

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.517+616.127-005.4]-071-097-098-036.12

БРЫНИНА
Анастасия Викторовна

**КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КОМОРБИДНОГО ВАРИАНТА ПСОРИАЗА И
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Минск, 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Хворик Дмитрий Федорович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Лукьянов Александр Михайлович,**
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
реконструктивной хирургии и
онкомамологии государственного
учреждения «Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н. Н. Александрова»

Крумкачев Владимир Владимирович,
кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры дерматовенерологии и
косметологии государственного учреждения
образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Защита состоится 25 октября 2017 года в 14.00 часов на заседании
совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования
«Белорусский государственный медицинский университет» по адресу:
220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон (017) 272 55 98,
e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» сентября 2017 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дроница

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хронический воспалительный рецидивирующий дерматоз с доминирующей генетической основой, характеризующийся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительной реакцией в дерме, многочисленными биохимическими, сосудистыми и иммунологическими аномалиями [Адаскевич В. П., 2013, Смирнова С. В., 2014]. Развитие заболевания может предопределяться не только наличием в генотипе «гена, ответственного за псориаз», но и неблагоприятной аллельной комбинацией других «вспомогательных генов» [Chaudhuri J. R. et al., 2014].

В настоящее время широко обсуждается вопрос рассмотрения дерматоза как «псориатической болезни» с вовлечением не только кожи, но и других органов и систем [Хамаганова И. В. и др., 2015]. Ассоциация клинических вариантов с псориазом характеризуется взаимно отягощающим течением сочетанной патологии, связанным с риском возникновения аутоиммунных процессов и ускоренным развитием атеросклероза [Sungwon L. A., Jashin J., 2012].

Основным клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий является ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболеваемость которой доминирует среди болезней системы кровообращения и клинически наиболее часто проявляется стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) и кардиосклерозом [Donderis M. C. et al., 2016]. Ведущую роль в патофизиологии данных заболеваний играет дефицит витамина D, повышение уровня провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, маркеров активации эндотелия, приводящих к развитию системной воспалительной реакции [Камилов Ф. Х. и др., 2015; Zheng S. Z. et al., 2017].

Значимость изучаемой проблемы определяется поиском генетических предикторов раннего развития и неблагоприятного течения псориаза и ИБС, отсутствием эффективных методов оценки риска развития коморбидного варианта, которые в конечном итоге позволят повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с псориазом.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» «Прогностическая роль новых биомаркеров и показателей функции эндотелия в течении инфаркта миокарда у пожилых пациентов» (№ госрегистрации в государственном реестре государственного учреждения «Белорусский институт

системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20142467, срок выполнения – 2014–2016 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить клинические, метаболические и иммуногенетические особенности коморбидного варианта псориаза и ИБС.

В соответствии с целью исследования решались следующие **задачи:**

1. Установить клинико-эпидемиологические особенности коморбидного варианта псориаза и ИБС.

2. Оценить прогностическое значение содержания витамина D в сыворотке крови и распределение полиморфных вариантов *Vsm1* гена рецептора витамина D при коморбидном варианте псориаза и ИБС.

3. Установить роль маркеров активации эндотелия (*sVCAM-1*, *VEGF*) и распределение полиморфных вариантов *Lys198Asn* гена эндотелина-1 при коморбидном варианте псориаза и ИБС.

4. Изучить интенсивность воспалительного процесса по результатам определения высокочувствительного С-реактивного белка (*hsCRP*) и провоспалительных цитокинов (*ИЛ-1 β* , *6*, *8*, *ФНО- α*) при коморбидном варианте псориаза и ИБС.

5. Разработать шкалу оценки степени риска развития коморбидного варианта псориаза и ИБС.

Объект исследования: 130 пациентов, наблюдавшихся в государственном учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический кожно-венерологический диспансер» и учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», из них: 45 пациентов с коморбидным вариантом псориаза и ИБС, 45 – с псориазом, 40 – с ИБС.

Предмет исследования: данные анамнеза, результаты клинико-анамнестических, лабораторных исследований (молекулярно-генетические, иммунологические), шкала оценки степени риска развития ИБС у пациентов с псориазом.

Научная новизна

По результатам клинико-эпидемиологических исследований представлена характеристика коморбидного варианта псориаза и ИБС, доказано их взаимно отягочающее влияние, проявляющееся преобладанием тяжелых форм псориаза и ИБС, снижением качества жизни пациентов.

У лиц с коморбидной патологией установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и тяжестью поражения кожи (по индексу *PASI*), высоким уровнем растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, фактора роста сосудистого эндотелия, высокочувствительного

С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, а также доказана суммация эффектов воспалительного процесса.

По результатам генетического типирования впервые представлено распределение генотипов полиморфных вариантов BsmI и Lys198Asn генов рецептора витамина D и эндотелина-1 при коморбидном варианте псориаза и ИБС.

Установлена ассоциация аллели А в полиморфном варианте BsmI гена рецептора витамина D со снижением сывороточного уровня витамина D и аллели А гена рецептора витамина D, а также аллели Т в полиморфном варианте Lys198Asn гена эндотелина-1 – с риском развития ИБС у лиц с разными клиническими формами псориаза.

Впервые разработана шкала оценки степени риска развития ИБС у пациентов с псориазом с применением ROC- и дискриминантного анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. Коморбидный вариант псориаза и патологии сердечно-сосудистой системы характеризуется более тяжелым поражением кожного покрова (по индексу PASI), снижением качества жизни (по индексу ДИКЖ), преобладанием экссудативной формы дерматоза, проявляющейся зудом и жжением кожи, поражением крупных складок, себорейных зон, ладоней и подошв, волосистой части головы, ногтевых пластин по типу симптома Готтрона, эксфолиациями, выраженным шелушением волосистой части головы, «псориатической короной», доминированием ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, инфаркта миокарда в возрасте до 50 лет и повторного инфаркта миокарда по сравнению с изолированными вариантами псориаза и ИБС.

2. Коморбидный вариант псориаза и ИБС характеризуется снижением сывороточного уровня витамина D по сравнению с изолированными вариантами псориаза и ИБС (соответственно на 57,1 и 58,4%), дефицит которого ассоциирован с аллелью А в полиморфном варианте BsmI гена рецептора витамина D.

3. Наличие аллели Т в полиморфном варианте Lys198Asn гена эндотелина-1 ассоциируется с высокой вероятностью развития коморбидной патологии, для которой характерно повышение сывороточных уровней маркеров активации эндотелия (sVCAM-1 и VEGF).

4. Показатели интенсивности воспалительного процесса при коморбидном варианте псориаза и ИБС отличаются более высокими уровнями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) по сравнению с изолированными вариантами псориаза и ИБС.

5. Применение ROC- и дискриминантного анализов позволило выявить наиболее значимые клиничко-anamнестические (пол, возраст, наследственность, курение, «псориатическая корона») и лабораторные (сывороточные уровни витамина D, интерлейкина-8, растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, высокочувствительного С-реактивного белка) факторы, позволяющие прогнозировать риск развития ИБС у пациентов с псориазом и разработать шкалу для выбора оптимальной тактики ведения коморбидного варианта псориаза и ИБС.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Тема диссертационного исследования, цель, задачи исследования, методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем.

Соискателем предложена и реализована научная идея разработанного метода оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом, что отражено в публикациях, написанных в соавторстве с научным руководителем [6, 14, 20], личный вклад соискателя – 85%. Данные об эпидемиологических аспектах и клинических особенностях течения коморбидного варианта псориаза и ИБС представлены в публикациях, в т.ч. и в соавторстве [1, 4, 5, 9, 10], личный вклад соискателя – 85%. Анализ полиморфных вариантов *Vsm1* и *Lys198Asn* генов рецептора витамина D и эндотелина-1 выполнялся соискателем совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет», участие которых отражено в публикациях [2, 3, 11, 12, 16, 18, 19], вклад диссертанта – 85%. Определение диагностической значимости маркеров активации эндотелия и интенсивности воспалительного процесса, уровня витамина D в сыворотке крови представлено в совместных публикациях [7, 8, 13, 15, 16, 17, 18], вклад диссертанта – 85%.

На основании проведенного исследования разработана инструкция по применению «Метод оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 056–1016 от 25.11.2016 г.) [20], вклад соискателя составил 85%.

Патентно-информационный поиск, освоение методик выполнения лабораторных исследований, формирование компьютерной базы данных, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации сформулированы автором при консультировании научным руководителем.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы исследований, включенные в диссертацию, доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вторая белорусско-польская дерматологическая конференция: дерматология без границ» (Гродно, 2015 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Гродно, 2015 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и инновации в дерматовенерологии и косметологии», посвященной 70-летию образования кафедры дерматовенерологии и косметологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» (Минск, 2016 г.); конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко (Гродно, 2016 г.); Республиканской научно-практической конференции «Дни лабораторной медицины» (Гродно, 2016 г.); VII съезде дерматовенерологов Республики Беларусь «Дерматовенерология и косметология Республики Беларусь: настоящее и будущее» (Каменюки, ГПУ НП «Беловежская пуща», 2016 г.); III Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2016 г.); VII съезде кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь (Минск, 2016 г.); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2017 г.); Республиканском научно-практическом семинаре «Актуальность проблемы D-витаминоза для населения» в рамках 24-й международной специализированной выставки «Здравоохранение Беларуси – 2017» (Минск, 2017 г.); научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны (Гродно, 2017 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «V белорусско-польская дерматологическая конференция: дерматология без границ» (Гродно, 2017 г.).

Разработана инструкция по применению, которая утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Имеется 17 актов о внедрении результатов исследования в работу учреждений здравоохранения (Гродненской, Брестской, Гомельской, Могилевской областей и г. Минска) и учреждений образования (УО «Гродненский государственный медицинский университет», УО «Белорусский государственный медицинский университет», УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», УО «Гомельский государственный медицинский университет»).

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований (5,3 авторских листа), 2 тезиса докладов (0,1 авторских листа), 9 статей в сборниках материалов конференций (1,4 авторских листа), 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (0,2 авторских листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 118 русскоязычных и 159 иностранных источников, списка публикаций соискателя ученой степени, приложений. Работа изложена на 146 страницах компьютерного текста. Объем, занимаемый 27 иллюстрациями – 11 страниц, 33 таблицами – 15 страниц, 5 приложениями – 24 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В аналитическом обзоре литературы изложены данные, касающиеся медико-социальных, иммуногенетических, метаболических аспектов псориаза и ИБС.

Материал и методы исследования

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами были проведены ретро- и проспективное исследования. Ретроспективное изучение распространенности псориаза и характера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проводилось путем анализа 13474 историй болезни пациентов (форма № 003/у-07 от 2008 г.), находившихся на стационарном лечении в терапевтических отделениях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» за трехлетний период (2012–2014 гг.). Проспективно обследованы 130 пациентов, обратившихся в государственное учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический кожно-венерологический диспансер» и учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр». В соответствии с критериями включения, с учетом цели и задач исследования все пациенты в зависимости от установленного диагноза были разделены на 3 группы: 1-я – 45 человек с псориазом; 2-я – 45 человек с коморбидным вариантом псориаза и ИБС; 3-я – 40 пациентов с ИБС.

Обследование проводилось по единой схеме, включающей сбор жалоб и анамнестических данных, оценку общего и дерматологического статуса, результаты стандартного общеклинического обследования согласно

действующим протоколам (стандартам) обследования и лечения дерматовенерологических больных, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 142 от 25.02.2008 г., и клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 59 от 06.06.2017 г. Для клинической диагностики псориаза определяли «псориатическую триаду», устанавливали стадию заболевания, проводили осмотр ногтей пластин, волосистой части головы, слизистых оболочек, производили подсчет индекса распространенности и тяжести течения псориаза (PASI) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Диагноз ИБС устанавливался врачом-кардиологом на основании клинического и инструментального обследования, которое включало: сбор жалоб, анамнез жизни и заболевания, ЭКГ-исследование, нагрузочные пробы (холтеровское ЭКГ-мониторирование, тредмил-тест), коронароангиографию.

Содержание витамина D, фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов DRG[®] 25-OH Vitamin D (total) ELISA (EIA-5396), DRG[®] VEGF ELISA (EIA-3542), Elabscience[®] Human sVCAM-1/CD106 (soluble Vasculor Cell Adhesion Molecule 1) ELISA Kit, А-9002 CRP – ИФА – БЕСТ, А-8766 ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета – ИФА – БЕСТ, А-8768 ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА – БЕСТ, А-8762 ИНТЕРЛЕЙКИН-8 – ИФА – БЕСТ, А-8756 альфа-ФНО – ИФА – БЕСТ в соответствии с инструкцией производителя на автоматическом анализаторе «Sunrise» TECAN (Австрия).

Выявление полиморфизмов BsmI гена рецептора витамина D (VDR) и Lys198Asn гена эндотелина-1 (EDN1) проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов с применением наборов реактивов НПФ «Литех» согласно инструкции производителя.

Полученные цифровые данные обработаны методами непараметрической статистики с использованием лицензионных версий программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США) и SPSS v19.0 (IBM Company, США). Для сравнения по количественному признаку двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни, трех – метод Краскела-Уолисса; по качественному признаку – точный критерий Фишера. Результаты количественных данных представлены в виде медианы и значений 25 и 75% перцентилей. Результаты исследования признавались статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпидемиологические и клинические аспекты коморбидного варианта псориаза и ИБС. При ретроспективном анализе 13474 историй болезни пациентов с ССЗ, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», за трехлетний период (2012–2014 гг.) псориаз диагностирован у 141 пациента, что составило 1,05%. Среди пациентов с кардиологической патологией в 51,1% случаев псориаз ассоциировался со стабильной стенокардией напряжения.

Возраст 130 обследованных варьировал от 40 до 65 лет при медианном значении 56 лет. Среди пациентов всех групп в равной доле встречались лица мужского пола ($p > 0,05$). Отягощенная наследственность по ССЗ диагностировалась достоверно чаще при ИБС (52,5%) и коморбидной патологии (51,1%), чем при изолированном псориазе (22,2%; $p < 0,05$). Доля курящих при коморбидной патологии была значительно выше (73,3%; $p < 0,05$), чем среди пациентов с псориазом (46,7%) и ИБС (45,0%).

При сравнительном анализе отдельных кожных симптомов коморбидного варианта псориаза и ИБС установлена достоверно большая частота встречаемости зуда кожи (соответственно 77,8 и 46,7%; $p < 0,01$), жжения в области высыпаний (55,6 и 31,1%; $p < 0,05$), поражения крупных складок (51,1 и 28,9%; $p < 0,05$), себорейных зон (71,1 и 48,9%; $p < 0,05$), ладоней и подошв (57,8 и 33,3%; $p < 0,05$), волосистой части головы (62,2 и 40,0%; $p < 0,05$), эскориаций (68,9 и 46,7%; $p < 0,05$), выраженного шелушения волосистой части головы (60,0 и 35,6%; $p < 0,05$), симптома «псориатическая корона» (45,7 и 24,4%; $p < 0,05$), чем при изолированном псориазе. При наличии ИБС экссудативный псориаз диагностировался достоверно чаще (соответственно 66,7 и 44,4%; $p < 0,05$). Прогрессирующая стадия дерматоза при коморбидном варианте и псориазе без ассоциированной патологии диагностировалась с одинаковой частотой (77,8 и 82,2%; $p > 0,05$). Медиана индекса PASI у пациентов с коморбидной патологией (44 балла) была достоверно выше, чем в 1-й группе (41 балл; $p < 0,05$). Среди пациентов с коморбидной патологией поражение ногтевых пластин по типу симптома Готтрона диагностировалось чаще, чем при изолированном псориазе (53,3 и 28,9%; $p < 0,05$). При анализе результатов анкетирования по степени влияния дерматоза на качество жизни пациентов (индекс ДИКЖ) установлено, что 80% пациентов с коморбидным псориазом отметили «очень сильное» и «чрезвычайно сильное» его влияние на качество жизни, в то время как среди пациентов с изолированным псориазом таких лиц было меньше (55,6%; $p < 0,05$).

При сравнении показателей частоты обнаружения отдельных клинических проявлений ИБС у пациентов только с кардиологической

патологией и при ее сочетании с псориазом установлено, что при коморбидной форме в 1,5 раза чаще диагностирована стабильная стенокардия напряжения функциональный класс (ФК) II-III (73,3 и 47,5%; $p < 0,05$). ИМ в возрасте до 50 лет и повторный ИМ в 3 раза чаще диагностировались при коморбидной патологии, чем при ИБС (соответственно во 2-й группе – 31,1 и 24,4%, в 3-й – 10,0 и 7,5%). Острый ИМ, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости встречались одинаково часто у пациентов обеих групп ($p > 0,05$).

Роль витамина D при коморбидном варианте псориаза и ИБС: прогностическое значение и молекулярно-генетические аспекты. Анализ концентрации витамина D позволил установить более чем 2-кратное понижение его медианы у лиц с коморбидной патологией (9,4 нг/мл; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с псориазом (22,6 нг/мл) и ИБС (21,9 нг/мл).

При коморбидной патологии содержание сывороточного витамина D снижено до 9,4 нг/мл, при этом, чем тяжелее форма и стадия псориаза, тем ниже его уровень. Экссудативная форма (соответственно 9,3 и 10,2 нг/мл) и прогрессирующая стадия псориаза (соответственно 8,9 и 11,5 нг/мл), а также стабильная стенокардия напряжения ФК II-III (соответственно 8,9 и 23,5 нг/мл) и недостаточность кровообращения III (соответственно 9,6 и 20,4 нг/мл) и IIIA (соответственно 8,7 и 33,7 нг/мл) у лиц с коморбидной патологией сопровождались снижением содержания сывороточного витамина D по сравнению с изолированными формами ($p < 0,05$).

Доля полиморфных вариантов Bsm1 гена VDR в обследуемой выборке составила: GG – 55,9%, GA – 34,4%, AA – 9,7%. У пациентов с коморбидной формой генотип GG гена VDR обнаруживался достоверно реже (соответственно 14,3, 68,6 и 80,0%; $p < 0,001$), а генотип GA, наоборот, диагностировался почти у 1/3 пациентов по сравнению с моноформами заболеваний (соответственно 64,3, 22,8 и 20,0%; $p < 0,001$). У пациентов с коморбидной патологией аллель G встречалась реже (46,4%; $p < 0,001$), аллель A, наоборот, статистически значимо чаще (53,6%; $p < 0,001$), чем у пациентов, страдающих только псориазом (80,0 и 20,0% соответственно), и только ИБС (90,0 и 10,0% соответственно). При генотипе GG полиморфизма Bsm1 гена VDR уровень сывороточного витамина D (32,7 нг/мл) был достоверно выше, чем в группах с генотипами GA (14,5 нг/мл) и AA (6,4 нг/мл; $p < 0,001$). У гомозигот AA содержание витамина D в сыворотке крови было значимо ниже, чем у гетерозигот GA (соответственно $p < 0,001$). Уровень сывороточного витамина D у носителей аллели G (23,2 нг/мл) выше, чем у носителей аллели A гена VDR (12,7 нг/мл; $p < 0,001$).

При анализе уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов с псориазом, ИБС и при их коморбидном варианте с учетом генотипа установлены следующие закономерности: как при псориазе, ИБС, так и при их

сочетании наибольшие значения витамина D выявлены при генотипе GG (соответственно 34,6, 26,0 и 32,7 нг/мг), средние – при GA (соответственно 19,1, 11,8 и 18,9 нг/мг), наименьшие – при AA (соответственно 9,2 и 5,9 нг/мг). Генотип AA не встречался у пациентов с ИБС. По результатам расчета отношения рисков установлено, что у лиц с генотипом GA и аллелью A данного гена в 2,6 и 2,2 раза соответственно повышается вероятность развития ИБС при псориазе.

Среди пациентов с генотипом GG преобладали лица с вульгарным псориазом (64,3%), с генотипами GA и AA – с эксудативным псориазом (61,5 и 55,6% соответственно), однако достоверных различий между ними не установлено. Независимо от генотипа доля пациентов с прогрессирующей стадией была одинаковой (85,7, 73,1 и 77,8% соответственно) и статистически значимо превышала долю лиц со стационарной стадией. Медиана индекса PASI составила 38,5, 43,5 и 45 баллов для пациентов с генотипами GG, GA и AA соответственно. Значение индекса PASI при генотипе AA было достоверно выше, чем при генотипах GG и GA ($p < 0,05$).

Значение маркеров активации эндотелия и полиморфизма гена EDN1 при коморбидном варианте псориаза и ИБС. Наибольшее содержание sVCAM-1 и VEGF в сыворотке крови диагностировано при коморбидной патологии (соответственно 224,2 нг/мл и 126,2 пг/мл), что превышало уровень sVCAM-1 на 80% по сравнению с 1-й (124,5 нг/мл), и на 39% – с 3-й (161,1 нг/мл) группами, концентрация VEGF превосходила значения в 1-й (52,1 пг/мл) и в 3-й (95,2 пг/мл) группах в 2,4 раза, и на 33% соответственно (рисунок 1).

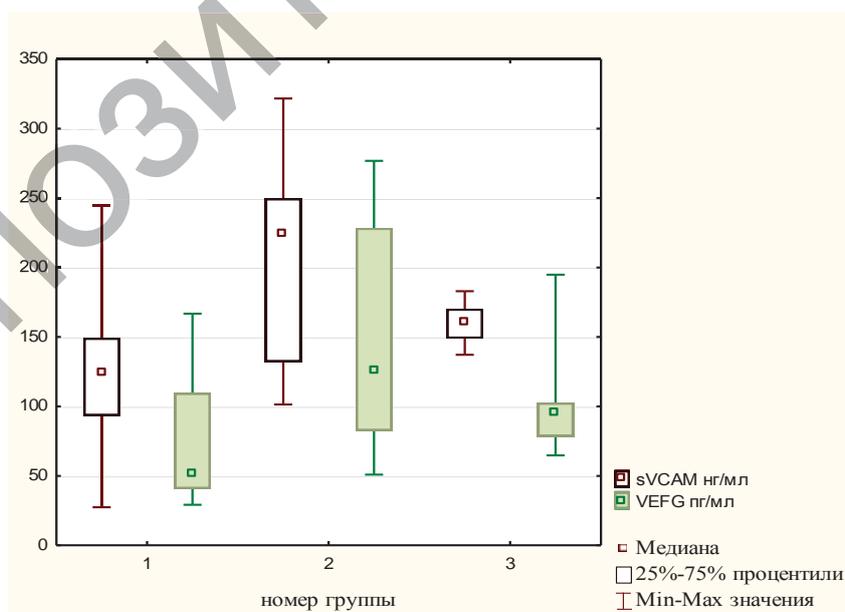


Рисунок 1. – Содержание sVCAM-1 (нг/мл) и VEGF (пг/мл) в сыворотке крови у обследованных пациентов

При сравнении содержания маркеров активации эндотелия у пациентов с вульгарной формой псориаза и со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III при сочетанной патологии и ИБС установлено, что оба показателя (sVCAM-1 и VEGF) встречались в более высоких концентрациях у лиц, страдающих коморбидной патологией ($p < 0,05$). Статистически значимо более высокий уровень sVCAM-1 отмечен у пациентов с коморбидной патологией при недостаточности кровообращения III ($p < 0,05$).

По результатам генетического типирования установлены достоверные различия распределения частот указанных аллелей полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 между группами с разной нозологической формой заболевания: у пациентов с псориазом частота аллели G (90%) и генотипа GG (80%) достоверно выше, аллели T (10%) и генотипов GT (20%) – ниже, чем в группах с ИБС и сочетанной патологией. У лиц с коморбидной патологией частота встречаемости генотипов GG и GT была сопоставима с группой пациентов с ИБС. Наличие аллели T увеличивает риск развития ИБС у пациентов с псориазом ($RR=2,0$). Доля пациентов с генотипами GG (54,8 и 45,2%) и GT (42,1 и 57,9%) была одинаковой и не отличалась от формы псориаза (вульгарная и экссудативная соответственно). В то же время при прогрессирующей стадии в равной степени увеличивалось количество пациентов с генотипами GG (83,3%) и GT (84,2%) по сравнению со стационарной стадией заболевания (соответственно 16,7 и 15,8%). Медиана индекса PASI составила 41, 44 и 50 баллов для пациентов с генотипами GG, GT и TT соответственно и статистически не различалась ($p > 0,05$).

Значение провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка при коморбидном варианте псориаза и ИБС. Определение уровня hsCRP как высокочувствительного маркера воспалительного процесса у пациентов с псориазом, ИБС и при сочетании указанных нозологических форм показало, что его концентрация при коморбидной патологии была наиболее высокой (10,5 мг/л), превышая показатели у пациентов с моноформами заболеваний в 1,8-2,7 раза (таблица 1).

Аналогичная закономерность отмечена и в отношении провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α), уровни которых были также статистически значимо выше у пациентов с сочетанными заболеваниями ($p < 0,001$). Наибольший уровень ИЛ-6 в сыворотке крови определялся у лиц с сочетанной патологией (медиана 8,3 пг/мл). Его содержание во 2-й группе было в 3 раза выше, чем у пациентов с псориазом, и в 2 раза выше, чем у пациентов с ИБС. Наиболее высокий уровень ФНО- α отмечен у пациентов с коморбидной патологией (3,2 пг/мл). Его концентрации в сыворотке крови достоверно различались при попарном сравнении между анализируемыми группами и составили соответственно 1,1 и 1,9 пг/мл ($p < 0,001$). Что касается

концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-8 в сыворотке крови, то у пациентов с ИБС (соответственно 3,2 и 9,3 пг/мл) их содержание было выше по сравнению с аналогичными показателями при псориазе (соответственно 2,0 и 3,4 пг/мл) и коморбидной патологии (соответственно 3,0 и 4,4 пг/мл) (таблица 1).

Таблица 1. – Содержание (медиана, 25 и 75% процентиля) hsCRP и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных пациентов

Показатель, единицы измерения	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=45)	3-я группа (n=40)	p 1 и 2	p 1 и 3	p 2 и 3
hsCRP, мг/л	3,9 (2,8; 5,2)	10,5 (7,1; 15,9)	5,7 (4,5; 8,8)	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	2,0 (1,3; 2,3)	3,0 (2,6; 3,6)	3,2 (2,8; 5,2)	<0,001	<0,001	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	2,6 (1,8; 5,1)	8,3 (6,6; 10,9)	4,0 (3,0; 5,0)	<0,001	<0,05	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	3,4 (2,0; 4,1)	4,4 (2,0; 5,3)	9,3 (7,6; 11,8)	<0,05	<0,001	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,1 (0,7; 1,7)	3,2 (2,2; 5,0)	1,9 (1,8; 2,0)	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания –

- 1 – p 1 и 2 – наличие достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й групп;
- 2 – p 1 и 3 – наличие достоверных различий между пациентами 1-й и 3-й групп;
- 3 – p 2 и 3 – наличие достоверных различий между пациентами 2-й и 3-й групп

Наибольшие уровни hsCRP, ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови отмечались у пациентов при сочетании экссудативной формы псориаза и ИБС (11,2 мг/л, 9,4 и 4,0 пг/мл соответственно), а также при недостаточности кровообращения III (11,6 мг/л, 8,3 и 3,2 пг/мл соответственно). При стабильной стенокардии напряжения ФК II-III, как наиболее часто встречаемой форме ИБС, вышеуказанные маркеры также достигали максимального уровня при коморбидной патологии (11,6 мг/л, 9,2 и 3,6 пг/мл соответственно).

Оценка степени риска развития коморбидного варианта псориаза и ИБС. Для определения пороговых точек разделения лабораторных показателей, исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности, которые могут выступать в качестве предикторов развития ИБС у пациентов с псориазом, был выполнен ROC-анализ, с предсказательной ценностью не ниже «хорошей» (согласно значений площади под ROC-кривой).

С целью отбора из 25 исходных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом, был проведен дискриминантный анализ обратным пошаговым методом. В результате в конечную модель вошло 8 показателей (сывороточный уровень витамина D, ИЛ-8, hsCRP, sVCAM-1, мужской пол и возраст пациентов, курение, отягощенность анамнеза по ССЗ, наличие «псориатической короны»).

Для оценки риска получено уравнение дискриминантной функции, позволяющее прогнозировать развитие атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом с чувствительностью 95,6% и специфичностью 100,0% (диагностическая эффективность 97,8%).

С помощью ROC-анализа найдены точки разделения для значения суммы: 1-я точка – 25,2 с чувствительностью 100% и специфичностью 96%; 2-я точка – 30,5 с чувствительностью 78% и специфичностью 100%. В результате разработан алгоритм для практического применения с диапазоном суммы от 25 до 31 (таблица 2).

Таблица 2. – Шкала оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом

Критерии оценки		Баллы
Клинико-anamнестические		
Возраст в годах, разделенный на 5		
Пол	женский	0
	мужской	3
Отягощенный анамнез: начало ССЗ у близких родственников: у мужчин до 55 лет у женщин до 65 лет	не отягощен	0
	отягощен	2
Курение	нет	0
	да	3
«Псориатическая корона»	нет	0
	да	3
Лабораторные		
Уровень растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), нг/мл	<155,41	0
	≥155,41	3
Уровень ИЛ-8, пг/мл	<4,15	0
	≥4,15	2
Уровень сывороточного витамина D, нг/мл	>14,53	0
	≤14,53	7
Уровень hsCRP, мг/л	<5,86	0
	≥5,86	6

Стратификация величины риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом (суммирование баллов) и дальнейшее принятие управленческих решений проводились в соответствии с приведенными в таблице 2 клинико-anamнестическими и лабораторными критериями: 0 баллов – отсутствие признака; 2-7 баллов – его наличие.

При сумме 0-24 балла – низкий риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом; 25-31 балл – незначительный риск развития («серая зона»); 32 балла и выше – высокий риск развития. При сумме баллов от 25 и более (независимо от клинических проявлений псориаза) необходимо руководствоваться клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Частота встречаемости псориаза среди пациентов с ССЗ составила 1,05% случаев и представлена у 51,1% пациентов ассоциацией псориаза со стабильной стенокардией напряжения.

Нозологическая структура ССЗ у лиц с коморбидной патологией характеризуется сочетанием нескольких форм ИБС одновременно и представлена у 73,3% пациентов стабильной стенокардией напряжения ФК II-III, у 40% – постинфарктным кардиосклерозом, у 37,8% – нарушениями ритма и проводимости, у 15,6% – острым ИМ. ИМ в возрасте до 50 лет и повторный ИМ диагностировались в 3 раза чаще, чем при изолированной форме ИБС.

При коморбидной патологии по сравнению с изолированными формами псориаза преобладала экссудативная форма дерматоза (66,7%), проявляющаяся зудом (соответственно 77,8 и 46,7%; $p < 0,01$), жжением кожи (55,6 и 31,1%; $p < 0,05$), поражением крупных складок (51,1 и 28,9%; $p < 0,05$), себорейных зон (71,1 и 48,9%; $p < 0,05$), ладоней и подошв (57,8 и 33,3%; $p < 0,05$), волосистой части головы (62,2 и 40,0%; $p < 0,05$), эксфолиациями (68,9 и 46,7%; $p < 0,05$), выраженным шелушением волосистой части головы (60,0 и 35,6%; $p < 0,05$), «псориатической короной» (45,7 и 24,4%; $p < 0,05$), поражением ногтевых пластин по типу симптома Готтрона (53,3 и 28,9%; $p < 0,05$), более тяжелым поражением кожного покрова (индекс PASI – 44 и 41 балл) и снижением качества жизни как «очень сильный эффект» (индекс ДИКЖ – 57,8 и 37,8% пациентов), что свидетельствует об отягочающем влиянии ИБС на течение псориаза [1, 4, 5, 9, 10].

2. При коморбидной патологии содержание сывороточного витамина D снижено до 9,4 нг/мл, при этом, чем тяжелее форма и стадия псориаза, тем более выражен его дефицит. Наименьшие значения 25-гидроксиколекальциферола зарегистрированы при экссудативной форме (9,3 нг/мл) и прогрессирующей стадии псориаза (8,9 нг/мл), ассоциированных со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III (8,9 нг/мл) и недостаточностью кровообращения НПА (8,7 нг/мл).

Доля полиморфных вариантов BsmI гена VDR у обследованных пациентов составила: GG – 55,9%, GA – 34,4%, AA – 9,7%, у лиц с коморбидной патологией с частотой 64,3% диагностировался генотип GA. Генотип AA, выявленный у 21,4% пациентов с коморбидной формой и у 8,6% с псориазом, отсутствовал у лиц, страдающих ИБС. При коморбидной патологии достоверно чаще преобладали пациенты с аллелью A (53,6%; $p < 0,05$), при изолированных вариантах псориаза и ИБС – с аллелью G (в 80 и 90% соответственно).

Наименьшие значения сывороточного уровня витамина D определялись в подгруппе с генотипом AA (6,4 нг/мл) и аллелью A (12,7 нг/мл). У лиц с генотипом GA и аллелью A данного гена в 2,6 и 2,2 раза соответственно повышается вероятность развития ИБС у пациентов с псориазом, что подтверждается расчетом отношения рисков [2, 7, 13, 16, 18, 19].

3. Наибольшие значения маркеров активации эндотелия (sVCAM-1 и VEGF) верифицированы при коморбидной патологии (соответственно 224,2 нг/мл и 126,2 пг/мл), при которой их уровень оказался наиболее высоким у лиц с вульгарной формой псориаза (соответственно 213,3 нг/мл и 206,4 пг/мл) и стабильной стенокардией напряжения ФК II-III (соответственно 224,2 нг/мл и 116,5 пг/мл).

Доля полиморфных вариантов Lys198Asn гена EDN1 у обследованных пациентов составила: GG – 62,4%, GT – 34,4%, TT – 3,2%, у лиц с коморбидной патологией частота встречаемости генотипов GG и GT была сопоставима. Аллель G с частотой 90,0, 71,4 и 75,0% соответственно превалировала во всех обследованных группах, в то время как аллель T являлась минорной и составляла 10,0, 28,6 и 25,0% соответственно. Наличие аллели T, согласно отношения рисков, увеличивает вероятность развития ИБС у пациентов с псориазом в 2 раза [3, 7, 11, 12, 15].

4. Наибольший уровень неспецифического маркера воспаления hsCRP в сыворотке крови отмечался у пациентов при сочетании экссудативной формы псориаза с ИБС (11,2 мг/л), а также со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III (11,6 мг/л) и недостаточностью кровообращения III (11,6 мг/л). Определение hsCRP в сыворотке крови может быть использовано для верификации как изолированных форм заболеваний, так и их коморбидного варианта.

Изменения цитокинового статуса проявляются в суммации эффектов воспалительного процесса, заключающейся в выраженном повышении уровня ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови при коморбидном варианте заболеваний (соответственно 8,3 и 3,2 пг/мл) по сравнению со значениями аналогичных показателей у пациентов с псориазом (соответственно 2,6 и 1,1 пг/мл) и ИБС (соответственно 4,0 и 1,9 пг/мл). При экссудативном псориазе вне зависимости

от наличия/отсутствия ИБС диагностировано статистически значимое возрастание уровня сывороточных ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с вульгарным псориазом.

При коморбидном варианте псориаза со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III сывороточное содержание ИЛ-6 и ФНО- α было достоверно выше (9,2 и 3,6 пг/мл соответственно), чем при изолированной ИБС (4,0 и 2,0 пг/мл соответственно), кроме того при недостаточности кровообращения III установлено повышение концентрации ИЛ-6 и ФНО- α при одновременном снижении ИЛ-1 β и ИЛ-8 по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИБС [7, 8, 17].

5. Разработанная на основе ROC- и дискриминантного анализов оригинальная шкала оценки степени риска развития коморбидного варианта псориаза и ИБС, предусматривающая количественную оценку наиболее значимых клинико-anamnestических и лабораторных факторов риска (мужской пол, возраст пациентов, отягощенность анамнеза по ССЗ, курение, наличие «псориатической короны», сывороточный уровень витамина D ниже 14,53 нг/мл, sVCAM-1 выше 155,41 нг/мл, hsCRP выше 5,86 мг/л, ИЛ-8 выше 4,15 пг/мл), позволяет эффективно прогнозировать данное состояние (чувствительность 95,6%, специфичность 100%), проводить своевременную диагностику и выбирать оптимальную тактику ведения пациентов [6, 14, 20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработанный метод позволяет с высокой точностью оценить риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом на основании клинико-anamnestических и лабораторных показателей, способствует оптимизации тактики ведения пациентов за счет снижения вероятности развития тяжелых форм и осложнений атеросклероза коронарных артерий. Преимуществом предложенного метода является его простота и доступность выполнения, достижение ранней верификации существующих рисков развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом, возможность применения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях [20].

2. Данные о клинических, метаболических и иммуногенетических особенностях коморбидной патологии, а также шкала оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом используются в ходе изложения соответствующей темы сотрудниками кафедр дерматовенерологического и терапевтического профиля медицинских вузов Республики Беларусь [6, 14].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Брынина, А. В. Роль триггерных факторов в патогенезе псориаза, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией / А. В. Брынина, Д. Ф. Хворик // Журн. ГрГМУ. – 2015. – № 4 (52). – С. 10–14.
2. Брынина, А. В. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина, Т. Л. Степура, Д. Ф. Хворик // Здоровоохранение. – 2016. – № 12. – С. 2–7.
3. Брынина, А. В. Анализ полиморфизма гена эндотелина-1 при псориазе, ассоциированном с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина, Т. Л. Степура, Д. Ф. Хворик // Дерматовенерология. Косметология. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 421–430.
4. Брынина, А. В. Клинико-анамнестические особенности псориаза и ишемической болезни сердца у лиц с коморбидной патологией / А. В. Брынина // Журн. ГрГМУ. – 2016. – № 4 (56). – С. 81–85.
5. Брынина, А. В. Псориаз, ассоциированный с ишемической болезнью сердца: распространенность и клинико-лабораторная характеристика / А. В. Брынина, Д. Ф. Хворик, Т. Г. Лискович // Мед. панорама. – 2016. – № 1 (163). – С. 55–59.
6. Брынина, А. В. Стратификация риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом / А. В. Брынина, В. А. Снежицкий, Д. Ф. Хворик // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 19–28.
7. Содержание витамина D, некоторых маркеров воспаления и ангиогенеза у пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина, Д. Ф. Хворик, В. А. Снежицкий, В. Р. Шулика, М. В. Горецкая // Мед. новости. – 2017. – № 3. – С. 73–77.
8. Содержание провоспалительных цитокинов при псориазе, ассоциированном с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина, М. В. Горецкая, Д. Ф. Хворик, В. Р. Шулика // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 8–19.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

9. Брынина, А. В. Ассоциация псориаза и кардиометаболических нарушений / А. В. Брынина // Вторая белорусско-польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, [Гродно], 8 мая 2015 г. / [редкол.: Д. Ф. Хворик (отв. ред.), Д. Е. Конкин, И. Г. Барцевич]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 47–50.

10. Брынина, А. В. Риск возникновения сердечно-сосудистой патологии у пациентов, страдающих псориазом / А. В. Брынина, Н. И. Честных, А. В. Вишневская // Вторая белорусско-польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, [Гродно], 8 мая 2015 г. / [редкол.: Д. Ф. Хворик (отв. ред.), Д. Е. Конкин, И. Г. Барцевич]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 50–54.

11. Брынина, А. В. Полиморфизм гена эндотелина-1 у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина // Современные достижения молодых учёных в медицине : сб. материалов III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 18 нояб. 2016 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 25–27.

12. Брынина, А. В. Взаимосвязь генотипа гена эндотелина-1 и клинических проявлений псориаза / А. В. Брынина // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны, 20-21 апр. 2017 г. [Электрон. ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текстовые данные и программы. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 78–79. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

13. Брынина, А. В. Витамин D и клиническая картина псориаза, ассоциированного с ИБС : V Белорусско-Польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 4 мая 2017 г. / А. В. Брынина // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Прил. – С. 48–50.

14. Брынина, А. В. Метод оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий к пациентам с псориазом / А. В. Брынина // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 26-27 янв. 2017 г. [Электрон. ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текстовые данные. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 91–94. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15. Брынина, А. В. Показатели дисфункции эндотелия при псориазе, ассоциированном с ИБС : V Белорусско-Польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 4 мая 2017 г. / А. В. Брынина // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Прил. – С. 51–52.

16. Брынина, А. В. Полиморфизм BsmI гена VDR и содержание витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны, 20-21 апр. 2017 г. [Электрон. ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий.

– Электрон. текстовые данные и программы. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 77–78. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

17. Брынина, А. В. Роль провоспалительных цитокинов и hsCRP в развитии коморбидного псориаза : V Белорусско-Польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 4 мая 2017 г. / А. В. Брынина // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Прил. – С. 52–55.

Тезисы докладов

18. Брынина, А. В. Зависимость уровня витамина D от генотипа гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина, Т. Г. Лискович, И. В. Ускова // Тезисы VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, Минск (Респ. Беларусь), 15-16 дек. 2016 г. – Минск, 2016. – С. 813.

19. Брынина, А. В. Полиморфизм гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца / А. В. Брынина, Т. Г. Лискович, И. В. Ускова // Тезисы VII съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, Минск (Респ. Беларусь), 15-16 дек. 2016 г. – Минск, 2016. – С. 812–813.

Инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь

20. Метод оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом : инструкция по применению № 056-1016 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016 / сост.: А. В. Брынина, Д. Ф. Хворик, В. А. Снежицкий ; Учреждение разработчик: ГрГМУ. – Гродно, 2016. – 8 с.

РЭЗІЮМЭ**Брыніна Анастасія Віктараўна****Клінічныя, метабалічныя і імунагенетычныя асаблівасці камарбіднага варыянта псарыязу і ішэмічнай хваробы сэрца**

Ключавыя словы: камарбідны варыянт псарыязу і ішэмічнай хваробы сэрца, вітамін D, маркеры актывацыі эндатэлію, высокаадчувальны C-рэактыўны бялок, супрацьзапаalenчыя цытакіны, ген рэцэптара вітаміну D, ген эндатэліну-1, дыягностыка.

Мэта даследавання: вызначыць клінічныя, метабалічныя і імунагенетычныя асаблівасці камарбіднага варыянта псарыязу і ішэмічнай хваробы сэрца.

Метады даследавання: клінічны, імунаферментны, малекулярна-генетычны, статыстычны.

Выкарыстаная апаратура: тэрмашэйкер «Biosan» (Латвія); мікрапланшэтны прамывальнік «ColumbusPro» TECAN (Швейцарыя); імунаферментны аналізатар «Sunrise» TECAN (Аўстрыя), міні-цэнтрыфуга вортэкс «Комбиспин FVL-2400N» (Латвія), тэрмастат «Драй-блок» тыпу TDB-120 (Латвія), сістэма гель-дакументавання «Gel DocXR+ ImagingSystem» (ЗША), ампліфікатар-тэрмацыклер Rotor-Gene Q5 plexHRM (Германія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У пацыентаў з сардэчна-сасудзістымі захворваннямі вызначана частата сустракаемасці псарыязу за трохгадовы перыяд назіранняў. Прадстаўлена клінічная характарыстыка камарбіднага варыянта псарыязу і ішэмічнай хваробы сэрца, даказаны іх узаемаабцяжарваючы ўплыў. Устаноўлена прагнастычнае значэнне насычанасці вітаміну D, маркераў актывацыі эндатэлію і інтэнсіўнасць запаленчага працэсу пры камарбідным варыянце. Паводле вынікаў генетычнага тыпавання прадстаўлена размеркаванне паліморфных варыянтаў BsmI і Lys198Asn генаў рэцэптара вітаміну D і эндатэліну-1 пры камарбідным варыянце. Даказана высокая эфектыўнасць распрацаванага метаду ацэнкі рызыкі развіцця ішэмічнай хваробы сэрца ў пацыентаў з псарыязам, што спрыяе раньняму выяўленню камарбідных форм.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны і ўкаранёны ў практыку аховы здароўя метады ацэнкі рызыкі развіцця атэрасклерозу каранарных артэрыяў у пацыентаў з псарыязам выкарыстоўваецца ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць дапамогу пацыентам з псарыязам і сардэчна-сасудзістымі захворваннямі; ва ўстановах адукацыі, якія забяспечваюць атрыманне вышэйшай медыцынскай адукацыі і паслядыпломную падрыхтоўку спецыялістаў.

Галіна выкарыстання: дэрматавенералогія, кардыялогія.

РЕЗЮМЕ

Брынина Анастасия Викторовна

Клинические, метаболические и иммуногенетические особенности коморбидного варианта псориаза и ишемической болезни сердца

Ключевые слова: коморбидный вариант псориаза и ишемической болезни сердца, витамин D, маркеры активации эндотелия, высокочувствительный С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, ген рецептора витамина D, ген эндотелина-1, диагностика.

Цель исследования: установить клинические, метаболические и иммуногенетические особенности коморбидного варианта псориаза и ишемической болезни сердца.

Методы исследования: клинический, иммуноферментный, молекулярно-генетический, статистический.

Использованная аппаратура: термошейкер «Biosan» (Латвия); микропланшетный промыватель «ColumbusPro» TECAN (Швейцария); иммуноферментный анализатор «Sunrise» TECAN (Австрия), мини-центрифуга вортекс «Комбиспин FVL-2400N» (Латвия), термостат «Драй-блок» типа TDB-120 (Латвия), система гель-документирования «Gel DocXR + Imaging System» (США), амплификатор-термоциклер Rotor-Gene Q5 plex HRM (Германия).

Полученные результаты и их новизна. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлена частота встречаемости псориаза за трехлетний период наблюдения. Представлена клиническая характеристика коморбидного варианта псориаза и ишемической болезни сердца, доказано их взаимно отягощающее влияние. Установлено прогностическое значение содержания витамина D, маркеров активации эндотелия и интенсивность воспалительного процесса при коморбидном варианте. По результатам генетического типирования представлено распределение полиморфных вариантов Bsml и Lys198Asn генов рецептора витамина D и эндотелина-1 при коморбидном варианте. Доказана высокая эффективность разработанного метода оценки риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с псориазом, способствующего раннему выявлению коморбидных форм.

Рекомендации по использованию: разработанный и внедренный в практическое здравоохранение метод оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом используется в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями; в учреждениях образования, обеспечивающих получение высшего медицинского образования и последипломную подготовку специалистов.

Область применения: дерматовенерология, кардиология.

SUMMARY

Brynina Nastassia Viktorovna

Clinical, metabolic and immunogenetic features of the comorbid variant of psoriasis and coronary heart disease

Key words: comorbid variant of psoriasis and coronary heart disease, vitamin D, markers of endothelial activation, high-sensitive C-reactive protein, proinflammatory cytokines, vitamin D receptor gene, endothelin-1 gene, diagnostics.

The aim of research: to determine clinical, metabolic and immunogenetic features of the comorbid variant of psoriasis and ischemic heart disease.

Research methods: clinical, immune-enzyme, molecular-genetic, statistical.

Equipment used: thermoshaker "Biosan" (Latvia); Microplate washer "ColumbusPro" TECAN (Switzerland); ELISA "Sunrise" TECAN (Austria), a mini centrifuge vortex "Combispin FVL-2400N" (Latvia), a thermostat "Dry-block" type TDB-120 (Latvia), a gel documentation system "Gel DocXR + Imaging System", Thermocycler-PCR Rotor-Gene Q5 plex HRM (Germany).

The obtained results and their novelty. In patients with cardiovascular diseases, the frequency of psoriasis was determined over a three-year period of observation. The clinical characteristics of the comorbid variant of psoriasis and coronary heart disease are presented, their mutual aggravating influence is proved. The prognostic value of the vitamin D content, markers of endothelial activation and the intensity of the inflammatory process in the comorbid variant of psoriasis have been established. Based on the results of genetic typing, the distribution of the polymorphic variants BsmI and Lys198Asn of the genes of the vitamin D and endothelin-1 receptor in the comorbid variant is presented. The high efficiency of the developed method for assessing the risk of developing coronary heart disease in patients with psoriasis, which contributes to the early detection of comorbid forms, is proved.

Recommendations for use: the method for assessing the risk of coronary artery atherosclerosis in patients with psoriasis, developed and routinized in practical public health service, is used in healthcare institutions that provide assistance to patients with psoriasis and cardiovascular diseases; In educational institutions that provide higher medical education and postgraduate training of specialists.

Application field: dermatovenereology, cardiology.

Научное издание

БРЫНИНА
Анастасия Викторовна

**КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КОМОРБИДНОГО ВАРИАНТА ПСОРИАЗА И
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Подписано в печать 22.05.2017
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,5. Уч.-изд. л. 1,43. Тираж 70 экз. Заказ 165.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.