболеваний, зарегистрированных впервые в жизни, на 100 тыс. населения) с 2011 по 2015 год увеличилась на 36% со 189 до 258,4 на 100 тыс. населения, из них на 7,5% за последний год.

Согласно данным Республиканского центра электронного здравоохранения (далее РЦЭЗ) МЗСР РК стационарная заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) за 11 месяцев 2016 года по Республике Казахстан составила 207,1 случаев на 100 тыс. населения, по сравнению с аналогичным периодом 2015 года отмечается увеличение заболеваемости ОНМК на 3,2% (200,4 случаев на 100 тыс. населения).

Наиболее высокие цифры (на 100 тыс. населения) отмечаются в Павлодарской области – 286,4 (при этом отмечается рост на 7,7% по сравнению с 2015 годом), Карагандинской области – 265,8 (при этом, отмечается увеличение на 13,2% по сравнению с 2015 годом), Восточно-Казахстанской области – 257,3 (при этом отмечается рост на 8,0 % по сравнению с 2015 годом), Акмолинской области – 241,7 (увеличение на 10,2%).

Причины: стареющее население, высокий миграционный процесс молодого населения в крупные города Республики Казахстан и Российской Федерации, слабая профилактическая работа на уровне ПМСП и ЗОЖ по основным предрасполагающим факторам (АГ, заболевания сердца, сахарный диабет), злоупотребление алкоголем, предпочтение жирной пище и табакокурению, высокая загазованность воздуха из-за функционирования промышленных предприятий.

Показатели смертности от сосудистого поражения головного мозга за 8 месяцев 2016г. на 100 тыс. населения снизились на 18,1 % по сравнению с аналогичным периодом 2015 года, с 79,36 до 65,03 соответственно. Наиболее высокая смертность отмечается в Карагандинской области (131), СКО (94), ЗКО (81), Павлодарской (77), Актюбинской (75) областях. Причины снижения смертности в целом по РК объясняются улучшением качества оказываемой

медицинской помощи при инсультах - открытие новых инсультных центров и дополнительных коек, а также увеличение использования тромболитической терапии и нейрохирургической активности. [4,48, 105].

Коморбидность кожной и соматической патологии, а также общность патогенеза заболеваний свидетельствует о необходимости совместного участия терапевтов и дерматологов в лечении больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов и хронических дерматозов. В соматической заболеваемости и хронических дерматозах многое зависит от привычек человека. Один из значимых факторов риска развития большого числа заболеваний - курение. Огромное число литературных данных доказывает о негативном влиянии курения на человеческий организм[106]. Поэтому большинство хронических дерматозов обусловлено курением, и часто их течение прогрессирует под его влиянием. Негативное влияние оказывает курение и на развитие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и сердечно-сосудистой системы [107,108,109].

Фактором риска развития ИБС являются негативные изменения психоэмоциональной сферы[110]. После 8,5 лет исследований установлено, что у человека «тип поведения А» является независимым фактором риска развития сердечных заболеваний, проведенное исследование в 1975 году Rosehman R.H. с соавт. [111]. В развитии болезней желудочно-кишечного тракта выявлено, что психологические факторы также играют существенную роль[112]. В развитии язвенной болезни желудка установлена значительная роль стрессовых ситуаций [113,114]. Особая роль эмоционального стресса в развитии многих кожных заболеваний отмечается многими дерматологами мира. Псориаз был отмечен у 21% больных в клинике депрессивных состояний, а именно депрессия и аффективные расстройства способствовали формированию и обострению хронической экземы у 45% больных, был диагностирован нейродермит у 54% пациентов из числа больных с расстройством настроения[115]. Нервно-психические перегрузки на работе – у 33,8%, работа в ночную смену – у 26,6% больных выявлено преобладающими факторами в группе лиц молодого возраста с эрозиями в желудке и двенадцатиперстной кишке[116]. Также установлено [117], что при сменной работе (45,5%) отмечалось наиболее тяжёлое течение атопического дерматита. В свою очередь, наличие заболеваний влияет на выраженность свойств и качеств в структуре личности больного, а также негативно отражается на его эмоциональном состоянии. Прямая зависимость между наличием дерматологических заболеваний и качеством жизни установлена многими исследователями мира[115,118,119]. Отмечаются психоэмоциональные нарушения и снижение качества жизни у молодых людей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [120]. Занятия физкультурой и спортом, а также физическая активность играют большую роль в структуре здорового образа жизни и поведенческих факторов, препятствующих развитию заболеваний. В клинике Далласа (США) наблюдение в течение 20 лет за 8529 мужчинами и 2884 женщинами показало,

что у лиц, ведущих здоровый образ жизни, пробегающих более 10 миль в неделю, язвенная болезнь развивалась значительно реже. Данные литературы указывают, что улучшение состояние здоровья напрямую связано с уменьшением факторов риска [121, 122,123,124,125]. Для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно мужчин среднего возраста, в исследованиях западных ученых обосновывается важность изменения стиля жизни[126]. Анкетирование, которое проводилось среди пациентов, показывает низкую приверженность к ведению здорового образа жизни, плохое владение навыками самоконтроля, непонимание необходимости постоянной терапии хронического заболевания для овладения поведенческих навыков риска, что обуславливает необходимость разработки немедикаментозных методов коррекции. Обучение больных в “Школах пациента” является одним из путей решения проблемы. В США в 1987 году под названием «Профилактика сердечных болезней» выпущено первое и наиболее полное печатное руководство для пациентов по обучению их профилактике сердечных болезней, где основной упор делался лишь на информирование о факторах риска [127]. Издание было переработано в дальнейшем, в него были включены и методы психологического воздействия по коррекции факторов риска, например, методы убеждения, показ отрицательных примеров, демонстрация положительных перспектив, которые могут быть рекомендованы врачам для повышения мотивации пациентов, корригирования факторов риска развития болезней [128]. В лечении разных категорий пациентов, в данное время применение обучающих программ для пациентов уже становится стандартом [129,130,131].

По результатам исследований Чжоу и соав., указывающие о более высокой заболеваемости ишемической болезнью сердца с аллелем у женщин, при этом нет отличия у мужчин в отношении ишемической болезни сердца между G и аллель [132]. По данным публикации Цимерман и соавт. где оценивали четыре разных испытания на острый коронарный синдром, женский пол был более подвержен для тяжелых неблагоприятных осложнений [133].

По соблюдению рекомендаций для повышения регулярности терапии и изменения образа жизни данные литературы по обучению пациентов в “Школах здоровья” показывают значительную действенность занятия [134, 135,136,137,138]. По результатам обучения, выявлена долгосрочная эффективность коррекции алиментарнозависимых факторов риска артериальной гипертонии. После 48 месяцев обучения 75,9% больные с АГ продолжают ограничивать в пище количество жиров и холестерина, 51,7% – простых углеводов, а также снижение общей калорийности рациона питания за счет уменьшения потребления общих и насыщенных жиров, простых углеводов, избыточного потребления соли. У 70,6% пациентов снизилась масса тела, а у 50,0% – уровень артериального давления достиг целевого значения[139]. Выявлено положительное влияние обучения на выполнение рекомендаций по изменению диетических привычек в результате проведения образовательной программы Мусиной Н.Н. [140]. К концу обучения и в течение

полугода после обучения увеличилось число лиц, соблюдающих режим питания - 5-6 раз в сутки, снизивших потребление животных жиров, жирной и копченой пищи, увеличивших потребление растительных жиров и соли т.д. После применения образовательно-коррекционной программы, проводимой в стационаре, Халикова З.В. отмечала достоверное уменьшение числа лиц, выкуривающих табака в день [141]. Получены отдаленные результаты обучающей программы Н.В.Кунгурова с соавт. (2009) в семьях, имеющих больных хроническим дерматозом: относительная клиническая ремиссия, длительное благоприятное течение и, как следствие, значительное снижение затрат на лечение. При дерматозах проведено исследование эффективности психологических и образовательных программ [142,143].

Несмотря на достаточное количество публикаций, роль факторов риска в развитии дерматозах и их взаимосвязь с другими патологиями учеными трактуется неоднозначно. Образовательные программы по коррекции поведенческих навыков риска направлены на обучение больных с какой-то определенной патологией. В отечественной и зарубежной литературе практически нет публикаций о комплексном подходе к коррекции факторов риска у людей, имеющих сочетание ССЗ и хронических дерматозов, которое нуждается в дальнейшем изучении и разработке [144].

Воспаление - установленный компонент сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основной фактор ряда дерматологических состояний, в том числе розацеа, атопического дерматита и псориаза. Выявление потенциальных связей между этими дерматологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями может лучше информировать целостных подходов в здравоохранении.

В анализ включены 2105 пациентов с розацеа, 622 - атопическим дерматитом, псориазом - 1536, и 4263 пациентов контрольной группы. Склонность по сравнению с контрольными группами, скорректированные шансы сердечно-сосудистых заболеваний не были выше у пациентов с розацеа (отношение шансов: 0.894, $p = 0.2713$), атопическим дерматитом (или 1.032, $p = 0.8489$) или псориазом (или 1.087, $p = 0.4210$). В однофакторном анализе, нескорректированные коэффициенты сердечно-сосудистых заболеваний были выше у пациентов с псориазом (или 1.223, $p = 0.0347$).

Однако короткий период наблюдения и включение только коммерчески застрахованных пациентов ограничивают обобщаемость данного изучения. В этом большом исследовании пациентов с розацеа, атопическим дерматитом и псориазом не обнаружено увеличивающегося одногодичного риска сердечно-сосудистых заболеваний после поправок на сопутствующие факторы [145].

1.4 Значение генетических факторов в возникновении сердечно-сосудистой патологии при хронических дерматозах.

Мультифакторные болезни, т.е. болезни, имеющие в генезе множество факторов, являются одной из самых актуальных проблем в медицине на сегодняшний день. Под мультифакторными болезнями понимают заболевания,

возникающие в результате совместного действия неблагоприятных условий окружающей среды и некоторого числа генетических факторов. Эта группа заболеваний включает в себя такую распространенную патологию, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, шизофрения, язвенная болезнь, бронхиальная астма, псориаз и др [146]. Изучение и диагностирование таких заболеваний по причине сложности их этиологии и патогенеза значительно труднее, чем моногенных [147,148]. При выявлении мультифакторной болезни обязательно знание её генетических основ. Это дает возможность сформировать наиболее рациональные рекомендации по диете, образу жизни, физическим нагрузкам, назначить правильное лечение у каждого конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей. У каждого человека заложена долгосрочная наследственная программа и, с помощью генетических тестов можно получить информацию о ней, что отличает эти исследования от биохимических, серологических и других анализов, отражающих состояние организма только в настоящий момент. Поэтому проведение генотипирования и создание на его основе индивидуального генетического паспорта человека становятся все более и более актуальными [147].

Генетический паспорт человека – это совокупность данных о присутствии в геноме индивидуума определенных точечных изменений (полиморфизмов, мутаций), или «снийпов» (от англ. SNP – single nucleotide polymorphism). Снийп (SNP) это однонуклеотидная позиция в ДНК, для которой в какой-либо отдельной популяции существуют различные варианты последовательностей (аллелей), причем редкий аллель встречается с частотой менее 1% [148]. В процессе осуществления международной программы «Геном человека» было выявлено, что существуют несколько возможных SNP для каждого гена. Это означает, что, выявив только эти точечные изменения, можно судить об особенностях всего генетического аппарата человека без изучения последовательностей во всем геноме пациента. «Генетизация» медицины привела к появлению её нового перспективного направления – предиктивной или предсказательной медицины [149].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда, являются распространенными причинами смерти во всех странах. Терапевтический ангиогенез был предложен в качестве привлекательного новой стратегии для лечения ИБС. Это может быть определена как использование ангиогенных факторов роста, для способствования неоваскуляризации и роста коллатеральных кровеносных сосудов, которые играют в качестве эндогенной перепускной трубопровод для улучшения кровотока и увеличение тканевой перфузии в участках ишемизации. Основное, отсутствие осознания фундаментальных молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического ангиогенеза затормозили прогресс в этой области. Аутофагия представляет собой эволюционно консервативные динамические катаболический процесс, который удаляет поврежденные, дисфункциональные органелл и долгоживущих белковых агрегатов. Он перерабатывает

аминокислоты и другие субстраты для синтеза белка и АТФ поколения. Однако, избыточная аутофагия может приводить к гибели клетки. AGGF1 индуцирует аутофагию в эндотелиальные клетки (ECS) и все другие клетки, а также анализируются на мышцах с острым ми, используя ряд интегративных в пробирке и в естественных условиях подходы. Мы показываем, что ангиогенный фактор может индуцировать аутофагию и что аутофагия выступает перед ангиогенез и имеет важное значение для терапевтического ангиогенеза. Мы также демонстрируют устойчивый потенциал рекомбинантного AGGF1 и AGGF1-опосредованной аутофагии в терапевтический ангиогенез для лечения острого инфаркта миокарда. [150]. Медицина прогноза и молекулярной диагностики на основе индивидуального строения генома человека и особенностей обменных процессов его организма, может дать правильный прогноз в отношении возможного дальнейшего развития патологических процессов и даже определенных болезней. Если объединить роли всех генов – участников генетического влияния в одну сводную картину, можно с довольно большой степенью достоверности определиться с медицинским прогнозом тестируемого организма. Это означает, что можно предсказать, что ожидает человека, как в ближайшем, так и в отдаленном будущем. Соответственно, этот прогноз и будет решением тех задач, которые ставит перед собой предиктивная медицина [149,151]. Путем вышеуказанного изучения генома было доказано, что гомозиготная мутация 677Т/Т метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) увеличивает риска развития ишемической болезни сердца в 1,16 раза, ген ORMDL3 ассоциирован с бронхиальной астмой, а аллель G в сайте 2184A/G RAGE-гена связан с тяжелой формой вульгарного псориаза. Был разработан алгоритм ведения пациентов с установленным или предполагаемым диагнозом витилиго. С учетом полиморфизма гена GSTP дается прогноз формы витилиго (генотип T/C – вульгарная форма ($p < 0,05$), генотип T/T – сегментарная форма ($p < 0,05$) с последующим выбором оптимальной терапии. [152,153,154].

Одним из важных итогов изучения генома человека является появление и быстрое развитие молекулярной медицины – качественно нового этапа медицинской науки. Выявление различных особенностей спектров генетических полиморфизмов в зависимости от географических условий, диеты, расовой (этнической) принадлежности и др. указывают на действие естественного отбора. Те гены, аллельные варианты которых при наличии определенных условий окружающей среды предрасполагают к определенным заболеваниям, и получили название генов «предрасположенности».

Получается, что «гены предрасположенности», это те мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания [155,156,157] и формирует биохимическую индивидуальность каждого человека. Генетический полиморфизм человека (разнообразие генов, ограниченное одним видом), приводит к определенным вариациям в структуре белков отдельных индивидуумов и тем самым формирует биохимическую

индивидуальность каждой личности [155,156]. К полиморфизму относятся такие варианты генов, которые возникли в результате точечных мутаций достаточно давно и успели распространиться в данной популяции, выйдя за пределы её отдельных семей. Многие такие вариантные гены сопряжены со значительным повышением риска развития целого ряда различных заболеваний. Другими словами, полиморфизм гена (генотип) может или положительно, или отрицательно ассоциироваться с клинически выраженной патологией (фенотипом).

В регуляции водно-электролитного баланса и АД важную роль играет ренин - ангиотензиновая система (РАС). Известно, что циркулирующая РАС представляет собой сложную ферментативно - гормональную систему. Её основными компонентами являются ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин I-превращающий фермент, ангиотензин II и специфические рецепторы для ангиотензинов.

Начальным звеном функционирования РАС является образование ренина в юкстагломерулярном аппарате почек. Это ренинпродуцирующий сегмент афферентной (приносящей) артериолы почечного клубочка, а также плотное пятно [158]. Изоренины или рениноподобные ферменты образуются в головном мозге, стенках крупных артерий и вен, матке при беременности, корковом слое надпочечников, а также в подчелюстных железах.

Ангиотензиноген это α_2 -глобулин, который состоит из 14 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу около 60 000 дальтон. Синтезируется данный белок главным образом в печени, хотя обнаруживается и в других органах и тканях.

Под действием ренина от ангиотензиногена отщепляется пептид, состоящий из 10-аминокислотных остатков. Этот пептид называют ангиотензином I.

Ангиотензин I циркулирует в кровяном русле до тех пор, пока не вступает в реакцию с ангиотензинконвертирующим ферментом (АСЕ), находящимся на мембранах эндотелиальных клеток. Под влиянием ангиотензинпревращающего фермента ангиотензин I теряет два радикала, нейтрализующие его, и превращается в октапептид - ангиотензин II. Ангиотензин II, в свою очередь, считается главным эффекторным пептидом РАС. Почти все известные эффекты активации РАС в крови, органах и тканях обусловлены влиянием ангиотензина II на специфические рецепторы. Под действием аминопептидаз, ангиотензин II превращается в ангиотензин III, который в свою очередь превращается в ангиотензин IV. Оба последних также обладают значительной биологической активностью.

В частности, в сердце, а также и в других тканях имеются независимые от АСЕ пути образования ангиотензина II [159,160,161]. По данным Н. Nishimura и соавторов [133], наибольшую роль в превращении ангиотензина I в ангиотензин II в сердце человека играет химаза, относящаяся к классу сериновых протеаз. В стенках крупных артерий человека независимое от АСЕ образование ангиотензина II происходит при участии химазоподобного фермента, получившего название CAGE (chymostation – sensitive angiotensin II –

generating enzyme), а также тканевого активатора плазминогена (ТАП). Наряду с ангиотензином II эффекторные функции РАС выполняют также ангиотензин III, ангиотензин IV, ангиотензин – (1-7). Действие всех эффекторных пептидов РАС опосредуется специфическими AT-ангиотензиновыми рецепторами на мембранах клеток различных органов и тканей. Идентифицированы четыре типа AT – рецепторов AT1-AT4. AT-2 ангиотензиновые рецепторы встречаются во всех органах и тканях, но больше всего их в головном мозге, в матке, яичниках [161].

Ангиотензинконвертирующий фермент или дипептидилкарбоксипептидаза – является компонентом двух гуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и калликреин-кининовой. Данный фермент осуществляет конверсию ангиотензина I в ангиотензин II, который в свою очередь является одним из сильнейших вазоконстрикторов. Кроме того, ангиотензинконвертирующий фермент осуществляет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения трех эндотелийзависимых факторов: окиси азота (NO), простаглицина и эндотелийзависимого фактора гиперполяризации [161,163]. В следствии вышперечисленного, ACE являясь одним из ключевых звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, регулирует сосудистый тонус всего организма.

Ангиотензиноген вырабатывается в печени и является предшественником ангиотензина II — важного физиологического регулятора артериального давления и водно-солевого обмена. Ген AGT кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена. Варианты полиморфизма гена AGT отличаются одним нуклеотидом. Замена нуклеотида тимина (T) на цитозин (C) приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена. За счет этой замены меняются свойства ангиотензиногена. Наиболее значимые, с клинической точки зрения, варианты гена AGT 1 обусловлены точечными нуклеотидными полиморфизмами, приводящими к аминокислотным заменам в 174 кодоне гена - T174M. Находясь в единой группе сцепления с другими полиморфизмами гена, они детерминируют повышенный уровень экспрессии ангиотензиногена. Это в свою очередь расценивается как фактор, предрасполагающий к развитию артериальной гипертензии. Основным эндотелиальным фактором релаксации является оксид азота (NO). Он участвует в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе, стабилизации реологических свойств крови, ликвидации последствий метаболического ацидоза, нейротрансмиссии, реакции иммунной системы, и др. Аллельные варианты этого гена приводят к снижению уровня экспрессии NO-синтазы и, как следствие, снижению устойчивости организма к факторам со стороны внутренней и внешней среды, приводящим к гипертензивным состояниям [164,165,166].

Из вышперечисленного следует что, хронические дерматозы, широко распространенные в популяции, являются значимой медикосоциальной проблемой, в связи с негативным влиянием на качество жизни больных.

Заболеваемость хроническими дерматозами неуклонно возрастает из года в год. Основываясь на вышеуказанных данных, изучение факторов развития кардиоваскулярной патологии у больных хроническими дерматозами, в том числе и генетических предикторов представляется актуальным. Изучение общих механизмов развития хронических дерматозов и заболеваний сердечно – сосудистой системы, выявление общих факторов риска, может способствовать как более эффективному лечению пациентов с хроническим дерматозом и улучшению их качества жизни, так и уменьшению риска развития у них сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут повлечь возникновение нежелательных последствий и уменьшение ожидаемой продолжительности жизни. 48,2%.-63,5%.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Исследование было одобрено комиссией по этике «АО Медицинский Университет Астана». Пациенты были включены в исследование посредством заполнения информированного согласия. Проанализированы данные из амбулаторных карт и результаты клинико-лабораторного обследования пациентов, находившихся на стационарном лечении в Центре дерматологии и профилактики болезней, передающихся половым путем. Обследовано 52 пациента, имеющих заболевания псориаз и розацеа. Возрастная категория наблюдаемой группы колеблется от 18 до 65 лет, причем средний возраст соответствует $40,2 \pm 13,8$ лет.

Таблица 1. Количество пациентов в зависимости от пола и вида заболевания.

пол	псориаз	розацеа	всего
женский	6 (25%)	18 (75%)	24
мужской	19 (67,9%)	9 (32,1%)	28
Общий итог	25	27	52

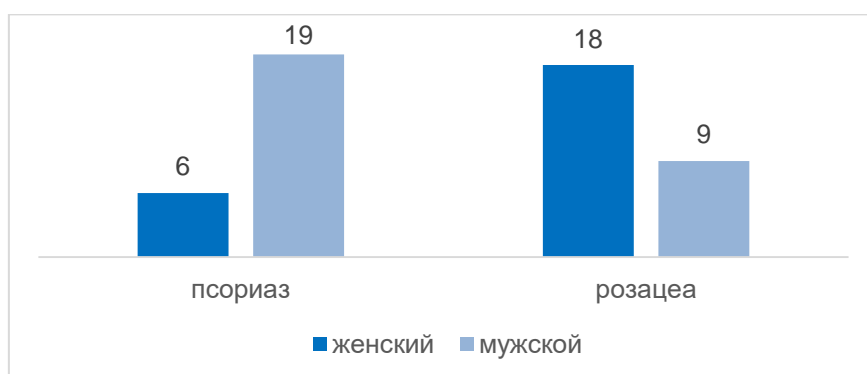


Рисунок 1. Распределение пациентов по виду заболеваний и полу

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общая характеристика клинической группы

Средний возраст мужчин и женщин в рассматриваемой группе существенно не различается. Однако, можно заметить тот факт, что средний возраст пациентов с псориазом ($39,1 \pm 13,9$) значительно ниже граждан, страдающих розацеа

(41,2±13,8). Среди пациентов с заболеванием псориазом больше мужчин (67,9%), в то время как с розацеей зарегистрировано больше женщин (75%)-Таблица 2.

Таблица 2. Средний возраст в зависимости от пола и вида заболевания.

пол	псориаз	розацеа	всего
женский	35	41,7	40,0
мужской	40,4	40,2	40,4
Общий итог	39,1	41,2	40,2

Количество больных по возрастным группам -Таблица3.

Таблица 3. Количество больных по возрастным группам

	18-30	31-40	41-50	51-65	всего
псориаз	7	8	5	5	25
розацеа	8	5	5	9	27
Общий итог	15	13	10	14	52

В контрольную группу входили лица в основном до 30 лет, здоровые, в анамнезе не выявленные хронические дерматозы и сердечно-сосудистые заболевания, неотягощенными наследственными факторами – 28 человек.

2.2.2 Анкетирование

На каждого больного заводилась карта больного псориазом, куда вводилась вся информация о пациенте, которая включает в себя, паспортную часть, клинический диагноз, возраст начала заболевания. Наличие отягощенной наследственности по хроническому дерматозу, ССЗ и другой соматической патологии подтверждалось при наличии у родителей и родственников первой линии родства. Вносились данные о курении и употреблении алкоголя. В карту вносились данные объективного осмотра, показатели лабораторных анализов и инструментальных методик.

2.2.3. Общеклинические и лабораторные методы исследования

Настоящее исследование было проведено на базе кафедры дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана», на базе ГКП на ПХВ «Центр дерматологии и профилактики болезней, передающихся половым путем» г. Астана, многофункциональная лаборатория «in vivo», АО «Национальный центр нейрохирургии».

Распространенность и тяжесть процесса определяли по критерию PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индексу площади и тяжести псориаза [167].

При подсчете PASI производился расчет пораженности головы (Г), туловища (Т), верхних конечностей (Вк), нижних конечностей (Нк), составляющих соответственно 10,20,30 и 40% площади поверхности тела человека. Площадь (П) поражения оценивалась как: 0 – при отсутствии такового; 2 – 10-30%; 3 – 30-50%; 4- 50-70%; 5 – 70-90%; 6- свыше 90%

пораженности. Тяжесть оценивалась по шкале от 0 до 4. 0 баллов – полное отсутствие видимых проявлений на коже, 1- балл – легкая степень, 2 балла – средняя степень, 3 балла – выраженная, 4 балла – резко выраженная.

Таким образом, для расчета PASI использовалась следующая формула [167] (формула 1):

$$PASI=0,1\times(\text{Эг}+\text{Иг}+\text{Дг})\times\Pi\text{г}+0,3\times(\text{Эт}+\text{Ит}+\text{Дт})\times\Pi\text{т}+0,2\times(\text{Эв}+\text{Ив}+\text{Дв})\times\Pi\text{в}+0,4\times(\text{Эн}+\text{Ин}+\text{Дн})\times\Pi\text{н}. \quad (1)$$

Дерматологический статус оценивался с применением шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), устанавливали выраженность эритемы, количество пустул и папул, присутствие телеангиоэктазий, выраженность шелушения и сухости кожи, субъективных опущений наличие и выраженность симптомов офтальморозацеа, отека лица. Показатель избранный оценивался от 0(отсутствие симптомов) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. (2) Физикальное обследование проведено всем больным. Для верификации избыточной массы тела обследованным определяли рост, вес и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по знаменитой формуле, рекомендованной ВОЗ [168] (формула 2):

$$ИМТ=m/p^2, \quad (2)$$

где *ИМТ* – индекс массы тела (кг/ м²),

m – Масса (кг),

p – Рост (м).

При ИМТ 18,5 кг/ м² диагностировался дефицит массы тела, ИМТ 18,5 - 24,9 кг/ м² – нормальная масса тела, 25,0 -29,9 кг/ м² – избыточная масса тела, 30,0 – 39,9 кг/ м² – ожирение 2 степени, более 40,0 кг/ м² ожирение 3 степени.

Липидный спектр определяли: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводилось фотометрическим методом на аппарате «Архитект 4000» компании Эббот. Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным методом по формуле Friedewald W.T. et al. [169] (формула 3):

$$ХС\ ЛПОНП = ТГ/5 \quad (3)$$

По формуле Климова рассчитывали коэффициент атерогенности (КАт) А.Н., в относительных единицах [170] (формула 4):

$$КАтер = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП \quad (4)$$

Общеклиническим и биохимическим исследованиям проводилась интерпретация согласно нормативам СИ [171];

ЭКГ регистрация в состоянии покоя с использованием электрокардиографа фирмы “Hewlett Packard” проводилась в 12-ти общепринятых отведениях, в дополнительных отведениях по Нэбу - у части обследованных.

Функциональные методы исследования

$$СГД=(САД-ДАД/3+ДАД), \quad (10)$$

где *СГД* – среднее гемодинамическое давление (мм рт.ст.);

САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.);

ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.);

$$ОПС = СГД \times 79,9 / МО, (11)$$

где *ОПС* – общее периферическое сопротивление (дин см 5^{-с});

МО – минутный объем (л/мин).

В течение 24-х часов с использованием системы Zimed-1810 фирмы “Hewlett Packard” проводили холтеровское мониторирование ЭКГ. Разбирали основной ритм и нарушения сердечного ритма; изменений сегмента ST и зубца T в динамике [197].

Артериального давления (АД) суточно мониторировали по общепринятой методике на аппарате «BPLab» (Россия) [173]. Регистрировались АД и ЧСС автоматически через каждые 20 минут в дневное время и в ночное через 30 минут. Стандартные показатели суточного профиля определяли: минимальные и максимальные показатели ДАД, САД, ЧСС, СГД. По уровню стандартного отклонения (СО) оценивали их вариабельность, также устанавливали индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии. Подсчитывались суточный индекс (СИ) – степень ночного снижения АД, связь среднедневных показателей к средненочным, вариабельность АД (стандартное отклонение от среднего значения АД).

2.2.4. Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени» и состояло из двух этапов:

- выделение геномной ДНК;
- амплификация и детекция ДНК в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора праймеров.

2.4.1 Выделение геномной ДНК

Из цельной крови пациентов производилось выделение геномной ДНК с хроническим дерматозом и практически здоровых добровольных лиц. Взятие образцов крови проводилось в вакуумные системы для забора крови BD Vacutainer (США) объемом 2 мл (пробирки с дозированным вакуумом), содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) – стабилизатор свертывания крови, не вызывающий ингибирование полимеразной цепной реакции (ПЦР). До обследования образцы крови хранились в замороженном состоянии в морозильной камере, поддерживающей постоянную температуру на уровне –20°С. При комнатной температуре до начала исследования образцы размораживали. ДНК выделение исполнялось колоночным методом при помощи набора «ДНК-плазма-1» компании «ТестГен» (Россия), по протоколу:

- Отбирали 1 мл крови, вносили ее по 500 мкл в 2 отдельные 1,5 мл пластиковые пробирки, добавляли в каждую пробирку по 500 мкл «буфера для связывания ДНК» и по 25 мкл «раствора протеиназы К», перемешивали на вортексе в течение 10 секунд, во избежание создания пены.

- Пробирки инкубировали 10-15 минут при температуре 72°С (во время инкубации перемешивали 2-3 раза на вортексе в течение 10 секунд) в термостате, после завершения инкубации содержимое добавляли и перемешивали еще по 250 мкл «буфера для связывания ДНК» в пробирку. На вортексе перемешивали в течение 10 секунд, избегая пенообразования. «Буфер

для элюции ДНК» ставили на температуру 72°C в термостат для инкубации.

– Спин-колонку с мембраной вставляли в собирательную пробирку и с помощью центрифугирования пропускали через колонку весь получившийся объем смеси образца ДНК и для связывания ДНК раствора. По надобности центрифугировали несколько раз, жидкость отфильтрованную (центрифугирование на 12000g 1мин.) вытаскивали.

– Пропускали через колонку 700 мкл «раствора для промывки №1». центрифугировали несколько раз при необходимости, отфильтрованную жидкость (центрифугирование на 12000g 1мин.) удаляли.

– Пропускали через колонку 700 мкл «раствора для промывки №2». Центрифугировали при необходимости несколько раз, отфильтрованную жидкость (центрифугирование на 12000g 1мин.) удаляли.

– Пропускали повторно через колонку 700 мкл «раствора для промывки №2». По необходимости еще раз центрифугировали, отфильтрованную (центрифугирование на 12000g 1мин.) жидкость удаляли.

Центрифугированием (центрифугирование на 12000g 1мин.) Просушивали колонку.

– В пробирку вставляли колонку для выделенной ДНК, добавляли на мембрану 60-100 мкл заранее прогретого «буфера для элюции ДНК», при комнатной температуре выдерживали в течение 5-10 мин и центрифугировали на 12000g 2 мин. Хранился раствор выделенной ДНК при температуре –20°C.

2.4.2 ДНК амплификация и детекция в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров набора.

Осуществлялось генотипирование методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием аллель-специфических гибридизационных зондов и набора праймеров («ТестГен», Россия), по инструкции производителя.

Все реактивы (кроме Taq-полимеразы) при комнатной температуре перед каждым использованием размораживали целиком. Затем тщательно перемешивали содержимое пробирок путем переворачивания 10 раз и осадили со стенок содержимое пробирок на вортексе. Реакционную смесь смешивали пипетированием, включающую Taq-полимеразу. С целью точного соблюдения концентрационных условий и однородности проб все компоненты ПЦР (кроме образцов ДНК) смешивали в отдельных стерильных пробирках по расчету:

Объем ПЦР-смеси = (объем компонента для 1 образца) * (число образцов + 1). В состав реакционной смеси ПЦР для 1 образца входили следующие компоненты: деионизованная вода – 6,9 мкл, смесь для ПЦР – 2,0 мкл, Taq-полимераза – 0,1 мкл. После перемешивания смесь разливали по амплификационным плашкам, затем в них добавляли по 1,0 мкл исследуемых образцов ДНК. В качестве отрицательного контроля использовалась одна пробирка со смесью для ПЦР и 1,0 мкл стерильной воды вместо ДНК на каждые 10 проб (20 пробирок на 200 проб). Амплификацию проводили согласно программе, отраженной на рисунке 2.

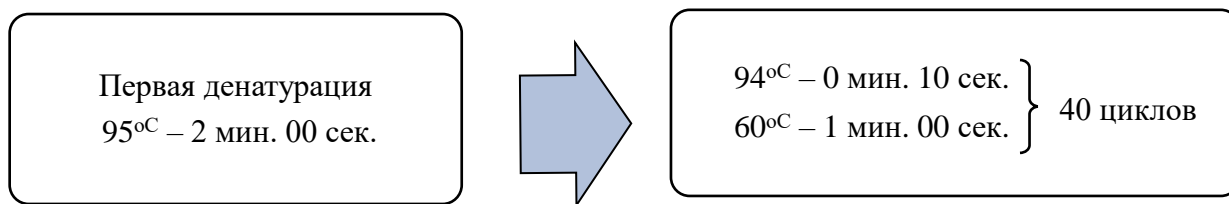


Рисунок 2 – Условия амплификации ДНК с помощью ПЦР

В качестве детектирующего амплификатора применяли систему регистрации ПЦР в режиме реального времени CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, США). Детекция результатов производилась с использованием флуоресцентных красителей, с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (Bio-Rad Laboratories, США) проводился анализ распределения аллелей генов.

2.2.5 Статистические методы анализа

Анализ данных проводился на основе программы «Microsoft Excel», статистического пакета «Statistica». При обработке данных рассчитывались средние арифметические значения, стандартное отклонение, среднеквадратическая ошибка, максимальное и минимальное значение, другие показатели описательной статистики, параметрические, непараметрические и графические методы анализа данных.

В целях выбора метода анализа проводился тест на нормальность распределения показателей. Гипотеза о нормальности распределения проверялась путем построения таблицы частот, графических методов (ящик с усами, гистограмма и диаграмма рассеивания), расчета коэффициентов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, сопоставления арифметической средней и медианы. Корреляционный анализ проводился с вычислением корреляционного коэффициента Пирсона. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов.

В целом как показывают данные 52% рассматриваемых пациентов (27) не имеют наследственной предрасположенности к дерматозу. Следует отметить, что псориазом чаще болеют люди имеющие наследственную отягощенность в сравнении с розацеа -таблица 4.

Таблица 4 Наличие наследственной отягощенности у больных с псориазом и розацеа

наследственная отягощенность	псориаз	розацеа	всего
да	14 (56%)	11 (40,7%)	25
нет	11 (44%)	16 (59,3%)	27
Общий итог	25	27	52
			P=0,005

Наследственная отягощённость по дерматологической патологии у больных псориазом составила – 56%. У больных Розацеа этот показатель составил – 40,7%. Такое положение дел имеет статистическую значимость меньше 0,05 (Точный тест Фишера с $p=,0474$, Критерий хи квадрат $p=0,05058$). Если говорить о периоде начала заболевания, то необходимо подчеркнуть, что в наблюдаемой группе пациентов больше людей, отметивших начало первых признаков заболевания после 18 лет (27 пациентов или 52% группы). Имеется тенденция где среди пациентов, заболевших до 18 лет, распространена наследственная предрасположенность к заболеванию. А уже во взрослом возрасте начало заболевания может быть спровоцировано иными факторами отличными от генетической отягощенности -таблица 5.

Таблица 5. Наследственный фактор в зависимости от возраста пациентов

Наследственная отягощенность	До 18 лет	После 18 лет	всего
да	14(58%)	11(40,7%)	25
нет	10(42%)	17(60,7%)	27
Общий итог	24	28	52
			P= 0,027

Относительно периода начала заболевания также характерна тенденция появления первых признаков псориаза до 18 лет, в то время как розацеа уже во взрослом периоде. Относительно периода начала заболевания также характерна тенденция появления первых признаков псориаза до 18 лет, в то время как розацеа уже во взрослом периоде.

Необходимо заметить особенности возникновения дерматологических заболеваний как псориаз и розацеа в зависимости от возраста. Проведенный анализ в рамках данной работы показал, что начало периода псориаза более характерно для населения младше 18 лет. Так, 75% наблюдаемой выборки страдает псориазом, а остальные 25% розацеа. Наблюдения за взрослыми старше 18 лет показывают диаметрально противоположенную ситуацию. 76% исследуемых старше 18 лет страдают розацеа и всего лишь 24% псориазом. Данное различие между заболеванием и возрастом исследуемых пациентов имеет статистическую значимость, вероятность ошибки которого существенно меньше 0,05 (Хи квадрат Пирсона 9,82263, $df=1$, $p=,001724$).

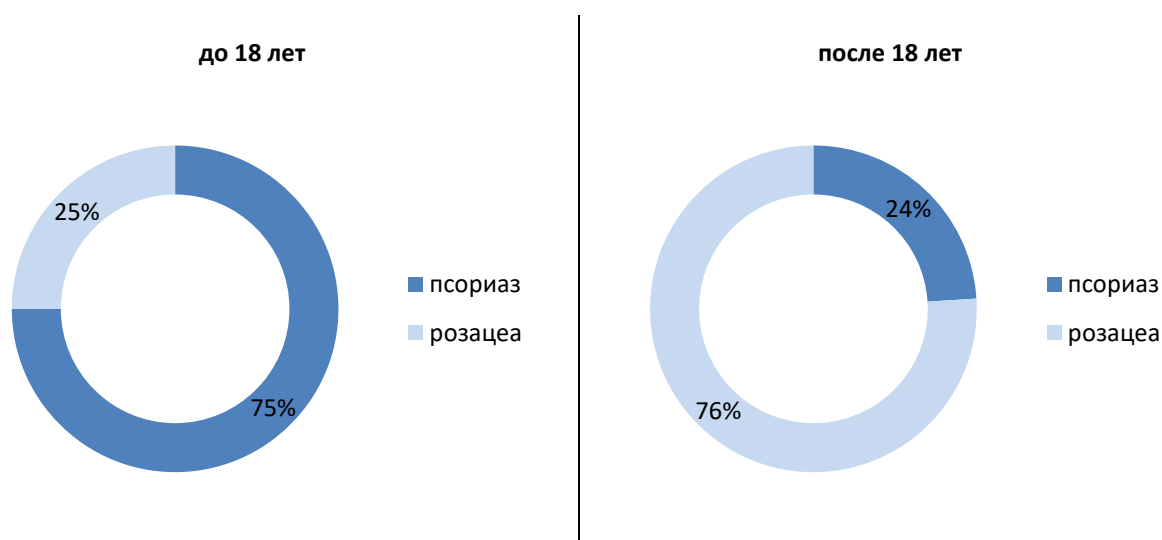


Рисунок 3. – распределение исследуемых пациентов с хроническим дерматозом по возрасту и началу заболевания.

3.2 Результаты оценки дерматологического статуса и факторов риска

При анализе антропометрических данных хроническими дерматозами существенно различается дерматологический статус индекс PASI в группах 18-30 ($14,1 \pm 1,4$) и 40-50 ($21 \pm 1,8$). Достоверность различия меньше $p=0,05$, что свидетельствует о наличии значимых различий между этими группами.

И при псориазе и при розацеа показатели тяжести течения патологического кожного процесса с возрастом увеличивались, причем при псориазе рост был равномерным. В то же время, при розацеа ШДОР в возрастных группах от 18 до 30 лет и от 31 до 40 лет, существенной разницы не выявлено- таблица 6.

Таблица 6. Дерматологический статус: показатели индекса PASI и ШДОР у больных в разных возрастных группах

	18-30	31-40	41-50	51-65	Общий итог
псориаз	$14,1 \pm 1,4$	$18,5 \pm 2,2$	$21 \pm 1,8$	$18,6 \pm 2,1$	$17,8 \pm 1,0$
розацеа	$8,9 \pm 1,1$	$8,6 \pm 1,3$	$11,4 \pm 1,2$	$11 \pm 1,5$	$10 \pm 0,7$
					$p=0,05$

И при псориазе и при розацеа показатели тяжести течения патологического кожного процесса с возрастом увеличивались, причем при псориазе рост был равномерным. В то же время, при розацеа в возрастных группах от 18 до 30 лет и от 31 до 40 лет, существенной разницы не выявлено. Индекс массы тела по клиническому диагнозу.

Нами были обследованы 52 больных с ХД. Были получены следующие результаты. Пациенты были разделены на подгруппы.

ИМТ наблюдаемой группы оставил в среднем $25,7 \pm 5,2$, причем у больных псориазом ИМТ больше ($27,2 \pm 5,9$) чем у страдающих розацеа ($24,4 \pm 4,1$).

Таблица 7

Таблица 7. Индекс массы тела у больных хроническим дерматозом (псориаз, розацеа)

	18-30	31-40	41-50	51-65	Общий итог
Хронический дерматоз	$22,8 \pm 1,3$	$24,4 \pm 1,1$	$29,41 \pm 1,8$	$27,2 \pm 1,2$	25,67307692

В среднем показатель окружности талии всей группы равен $91,7 \pm 14,1$ см, среди больных псориазом окружность талии намного больше ($96,1 \pm 16,5$ против $87,8 \pm 9,9$). Таблица 8

Таблица 8 Окружность талии у больных хроническим дерматозом (псориаз, розацеа)

	18-30	31-40	41-50	51-65	Общий итог
Хронический дерматоз	$82,9 \pm 2,9$	$91 \pm 3,1$	$102 \pm 5,6$	$95,1 \pm 3,7$	91,68627451

$p < 0,05$

Превышение веса регистрировалось у большинства (53,9%) пациентов, при этом у 18 (34,8%) пациентов избыточный вес ИМТ(25-29), у 10(19,3%) пациентов ожирение. При этом увеличенный охват талии (у мужчин более 98 см и у женщин более 80 см) наблюдался у большинства (51,9%) пациентов: у 57,1% мужчин, у 50% женщин. Таблица 9.

Таблица 9. ИМТ в зависимости от пола

	норма	избыток	ожирение	всего
жен	13 (54%)	5 (21%)	6 (25%)	24
муж	11 (39%)	13	4 (14%)	28
Общий итог	24	(47%)	10	52

У больных псориазом индекс массы тела и окружность талии больше чем у больных розацеа. При псориазе количество больных с ожирением составляет 40%. Избыточный вес отмечен у 20% больных. При розацеа ожирение встречается в 29% случаев, а у 19% отмечается избыточный вес - таблица 10.

Таблица 10. Окружность талии в зависимости от диагноза

	норма	избыток	ожирение	всего
псориаз	10 (40%)	5 (20%)	10 (40%)	25
розацеа	14 (52%)	5 (19%)	8 (29%)	27
Общий итог	24	10	18	52

При анализе антропометрических данных хроническими дерматозами обращает на себя внимание что у больных Псориазом индекс массы тела и окружность талии больше чем у больных Розацеа. При псориазе количество больных с ожирением составляет 40%. Избыточный вес отмечен у 20% больных. При розацеа ожирение встречается в 29% случаев, а у 19% отмечается избыточный вес. Таким образом, чем больше у пациента ИМТ отклоняется от нормального значения, тем выше индекс тяжести течения псориаза. Также

данный факт позволяет говорить об обратном. То есть пациенты с тяжело протекающим псориазом чаще всего имеют избыток веса

Наследственный фактор по ССЗ

Интересным является замечание о том, что 71% наблюдаемых пациентов имеют наследственную предрасположенность к ССЗ, причем среди людей с псориазом данная доля доходит до 80% – таблица 11.

Таблица 11. Наследственный фактор по ССЗ

	да	нет	всего
псориаз	20 (80%)	5 (20%)	25
розацеа	17 (63%)	10 (27%)	27
Общий итог	37 (71%)	15 (29%)	52

Значение дерматологического статуса пациентов существенно выделяется у пациентов, имеющих в анамнезе ССЗ. Так, в среднем индекс PASI у лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, равен 20,1, ШДОР-15,9, а у пациентов без данного факта в среднем индекс PASI - 12,2 балло, ШДОР — 9,2

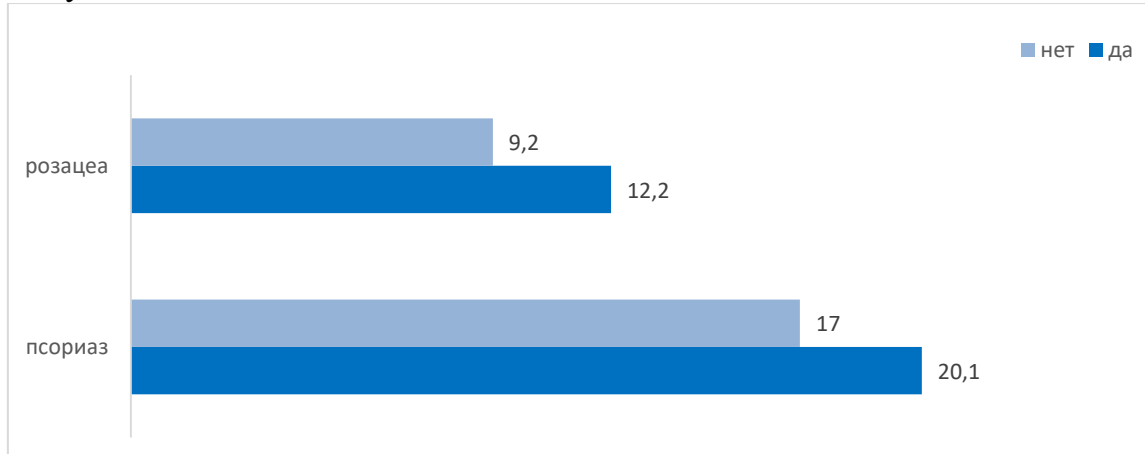


Рисунок 4.

Среднее значение ИМТ наблюдаемой группы составила $25,8 \pm 5,2$, причем у больных псориазом ИМТ больше ($27,2 \pm 5,9$) чем у страдающих розацеа ($24,4 \pm 4,1$). Причем наличие сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания приводит к увеличению ИМТ ($27,2 \pm 3,2$ против $24,9 \pm 5,9$).

Аналогичная ситуация наблюдается с показателем окружность талии. В среднем показатель всей группы равен $91,9 \pm 14,1$ см, среди больных псориазом окружность талии намного больше ($96,1 \pm 16,5$ против $87,8 \pm 9,9$). Наибольшее значение окружности талии характерно для пациентов, страдающих псориазом и имеющих в анамнезе ССЗ ($102,6 \pm 5,6$), ($p=0,005$), рисунок 5.

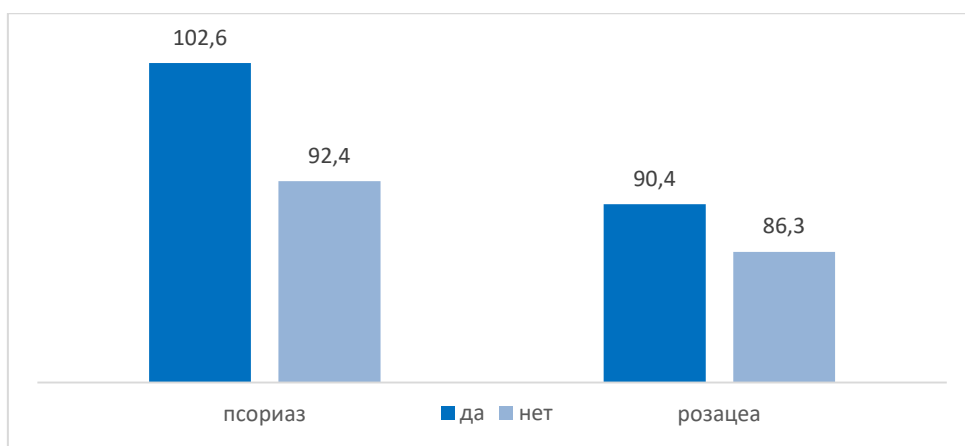


Рисунок 5.

Если говорить о таком факторе как ведение нездорового образа жизни, в частности курение и потребление алкогольных напитков и их влияние на возникновение заболевания, то нужно отметить следующее. Среди страдающих дерматологическими заболеваниями чаще всего встречаются пациенты, которые потребляют алкоголь содержащие напитки. Так, удельный вес таких пациентов среди страдающих псориазом 60%, а среди больных розацеа 66,7%. Однако, статистически значимого различия между ними нет, так как уровень значимости существенно больше 0,05 (критерий Хи квадрат 0,248804, $df=1$, $p=0,617920$)

Среди пациентов с псориазом больше половины подтвердили факт курения (56%). А вот пациенты, страдающие розацеа, были склонны к ответу «нет» на вопрос о курении. Так, 81,5% больных розацеа не курят. Подобное различие имеет высокую статистическую значимость (критерий Хи квадрат Пирсона 7,86454, $df=1$, $p=,005042$) – таблица 12.

Таблица 12 – Распределение пациентов по типу заболевания и факту курения

курение			
псориаз	11 (44%)	14 (56%)	25
розацеа	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27
	33	19	52

Влияние факта курения на дерматологический статус был проверен путем вычисления критерия Манн – Уитни медианного теста. Критерий выбран, поскольку распределение дерматологического статуса больше склонно к ненормальному, а также выборка исследования сравнительно мала. С высокой достоверностью можно отметить ($p=0,027$), что ситуация с дерматологическим статусом намного лучше среди некурящих пациентов в сравнении с курящими. Дерматологический статус в зависимости от вредных привычек и вида заболевания – таблица 13-14.

Таблица 13. Дерматологический статус в зависимости от курения и вида заболевания

Курение	да	нет	всего
псориаз	19,9	15,3	18,1
розацеа	7,6	11,1	10,3
Общий итог	16,6	12,5	14,0

Таблица 14. Дерматологическая статус в зависимости от потребления алкоголя и вида заболевания

Потребление алкоголя	да	да, часто	нет	всего
псориаз	19,3	21	15,6	18,1
розацеа	9,3	11	12,7	10,3
Общий итог	14,1	14,3	14,3	14,0

3.3 Состояние липидного обмена у больных хроническими дерматозами (псориаз, розацеа)

Результаты: повышение уровня общего холестерина было выявлено у 23% больных и составило $4,25 \pm 1,37$ ммоль/л; гипертриглицеридемия наблюдалась в 33% случаев и составляла $1,29 \pm 1,48$ ммоль/л; уровень ЛПНП был выше нормы в 26% случаев и составил $2,79 \pm 1,27$ ммоль/л. Таким образом, коэффициент атерогенности превышал норму в 44% случаев. У 6-ти больных был выявлен IV тип гиперлипидемии (повышение холестерина, триглицеридов, избыток ЛПОНП, и нормальное содержание ЛПНП). Полученные нами данные свидетельствуют о значительном числе больных псориазом и дислипидемией, возможно, вторичного характера – таблица 15.

Таблица 15. Значения липидного обмена у больных хроническим дерматозами

	средняя	минимум м	максимум	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка средней арифметической
апп В	1,01	0,51	1,38	0,32	0,10
холестерин	4,25	2,49	5,62	0,93	0,30
х лпвп	0,96	0,64	1,36	0,26	0,08
х лпнп	2,79	1,49	4,06	0,86	0,27
тригл	1,29	0,44	2,77	0,66	0,21
х лпонп	0,60	0,20	1,30	0,41	0,13
ка	3,42	2,08	6,60	1,54	0,49

Длительная дислипидемия у больных псориазом не может не отражаться на состоянии их сердечно-сосудистой системы организма. Поэтому, всем пациентам с псориазом показано исследование липидного спектра крови и коррекция выявленных нарушений применением соответствующей диеты [16]. Изучение общих механизмов развития хронических дерматозов и заболеваний сердечно – сосудистой системы, выявление общих факторов риска, может способствовать как более эффективному лечению больных с этими заболеваниями и улучшению их качества жизни.

3.4 Модифицируемые факторы риска и состояние сердечно-сосудистой системы у больных хроническими дерматозами

У больных анализировали факторы риска развития ССЗ, среди них были выявлены: гиподинамия, частое психоэмоциональное напряжение, курение, избыточная масса тела, частое употребление алкоголя, наличие дислипидемий, отягощенная наследственность по ССЗ. Мы проанализировали у 32 больных в возрасте от 18 до 44 лет количество факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, приходящихся на одного обследуемого. У 26-х пациентов с хроническими дерматозами установлено наличие более одного модифицируемого фактора риска развития ССЗ, причем у десяти больных выявлено одновременно 4 фактора. Сочетание 3 и более модифицируемых факторов отмечалось у 29(55,7%) больных. Как показано в таблице 8, отягощенная наследственность по ССЗ отмечена у 37 (71%) больных, гиподинамия у 28 (53,7%) больных. Частое присутствие психоэмоционального напряжения отмечают 34 (65,4%) больных. Курением и алкоголем злоупотребляют 19(36,5%) и 33(63,5%) больных соответственно. Страдают ожирением 12 (23%) больных– таблица 16.

Таблица 16 – Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническими дерматозами

Показатель	n=52
Мужчины	28(53,9%)
Женщины	24 (46,1%)
Период начала заболевания (до 18 лет)	27(51,9%)
Курение	19 (36,5%)
Частое психо-эмоциональное напряжение	34 (65,4%)
Гиподинамия	28 (53,7%)
Отягощенная наследственность по ССЗ	37 (71%)
Алкоголь	33 (63,5%)
ИМТ	28 (53,7%)

В рамках реализации цели исследования настоящей работы подробнее рассмотрены показатели, характеризующие наличие и тяжесть дерматологического заболевания и сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего, ИМТ и показатель дерматологического статуса. Как показано в таблице 15, чем больше ИМТ, тем больше величина индекса PASI и ШДОР у пациента. О чем косвенно свидетельствует коэффициент корреляции Спирмана, который говорит о наличии положительной корреляции (0,31 при $p < 0,05$). Так, если у пациентов с нормальным ИМТ значение дерматологического индекса равно $13 \pm 1,15$, то у исследуемых с избытком ИМТ оно достигает $13,5 \pm 1,5$, а с ожирением $16 \pm 1,7$. Другими словами, чем больше у пациента ИМТ отклоняется от нормального значения, тем тяжелее протекает дерматологическое заболевание. Также данный факт позволяет говорить об обратном. То есть

пациенты с тяжело протекающими дерматологическими заболеваниями чаще всего имеют избыток веса ($p < 0,05$). Далее нами был рассмотрен показатели индекса PASI и ШДОР и артериального давления. У пациентов с повышенным артериальным давлением дерматологический индекс равен $17,3 \pm 1,3$ баллов, а с нормальным артериальным давлением $12,5 \pm 0,9$ баллов. Причем уровень значимости такого распределения ($p > 0,05$), поскольку критерий Манна-Уитни равен $U=125$, при $p=0,007$. Корреляция Спирмана между дерматологическим индексом и показателями САД и ДАД, свидетельствует о наличии слабой положительной корреляции (около 0,31 при $p < 0,05$). Таким образом, можно полагать, что повышенное артериальное давление приводит к более тяжелому течению дерматологического заболевания, а также что наличие дерматологического заболевания может привести к развитию повышению артериального давления, а равно к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень значимости меньше 0,05 (тест Манна-Уитни $U=125$, при $p=0,007$). Просчитанные коэффициенты выявили наличие слабой корреляции между дерматологическим индексом и наличием наследственности по данному заболеванию (0,33 при $p=0,015943$), между дерматологическим статусом и наличием заболевания АГ (0,27 при $p=0,024557$). Эти факты позволяют косвенно говорить о том, что наличие в анамнезе АГ может быть отягчающим фактором течения дерматологического заболевания. А также дерматологический статус пациента может быть ухудшен факторами наследственного характера. Кроме того, выявлена слабая корреляция между дерматологическим статусом и фактом курения (0,31 при $p=0,026420$). Таблица 17.

Таблица 17 - Дерматологический индекс в зависимости от модифицируемых факторов. (Коэффициент корреляции Спирмана)

	Дерматологический индекс	p уровень
наследственность	0,332742	0,015943
АГ	0,270441	0,052493
САД	0,311552	0,024557
ДАД	0,309155	0,025741
факт курения	0,309482	0,025577
ИМТ	0,307821	0,026420

Исходя из выше указанного, можно полагать, что полученные в ходе статистических расчетов данные позволяют говорить о том, что имеется зависимость между дерматологическим статусом и деятельностью сердечно-сосудистой системы у пациентов хроническими дерматозами. Так как высокий ИМТ и АГ ведут в конечном итоге к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и ухудшают течение дерматологического заболевания. Такое допущение может быть справедливым в данных обстоятельствах, даже при

небольших значениях коэффициента корреляции, поскольку существует множество факторов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

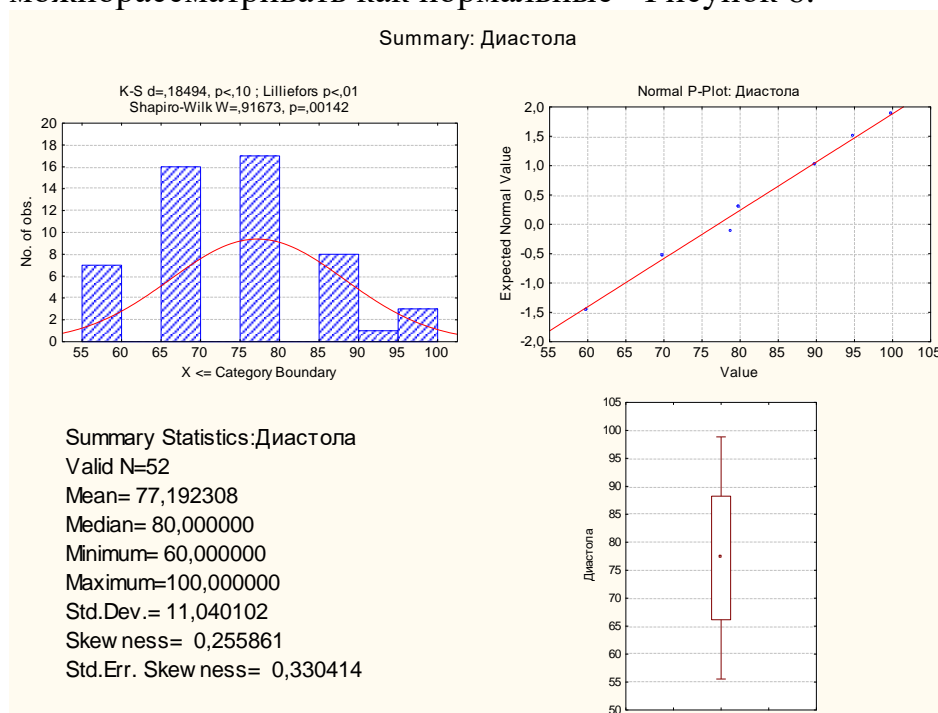
Артериальное давление:

Средние показатели артериального давления у мужчин (123/80) больше чем у женщин (112/74). Артериальное давление у старшей возрастной группы намного выше, чем у молодых пациентов. Так, в группе 50-65 лет давление 132/83, а в группе 18-30 лет средние показатели составили 109/72.- таблица 18.

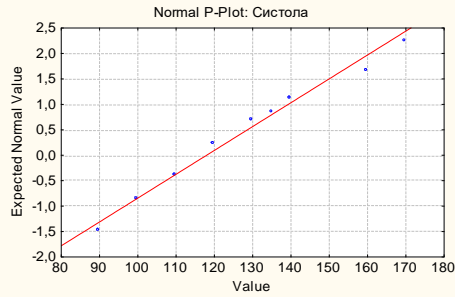
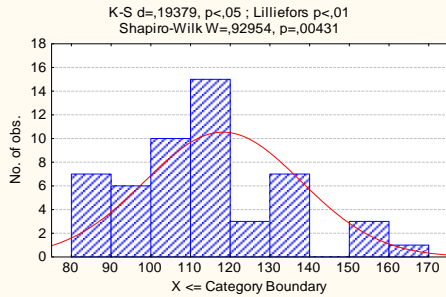
Таблица 18. - АД в зависимости от возраста.

	18-30	31-40	41-50	51-65	Общий итог
систола	109	112,3	120	132,1	118,2
диастола	72	74,5	80	83,2	77,2

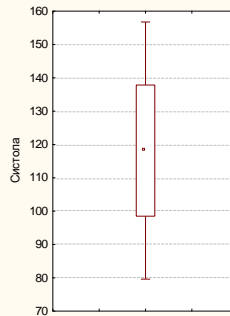
Тест на нормальность показала, что распределение переменных диастолического, систолического АД и дерматологической статус можнорассматривать как нормальные - Рисунок 6.



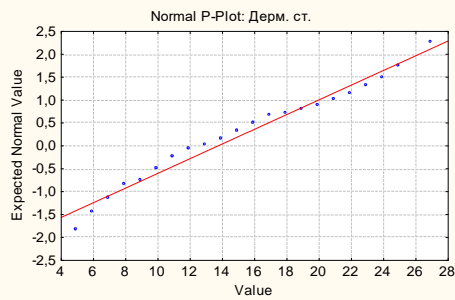
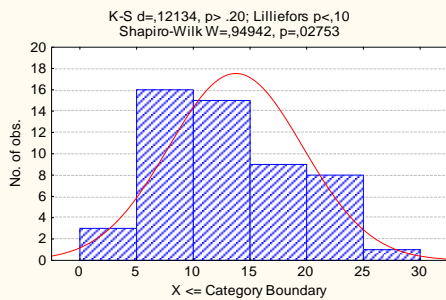
Summary: Систола



Summary Statistics:Систола
 Valid N=52
 Mean=118,173077
 Median=120,000000
 Minimum= 90,000000
 Maximum=170,000000
 Std.Dev.= 19,679512
 Skew ness= 0,623267
 Std.Err. Skew ness= 0,330414



Summary: Дерм. ст.



Summary Statistics:Дерм. ст.
 Valid N=52
 Mean= 13,750000
 Median= 12,500000
 Minimum= 5,000000
 Maximum= 27,000000
 Std.Dev.= 5,914008
 Skew ness= 0,491515
 Std.Err. Skew ness= 0,330414

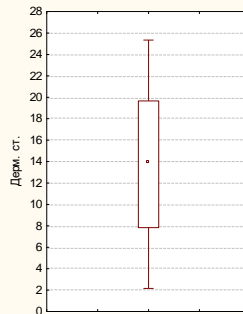


Рисунок 6. Correlations (Spreadsheet1)

Marked correlations are significant at $p < ,05000$
 N=52 (Casewise deletion of missing data)

Систола	0,35
Диастола	0,27

Коэффициент корреляции Пирсона
 небольшой. Взаимосвязь показателей на низком уровне.

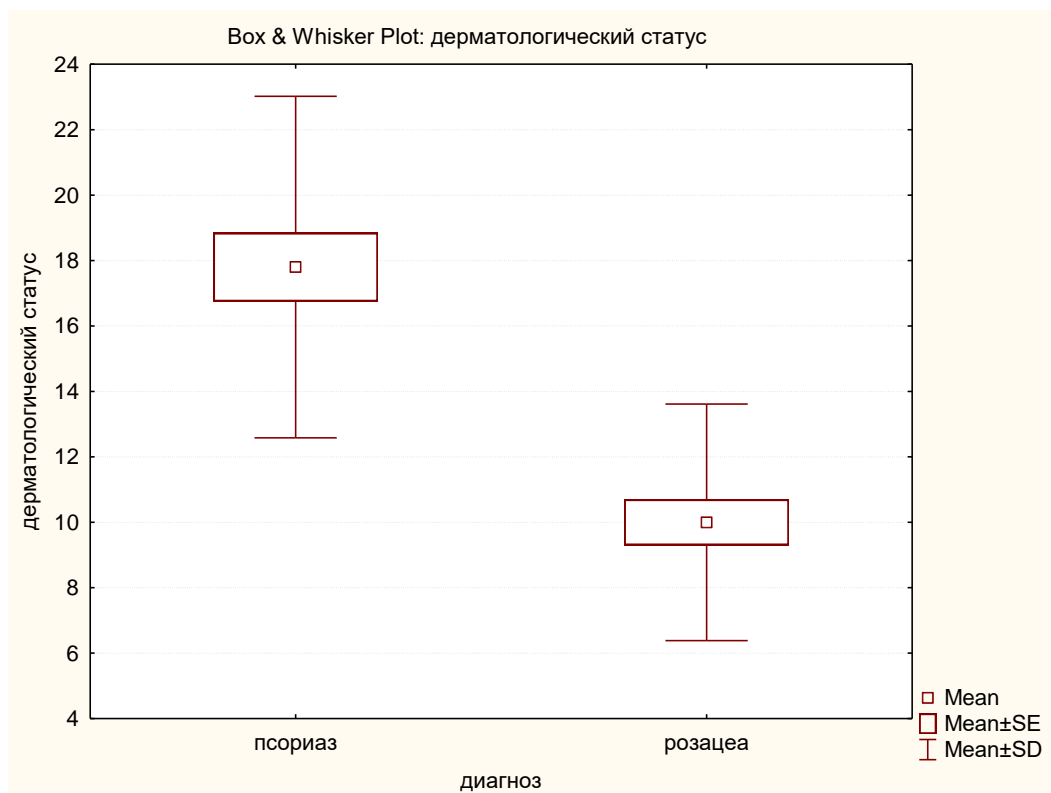


Рисунок 7- АД

3.5 Результаты генетического исследования

Проведен анализ распределения частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов ITGA2, AGTR1, AGTR 2, NOS3. Результаты молекулярно-генетического исследования представлены в таблице 19.

Таблица 19. Анализ распределения частоты генотипов и аллелей полиморфизмов ITGA2, AGTR1, AGTR 2, NOS3

локус	генотипы аллели	Основная группа*		Контрольная группа*	
		количество	частота, в %	количество	частота, в %
ITGA2	CC	26	50±10,3	20	71,4±12,7
	CT	18	34,6±9,9	7	25±12,1
	TT	8	15,4±7,5	1	3,6±5,2
	всево	52	100%	28	100%
AGT1	CC	32	61,5±10,1	20	71,4±12,7
	CT	18	34,6±9,9	8	28,6±12,7
	TT	2	4±3,9	-	-
	всево	52	100%	28	100%
AGT2	TT	10	19,2±8	18	64,3±13,5
	TC	29	55,8±11	8	28,6±12,7
	CC	13	25±9	2	7,1±7
	всево	52	100%	28	100%
NOS3	GG	3	5,8±4,8	17	60,7±13,5
	GT	16	30,8±9,6	10	35,7±13,5
	TT	33	63,4±10	1	3,6±5,2
	всево	52	100%	28	100%

*доверительный интервал 88%

Как свидетельствуют материалы таблицы, частота благоприятного гомозиготного генотипа ITGA2 полиморфизма, обозначенная СС, равна $50\pm 10,3\%$, частота гетерозиготного генотипа СТ – $34,6\pm 9,9\%$ и неблагоприятного генотипа ТТ – $15,4\pm 7,5\%$. Это результаты основной группы исследования. В контрольной группе распределение частот смещено сторону положительного гомозиготного генотипа СС. Так, в контрольной группе частота генотипа составила $71,4\pm 12,7\%$ против $50\pm 10,3\%$ в основной группе. Кроме того, в контрольной группе редко встречаются носители неблагоприятного гомозиготного гена ТТ: $3,6\pm 5,2\%$ против $15,4\pm 7,5\%$ основной группы.

Аналогичная ситуация сложилась относительно гена AGTR1. Среди исследуемых чаще всего встречаются представители-носители благоприятного генотипа СС: в основной группе это $61,5\pm 10,1\%$ и $71,4\pm 12,7\%$ в контрольной группе. Следующая группа по частоте выявляемой носители гетерозиготного генотипа СТ $34,6\pm 9,9\%$ и $28,6\pm 12,7\%$ в основной и контрольной группах, соответственно.

Распределение исследуемых относительно аллелей генотипа AGTR2 имеет свои особенности. Большая часть основной группы приходится на носителей гетерозиготного генотипа ТС, где отмечена частота в размере $55,8\pm 11\%$. Благоприятный гомозиготный генотип ТТ выявлен у $19,2\pm 8\%$ основной группы. Также существенная доля основной группы имеет неблагоприятный генотип СС $25\pm 9\%$, в то время как в контрольной группе данная цифра только на уровне $7,1\pm 7\%$. Преимущественная доля контрольной группы — носители позитивного гомозиготного генотипа ТТ при исследовании генотипа AGTR2 $64,3\pm 13,5\%$.

Исследование гена NOS3 показал, что в основной группе чаще всего выявляется неблагоприятный гомозиготный генотип ТТ $63,4\pm 10\%$. Около $30,8\pm 9,6\%$ исследуемых — носители гетерозиготного генотипа TG. А сравнительно небольшая группа ($5,8\pm 4,8\%$) имеет благоприятный гомозиготный генотип GG. Абсолютно противоположная картина наблюдается у контрольной группы, где $60,7\pm 13,5\%$ имеют благоприятный генотип GG, а всего $3,6\pm 5,2\%$ неблагоприятный гомозиготный генотип ТТ.

Для определения взаимовлияния наличия дерматологического заболевания и того или иного гена в крови наблюдаемых нужно провести анализ взаимосвязи между генетическими показателями и принадлежности к группе пациентов (контрольная, основная).

Поскольку данные показатели являются номинальными в первом случае группа с двумя факторами (контрольная и основная группы), а во втором случае ITGA2, AGTR1, AGTR2, NOS3 с как минимум тремя факторами (С/С, С/Т, Т/Т), то применяем критерий Хи квадрат Пирсона.

В таблицах ниже приведены ожидаемые частоты в каждой группе, критерий хи квадрат Пирсона, значимость влияния для каждой аллели гена.

Для определения значимого различия между основной и контрольной группами по выявлению того или иного гена в крови наблюдаемых пациентов

просчитан критерий Хи-квадрат. Поскольку данные показатели являются номинальными в первом случае группа с двумя факторами (контрольная и основная группы), а во втором случае ITGA2, AGTR1, AGTR2, NOS3 с как минимум тремя факторами (С/С, С/Т, Т/Т), то применяем критерий Хи квадрат Пирсона. В качестве допустимого уровня значимости возьмем р уровень меньше или равно 0,05.

В таблицах ниже приведены ожидаемые частоты в каждой группе, критерий хи квадрат Пирсона, значимость различия для каждой аллелей гена.

Уровень значимости распределения генов в основной и контрольной группах по аллели ITGA2 (Хи квадрат Пирсона 4,76754, df=2, p=,092208) больше 0,05, что свидетельствует о том, что имеющиеся различия между группами не имеет статистической значимости. То есть существенное превышение распределения гомозиготного гена С/С в основной группе по сравнению с контрольной не является статистически значимой, таблица 20.

Таблица 20. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов ITGA2

локус	генотипы аллели	Хронический дерматоз		Контрольная группа*	
		количество	частота, в %	количество	частота, в %
ITGA2	CC	26	50±10,3	20	71,4±12,7
	CT	18	34,6±9,9	7	25±12,1
	TT	8	15,4±7,5	1	3,6±5,2
	всего	52	100%	28	100%

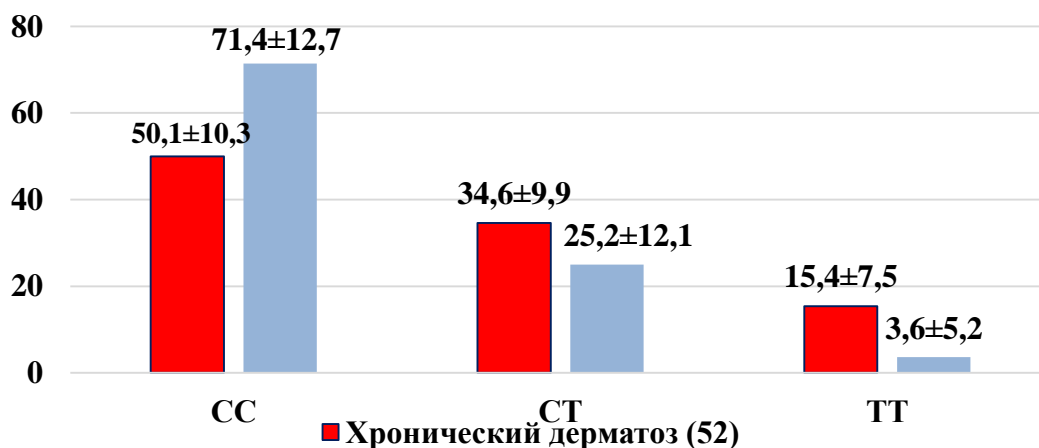


Рисунок 8.

Уровень значимости распределения генов в основной и контрольной группах по аллеле AGTR1 (Хи квадрат Пирсона 1,55537, df=2, p=,459472) больше 0,05, что свидетельствует о том, что имеющиеся различия между группами не имеет статистической значимости, таблица 21.

Таблица 21 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов AGTR1

локус	генотипы аллели	Хронический дерматоз		Контрольная группа*	
		количество	частота, в %	количество	частота, в %
AGTR1	CC	32	61,5±10,1	20	71,4±12,7
	CT	18	34,6±9,9	8	28,6±12,7
	TT	2	4±3,9	-	
	всего	52	100%	28	100%

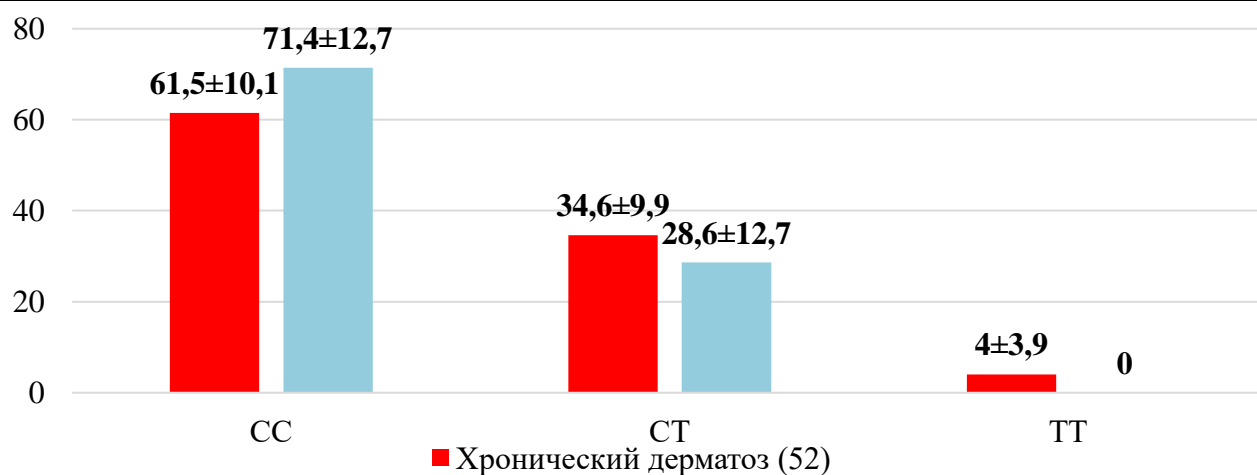


Рисунок 9.

При исследовании AGTR2 выявлены значимые различия между основной и контрольной группами по распределению исследуемых, в связи с выявленными генами (Chi квадрат Пирсона 18,2910, df=3, p=,000383). Уровень значимости таких различий существенно меньше 0,05. Так, у более, чем половины пациентов, относящихся к основной группе, был выявлен гетерозиготный генотип T/C (55,8%). У ¼ больных диагностирован гомозиготный генотип C/C по мутантному аллелю. У 13,4% пациентов обнаружен гомозиготный генотип T/T нормальный аллель, а у остальных 5,8% гомозиготный генотип T/T.

В контрольной группе ситуация обстоит немного иначе. Почти у 60% исследуемых выявлен ген T/T гомозигота нормальный аллель, у 35,7% T/C гетерозигота. У данной группы не обнаружен ген T/T гомозигота таблица 22.

Таблица 22 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов AGTR2

локус	генотипы аллели	Хронический дерматоз*		Контрольная группа*	
		количество	частота, в %	количество	частота, в %
AGTR2	TT	10	19,2±8	18	64,3±13,5
	TC	29	55,8±11	8	28,6±12,7
	CC	13	25±9	2	7,1±7
	всего	52	100%	28	100%

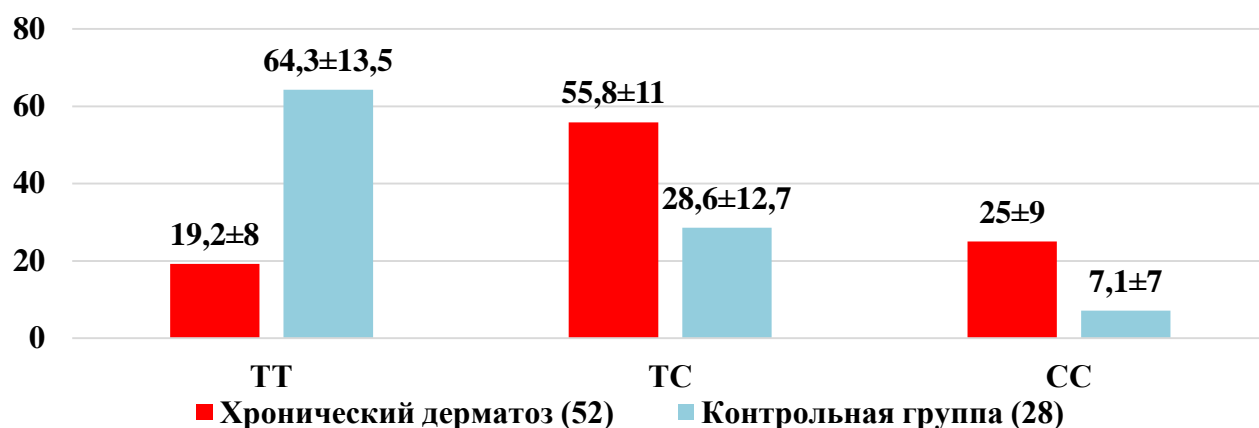


Рисунок 10.

Анализ распределения исследуемых пациентов по аллели гена NOS3 демонстрирует наличие статистически значимых различий распределения пациентов в основной и контрольной группах (хи квадрат Пирсона 48,6838, $df=3$, $p=,000000$). Исследование крови пациентов основной группы показало наличие у 63,4% гетерозиготного генотипа G/T по мутантной аллели. А у 30,8% больных обнаружен гомозиготный ген T/T мутантный аллель. У сравнительно небольшой группы выявлены гомозиготный ген G/G (5,8%) по нормальной аллели. Ни у кого из представителей контрольной группы не обнаружен ген T/T гомозигота по нормальной аллели, таблица 23.

Таблица 23 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов NOS3

локус	генотипы аллели	Хронический дерматоз		Контрольная группа*	
		количество	частота, в %	количество	частота, в %
NOS3	GG	3	5,8±4,8	17	60,7±13,5
	GT	33	63,4±10	10	35,7±13,5
	TT	16	30,8±9,6	1	3,6±5,2
	всего	52	100%	28	100%

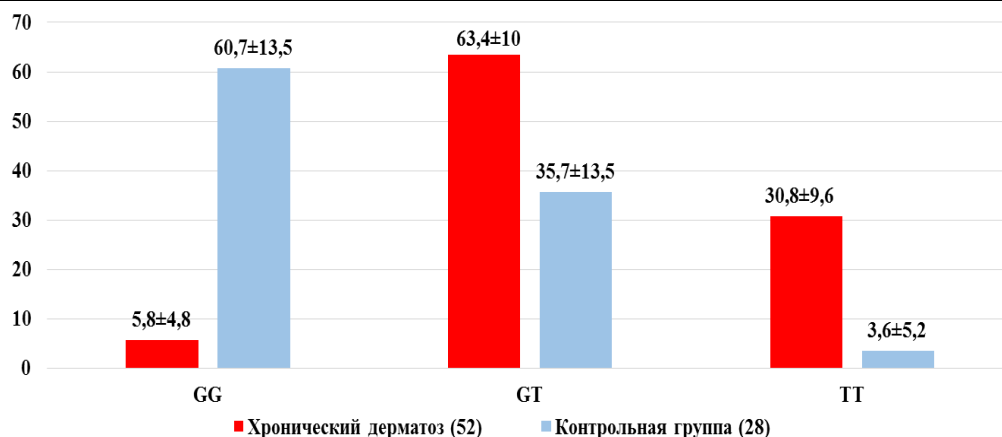


Рисунок 11.

Анализ распределения исследуемых пациентов по аллели NOS3 демонстрирует наличие статистически значимых различий распределения пациентов в основной и контрольной группах (хи квадрат 7,80668, df=2, p=,020177).

В контрольной группе практически не выявлен ген Т/Т гомозигота, м.а также у сравнительно большой доли исследуемых обнаружен ген G/G гомозигота на (60,7%). Основная часть пациентов контрольной группы имеют ген Т/G гетерозигота на (35,7%).

Анализ показывает, что значимость наличия взаимосвязи между заболеванием и наличием гена в крови человека имеется в аллелях AGTR2 и NOS3, где значимость меньше 0,05.

Отношение шансов

Таблица 24 Значимость наличия взаимосвязь между заболеванием и наличием гена ITGA2

ITGA2	контрольная	основная	всего
C/C	20	26	45
C/T	7	18	26
T/T	1	8	9
C	47	70	117
T	9	34	43
	56	104	160
<p>Для Т и С Шанс найти фактор риска в основной группе - 0.486 Шанс найти фактор риска в контрольной группе - 0.191 Отношение шансов (OR) - 2.537 Нижняя граница 95% ДИ (CI) - 1.114 Верхняя граница 95% ДИ (CI) - 5.773 Хи квадрат Пирсона – 5,12 при p=0,0237</p>			
<p>Для C/T и T/T Шанс найти фактор риска в основной группе - 0.444 Шанс найти фактор риска в контрольной группе - 0.143 Отношение шансов (OR) - 3.111 Нижняя граница 95% ДИ (CI) - 0.326 Верхняя граница 95% ДИ (CI) - 29.659 Хи квадрат Пирсона – 1,05 при p=0,3057</p>			

Отношение шансов больше 1. Это означает, что фактор (наличие аллели) имеет прямую связь с наступлением исхода (дерматологическое заболевание). Так как верхняя и нижняя границы 95% ДИ отношения шансов больше и ниже единицы, соответственно, что полагает говорить о значимости p<0,05.

Таблица 25 Значимость наличия взаимосвязь между заболеванием и наличием гена AGTR2

AGTR2	контрольная	основная	всего
С/С	2	13	15
С/Т	10	29	39
Т/Т	0	3	3
С	14	55	69
Т	10	35	45
	24	90	114
<p>Для Т и С Шанс найти фактор риска в основной группе - 1.571 Шанс найти фактор риска в контрольной группе - 1.400 Отношение шансов (OR) - 1.122 Нижняя граница 95% ДИ (CI) - 0.449 Верхняя граница 95% ДИ (CI) - 2.804 Хи квадрат Пирсона – 0,06 при p=0,8046</p>			
<p>Для С/С и С/Т Шанс найти фактор риска в основной группе - 0.448 Шанс найти фактор риска в контрольной группе - 0.200 Отношение шансов (OR) - 2.241 Нижняя граница 95% ДИ (CI) - 0.429 Верхняя граница 95% ДИ (CI) - 11.708 Хи квадрат Пирсона – 0,95 при p=0,3299</p>			

Отношение шансов больше 1 (1,122). Это означает, что фактор (наличие аллели) имеет прямую связь с наступлением исхода (дерматологическое заболевание). Так как верхняя и нижняя границы 95% ДИ отношения шансов больше и ниже единицы, соответственно, что полагает говорить о значимости найденной вероятности $p < 0,05$.

Таблица 26 Значимость наличия взаимосвязь между заболеванием и наличием гена NOS3

NOS3	контрольная	основная	всего
G/G	1	33	34
G/T	10	16	26
T/T	17	3	20
G	12	82	94
T	44	22	66
	56	104	160
<p>Для G и T Шанс найти фактор риска в основной группе - 3.727 Шанс найти фактор риска в контрольной группе - 0.273 Отношение шансов (OR) - 13.667 Нижняя граница 95% ДИ (CI) - 0.405 Верхняя граница 95% ДИ (CI) – 6.184 Хи квадрат Пирсона – 49,22 при p=0,000</p>			
<p>Для G/G и G/T Шанс найти фактор риска в основной группе - 2.063 Шанс найти фактор риска в контрольной группе - 0.100 Отношение шансов (OR) - 20.625 Нижняя граница 95% ДИ (CI) - 2.425 Верхняя граница 95% ДИ (CI) – 175.410 Хи квадрат Пирсона – 12,42 при p=0,004</p>			

Отношение шансов больше 1 (13,667). Это означает, что фактор (наличие аллели) имеет прямую связь с наступлением исхода (дерматологическое заболевание). Так как верхняя и нижняя границы 95% ДИ отношения шансов больше и ниже единицы, соответственно, что полагает говорить о значимости найденной вероятности $p < 0,05$.

Аддитивные гены, ответственные за риск развития ССЗ у больных хроническими дерматозами

Большая часть сердечно-сосудистых заболеваний по своей генетической природе относится к полигенным заболеваниям. Полиморфизм генов, ответственных за предрасположенность к этой группе болезней, широко представлен в популяциях, однако генетическая система состоит из множества аллелей генов, проявления которых в отдельности незначительны. Любой отдельно взятый полиморфизм гена объясняет 1-8% общего риска заболевания в популяции, что может показаться несущественным, но аддитивный эффект нескольких таких генов риска может составлять до 20-70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [177,178]. В этом случае болезнь является результатом аддитивного действия неблагоприятной комбинации «патогенных» аллелей у индивида.

В ходе обследования нами выявлено, что частота встречаемости аддитивных генов составила 69,2% (26 больных) в основной и 30,8% (18

больных) в контрольной группе обследованных больных хроническими дерматозами ($p < 0,05$).

Аддитивные гены у больных хроническими дерматозами в возрасте 18 – 44 года

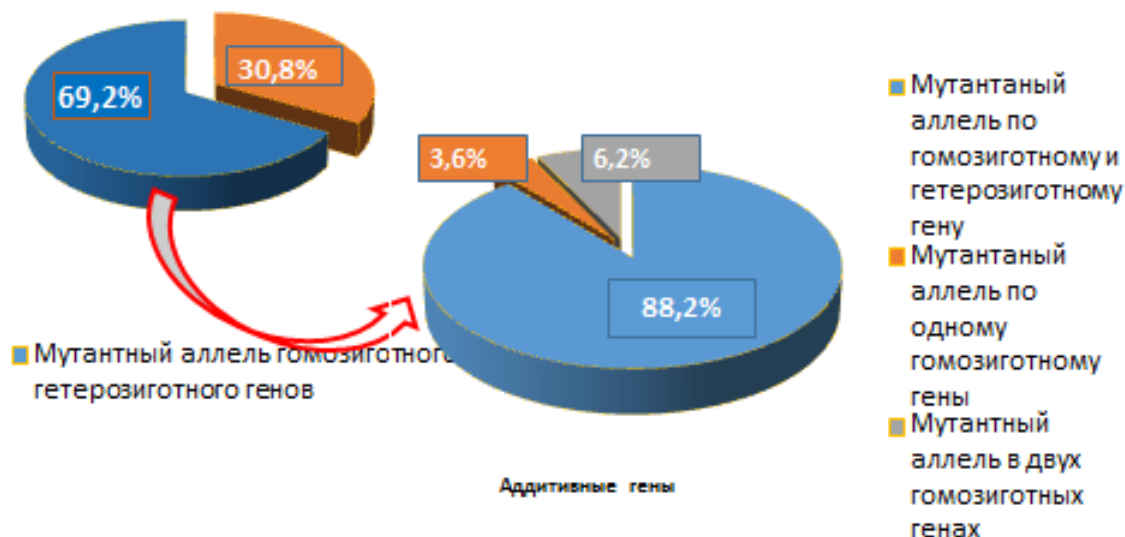


Рисунок 12 Аддитивные гены у больных хроническими дерматозами в возрасте 18-44 года.

Соответственно из 26 больных у 88% выявлено сочетание гомозиготного и гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю, таблица 27. Мутация по двум гомозиготным аллелям 7,2% и только в одном случае 3,6% установлен ген с одним гомозиготным генотипом.

Таблица 27. Аддитивные гены, ответственные за риск развития ССЗ у больных хроническими дерматозами (в возрасте 18-44 лет)

Аддитивные гены, ответственные за риск развития ССЗ	Число абс.	Число %
Ген гомозигота по мутантному аллелю и ген гетерозигота	23	88,4
Ген гомозигота по мутантному аллелю	1	3,8
Два гена гомозигота по мутантному аллелю	2	7,6

Можно предположить, что существует линейная связь между количеством аллелей риска и риска развития ССЗ, что позволило нам провести подсчет отношения шансов по мутантным генотипам генов ITGA2, AGTR1,

AGTR2, NOS3 у больных хроническими дерматозами в возрасте 18-44 лет 32 человек

Отношение шансов (OR) связи между обнаружением мутантного аллеля и развитием ССЗ у больных хроническими дерматозами (псориаз, розацеа)

Ген ITGA2, кодирующий адгезию тромбоцитов у больных, носителей мутантных аллелей, в гетерозиготном генотипе СТ демонстрирует увеличение риска тромбообразования в 1,98 раз ($p < 0,001$). В то время, как у больных, носителей мутантных аллелей в гомозиготном генотипе ТТ риск тромбообразования увеличивается в 6,1 раз ($p < 0,05$).

Ген AGTR1, кодирующий белок ангиотензиногена – сывороточный глобулин у больных, носителей мутантных аллелей в гетерозиготном генотипе ТС риск развития гипертонии и ишемической болезни сердца увеличивается в 1,6 раз ($p < 0,05$). У больных, носителей мутантных аллелей этого гена, в гомозиготном генотипе ТТ риск развития гипертонии и ишемической болезни сердца увеличивается в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Ген AGTR2, кодирующий элементы ренин-ангиотензиновой системы у больных, носителей мутантных аллелей в гетерозиготном гене ТС риск развития гипертонии и ишемической болезни сердца, ишемического инсульта увеличивается в 4,9 раз ($p < 0,05$). У больных, носителей мутантных аллелей этого гена в гомозиготном гене ТТ риск развития гипертонии и ишемической болезни сердца, ишемического увеличивается в 6,9 раз ($p < 0,05$).

Ген NOS3, кодирующий белок эндотелиальную синтазу азота 3-го типа у больных, носителей мутантных аллелей в гетерозиготном гене GT риск развития гипертонии и ишемической болезни сердца, увеличивается в 4,6 раза ($p < 0,05$). У больных, носителей мутантных аллелей этого гена в гомозиготном гене ТТ риск развития гипертонии и ишемической болезни сердца увеличивается в 9,0 раза ($p < 0,001$).

Таблица 28 Анализ распределения исследуемых пациентов по аллели ITGA2

	мужчины	женщины	Всего
С/Т гетерозигота	13	6	19
С/С гомозигота	11	14	25
Т/Т гомозигота	4	4	8
All Grps	28	24	52

Уровень значимости распределения генов в основной и контрольной группах по аллели ITGA2 (Chi квадрат Пирсона 2,64692, $df=2$, $p=,266218$) больше 0,05

Таблица 29 Анализ распределения исследуемых пациентов по аллели AGT1

	мужчины	женщины	Всего
С/Т гетерозигота	9	9	18
С/С гомозигота	17	15	32
Т/Т гомозигота	2	0	2
All Grps	28	24	52

Уровень значимости распределения генов в основной и контрольной группах по аллели AGT1 (Хи квадрат Пирсона 1,82813, df=2, p=,400896) больше 0,05

Таблица 30 Анализ распределения исследуемых пациентов по аллели AGT2

	Наследственность есть	Наследственности нет	всего
T/T гомозигота	7	3	10
T/C гетерозигота	15	14	29
C/C гомозигота	6	7	13
All Grps	28	24	52

При исследовании AGT2 выявлены значимые различия между основной и контрольной группами по распределению исследуемых, в связи с выявленными генами (Хи квадрат Пирсона 1,41207, df=2, p=,493600).

Таблица 31 Анализ распределения исследуемых пациентов по аллели NOS3

	Наследственность есть	Наследственности нет	всего
G/G гомозигота	2	1	3
G/T гетерозигота	13	3	16
T/T гомозигота	13	20	33
All Grps	28	24	52

Анализ распределения обследуемых пациентов по аллели NOS3 демонстрирует наличие статистически значимых различий распределения пациентов в основной и контрольной группах (хи квадрат 7,80668, df=2, p=,020177).

Ангиотензиноген синтезируется в печени и является предшественником ангиотензина II — важного физиологического регулятора водно-солевого обмена и артериального давления. Ген AGT кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена. Варианты полиморфизма гена AGT отличаются одним нуклеотидом. Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена. Свойства ангиотензиногена меняются за счет этой замены.

Оксид азота (NO) является основным эндотелиальным фактором релаксации. Оксид азота принимает участие в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе, ликвидации последствий метаболического ацидоза, нейротрансмиссии, реакции иммунной системы, стабилизации реологических свойств крови и т.д [176].

Результаты исследования позволяют предположить о высокой вероятности ассоциации полиморфных вариантов генов с хроническими дерматозами и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основываясь на результатах проведенного исследования, у больных хроническими дерматозами с учетом генетического полиморфизма генов ITGA2, AGTR1, AGTR2, NOS3, нами предлагается алгоритм ведения пациентов

с установленным или предполагаемым диагнозом псориаз и розацеа. Разработанный алгоритм состоит из 6 этапов и применим для ведения больных с хроническими дерматозами, для ранней диагностики и профилактики осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, рисунок 11. Ведущая роль в настоящем алгоритме принадлежит применению современных высокотехнологичных методов исследования, таких как молекулярно-генетический анализ генов системы метаболизма ксенобиотиков. При помощи генотипирования становится возможным определить достоверный прогноз развития сердечно-сосудистых заболеваний при дерматозах. Таким образом, своевременное выявление полиморфизма генов в аллелях ITGA2, AGTR1, AGTR2, NOS3 имеет важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и назначению терапии, что в значительной мере позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений при хронических дерматозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз - это общее долговременное иммуноопосредованное состояние кожи, связанное с поведенческими факторами (например, курение, избыток алкоголя, ожирение), которые увеличивают риск возникновения псориаза, вспышек и сопутствующих заболеваний. У пациентов с псориазом липидные нарушения коррелируют с увеличением смертности вследствие инфаркта миокарда и инсульта. Кроме того, продолжительность заболевания. Розацеа - хроническое воспалительное заболевание кожи. Розацеа ассоциируется с многочисленными системными сопутствующими заболеваниями в зависимости от тяжести заболевания, в том числе с гипертонией, метаболическими нарушениями, у пациентов с розацеа чаще развивается дислипидемия. Они также подвергаются повышенному риску заболевания коронарной артерии. В то же время воспаление играет важную роль в формировании атеросклероза и его осложнений. Имеется интересная тенденция где среди пациентов, заболевших до 18 лет, распространена наследственная предрасположенность к заболеванию. Среди пациентов, имеющих заболевание псориаз у 64% имеется наследственный фактор развития заболевания. А согласно проведенному анализу 63% исследуемых с розацеа наследственного фактора не имели. Данные факты говорят о том, что псориазу характерно больше наследственная предрасположенность, а то время как розацеа меньше подвержена такому влиянию. Такое положение дел имеет статистическую значимость меньше 0,05 (Точный тест Фишера с $p=,0474$, Критерий хи квадрат $p=0,05058$).

Относительно периода начала заболевания также характерна тенденция появления первых признаков псориаза до 18 лет, в то время как розацеа уже во взрослом периоде. Так, 75% наблюдаемой выборки страдает псориазом, а остальные 25% розацеа. Наблюдения за взрослыми старше 18 лет показывают диаметрально противоположенную ситуацию. 76% исследуемых старше 18 лет страдают розацеа и всего лишь 24% псориазом. Данное различие между

заболеванием и возрастом исследуемых пациентов имеет статистическую значимость, вероятность ошибки которого существенно меньше 0,05 (Хи квадрат Пирсона 9,82263, $df=1$, $p=,001724$).

Наличие сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания приводит к увеличению ИМТ ($27,2\pm 3,2$ против $24,9\pm 5,9$). Аналогичная ситуация наблюдается в показателе окружность талии. В среднем показатель всей группы равен $91,9\pm 14,1$ см, среди больных псориазом окружность талии намного больше ($96,1\pm 16,5$ против $87,8\pm 9,9$). Наибольшее значение окружности талии характерно для пациентов, страдающих псориазом и имеющих в анамнезе ССЗ ($102,6\pm 5,6$), ($p<0,005$). Как свидетельствуют материалы: частота благоприятного гомозиготного генотипа ITGA2 полиморфизма CC – $50\pm 10,3\%$, частота гетерозиготного генотипа CT – $34,6\pm 9,9\%$, при котором скорость адгезии тромбоцитов повышена, по сравнению с генотипом CC; и неблагоприятного генотипа TT в $15,4\pm 7,5\%$, при наличии которого скорость адгезии тромбоцитов повышена ещё больше, по сравнению с генотипами CC и CT, что ассоциируется с риском развития повышенного тромбообразования. Установлено, что существует ассоциация аллеля T с риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбоэмболии, особенно в более молодом возрасте.

Распределение исследуемых относительно аллелей генотипа AGTR2 имеет свои особенности. Большая часть основной группы приходится на носителей гетерозиготного гена TC, где отмечена частота в размере $55,8\pm 11\%$. Благоприятный гомозиготный ген TT выявлен у $19,2\pm 8\%$ основной группы. Также существенная доля основной группы имеет неблагоприятный ген CC $25\pm 9\%$, в то время как в контрольной группе данная цифра только на уровне $7,1\pm 7\%$. Преимущественная доля контрольной группы — носители позитивного гомозиготного гена TT при исследовании генотипа AGTR2 $64,3\pm 13,5\%$.

Исследование генотипа NOS3 показал, что в основной группе чаще всего выявляется неблагоприятный гомозиготный ген TT $63,4\pm 10\%$. Около $30,8\pm 9,6\%$ исследуемых — носители гетерозиготного гена TG. А сравнительно небольшая группа ($5,8\pm 4,8\%$) имеет благоприятный гомозиготный ген GG. Абсолютно противоположная картина наблюдается у контрольной группы, где $60,7\pm 13,5\%$ имеют благоприятный ген GG, а всего $3,6\pm 5,2\%$ неблагоприятный гомозиготный ген TT.

Таким образом, можно заключить, что своевременное выявление полиморфизма генов в аллелях ITGA2, AGTR1, AGTR2, NOS3 имеет важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и назначению терапии, что в значительной мере позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений при хронических дерматозах. Разработанный алгоритм применим для ведения больных с хроническими дерматозами, для ранней диагностики и профилактики осложнения сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы:

1. У больных хроническими дерматозами (псориаз, розацеа) выявлено 2 и более модифицируемых факторов риска развития ССЗ. Больные псориазом, имеющие риск развития ССЗ – это преимущественно мужчины 39,1±13,9 лет, с величиной PASI 18,1 балла, ИМТ 27,2±5,9, в 44% имеющиеотягощенный семейный анамнез по псориазу и ССЗ. Больные розацеа, имеющие риск развития ССЗ – это преимущественно женщины, 41,2±13,8 лет с величиной ШОДР 10,3 балла, ИМТ 27,2±5,9, в 27% имеющиеотягощенный семейный анамнез по розацеа и ССЗ. Чем больше ИМТ и АД, тем больше величина индекса PASI и ШОДР (0,31 при $p<0,05$), тем тяжелее протекает дерматологическое заболевание.
2. Установлена взаимосвязь между наличием хронического дерматоза и носительством гетерозиготного генотипа гена AGTR2, кодирующего элементы ренин-ангиотензиновой системы и гомозиготного генотипа гена NOS3, кодирующего белок – эндотелиальную синтазу азота 3-го типа ($p<0,05$), с одновременным выявлением аддитивных генов у 88% больных гомозиготного и гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю, достоверно чаще чем в контрольной группе ($p<0,05$).
3. В разработанный алгоритм обследования больных хроническими дерматозами (псориаз, розацеа) в возрасте от 18 до 44 лет рекомендовано включение определения клинико-антропометрических параметров, модифицируемых факторов риска возникновения ССЗ, определение носительства генов AGTR 2, и NOS3, предрасполагающих к развитию ИБС, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, инсульта.

Практические рекомендации

Больным хроническими дерматозами (псориаз, розацеа) в возрасте от 18 до 44 лет для выявления ранних предикторов и генетической предрасположенности развития ССЗ (ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта) на доклинической стадии, наряду с рутинными скрининговыми методами, рекомендовано включение в план обследования изучение клинико-антропометрических параметров, установление модифицируемых факторов и определение полиморфизма генов AGTR2, NOS3, отнесенных к маркерам развития ИБС, гипертонической болезни, инфаркта миокарда и инсульта, с целью выявления мутации в этих генах, с последующим проведением мероприятий, направленных на профилактику развития угрожающих сосудистых катастроф.

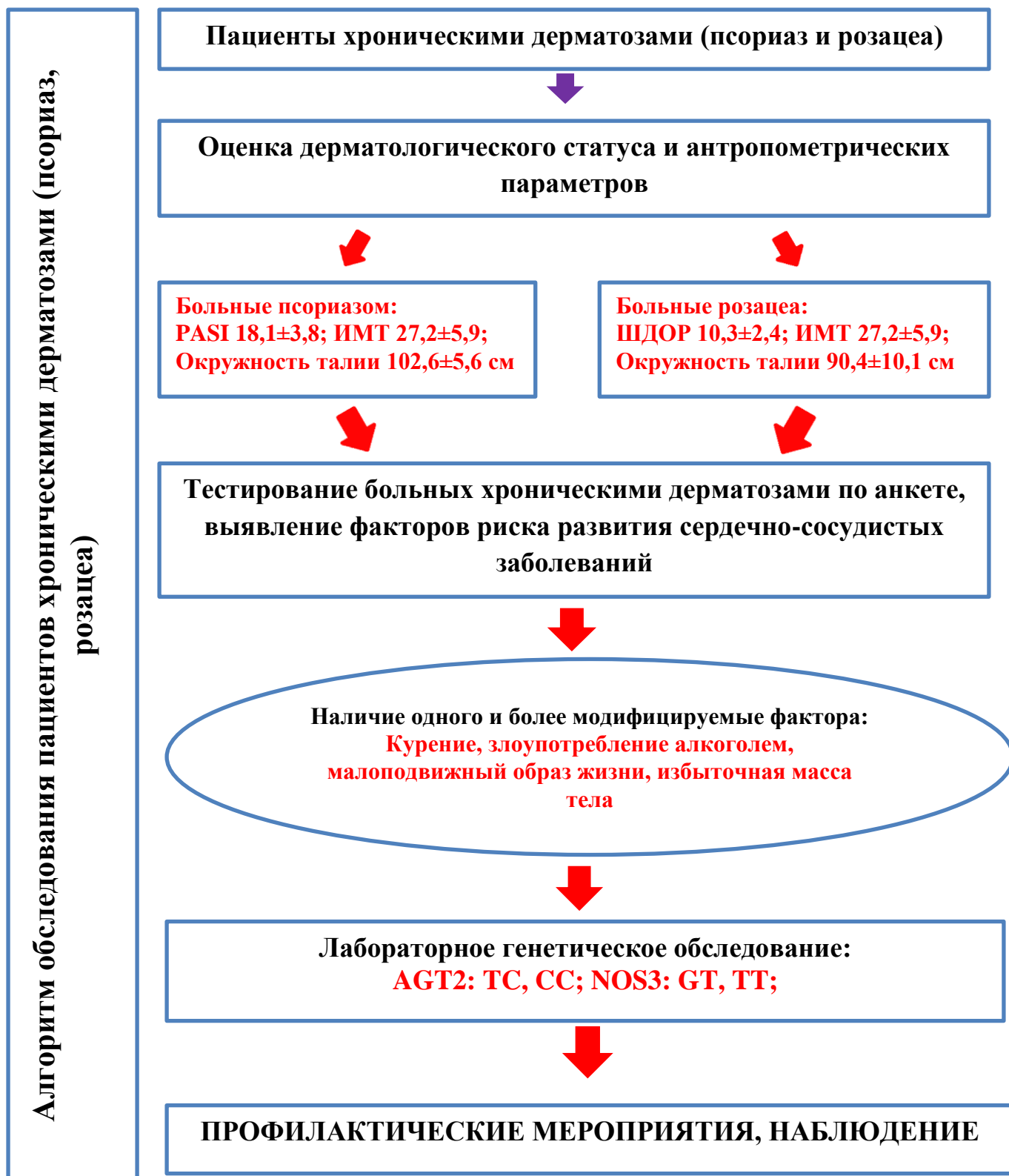


Рисунок 13 – Алгоритм обследования пациентов хроническими дерматозами (псориаз, розацеа)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Акимов, В.Г. Кожные признаки при некоторых соматических заболеваниях // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – №5. – С. 83–86.
2. Калюжная, Л.Д. Функциональное состояние центральной нервной системы и мозгового кровообращения у больных атопическим дерматитом /Л.Д. Калюжная, Е.И. Безверщенко // Дерматология, косметология, сексопатология. – 2004. – №3-4 (7). – С. 55–59.
3. Папий, Н.А. Кожные заболевания: психодиагностика и психокоррекция. – Минск: Полымя, 2003. – 176 с.
4. Lotti T., Bianchi B., Ghersetich I. Can the brain inhibit inflammation generated in the skin? // Int. J. Dermatol. – 2002. – Jun. – 41. – P. 311–318.
5. Menotti A. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study / A. Menotti, M. Lanti, S. Nedeljkovic [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 106, N 2. – P. 157–63.
6. Вартамян, Ф.Е. Курение и здоровье человека / Ф.Е. Вартамян, Цинн Чжу Гэн, С.В. Рожецкая // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 32–34.
7. Rehm J. Alcohol as a risk factor for global burden of disease / J. Rehm, R. Room, M. Monteiro [et al.] // Eur. Addict Res. – 2003. – Vol. 9, N 4. – P. 157–64.
8. Stephenson J. Gastronomy and gastritis: less-than-fun food / J. Stephenson // J. Am. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 287, № 1. – P. 31.
9. Абрамова, С.Г. Показатели качества жизни – индекс массы тела у больных ГБ пожилого возраста / С.Г. Абрамова // Клиническая медицина. – 2004. – № 6. – С. 27–29.
10. Petkeviciene J. Ten years trends in obesity and dietary habits in relation to social determinants in Lithuania / J. Petkeviciene // Final programm and Abstracts of the European Conference on chronic Disease Prevention Helsinki, December 8-10, 2005. – Helsinki, 2005. – P. 31 (№ P3).
11. Буданова, В.А. Приверженность к лечению больных АГ / В.А. Буданова, А.В. Кулюцин, В.Э. Олейников // Кардиология без границ: материалы конгресса (9-11 октября 2007 г., Москва). – М., 2007.
12. Юсупова, Л.А. Проблемы изучения воздействия депрессивных состояний на развитие патологии кожи / Л.А. Юсупова // Актуальные проблемы здоровья и безопасности жизнедеятельности молодежи: материалы Всерос. межвуз. науч.-практ. конф. – Уфа: Изд-во БГПУ, 2003. – С. 242–245.
13. Айтмухаметов, Н.А. Комплексная оценка факторов, формирующих образ жизни и заболеваемость населения в нефтедобывающем регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2008. – 28 с.
14. Батпенова Г.Р. Патогенетические аспекты псориаза и их коррекция у больных разных возрастных групп Северного региона Казахстана: : дисс. ... докт. Мед. наук. Астана, – 2004. – 167 с.
15. Садыкова Г.З. Частота, диагностика и терапевтическая коррекция

нарушений минерального обмена костной ткани у больных псориазом: дисс...канд. мед. наук. – Алматы, 2006. – 100 с.

16. Абдрахманова А.С. Особенности течения псориаза и сопутствующая кардиоваскулярная патология у лиц молодого возраста: дисс. ... канд. мед. наук. РК Алматы, – 2010- 103 с.

17. Gelfand J., Neimann A., Shin D., et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis // JAMA. – 2006. – Vol.296. – P.1735-1741

18. Joel M. Gelfand, Andrea B. Troxel, James D. Lewis, et al. The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis // Arch Dermatol. – 2007. – Vol.143 (12). – P.1493-1499.

19. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – 58. – P.1031–1042.

20. Wakkee M, Meijer W, Neumann HA, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent predictor for the use of cardiovascular and anti-diabetic drugs: a 5-year prevalence study. Acta Derm Venereol. 2009; 89(5):476-83. doi: 10.2340/00015555-0688. PMID: 19734972

21. Соколовский, Е. В. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения / Е. В. Соколовский [и др.]; под ред. Е. В. Соколовского. – СПб: Сотис, 1999. – 135 с.

22. Хэбиф, Т. П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Т. П. Хэбиф – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 114 – 123.

23. Campalani, E. The clinical genetics of psoriasis / E. Campalani, J. Barker // Current Genomics. – 2005. – Vol.6. – P. 51 – 60.

24. Nair, R. P. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene /R. P. Nair [et.al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2006. – Vol. 78(5). – P. 827 – 851.

25. Мордовцев, В.Н. Современные концепции по патогенезу псориаза / / В. Н. Мордовцев [и др.] // Вестн. дерматол. – 1987. – Т. 7. – С. 28 – 33.

26. Прохоренков, В.И. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции / В. И. Прохоренков, Т. М. Вандышева // Вестн. дерматол. и венерол. – 2002. –Т. 3. - С. 17 - 24.

27. Christophers, E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum /E. Christophers // Clin. Exp Dermatol. – 2001. – Vol.26. – P. 314 – 320.

28. Hollick, M. F. Medical progress: vitamin D deficiency / M. F. Hollick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 266 – 281.

29. Ahn, J. Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk / J. Ahn [et. al.] //Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30. – P. 769 – 776.

30. Владимиров, В. В. Современные методы лечения псориаза // Consilium Medicum: Дерматол. –2006. – С. 23 – 26.

31. D’Ambrosio, D. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3: involvement of NF kappa B down regulation in transcriptional repression of the p40 gene / D. D’Ambrosio // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 101. – P. 252– 262.

32. Бекирова, Э. Ю. Влияние витамина D на синтез цитокинов

- индуцированными мононуклеарными лейкоцитами у пациентов псориазом с D-дифецитом / Э. Ю. Бекирова //Таврический медико-биологический вестник. – 2013.Т.16.– С.22 – 24.
33. Peterson, C. A. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH) D concentrations in healthy women / C. A. Peterson
34. Feldman, D. Demonstration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skin biopsies / D. Feldman [et. al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980. – Vol. 51. – P. 1463 – 1468.
35. Park, B-Y. Vitamin D receptor polymorphism is associated with psoriasis / B-Y. Park [et. al.] // J. Invest.Dermatol. – 1999. – Vol. 112. – P. 113 – 116.
36. Halsall, J. A. Vitamin D receptor gene polymorphism,are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis / J. A. Halsall [et.al.] // Pharmacogenet genomics. – 2005. –Vol. 15. – P. 349 – 355.
37. Rucevic, I. Vitamin D endocrine system and psoriasis vulgaris – review of the literature / I. Rucevic [et. al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2009. – Vol. 17 (3). – P. 187 – 192.
38. Reed, W. Psoriasis and arthritis. A clinicopathological study / W. Reed [et. al.] // Archives of Dermatology. – 1961. –Vol. 83. – P. 541.
39. Menter, A. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community / A. Menter [et. al.] // JEADV. – 2010. – Vol. 24. – P. 1371 – 1377.
40. Шустов, В. Я. Гемостаз у пациентов псориазическим артритом / В. Я. Шустов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т.41. – С. 11 – 12.
41. Raitakari, O. T. Testing for endothelial dysfunction /O. T. Raitakari, D. S. Celermajer // Ann. Med. – 2000. – Vol.32. – P. 293 – 304.
42. Bonifati, C. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity / C. Bonifati [et. al.] // Acta. Dermatol.Venereol. – 1998. – Vol. 78. – P. 22 – 28.
43. Levin, E. R. Endothelins / E. R. Levin // N. Engl. J. Med.– 1995. – Vol. 333. – P. 356 – 362.
44. Browatzki, M. Endothelin 1 induces interleukin-6 release via activation on the transcription factor NF-kappa B in human vascular smooth muscle cells / M. Browatzki [et. al.] // Basic Res. Cardiol. – 2000. – Vol. 95. – P. 98 – 105.
45. Vasku V. Association of gelatinase a (MMP -2) and endothelin -1 gene polymorphism with plaque psoriasis / V. Vasku [et. al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology Amsterdam. – 2001. –Vol. 15. – P. 237.
46. Потоцкий, И. И. Чешуйчатый лишай: псориаз / И. И. Потоцкий, И. Н. Ляшенко, Д. Я. Головченко. – Киев,1979. – 58 с.
47. Ткаченко, С. Г. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдро-а / С. Г. Ткаченко [и др.] // Украинский журнал дерма-ологии, венерологии, косметологии. – 2011.– Т. 2(41). –С. 29 – 36.
48. Мордовцев, В. Н. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение / В. Н. Мордовцев,

- Г. В. Мушет, В. И. Альбинова. – Кишинев: Штиинца, 1991. – 186 с.
49. Трофимова, И. Б. Течение псориаза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И. Б. Трофимова [и др.] // Профилактика заболеваний кожи. / Респ. сб. научн. трудов. – 1988. – С. 85 – 89.
50. Albert, C. M. Blood PUFAs and the risk of sudden death / C. M. Albert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P.1113 – 1118.
51. Reaven, G. M. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37.– P. 1595 – 1607.
52. Peters, M. J. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / M. J. Peters [et. al.] // *Arthritis Rheum.*– 2004. – Vol. 34. – P. 582 – 592.
53. Кунгуров, Н. В. Псориатическая болезнь /Н. В. Кунгуров. Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина. –Издательство Уральского университета, 2002. – 248 с.
54. Брынина А. В., Хворик Д.Ф. Роль триггерных факторов в патогенезе псориаза, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь Журнал Гродненского государственного медицинского университета № 4, 2015 г.стр.10-14
55. Martínez-Sales V, Vila V, Ricart JM, Vayá A, et al. Increased circulating endothelial cells and microparticles in patients with psoriasis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013 Sep 3. [Epub ahead of print]. 300
56. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis.* 2007;192 (1):197–203.
57. Zachariae H., Søgaard H., Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis: clinical, histological and serological studies—a further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996; 192 (4) 343- 346. 292. Zhu KJ, He SM, Zhang C, Yang S, Zhang XJ. Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol.* 2012 Feb;39(2):181-3. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01281.x. Epub 2011 Dec 13.
58. LucasDJ, Wood J, Chen B, JBalkrishnan R, Feldman SR Death from psoriasis: representative US data. *J Dermatolog Treat* 2006;17 (5) 302- 303.
59. Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira,¹ Bruno de Oliveira Rocha,^{1,2} and Gleison Vieira Duarte¹ Psoriasis: classical and emerging comorbidities // *An Bras Dermatol.* 2015 Jan-Feb; 90(1): 9–20.
60. Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ИБС у женщин детородного возраста. // *Терапевтический архив.* 2000. №9.С.27–33.
61. Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (5): 44–8.
62. Assman G. Shculte H. The Prospective cardiovascular Munster Study, prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in women with systemic

hypertension//Am.J. Cardiol. 2001. V59, N 14. P9–17.

63. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan 8. [Epub ahead of print]

64. Thrash B., Patel M., Shah K. R., Boland C. R., Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. Part II // *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68: 211.e1–33.

65. Krueger G., Koo J., Lebwohl M. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:3:323-325.

66. Thyssen J.P., Linneberg A., Manne T., Nielsen N.H., Johansen J.D. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study *British Journal of Dermatology*. 2010 (Published ahead of a print).

67. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2014 Sep-Oct;89(5):735-44.

68. Tudela LL. Health-related quality of life. *Aten Primaria*. 2009 Jul;41(7):411-6.

69. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a populationbased study. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1493-9.

70. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol*. 1995;132:236–244.

71. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141 (12) 1527- 1534

72. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M. The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. // *Exp. Dermatol*. 2011; № 20, p. 303-307

73. Svedbom A1, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, Ståhle M. Increased Cause-specific Mortality in Patients with Mild and Severe Psoriasis: A Population-based Swedish Register Study. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar 13. doi: 10.2340/00015555-2095.

74. Skiveren J, Philipsen P, Therning G. Patients with psoriasis have insufficient knowledge of their risk of atherothrombotic disease and metabolic syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Apr 3. [Epub ahead of print.] [Sales R, Torres T. Psoriasis and metabolic syndrome. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(3):169-74.

75. Danik J.S., Pare G., Chasman D.I., et al. Novel Loci, Including Those Related to Crohn Disease, Psoriasis, and Inflammation, Identified in a Genome-Wide Association Study of Fibrinogen in 17 686 Women: The Women’s Genome Health Study. *Circ Cardiovasc genet* 2009 2:134-14

76. Kotseva K, Wood D., De Backer G. et al., EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121 - 137.

77. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. Epidemiology of psoriasis. *Expert Rev*

Dermatol 2006;1 (1) 63- 75.

78. Mildvan, D., Spritzler, J., Grossberg, S.E., Fahey, J.L., Johnston, D.M., Schock, B.R., Kagan, J. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 15;40(6):853-8.

79. Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ.* 2013 Oct 1;347:f5446

80. De Vecchis R1, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2015 Feb 16. Epub ahead of print

81. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, et al. // The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients. *Gut* 1973; 14: 631–41

82. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011; 131:67. 259. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. 2005; 11: 1096-2103.

83. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1-16.

84. Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н., Комиссарова И.Н., Мирошниченко А.И. Влияние психосоциального стресса на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. *Кардиология.* 2014;3:42-45

85. Memet EB, Hamza Y, Gulben S; Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *J Dermatol Case Rep.* 2013 Dec 30; 7(4): 108–112.

86. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistics — 2007 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: p69—171.

87. Inman B.A., St. Sauver J.L, Jacobson D.J., McGree M.E., Nehra A., Lieber M.M., Roger V.L., Jacobsen S.J.. Demographic longitudinal study of erectile dysfunction and the likelihood of coronary heart disease/*Urology/* 2010; 91: 20-23.

88. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospitalbased case-control study. *Br J Dermatol.* 2007 Jul; 157(1):68-73

89. Holme I., Boman K., Brudi P. et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis trial. *Am J Cardiol* 2010;105:1802—1808.

90. Dowlathshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013 Aug;169(2):266-82.

91. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof

P, Ståhle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions.

92. Li WQ, Han JL, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2012;166:811–818. [PMC free article][PubMed]

93. Cassells W, Naghavi M, Willerson J.T. Vulnerable Atherosclerotic Plaque: A Multifocal Disease. *Circulation.* Apr 2003;107:2072-2075

94. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2007. / Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / НЦССХ им. А.Н. Бакулева, РАМН.- М., 2007.-417 с.

95. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–2673.

96. Foraster C. F., A. Garcia-Diez, L. L. Tudela, L. Bermudez-Rey, and Llach X. V.. Impact of Psoriasis in Health-Related Quality of Life. *Medicina Clinica* 128, no. 9 (2007): 325-29. 2007

97. Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Шевченко О.П., Новосельцев М.В., Орлова О.В., Гинзбург Л.М. Эффективность и безопасность симвастина у больных распространенным псориазом // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии. 2010. № 1(7). С. 22–26.

98. Царфина Ю.В. Шилова Ю.В., Дворянкова Е.В, Шевченко А.О. Факторы риска и субклинические проявления атеросклероза у больных псориазом // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.- 2014г.- №- 29 VIII-IX.-с 7-11.

99. Царфина Ю.В. Хронические воспалительные неинфекционные заболевания кожи, эндотелиальная функция и показатели атеросклеротического ремоделирования периферических артерий: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2015. – 27 с.

100. Hunter HJ, Griffiths CE, Kleyn CE Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):965-74

101. Picardi A. Epidemiology of psychological and psychiatric conditions in dermatological patients. 1 Ith ICDP 2005; 26-27

102. Duman N et al Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014)

103. Alexander EGEBERG1, Jacob P. THYSSEN1, Peter JENSEN1, Gunnar H. GISLASON2–4 and Lone SKOV1, Risk of Myocardial Infarction in Patients with Psoriasis and Psoriatic // *Acta Derm Venereol* 2017; 97: xx-xx.

104. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, Tikkanen E, Perola M, Schunkert H, Sijbrands EJ, Palotie A, Samani NJ, Salomaa V, Ripatti S, Inouye M, Genomic prediction of coronary heart disease. // *Eur Heart J* (2016) 37 (43): 3267-3278.

105 Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Кудайбергенова Е.С., Калиев Б.Б.,

- Унгалова С.С, Шалварова С.С. Круглый стол главных внештатных невропатологов Республики Казахстан в 2016 году, посвященный всемирному дню борьбы с инсультом // Журнал «Нейрохирургия и Неврология Казахстана» – № 1(46). – С. 65–71.
106. Кочеткова, Е.А. Функциональное состояние костной ткани у курящих и некурящих больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Кочеткова, М.В. Волкова // Терапевт. архив. – 2005. – № 3. – С. 15–18.
107. Вартанян, Ф.Е. Курение и здоровье человека / Ф.Е. Вартанян, Цинн Чжу Гэн, С.В. Рожецкая // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 32–34.
108. Бессонов, П.П. Распространенность и факторы риска гастродуоденальной патологии в неорганизованной популяции г. Новосибирска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1997. – 21 с
109. Каданер, Е.И. Профилактика рецидивов экземы у больных экземой курильщиков табака / Е.И. Каданер, В.П. Федотов, В.В. Горбунцов // Дерматология, косметология, сексопатология. – 2005. – № 3–4 (8). – С. 63–66.
110. Магадеев, Р.М. Роль психоэмоциональных расстройств в развитии и течении ИБС (обзор) / Р.М. Магадеев, В.Ф. Киричук, А.И. Кадочникова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2004. – Т. 6. – С. 44–48.
111. Rosenman R.H., Brand R.J., Jenkins C.D. [et al.]. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of 8 ½ years // JAMA. – 1975. – Vol. 233. – P. 872–877.
112. Moser G. Psychosomatik in der Gastroenterologie / G. Moser // Wiener Med. Wochenschrift. – 2000. – Bd. 150, № 10. – S. 209–12.
113. Гветадзе, Л.Г. Особенности возникновения и течения язвенной болезни на фоне эмоционального стресса / Л.Г. Гветадзе, Г.В. Кавтарадзе, Т.К. Квачадзе // Мед. новости Грузии. – 2002. – № 5. – С. 62–65.
114. Ошменская, Г.В. Хронобиологические и психоэмоциональные аспекты язвенной болезни: их роль в клиническом течении заболевания и прогнозировании обострений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 25 с.
115. Юсупова, Л.А. Проблемы изучения воздействия депрессивных состояний на развитие патологии кожи / Л.А. Юсупова // Актуальные проблемы здоровья и безопасности жизнедеятельности молодежи: материалы Всерос. межвуз. науч.-практ. конф. – Уфа: Изд-во БГПУ, 2003. – С. 242–245.
116. Хисматуллина, Г.Я. Клинико-функциональные особенности эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2003. – 23 с.
117. Салахутдинова, Е.А. Факторы, влияющие на течение атопического дерматита / Е.А. Салахутдинова, К.Н. Монахов, Н.Г. Петрова // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2003. – №1. – С. 7–9.
118. Довжанский, С.И. Качество жизни – показатель состояния больного хроническими дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – №3. – С. 17–21.

119. Кочергин, Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – №4. – С. 11–15.
120. Планида, Я.Ю. Клинико-психологические особенности и качество жизни пациентов молодого возраста с синдромом раздраженного кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2003. – 22 с.
121. Rosenstock S., Jørgensen T., Bonnevie O., Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 186–93.
122. Cheng Y., Macera C.A., Davis D.R., Blair S.N. Does physical activity reduce the risk of developing peptic ulcers? *British journal of sports medicine* // *Br. J. Sports Med.* – 2000. – Vol. 34, № 2. – P. 116–21.
123. Данилов, С.И. Медико-социальные факторы риска обострений хронических дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 1. – С. 60–62.
124. One-year follow-up of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk / A. Wister, N. Loewen, H. KennedySymonds [et al.] // *Canad. Med. Assoc. J.* – 2007. – Vol. 177, N 8. – P. 859–865.
125. Smoking and Smoking Cessation in Relation to Mortality in Women / S.A. Kenfield, M.J. Stampfer, B.A. Rosner, G.A. Colditz // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299, N 17. – P. 2037–2047.
126. Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: the effect of adjusting for within-person variation / J.R. Emberson, P.H. Whincup, R.W. Morris [et al.] // *Eur. Heart J.* 2005. - Vol. 26, N 17. – P. 1774–1782.
127. Cohn P.F. Preventing and Coping with Silent and Painful Heart Disease / P.F. Cohn, J.K. Cohn. – Harcourt Brace Jovanovich, Inc., 1987. – 126 p.
128. Cohn P.F. Fighting the silent killer / P.F. Cohn, J.K. Cohn. – Wellecleg, Massachusetts: АК Peters, 1993. – 222 p.
129. Исхаков, Э.Р. Организация и проведение образовательной программы для больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких в условиях городской поликлиники: методические рекомендации. – 2-е изд., исправл. и допол. – Уфа, 1998. – 54 с.
130. Белевский, А.С. Бронхиальная астма: образовательные программы для больных как составная часть лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 44 с.
131. Низамова, Э.И. Информационное обеспечение образовательной программы в гастро-школе для больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, подвергшихся воздействию длительного хронического стресса, в амбулаторнополиклинических условиях / Э.И. Низамова, Г.Х. Ахмадуллина, А.Я. Крюкова. – Уфа: БГМУ, 2004. – 43 с.
132. Zhou J, Huang Y, Huang RS, Wang F, Xu L, Le Y, et al. A case-control study provides evidence of association for a common SNP rs974819 in PDGFD to coronary heart disease and suggests a sex-dependent effect. *Thromb Res*. 2012;130(4):602–6. doi:10.1016/j.thromres.2012.05.023. Epub 2012/06/19.

133. Zimerman A, Lopes RD, Stebbins AL, Guimaraes PO, Haque G, Melloni C, et al. Pooled analysis of adverse event collection from 4 acute coronary syndrome trials. *Am Heart J.* 2016;174:60–7. doi:10.1016/j.ahj.2016.01.003
134. Мингазова, Л.Р. Динамика клинико-функциональных и социально-психологических показателей при комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2004. – 23 с.
135. Вишнякова, О.Н. Научное обоснование организационных технологий медицинской профилактики на уровне первичного звена здравоохранения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
136. Нехорошев, А.С. Методологические аспекты использования программ обучения по гигиене полости рта практикующими врачами-стоматологами/ А.С. Нехорошев, Н.Б. Данилова, Е.И. Морозова//Профилактическая и клиническая медицина.- 2010.- №2 (35).
137. Сидоренко, И.В. Организация и проведение алергошкол в Москве / И.В. Сидоренко // Лечащий врач. – 2002. – № 4. – С. 14–18.
138. Низамов, А.К. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у призывников и роль коррекционной программы в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2007. – 22 с.
139. Измайлова, О.В. Разработка технологии коррекции алиментарно-зависимых факторов артериальной гипертонии в первичном звене здравоохранения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
140. Мусина, Н.Н. Повышение эффективности комплексной профилактики соматических и стоматологических заболеваний с использованием образовательных программ: автореф. дис. канд. мед. наук.–Уфа,2007.– 21 с.152
141. Халикова, З.В. Оценка и коррекция модифицируемых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у сотрудников правоохранительных органов, имеющих соматические заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, 2010.- 24с.
142. Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами / Н.В.Кунгуров, Н.П.Торопова, Ю.В.Кениксфест, М.М.Кохан, [и др.]. –Курган: Изд-во«Зауралье», 2009. – 212 с.
143. Нимайер Ф. Образовательные программы в дерматологии: данные доказательных исследований при атопическом дерматите и псориазе / Ф. Нимайер, Й. Купфер, У. Гилер // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008 – №1 – С. 11–21.
144. Ширяева, Р.Р. Модифицируемые факторы риска развития дерматологических и соматических заболеваний и их коррекция с использованием образовательных программ / Р.Р. Ширяева, З.Р. Хисматуллина, Э.Р. Исхаков // Медицинский вестник Башкортостана. -2011. - № 4. - С. 149-153.
145. Marshall VD, Moustafa F, Hawkins SD, Balkrishnan R, Feldman SR, Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A Propensity-Matched Case Control Study.

: August 17, 2016 / Published online: September 22, 2016

146. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.

147. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт – основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // Успехи геронтол. – 2009. – Т.22, № 1. – С. 84-91.

148. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.И., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия // Физиолог. журн. - 1993. - №8. - С.1-12.

149. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.4.Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. - 2001. - №2. - С.50-58.

150. Qiulun Lu, Yufeng Yao, Zhenkun Hu , Changqing Hu , Qixue Song , Jian Ye , Chengqi Xu , Annabel Z. Wang² , Qiuyun Chen, Qing Kenneth Wang. Angiogenic Factor AGGF1 Activates Autophagy with an Essential Role in Therapeutic Angiogenesis for Heart Disease // PLOS Biology | DOI:10.1371/journal.pbio.1002529 August 11, 2016.

151. Parisi R., Symmons D., Griffiths C. et al. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133:377–385.

152. Galanter J., Choudhry S., Eng C. et al. ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2008. – № 177(11). – P. 1194-1200.

153. Шульман А.Я. Изучение полиморфизма ИАСЕ-гена фактора предрасположенности к развитию псориаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с.

154. Aimoldina A, Vatpenova G. Exploring Vitiligo Risk Factoris in Kazakh Patitnts. Building Bridges: материалы 23 Конгресса Европейской академии дерматологии и венерологии// - Амстердам. Нидерланды.2014.-С.202.

155. Баранов В.С. Программа «Геном человека» и научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН. – 2000. – № 10. – С. 27-37.

156. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.

157. Cincotta R.B., Brennecke S.P. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. – 1998. – Vol. 60. – P. 23-27.

158. Treloar S. A., Cooper D.W., Brermecke S, P. et al. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2001. – Vol. 184. – P. 374-381.

159. Tuohy J. F., James D.K. Pre-eclampsia and trisomy 13 // *Br. J. Obstet. Gynaecol*. – 1992. – Vol. 99. – P. 891-894.

160. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of complete and partial molar pregnancy // *J. Reprod. Med.* – 1994. – Vol. 39. – P. 39-46.
161. Boyd P.A., Lindenbaum R.H., Redman C.W. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 425-427.
162. Listen W.A., Kilpatrick D.C. Is genetic susceptibility to preeclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fe-tus? // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 1079-1086.
163. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – P. 1343-1347.
164. Quantitative assessment of the effect of angiotensinogen gene polymorphisms on the risk of coronary heart disease. Xu MQ, Ye Z, Hu FB, He L. *Circulation.* 2007–Sep 18. –116(12). –1356 – 66.
165. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина СВ. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложнённым протеканием беременности // *Медицинская генетика*, 2007. –Т.4.– № 3. –С.8 –15.
166. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 11 (часть 1). – С. 36 – 38.
167. Janion M. Effect of resuming occupational work after myocardial infarction recurrence and mortality // *Wiad.Lek.* – 1992. –Vol.45, №5-6. – P.170-174
168. Роус Д.Ж. Бдэжберн Н.Г., Гиллум Р.Ф., Принес Р.Дж. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний / ВОЗю – Женева, 1984.- 123с.
169. Методические вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. – Москва, 1983. – 128 с.
170. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике // *Eur. Heart. J.* –2003. – Vol. 24. – P.1601–1610.167.1 Broda K., Pawlus E., Bulara A. et al. // Severity of angina pectoris and coronary angiographic imaging // *Przegl Lek.* – 1996. – Vol.53. – P.713 – 716.
- 171.2 Меньшиков В.В. Справочник по лабораторным методам исследования в клинике. – М.: Медицина,1987. –368 с.
- 172.3 Зотов Д.Д., Гроватова А.В. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии. – С - Пб.: Фолиант, 2002. – 117 с.
173. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – М.: Медпрактика,– 2002. – 36 с.
174. Рогоза А.Н., Никольский В.П, Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии: метод. реком. – Москва, 2003. – 37 с.
175. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: Медпресс-информ,2003. – 295 с.
176. Салов И.А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе // *Медицинская генетика*, 2007. – Т.

4. – № 3. – С. 62–72.

177. Шумилов Д.С., Тугуз А.Р., Ашканова Т.М., Смольков И.В., Муженя Д.В., Анохина Е.Н., Руденко К.А., Татаркова Е.А. Полиморфизмы генов AGT и AGT2R1, ассоциированные с коронарным атеросклерозом в этнических группах республики адыгея// Вестник Адыгейского государственного университета. Сер.: Естественно-математические и технические науки. – 2014. – Вып. 1. – С. 80-88.

178. Таркина Т.В. Разработка комплексных методов лечения и формирование условий стойкой ремиссии у больных акне и розацеа// Автореферат. Диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Республика Казахстан. Алматы 2010. – С. 78-79.

Анкета

с целью выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хроническими дерматозами

I. Личные данные:

1. ФИО: _____

2. Дата рождения: _____

Диагноз:

1. Когда впервые заболели кожным заболеванием?

до 18 лет

старше 18 лет

2. Состоите ли на диспансерном учёте у других специалистов по поводу, какого-либо заболевания?

ЖКТ

Гипертоническая болезнь

Сахарный диабет

3. Когда впервые заболели сердечно-сосудистым заболеванием

до 18 лет

18 – 30 лет

30 – 40 лет

40 – 60 лет

старше 60 лет

4. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ (наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников или внезапная смерть родственника в трудоспособном возрасте)

не было

у родственников в возрасте от 40 до 50 лет

у 2 кровных родственников в любом возрасте

3. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ по дерматозу

Не было

4. Курение

не курите

1 – 10 сигарет/сутки

более 11 сигарет/сутки

5. НОСИТ ЛИ ВАША ЖИЗНЬ СТРЕССОВЫЙ ХАРАКТЕР?

нет

периодами

да

6. Употребление алкоголя

часто

редко

Не употребляю

7. ПИТАНИЕ

соблюдение правильного питания ежедневно (много овощей и фруктов в свежем виде, злаки, орехи, рыба, постное мясо, обезжиренные молочные продукты, яйца 1-3 в неделю, ограничение соли, жиров, отсутствие алкоголя)

очень умеренное употребление мяса, жиров, мучного, сладкого без ограничений

8. Была ли прибавка в весе последний год

9. ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

ходьба в быстром темпе ежедневно не менее 30 минут (или ходьба по 40 мин. до 3-4 раз в неделю, занятия подвижными играми (волейбол, теннис) или др. аналогичная нагрузка _____)

отсутствие аналогичной нагрузки

10. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

до 140/90 мм рт. ст.

свыше 140/90 мм рт. ст.

АД на момент осмотра

Правая рука

Левая рука

11. ИМТ масса (кг)/рост (см)хмрост (см)

превышение до 5 кг

превышение до 15 кг

превышение более 20 кг

12. Окружность талии