



УДК 616.517:616.13-004.6]-036

Брынина А.В., Снежицкий В.А., Хворик Д.Ф.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Brynina A., Snezhitsky V., Khvorik D.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Стратификация риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом

Stratification of the risk of atherosclerosis of coronary arteries in patients with psoriasis

Резюме

Введение. В последние годы имеются данные научных, клинических исследований, свидетельствующие о высокой коморбидности псориаза и атеросклероза коронарных артерий, указывающие на наличие патогенетической связи между ними, носящей многофакторный характер. Вместе с тем шкалы для оценки риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с псориазом и стратификации пациентов отсутствуют.

Цель исследования. Представить объективные критерии оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом.

Материалы и методы. Клинико-анамнестическими и лабораторными методами обследовано 90 пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца, которые разделены на группы: 1-я – с псориазом, 2-я – с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца. Проведен ROC-анализ для определения пороговых значений лабораторных показателей, выполнен дискриминантный (многофакторный) анализ клинико-лабораторных категориальных предикторов риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом.

Результаты. Получена статистически достоверная модель, на основании которой разработана индивидуальная шкала оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий, клинически проявляющегося ишемической болезнью сердца, у пациентов с псориазом.

Ключевые слова: псориаз, атеросклероз, коронарные артерии, факторы риска, дискриминантный анализ.

Abstract

Importance. There are scientific data and clinical studies that show the high comorbidity of psoriasis and atherosclerosis of the coronary arteries in recent years. This fact indicates the presence of pathogenetic link between them, which has a multifactorial nature. However, there are no scales for assessment of the risk of coronary heart disease in patients with psoriasis.

Purpose of the study. To give the objective criteria for assessment of the risk of coronary atherosclerosis in patients with psoriasis.

Materials and methods. There were examined 90 patients with psoriasis and coronary heart disease with the help of clinical-anamnestic and laboratory methods. All patients were divided into two groups: the 1st one with psoriasis, the 2nd one with psoriasis associated with coronary heart disease. The ROC-analysis was done to determine the threshold values of laboratory parameters. There was done also a discriminant (multifactorial) analysis of clinical and laboratory categorical predictors of the risk of atherosclerosis of the coronary arteries in patients with psoriasis.

Result. We obtained a statistically reliable model, which was developed on the base of individual assessment of the scale of the risk of atherosclerosis of the coronary arteries, which is clinically manifested through coronary heart disease in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, atherosclerosis, coronary artery, risk factors, discriminant analysis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое воспалительное и иммуноопосредованное заболевание кожи, которое характеризуется усиленной пролиферацией кератиноцитов, гиперкератозом и неоангиогенезом, в связи с чем многие авторы характеризуют данный дерматоз как «псориагическую болезнь» [1]. Распространенность данного дерматоза в мире составляет 0,1–7% [2]. Согласно данным дерматовенерологической службы Республики Беларусь, лица с псориазом в ассоциации с системными осложнениями составляют до 25% пациентов диспансерной группы [3]. Характер взаимосвязи между псориазом и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, стенокардия, инсульт и др.) до конца неясен. Даже после коррекции общеизвестных факторов риска развития ССЗ, таких как курение, сахарный диабет, ожирение, гипертония и гиперлипидемия и др., вероятность возникновения острого инфаркта миокарда у лиц с псориазом выше, чем в общей популяции.

Атеросклероз представляет собой заболевание, при котором поражаются артерии эластического типа, крупные и средние артерии мышечного типа, а также появляется уплотнение сосудистой стенки в виде атеросклеротической бляшки. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая клинически может проявляться стенокардией, инфарктом миокарда и кардиосклерозом [4]. Активация воспалительного процесса и усиление активности Th1-опосредованного каскада цитокинов (с ИФН- γ , ФНО- α , ил-1, ил-6) является пусковым фактором развития острого коронарного синдрома, а также псориаза [5]. Этапы развития атеросклеротической и псориагической бляшек представлены на рис. 1 [6].

В настоящее время в медицинских исследованиях все чаще обращаются к достижениям математических наук, с помощью которых изучается взаимосвязь между клиническими, инструментальными и лабораторными показателями, с целью оценки прогноза заболевания и разработки эффективных лечебно-профилактических мероприятий. С этой целью могут использоваться методы регрессионного, кластерного, дискриминантного анализов. Дискриминантный анализ позволяет быстро и качественно классифицировать исследуемые объекты и синтезировать адекватную линейную математическую модель [7].

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

В клинической кардиологии весомое место занимает концепция факторов риска, которые способствуют развитию ССЗ. Все факторы риска традиционно разделяют на две группы: немодифицируемые,

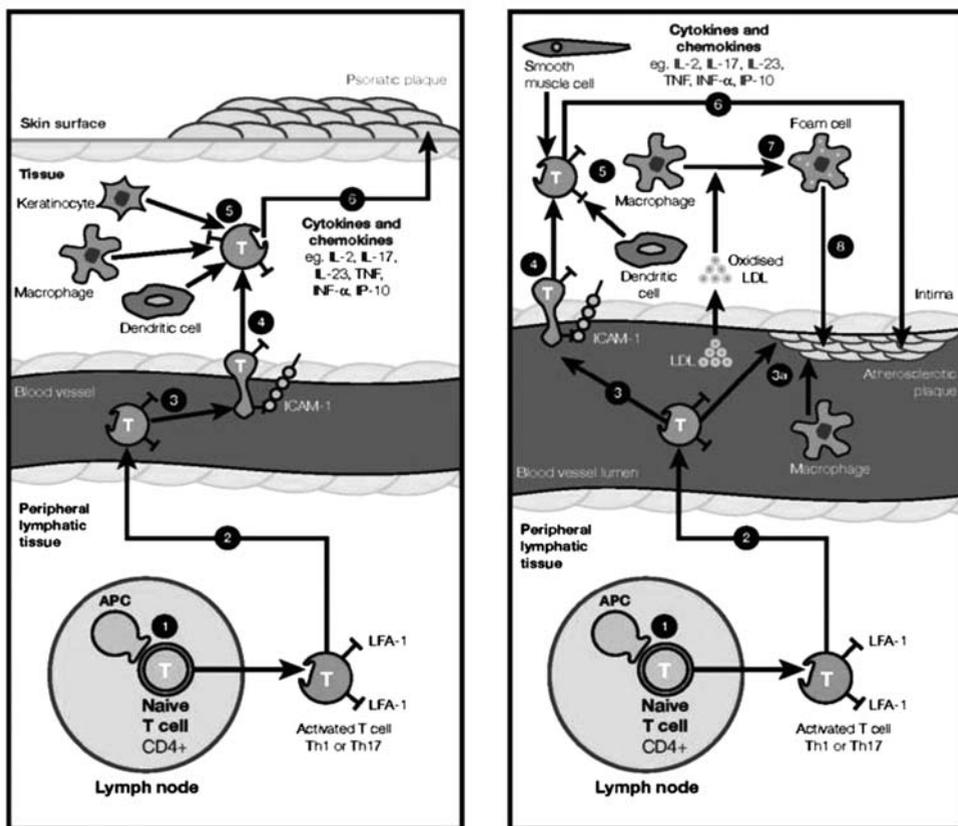


Рис. 1. Этапы развития атеросклеротической и псориатической бляшек [6]

воздействовать на которые невозможно, и модифицируемые, поддающиеся коррекции (как немедикаментозной, так и медикаментозной) [8]. К наиболее значимым немодифицируемым факторам риска можно отнести: мужской пол, возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, отягощенная наследственность по ССЗ. Основные модифицируемые факторы риска включают дислипидемию, уровень артериального давления, курение, нарушения углеводного обмена, ожирение, употребление алкоголя, низкую физическую активность, психосоциальный стресс [9]. Наибольшее прогностическое значение имеют такие факторы риска развития ИБС, как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и сахарный диабет. Воздействие как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска, как правило, опосредуется через нарушение функций эндотелия [10, 11].

Широко обсуждается вопрос рассмотрения псориаза как системного заболевания, которое включает в себя поражение как кожи, так и других органов и систем организма [12]. К наиболее часто встречаемой ассоциированной патологии относятся кардиометаболические расстройства, включающие ИБС, АГ, ожирение, диабет, различные

варианты дислипидемий, неалкогольный жировой гепатоз печени и др. Данные заболевания характеризуются ускоренным развитием атеросклероза, приводят к утяжелению псориаза, более выраженному снижению качества жизни пациентов, их позднему обращению за специализированной медицинской помощью.

Псориатические высыпания могут располагаться на любом участке кожного покрова, но преимущественно локализируются на коже коленных и локтевых суставов, а также волосистой части головы. Волосистая часть головы – одно из наиболее распространенных мест локализации высыпаний, с поражения которой часто начинается заболевание. Длительный период времени проявления дерматоза могут носить изолированный характер. Согласно данным многоцентрового исследования среди членов Национального фонда псориаза в США, пациенты с псориазом указывают, что наличие заболевания оказывает угнетающее влияние на социальное, физическое и эмоциональное качество жизни [13]. В частности, имеющийся косметический дефект, связанный с переходом высыпаний на кожу лба в виде короны («псориатическая корона»), вызывает у них сильный эмоциональный стресс, связанный с фобией полной потери волос. Доказано, что у лиц с псориатическим поражением кожи волосистой части головы снижение качества жизни более выражено, чем у пациентов с поражением других участков тела [14]. Таким образом, наличие псориатических высыпаний опосредованно, через постоянный стресс, может увеличивать риск развития кардиоваскулярной патологии.

В настоящее время существует ряд моделей, позволяющих оценить суммарный риск развития ССЗ. Самыми распространенными в настоящее время являются Фрамингемская шкала, PROCAM и SCORE. Ни одна из вышеперечисленных шкал не позволяет с высокой точностью прогнозировать риск развития ССЗ, в частности ИБС, для пациентов с псориазом, поскольку учитываются факторы риска для всего населения в целом, а пациенты с псориазом имеют ряд дополнительных показателей («новые» факторы риска), участвующих в развитии ССЗ, в частности особенности течения дерматоза, его клинические и лабораторные критерии верификации. В связи с чем нами был предложен метод оптимизации тактики ведения и оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом посредством определения прогностических факторов – клинико-anamnestических данных, и введения дополнительных лабораторных критериев, подтверждающих риск развития ССЗ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить объективные критерии оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования обследовано 90 пациентов с псориазом и атеросклерозом коронарных артерий, клинически проявившимся ИБС, в возрасте от 40 до 65 лет, обратившихся в УЗ «Гродненский областной кожно-венерологический диспансер» и УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр».



Обследование проводилось по единой схеме, включающей сбор жалоб, анамнеза, оценку данных общего и дерматологического статуса, проведение стандартного общеклинического обследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, содержание глюкозы в крови, серологические реакции на сифилис, тредмил-тест, электрокардиография, выполнение ультразвукового исследования сердца, коронароангиография (КАГ)), согласно действующим протоколам (стандартам) обследования и лечения. В зависимости от установленного диагноза были сформированы две группы: 1-я группа – псориаза (45 пациентов) и 2-я группа – псориаза, ассоциированного с ИБС (45 пациентов). Диагноз «атеросклероз коронарных артерий» устанавливали на основании выполнения тредмил-теста и результатов КАГ.

Определение факторов риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом выполнялось с учетом оценки анамнестических факторов, таких как: пол, возраст, физическая активность, наследственные триггеры, вредные привычки, сопутствующая патология.

Проводилось определение уровня глюкозы, общего холестерина и его фракций (триглицериды, липопротеиды низкой плотности) общепринятыми методами диагностики. Дополнительно проводилось определение уровня витамина D, интерлейкинов 1 β , 6, 8 (ИЛ-1 β , 6, 8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализатора SUNRISE TECAN (Австрия) согласно инструкции производителя. Полученные цифровые данные обработаны с использованием лицензионных версий программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q и SPSS v19.0 (IBM Company, США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования была проведена оценка клинико-анамнестических особенностей псориаза и ИБС (пол и возраст пациентов, наследственность по ССЗ, индекс массы тела, курение, сахарный диабет, индекс PASI, зуд кожи, псориазическое поражение крупных складок, ладоней и подошв, себорейных зон, волосистой части головы, с ее выраженным шелушением, симптом Кебнера, эксфолиации, «псориазическая корона», «псориазическая триада») и лабораторных показателей, указанных выше (табл. 1).

В последующем был выполнен ROC-анализ с целью определения пороговых значений лабораторных показателей, при которых развивается атеросклеротическое поражение коронарных артерий, клинически проявляющаяся ИБС, у лиц с псориазом.

На втором этапе статистической обработки все клинические и лабораторные показатели зашифровали. Клинические показатели: мужской пол – 1, женский – 0; индекс массы тела 25 кг/м² и более – 1, менее 25 кг/м² – 0; курение – 1, нет – 0; отягощенная наследственность по ССЗ – 1, отсутствие – 0; сопутствующий сахарный диабет – 1, отсутствие – 0; клинические жалобы, такие как зуд кожи, псориазическое поражение крупных складок, себорейных зон, ладоней и подошв,

Таблица 1

Значения исходных клинико-лабораторных показателей в обследуемых группах

Показатель, единицы измерения, количество	Псориаз	Псориаз+ИБС	p
Лабораторные критерии, медиана (Ме)			
ИЛ-1β, пг/мл, n=45	2,0 (1,3; 2,3)	3,0 (2,6; 3,6)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл, n=45	2,6 (1,8; 5,1)	8,3 (6,6; 10,9)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл, n=45	3,4 (2,0; 4,1)	4,4 (2,0; 5,2)	<0,05
ФНО-α, пг/мл, n=45	1,1 (0,7; 1,7)	3,2 (2,2; 5,0)	<0,001
hsCRP, мг/л, n=45	3,9 (2,8; 5,2)	10,5 (7,1; 15,9)	<0,001
sVCAM-1, нг/мл, n=45	124,5 (93,3; 149,3)	224,2 (132,0; 249,8)	<0,001
витамин D, нг/мл, n=45	22,6 (18,6; 35,1)	9,4 (7,4; 12,3)	<0,001
VEGF, пг/мл, n=27	52,1 (40,7; 109,7)	126,2 (82,5; 228,5)	<0,001
Клинические критерии (с учетом нескольких симптомов одновременно), %			
Зуд кожи, n=45	46,7	77,8	<0,01
Жжение в области высыпаний, n=45	31,1	55,6	<0,05
Болезненность в области высыпаний, n=45	31,1	37,8	>0,05
Парестезии кожи, n=45	24,4	24,4	>0,05
Поражение крупных складок, n=45	28,9	51,1	<0,05
Поражение себорейных зон, n=45	48,9	71,1	<0,05
«Дежурные бляшки», n=45	75,6	71,1	>0,05
Поражение ладоней и подошв, n=45	33,3	57,8	<0,05
Поражение волосистой части головы, n=45	40,0	62,2	<0,05
«Псориатическая триада», n=45	80,0	68,9	>0,05
Симптом Пильнова, n=45	48,9	57,8	>0,05
Симптом Кебнера, n=45	46,7	53,3	>0,05
Экскориации, n=45	46,7	68,9	<0,05
Выраженное шелушение волосистой части головы, n=45	35,6	60,0	<0,05
«Псориатическая корона», n=45	24,4	45,7	<0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями у пациентов 1-й и 2-й групп.

волосистой части головы с выраженным шелушением, симптом Кебнера, эксскориации, «псориатическая корона», «псориатическая триада», обозначались как 1 при их наличии, 0 – при отсутствии. Лабораторные критерии в зависимости от порогового значения, полученного при ROC-анализе: 0 – уровень ниже порогового, 1 – выше порогового. Так, уровень витамина D менее 14,53 нг/мл – 1, более – 0; уровень sVCAM-1 более 155,41 пг/мл – 1, менее – 0; уровень VEGF более 90,22 пг/мл – 1, менее – 0; уровень hsCRP более 5,86 мг/л – 1, менее – 0; уровень ИЛ-1 более 2,46 пг/мл – 1, менее – 0; уровень ИЛ-8 более 4,15 пг/мл – 1, менее – 0; уровень ИЛ-6 более 4,39 пг/мл – 1, менее – 0; уровень ФНО-α более 1,88 пг/мл – 1, менее – 0.

Заключительным этапом статистического описания стал дискриминантный анализ, который позволяет провести углубленное изучение взаимодействия предикторов и функции отклика. Обратным пошаговым методом была получена дискриминантная функция, ее характеристики: лямбда Уилкса 0,21, критерий Фишера 33,3, $p < 10^{-14}$.



Таблица 2
Итоговая таблица дискриминантного анализа

Критерий	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий Фишера	p-статистическая значимость	Толерантность
Витамин D	0,280487	0,751555	26,44592	0,000002	0,870991
IL-8	0,221652	0,951048	4,11776	0,045761	0,926330
hsCRP	0,277508	0,759624	25,31524	0,000003	0,854066
sVCAM-1	0,238553	0,883668	10,53172	0,001714	0,913373
Возраст	0,225465	0,934963	5,56483	0,020764	0,939075
Пол	0,229297	0,919340	7,01898	0,009715	0,856309
Курение	0,230724	0,913654	7,56051	0,007374	0,914888
Наследственность по ССЗ	0,219245	0,961491	3,20414	0,077236	0,901320
«Псориатическая корона»	0,230952	0,912750	7,64718	0,007058	0,865414

Изначально для дискриминантного анализа в качестве категориальных предикторов были выбраны 25 исходных показателей, оценивающих на первом этапе. В результате проведенного анализа остались 9 показателей, статистические характеристики которых приведены в табл. 2.

Риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом был описан следующими каноническими коэффициентами классификационной функции (табл. 3).

Для оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом получено уравнение:

$$y = 6,69 * A_1 + 2,11 * A_2 + 6,43 * A_3 + 3,42 * A_4 + 0,22 * A_5 + 3,05 * A_6 + 2,78 * A_7 + 1,92 * A_8 + 2,9 * A_9 - 26,87,$$

где A_1 – 0, если уровень витамина D более 14,53 нг/мл, 1, если уровень витамина D менее 14,53 нг/мл;

A_2 – 0, если уровень ИЛ-8 менее 4,15 пг/мл, 1, если уровень ИЛ-8 более 4,15 нг/мл;

A_3 – 0, если уровень hsCRP менее 5,86 мг/л, 1, если уровень hsCRP более 5,86 мг/л;

Таблица 3
Значения канонических коэффициентов классификационной функции

Критерий	Коэффициент дискриминантного уравнения y_1	Коэффициент дискриминантного уравнения y_2	$y (=y_2 - y_1)$
Витамин D	1,0172	7,7090	6,6918
IL-8	3,0555	5,1632	2,1077
hsCRP	9,2533	15,6842	6,4309
sVCAM-1	4,3298	7,7500	3,4202
Возраст	2,2400	2,4606	0,2206
Пол	5,4381	8,4840	3,0459
Курение	3,6640	6,4397	2,7757
Наследственность по ССЗ	3,2185	5,1335	1,915
«Псориатическая корона»	3,4743	6,3789	2,9046
Константа	-66,3144	-93,1855	-26,8715

A_4 – 0, если уровень sVCAM-1 менее 155,41 нг/мл, 1, если уровень sVCAM-1 более 155,41 нг/мл;
 A_5 – возраст пациента ÷ 5;
 A_6 – 0, если женский пол, 1, если пол мужской;
 A_7 – 0, если пациент не курит, 1, если пациент курит;
 A_8 – 0, если наследственность по сердечно-сосудистой системе неотягощена, 1, если наследственность отягощена;
 A_9 – 0, если у пациента нет «псориатической короны», 1, если она есть.

Квадрат расстояния Махаланобиса между анализируемыми группами – 14,64241, $p < 10^{-18}$. Распределение случаев представлено на рис. 2, где ось X – это функция 1, ось Y – функция 2.

Таким образом, если $y < 0$, риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациента с псориазом нет, если $y \geq 0$ атеросклеротическое поражение коронарных артерий у пациента с псориазом можно прогнозировать с чувствительностью 95,6% и специфичностью 100,0%, общий процент метода 97,8%.

Для практического применения произведен пересчет данных. Коэффициенты были округлены до целых чисел, и на исходной выборке проведена замена зашифрованных показателей на значения коэффициентов, полученных в ходе дискриминантного анализа. С помощью ROC-анализа найдены следующие точки разделения для пересчитанного 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 возникает алгоритм для практического применения с суммарным диапазоном от 25 до 31 (табл. 4).

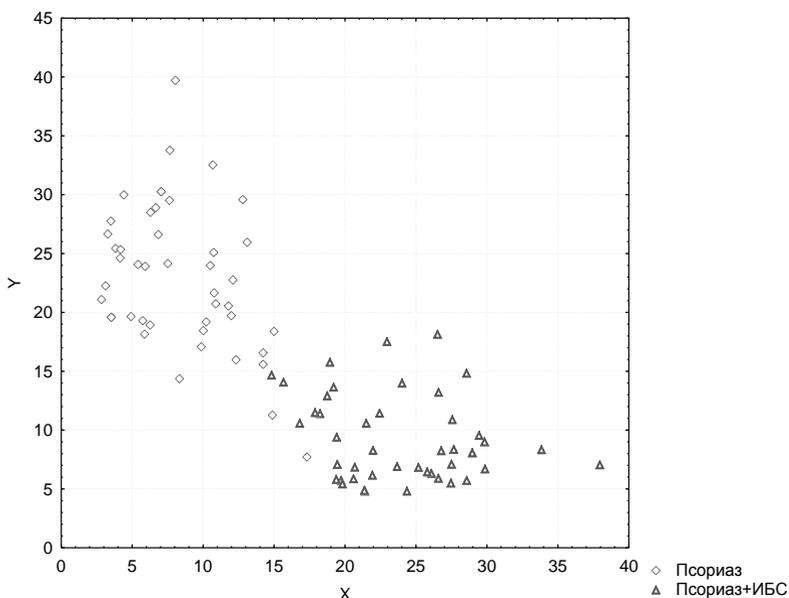


Рис. 2. Распределение классифицируемых объектов



Таблица 4
Индивидуальная шкала оценки риска развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом

№ п/п	Критерии оценки	Баллы	
Клинико-anamnestические			
1	Возраст +5		
2	Пол	Женский	0
		Мужской	3
3	Начало сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников (отягощенный анамнез): у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет	Не отягощен	0
		Отягощен	2
4	Курение	Нет	0
		Да	3
5	«Псориатическая корона»	Нет	0
		Да	3
Лабораторные			
6	Уровень растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), нг/мл	<155,41	0
		≥155,41	3
7	Уровень ИЛ-8, пг/мл	<4,15	0
		≥4,15	2
8	Уровень сывороточного витамина D, нг/мл	>14,53	0
		≤14,53	7
9	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 клинико-anamnestическими и лабораторными критериями: 0 баллов – отсутствие признака; 1–7 баллов – его наличие.

Так, при сумме 0–24 балла риск развития отсутствует; 25–31 балл – риск развития незначительный; 32 балла и выше – риск развития высокий. При сумме баллов от 25 и выше, независимо от клинических проявлений псориаза, необходимо руководствоваться клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 декабря 2014 г. № 117).

■ ВЫВОДЫ

1. Применение дискриминантного анализа для оценки риска возникновения атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом позволяет на раннем этапе выявить наличие значимых факторов развития сердечно-сосудистой патологии: пол и возраст пациентов, отягощенность анамнеза по ССЗ, курение и наличие «псориатической короны», а также такие лабораторные критерии, как уровень sVCAM-1, ИЛ-8, hsCRP, витамина D, и приводит к их своевременной диагностике и выбору оптимальной тактики ведения.

2. Модель дискриминантного анализа факторов, ассоциированных с развитием атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом, позволяет эффективно прогнозировать данное состояние (чувствительность 95,6%, специфичность 100%).
 3. В разработанную нами модель линейной дискриминантной функции вошли клинико-anamnestические и лабораторные данные. Риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с псориазом является высоким при сумме баллов более 32.
-

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Okan G., Yildiz Z., Gökdemir G., Yorulmaz E., Vural P., Dogru-Abbasoglu S., Uysal M. (2015) G-231 A and G + 70C polymorphisms of endothelin receptor type-A gene could affect the psoriasis area and severity index score and endothelin 1 levels. *Indian J. Dermatol.*, vol. 60, no 2, pp. 211.
2. Adaskevich V., Kozin V. (2009) *Kozhnie i venericheskie bolezni* [Skin and venereal diseases]. Moscow: Medlit. (in Russian)
3. Luk'yanov A. (2013) Effektivnost' primeneniya sredstv linii «PSO Medis» pri topicheskom ispol'zovanii u patsientov s psoriazom kozhi volosistoi chasti golovi [The effectiveness of "PSO Medis" products in topical use in patients with psoriasis of the scalp]. *Zdravooxranenie*, vol. 2, pp. 64–69.
4. Snezhickij V. *Farmakoterapiya v kardiologii* [Pharmacotherapy in cardiology]. Grodno: GrGMU. (in Russian)
5. Singh G., Aneja S.P.S. (2011) Cardiovascular comorbidity in psoriasis. *Indian J. Dermatol.*, vol. 56 (5), pp. 553–556.
6. Spah F. (2008) Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *British Journal of Dermatology*, vol. 159, pp 10–17.
7. Bih A., Visotskaya E., Porvan A., Rak L., Antonenko V., Bolibok E., Svatenko O. (2010) Ispol'zovanie diskriminantnogo analiza dlya diagnostiki hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u podrostkov [Use of discriminant analysis for diagnostics of chronic heart failure in adolescents]. *Vestnik NTU "XPI". Tematicheskij vypusk: Informatika i modelirovanie*, vol. 31, pp. 16–22.
8. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): case-control study. *Lancet*, vol. 364, pp. 937–952.
9. Mamedov M., Chepurina N. (2007) *Summarnii serdechno-sosudistii risk: ot teorii k praktike: posobie dlya vrachei* [Total cardiovascular risk: from theory to practice: a guide for physicians]. Moscow. (in Russian)
10. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., Meredith I. T., Knab S., Delagrangre D., Lieberman E.H., Ganz P., Creager M.A., Yeung A.C. (1995) Close relation of endothelial function in the human coronary and periferial circulation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 26, pp. 1235–1241.
11. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T., Charbonneau F., Delagrangre D., Creager M.A., Selwyn A.P., Ganz P. (1995) Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*, vol. 75, pp. 71B–74B.
12. Menter A., Griffiths C. E., Tebbey P.W., Horn E.J., Sterry W. (2010) Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *JEADV*, vol. 24, pp. 1371–1377.
13. Krueger G., Koo J., Lebwohl M., Menter A., Stern R.S., Rolstad T. (2001) The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch. Dermatol.*, vol. 137, pp. 280–284.
14. Heydendael V. M., de Borgie C. A., Spuls P. I., Bossuyt P. M., Bos J. D., de Rie M.A. (2004) The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, vol. 9, pp. 131–135.