

На правах рукописи

Машина Мария Владимировна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Нестеров Алексей Сергеевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Белова Людмила Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Дворянкова Евгения Викторовна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, ведущий научный сотрудник, г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор

Бакулев Андрей Леонидович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/439>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В связи с ростом заболеваемости, увеличением числа тяжелых и инвалидизирующих форм псориаза остается актуальной проблемой дерматологии (Кубанов А. А., Минеева А. А., 2014; Чванова К. В., 2017). Изучению этиологии и патогенеза псориаза уделяется большое внимание во всем мире, так как от полноты решения этих вопросов зависит правильность выбора тактики лечения (Кожанов А. С., 2015).

За последние десятилетия достаточно прочно сложилось мнение об ассоциации кожных проявлений псориаза с поражением других органов и систем. Изучение коморбидных состояний при псориазе в настоящее время имеет важное практическое значение в связи с тем, что современная терапия дерматоза сопровождается строгими условиями по отношению к сопутствующей терапевтической патологии. Особенно это касается состояния сердечно-сосудистой системы. Так, например, высокие цифры артериального давления (АД) являются препятствием в назначении цитостатиков, общей фотохимиотерапии (Чашин А. Ю. с соавт., 2016; Бакулев А. А., 2017).

При анализе распространенности коморбидных состояний при псориазе установлено, что наиболее часто встречаемой является кардиоваскулярная патология (Сызон О. О., Степаненко В. И., 2014; Кондратьева Ю. С., Ведлер А. А., 2016). При этом псориаз относят к независимому фактору риска артериальной гипертензии (АГ) и острого инфаркта миокарда (Брынина А. В., 2016). Особое значение имеет тот факт, что у больных псориазом кардиоваскулярная патология рассматривается как основная причина смерти (Рагозин Р. О., 2014; Якубович А. И. с соавт., 2014; Батпенова Г. Р. с соавт., 2017).

Существуют отдельные исследования о взаимосвязи между показателями уровня цитокинов и степенью нарушения кардиоритма, тонуса сосудов при псориазе (Слесаренко Н. А. с соавт., 2013; Сикорская Т. А., 2015). Кроме того, проводилось достаточно много исследований, посвященных изучению вегетативной регуляции сосудов и миокарда при псориазе. На основании полученных данных становится очевидным, что иммунопатологический процесс нарушает не только кожно-суставные структуры, но и вегетативную иннервацию сердечно-сосудистой системы (Притуло О. А., Рычкова И. В., 2017; Marek-Jozefowicz L. et al., 2017). В итоге ассоциация псориаза с фатальными явлениями, такими как инфаркт миокарда и цереброваскулярная ишемия, является результатом экстракардиальной денервации (Штода Ю. М. с соавт.,

2014; Благинина И. И., Бахтояров П. Д., 2015; Толмачева Н. В., 2015; Santilli S. et al., 2016). При этом установлены патологический ангиогенез и дегенеративные изменения в нервных волокнах (Макурина Г. И., 2016). Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных псориазом показал наличие симпатической слабости в автономном контуре управления сердечным ритмом (Буланов Е. А., Маль Г. С., Силина Л. В., 2015; Сикорская Т. А., 2015; Филимонова О. Г., Симонова О. В., 2016).

Таким образом, исследование кардиоваскулярной вегетативной регуляции позволит прояснить патогенетические механизмы развития основной сопутствующей патологии при псориазе и поможет создать новые прогностические критерии заболевания.

Степень разработанности темы диссертации. За последние годы проведено достаточно много исследований состояния сердечно-сосудистой системы при псориазе. Степень изменения в сосудах, установленную при морфологической оценке картины псориаза, многие ученые связывают с уровнем воспалительного процесса в коже и суставах (Батпенова Г. Р. с соавт., 2016; Соболев В. В. с соавт., 2017; Rutter M. K. et al., 2016). Кауд Дия (2013), изучая эндотелиальную дисфункцию у больных псориазом, выявил общие направления патогенеза псориазической болезни и кардиоваскулярной патологии. В этих исследованиях определены перспективы применения противовоспалительной терапии, направленной на снижение активности псориаза и сосудистых нарушений.

В некоторых научных источниках имеются данные о снижении симпатической реактивности сосудов при прогрессировании псориаза. Установлено, что «неслучайными» вариантами коморбидности при псориазе являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония, нарушение вегетативной регуляции тонуса сосудов и миокарда, встречающиеся с высокой частотой (Слесаренко Н. А. с соавт., 2013; Толмачева Н. В., Анисимова А. С., 2015; Буланов Е. А., Маль Г. С., Силина Л. В., 2015; Кондратьева Ю. С., Ведлер А. А., 2016; Макурина Г. И., 2016). Однако существует необходимость в поиске новых данных о поражении указанных органов-мишеней у больных с разным течением псориаза. Найденных морфологических признаков денервации, а также микро- и макроангиопатии в коже недостаточно для создания представления о механизме развития псориазической кардиоваскулярной патологии.

В ряде исследований установлены взаимосвязи между степенью тяжести псориаза и вегетативными показателями кардиоритма. В частности, О. Г. Филимоновой и О. В. Симоновой (2016) подтверждено снижение вегетативных симпатических влияний на ритм сердца при нарастании активности воспалительного процесса в суставах у больных псориазом с поражением суставов. Выявлено также, что изменения ритма сердца связаны прежде всего с расстройством экстракардиальной иннервации (Сикорская Т. А., 2015). Однако значительная часть исследований вариабельности сердечного ритма при псориазе акцентирована на нарушениях психоэмоционального состояния (Благинина И. И., 2014). Кроме того, установлено синергичное нарушение симпатической и вагусной регуляции тонуса сосудов при нарастании тяжести псориаза. Выявлены признаки вегетативной дисфункции в виде изменения цвета кожных покровов, сердцебиения, потливости, проявления симптомов тревоги при прогрессировании псориаза (Резниченко Н. Ю., 2014). В некоторых источниках описано изменение вегетативного статуса сосудов от ваготонии до нормотонии (эйтонии) при стихании псориатического обострения (Парфёнова М. А. с соавт., 2015). В настоящее время существует достаточно много исследований, в которых делаются попытки объяснить механизм дисфункции сосудов и миокарда при прогрессировании дерматоза. Но отдельные данные о нарушениях тонуса сосудов, вегетативной регуляции сердечного ритма лишь приближают, но не дают достаточно полного представления о патогенезе кардиоваскулярных расстройств при таком системном заболевании кожи, как псориаз.

В связи с этим изучение вегетативного статуса сердечно-сосудистой системы при псориазе является актуальным и необходимым исследованием для улучшения прогнозирования течения дерматоза и повышения эффективности лечения больных. На сегодняшний день не существует оптимальных клинико-диагностических критериев для выявления нарушений автономной регуляции сосудов и миокарда. В связи с этим, комплексное исследование вегетативной функции сердечно-сосудистой системы у больных псориазом позволит уточнить патогенетическую картину дерматоза и разработать новые диагностические методы, необходимые для проведения контроля его течения.

Цель исследования. Изучить наличие связи между характером клинических проявлений псориаза и вегетативной кардиоваскулярной функцией для выявления ее клинико-диагностического значения.

Задачи исследования

1. Исследовать зависимость клинических форм и тяжести течения псориаза от состояния афферентной и эфферентной симпатической, эфферентной парасимпатической иннервации сосудов и миокарда методом кардиоваскулярных нагрузочных проб.

2. Оценить тяжесть течения псориаза при различном состоянии вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности.

3. Выявить зависимость степени тяжести псориаза от симпатического и парасимпатического влияния на сердечно-сосудистую систему с помощью суточного мониторинга артериального давления.

4. Провести анализ связи между тяжестью псориазных высыпаний и результатами кардиоваскулярных тестов для улучшения комплексной диагностики дерматоза.

Научная новизна. Впервые установлено, что развитие псориаза ассоциировано с наличием кардиоваскулярной эфферентной, афферентной симпатической и эфферентной парасимпатической недостаточности.

Впервые дана оценка тяжести течения псориаза, основанная на значениях вегетативного гомеостаза сердечно-сосудистой системы – индекса Кердо (вегетативный тонус), холодной пробы (вегетативная реактивность) и пробы Шелонга (вегетативное обеспечение деятельности).

Доказано, что наличие псориаза ассоциировано с дисбалансом парасимпатической и симпатической регуляции в сердечно-сосудистой системе, проявляющегося лабильными цифрами артериального давления в течение суток.

Теоретическая и практическая значимость работы. Систематизированы теоретические данные об изменениях в сосудах и вегетативных волокнах, регулирующих тонус сосудов и сердечный ритм, при псориазе.

Установлено наличие автономной нейропатии при псориазе, которая приводит к кардиоваскулярным нарушениям.

Обоснована целесообразность комбинированного исследования с помощью вегетативных показателей сердечно-сосудистой системы, кардиоваскулярных тестов и суточного мониторинга при разных формах псориаза для уточнения влияния кардиоваскулярной патологии на течение

кожного процесса.

Определена взаимосвязь псориаза и степени кардиоваскулярных нарушений. Обосновано назначение комбинированной вегетотропной терапии больным псориазом с признаками прогрессирования кардиоваскулярной патологии.

Предложена оптимальная комплексная модель мониторинга тяжести течения псориаза с помощью корреляций индекса PASI, индекса Кердо, значений кардиоваскулярных тестов и суточного мониторирования артериального давления.

Методология и методы исследования. Комплексная оценка кардиоваскулярной функции у больных псориазом сочетала оценку автономных показателей, исходящих из вегетативных проб и вопросников на предмет вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы (Вейн А. М., 1991), кардиоваскулярные диагностические пробы и суточное мониторирование артериального давления. Для установления характера влияний кардиоваскулярных нарушений на течение псориаза исследование автономных кардиоваскулярных показателей проводилось у больных с разными формами и степенями тяжести дерматоза. Состояние вегетативного гомеостаза сердечно-сосудистой системы оценивалось с помощью расчета индекса Кердо и специальных вопросников, выявляющих признаки вегетативной дисфункции при разном течении псориаза. Уточнение вегетативной реактивности и обеспечения деятельности тонуса сосудов и кардиоритма осуществлялось с помощью холодной пробы и пробы Шелонга. С целью выявления доклинических проявлений автономной денервации сосудов и миокарда всем больным псориазом проводилось тестирование с использованием кардиоваскулярных нагрузочных проб D. J. Ewing (1975), имитирующих обычную привычную нагрузку. Для уточнения характера автономной кардиоваскулярной денервации и выявления ее клинических признаков при разных формах псориаза всем обследованным проводилось суточное мониторирование артериального давления.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие псориаза, независимо от его клинического течения, сопровождается афферентной и эфферентной симпатической, эфферентной парасимпатической недостаточностью тонуса сосудов и ритма сердца.

2. Нарастание тяжести течения псориаза характеризуется отклонением

вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности в сердечно-сосудистой системе.

3. Тяжесть течения псориаза напрямую взаимосвязана с результатами кардиоваскулярных тестов и изменчивостью циркадного ритма артериального давления, являющихся проявлением кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Степень достоверности. Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистики с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 фирмы StatSoft Inc. Для проверки гипотезы о различии выборок групп больных применяли U-критерий Манна – Уитни.

Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 % квартилей: Me [25 %; 75 %]. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности более 95 %, то есть при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа при неправильном распределении оценивали коэффициент ранговой корреляции Spearman. Статистически значимым корреляциям ($p < 0,05$) проводили качественную оценку по шкале Чеддока.

Апробация работы. Материалы исследований доложены на 4-й Российской конференции с Международным участием «Высшее сестринское образование в системе Российского здравоохранения» (Ульяновск, 2010), на 4-й Всероссийской конференции с Международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2011), на 6-й Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2011), на постоянно действующей научной конференции Международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов Российской академии естествознания «Научные исследования высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники» (Москва, 2011), на заседании секции дерматовенерологии 46-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения» (Ульяновск, 2011), на 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты» (Ульяновск, 2013).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры последипломного образования и семейной медицины, кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, кафедры неврологии, нейрохирургии,

физиотерапии и лечебной физкультуры и кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, 2018).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» по теме «Роль сосудистого фактора в патогенезе хронических дерматозов», номер государственной регистрации 01201178148.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных и кожно-венерических болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 212 источниками, из которых 105 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 28 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора. На протяжении всех этапов диссертационного исследования автором самостоятельно выполнен полный объем научно-информационной и клинической работы. Личное участие автора состояло в анализе современных данных о проблеме коморбидных расстройств при псориазе. Автором самостоятельно проведено индивидуальное клинико-инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы у больных псориазом. Диссертантом полностью проведен научно-исследовательский поиск, на основе которого выполнены главы диссертационной работы и публикации как лично, так и в соавторстве. Обобщение и статистический анализ полученных клинических и инструментальных данных могут быть применены в ранней диагностике псориаза и при прогнозировании течения дерматоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в условиях стационарного отделения ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» г. Ульяновска. Оценка состояния вегетативной (автономной) функции сердечно-сосудистой системы проводилась на кафедре неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Обследовано 90 больных, которым в соответствии с критериями МКБ-10 были установлены диагнозы «псориаз обыкновенный» и «псориаз артропатический», из них 59 мужчин и 31 женщина в возрасте от 20 до 69 лет, средний возраст обследуемых – $(46,6 \pm 13,96)$ года.

Критериями включения в исследование являлись наличие у больного вульгарной формы псориаза в прогрессирующей стадии или псориатического артрита с подтверждением диагноза при физикальном осмотре, возраст пациента не менее 18 лет. Критериями исключения – возраст пациента менее 18 лет, псориаз в стационарной или регрессирующей стадии, наличие СД.

Контрольная группа состояла из 60 человек – практически здоровых, без заболеваний дерматовенерологического и неврологического профиля, с нормальным уровнем АД и отсутствием нарушений кардиоритма. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с основной группой. Из них 21 (35%) женщина и 39 (65%) мужчин. Средний возраст $41,2 \pm 6,1$ лет.

Обследование включало дерматологический осмотр больных псориазом с уточнением возраста начала заболевания, принадлежности к семейному наследованию и связи обострения псориаза с сезонами года. Кроме того, всем больным проводилось исследование надсегментарного и сегментарного отделов вегетативной нервной системы (ВНС), включающее комплекс вегетативных нагрузочных проб и анкетирование на предмет выявления синдрома вегетативной дисфункции (СВД). С целью выявления маркеров кардиоваскулярной патологии при псориазе больным проводились КВТ и СМАД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании критериев, представленных в Федеральных клинических рекомендациях «Дерматовенерология» (2015), вульгарная форма псориаза диагностирована у 65 (72 %) обследуемых, ПА – у 25 (28 %).

Согласно классификации степени тяжести псориаза по значению индекса PASI все больные были разделены на три группы (Адаскевич В. П., 2014; Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015).

Индекс PASI от 0 до 10 баллов (легкое течение псориаза) был установлен у 91,7 % больных вульгарной формой псориаза и 8,3 % больных ПА. При этом у 50 % больных псориаз развивался по I типу и 50 % – по II типу. Обострение псориаза в весенне-летнее время возникало у 8,3 % больных, в осенне-зимний период – у 50 %, смешанная форма заболевания выявлена у 41,7 % больных. Легкое течение псориаза диагностировано у 75 % мужчин и 25 % женщин.

Среди больных с легкой степенью течения псориаза отмечалось статистически значимо большее количество пациентов с вульгарной формой дерматоза, чем с ПА ($p < 0,0001$), а также статистически значимо большее количество больных с осенне-зимним обострением по сравнению с весенне-летним ($p < 0,05$).

Среди больных с индексом PASI от 11 до 30 баллов (умеренно-тяжелое течение) вульгарный псориаз наблюдался в 70 % случаев, в то время как ПА – в 30 % случаев. При этом I тип псориаза был характерен для 45 % больных, II тип псориаза – для 55 % больных. Весенне-летнее течение псориаза отмечалось у 10 % пациентов, осенне-зимнее – у 50 %, у 40 % больных обострение заболевания не зависело от сезона года. Умеренно-тяжелое течение псориаза установлено у 50 % мужчин и 50 % женщин.

Среди больных с индексом PASI более 30 баллов (тяжелое течение псориаза) у 40 (69 %) человек отмечалась вульгарная форма псориаза, у 18 (31 %) человек – ПА. У 33 (56,9 %) больных установлен I тип псориаза, у 25 (43,1 %) больных ($p < 0,05$) – II тип. У 11 (18,9 %) пациентов обострение дерматоза возникало в весенне-летний период, у 20 (34,5 %) больных – в осенне-зимний, у 27 (46,6 %) больных отмечалась смешанная форма псориаза ($p < 0,05$). Тяжелое течение псориаза чаще встречалось у мужчин (69 %), чем у женщин (31 %) ($p < 0,007$). При индексе PASI свыше 12 баллов установлено статистически значимо большее количество больных с вульгарной формой псориаза по сравнению с ПА ($p < 0,007$).

Для исследования патологии сердечно-сосудистой системы при псориазе важно оценить функциональное состояние ее автономной регуляции. Исходным уровнем, определяющим состояние надсегментарного отдела,

считалось исследование вегетативного тонуса. Среди больных вульгарным псориазом и ПА чаще встречалась парасимпатикотония. Так, парасимпатикотония выявлена у 38 (58,5 %) больных вульгарным псориазом и 13 (52 %) больных ПА; симпатикотония – у 22 (33,8 %) и 8 (32 %) больных соответственно. Эйтония (вегетативное равновесие) в исследуемой выборке больных отмечалась редко: при вульгарной форме псориаза – у 5 (7,7 %) человек, при ПА – у 4 (16 %).

Исследование исходного вегетативного тонуса сердечно-сосудистой системы у больных псориазом выявило общие тенденции, не зависящие от степени тяжести заболевания. При всех типах течения заболевания чаще встречалось отсутствие вегетативного равновесия и преобладание парасимпатического влияния.

Более половины больных с легким течением псориаза имели парасимпатикотонию – 58,3 % случаев; у 25% больных вегетативный тонус был смещен в сторону усиления симпатических влияний. Вегетативное равновесие наблюдалось у 16,7 % пациентов.

При умеренно-тяжелом течении псориаза отмечалось статистически значимое увеличение количества больных (15 (75 %) человек) с парасимпатическим тонусом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Симпатикотония среди больных умеренно-тяжелым псориазом встречалась в 25 % случаев.

При тяжелом течении псориаза у половины больных (50 %) наблюдалась парасимпатикотония, у 37,9 % пациентов – симпатикотония. Эйтония установлена у 12,1 % больных.

Для уточнения состояния вегетативного тонуса при обследовании большого контингента больных адекватно использовать анкетные данные двух вариантов – вопросника и схемы (Вейн А. М. с соавт., 1991).

С помощью вопросника для выявления вегетативных изменений определялось субъективное восприятие пациентов. У больных псориазом обеих форм признаки вегетативных изменений – СВД – встречались чаще (таблица 1) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Частота вегетативных изменений у больных вульгарным псориазом и ПА, n (%)

Результат тестирования	Вульгарный псориаз (n = 65)	Псориатический артрит (n = 25)	Контрольная группа (n = 60)
Отсутствие СВД	22 (33,8) ^{p1}	5 (20) ^{p2}	50 (82,5)
Наличие СВД	43 (66,2) ^{p3}	20(80) ^{p4}	10 (17,5)

Примечания: p1 – $p < 0,02$ при сравнении больных вульгарным псориазом с контрольной группой; p2 – $p < 0,007$ при сравнении больных ПА с контрольной группой; p3 – $p < 0,0006$ при сравнении больных вульгарным псориазом с контрольной группой; p4 – $p < 0,005$ при сравнении больных ПА с контрольной группой.

Аналогичные закономерности были получены при анализе частоты выявления признаков вегетативных изменений при псориазе различной степени тяжести по PASI (таблица 2).

Независимо от тяжести течения псориаза установлено статистически значимое увеличение количества больных с наличием СВД по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Распространенность признаков вегетативных изменений в зависимости от степени тяжести псориаза

Степень тяжести псориаза по PASI	Отсутствие СВД		Наличие СВД	
	n (%)	p	n (%)	p
Легкое течение (n = 12)	3 (25)	<0,02	9 (75)	<0,02
Умеренно-тяжелое течение (n = 20)	7 (35)	<0,01	13 (65)	<0,05
Тяжелое течение (n = 58)	17 (29,3)	<0,0002	41 (70,7)	<0,05
Контрольная группа (n = 60)	50 (82,5)		10 (17,5)	

Примечание. Сравнение показателей больных псориазом с показателями контрольной группы.

По результатам схемы исследования было установлено, что у больных псориазом, независимо от клинической формы заболевания, состояние вегетативного равновесия встречалось реже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. При вульгарной форме псориаза вегетативное равновесие отмечено у 31 (47,7 %) больного ($p < 0,001$), при ПА – у 12 (48 %) человек ($p < 0,001$). Подобная закономерность указывала на то, что, независимо от клинической формы псориаза, у всех больных наблюдались субклинические признаки вегетативных нарушений – синдром вегетативной дистонии. Так, признаки

вегетативных нарушений имели место у 34 (52,3 %) больных вульгарным псориазом и 13 (52 %) больных ПА.

Необходимо отметить, что при нарастании тяжести псориатического поражения отмечалось статистически значимое снижение количества больных с отсутствием СВД по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Так, при легком течении псориаза отсутствие СВД выявлено у 25 % больных ($p < 0,0007$), при умеренно-тяжелом течении – у 40 % ($p < 0,0003$), при тяжелом течении – у 55,2 % больных ($p < 0,003$), в контрольной группе – у 92,5 % обследованных. Таким образом, нарастание тяжести псориатических высыпаний сопровождалось снижением вегетативного равновесия в сердечно-сосудистой системе.

Установлено, что при активном воспалительном процессе в коже и суставных структурах снижается вегетативное обеспечение деятельности организма. Данный факт подтверждается не только снижением вегетативного тонуса, но и значимыми патологическими изменениями ВСР. При псориазе главную роль в изменении сердечного ритма играют экстракардиальные влияния за счет воздействия на автономный контур через ВНС (Благинина И. И., Бахтояров П. Д., 2014; Сикорская Т. А., 2015).

Для уточнения функции сосудов и миокарда при псориазе проведено исследование сегментарного отдела ВНС с использованием кардиоваскулярных тестов и суточного мониторирования артериального давления.

Независимо от клинической формы заболевания, изменение АД у больных псориазом при выполнении пробы Шелонга и пробы с изометрической нагрузкой реже сопровождалось нормальными значениями по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$) (таблица 3).

Быстрое и значительное кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при вставании из положения лежа (тест 30 : 15) у больных ПА встречалось реже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Независимо от клинической формы псориаза, выполнение пробы Вальсальвы реже сопровождалось адекватной реакцией со стороны ЧСС и АД, чем в контрольной группе. Патологическая реакция при вульгарном псориазе наблюдалась у 50 (76,9 %) больных, при ПА – у 18 (72 %) больных (таблица 3).

Таблица 3 – Распространенность кардиоваскулярной патологии у больных вульгарным псориазом и ПА, n (%)

Тесты	Вульгарный псориаз (n = 65)		ПА (n = 25)		Контрольная группа (n = 60)	
	норма	патология	норма	патология	норма	патология
Тест Шелонга	25 (38,5)	40 (61,5) ^{p1}	8 (32)	17 (68) ^{p2}	57 (95)	3 (5)
Проба Вальсальвы	15 (23,1) ^{p1}	50 (76,9) ^{p1}	7 (28) ^{p2}	18 (72)	57 (95)	3 (5)
Тест 30 : 15	51 (78,5)	14 (21,5)	17 (68) ^{p2}	8 (32)	54 (90)	6 (10)
Дыхательная проба	27 (41,5)	38 (58,5)	12 (48)	13 (52)	36 (60)	24 (40)
Проба с изометрической нагрузкой	27 (41,5) ^{p1}	38 (58,5)	8 (32) ^{p2}	17 (68) ^{p2}	56 (92,5)	4 (7,5)
Примечание. p1 – p < 0,05 при сравнении больных вульгарным псориазом с контролем; p2 – p < 0,05 при сравнении больных ПА с контролем.						

Анализ результатов АД-тестов показал, что у больных псориазом, независимо от степени тяжести заболевания, патологическая реакция в пробе с изометрической нагрузкой выявлялась чаще по сравнению с контрольной группой (таблицы 4 и 5).

По данным ЧСС-тестов у обследованных больных, независимо от степени тяжести псориаза патологическая реакция в пробе Вальсальвы также встречалась чаще, чем в контрольной группе. Эта закономерность оказалась статистически значимой при умеренно-тяжелом и тяжелом псориазе (p < 0,05). Распространенность патологической реакции в ответ на глубокое дыхание не имела достоверных различий в зависимости от степени выраженности псориаза (см. таблицы 4 и 5).

При тяжелом течении псориаза патологическая реакция в пробе с изометрической нагрузкой наблюдалась чаще (p < 0,05), чем в контрольной группе (см. таблицу 5).

Таблица 4 – Распространенность кардиоваскулярных расстройств у больных псориазом в зависимости от степени тяжести заболевания, n (%)

Тесты	Легкое течение (n = 12)		Умеренно-тяжелое течение (n = 20)		Контрольная группа (n = 60)	
	норма	патология	норма	патология	норма	патология
АД-тесты						
Тест Шелонга	3 (25)	9 (75) ^{p1}	6 (30)	14 (70) ^{p2}	57 (95)	3 (5)
Проба с изометрической нагрузкой	4 (33,3) ^{p1}	8 (66,7)	9 (45) ^{p2}	11 (55)	56 (92,5)	4 (7,5)
ЧСС-тесты						
Проба Вальсальвы	3 (25)	9 (75)	5 (25)	15 (75) ^{p2}	57 (95)	5 (5)
Тест 30 : 15	10 (83,3)	2 (16,7)	15 (75)	5 (25)	54 (90)	6 (10)
Дыхательная проба	5 (41,7)	7 (58,3)	10 (50)	10 (50)	36 (60)	24 (40)
Примечания: p1 – p < 0,05 при сравнении больных с легким течением псориаза с контрольной группой; p2 – p < 0,05 при сравнении больных умеренно-тяжелым псориазом с контрольной группой.						

Таблица 5 – Распространенность кардиоваскулярных расстройств у больных с тяжелым течением псориаза, n (%)

Тесты	Тяжелое течение (n = 58)		Контрольная группа (n = 60)	
	норма	патология	норма	патология
АД-тесты				
Тест Шелонга	24 (41,4)		57 (95)	3 (5)
Проба с изометрической нагрузкой	22 (37,9) ^{p1}		56 (92,5)	4 (7,5)
ЧСС-тесты				
Проба Вальсальвы	14 (24,1)		57 (95)	3 (5)
Тест 30:15	42 (72,4)		54 (90)	6 (10)
Дыхательная проба	24 (41,4)		36 (60)	24 (40)
Примечания: p1 – p < 0,05 при сравнении больных тяжелым псориазом с контрольной группой; p2 – p < 0,02 при сравнении больных тяжелым псориазом с контрольной группой.				

В ходе исследования было установлено, что независимо от формы и степени тяжести течения псориаза АД- и ЧСС-пробы часто выполнялись с патологическими значениями.

В норме подъем АД происходит за счет рефлекторной дуги, идущей от работающей мышцы к центральной нервной системе и обратно по эфферентным путям. Эти пути, в свою очередь, иннервируют миокард и скелетную мускулатуру, обеспечивая увеличение АД и ЧСС (Вейн А. М., 1991).

Таким образом, независимо от формы и характера течения псориаза установлена симпатическая недостаточность эфферентных волокон, иннервирующих сердечную мускулатуру, что привело к слабому подъему АД в ответ на физическую нагрузку.

Среди ЧСС-проб у больных псориазом патологическая реакция чаще всего наблюдалась при выполнении пробы Вальсальвы. При повышении внутригрудного давления во время дыхания в мундштук, соединенный с манометром, не отмечалось физиологической разницы со стороны ЧСС, что может свидетельствовать о нарушении парасимпатической регуляции работы сердца и одновременно с этим – симпатического афферентного пути. Данный механизм может быть связан с нарушением ритма сердца, с одной стороны, за счет поражения парасимпатического нерва, а с другой – вследствие сохранения тахикардии в результате блокады симпатической иннервации. В данном случае при отсутствии поражения вагуса можно говорить о нарушении симпатической иннервации сердца. Нами получены данные, что у больных псориазом, независимо от его клинической формы и тяжести течения, вегетативный гомеостаз (вегетативный тонус) смещен в сторону парасимпатикотонии ($p < 0,05$). Эти факты подтверждают нарушения симпатических влияний, исходящих от сердца к центральной нервной системе, обнаруженные в пробе Вальсальвы. Таким образом, можно утверждать, что при псориазе происходит нарушение нисходящей симпатической иннервации при сохранении парасимпатической функции ВНС.

В ходе исследования у больных псориазом, независимо от клинической формы и степени тяжести заболевания, установлена низкая частота встречаемости нормального двухфазного ритма АД (с достаточным ночным снижением). При этом наиболее часто отмечались патологические типы суточного профиля non-dipper и over-dipper. Суточный индекс (СИ) для САД

чаще был нарушен по типу non-dipper и night-peaker, для ДАД и АДСр – non-dipper и over-dipper.

Высокая вариабельность АД при псориазе является сильным аргументом в пользу раннего поражения органов-мишеней и фактором неблагоприятного прогноза в отношении ремоделирования сосудов и левого желудочка.

На фоне разных качественных характеристик двухфазного ритма САД и ДАД складывалась картина диспропорционального суточного ритма АД. Эти нарушения относятся к значимым расстройствам, так как приводят к развитию гипертрофии левого желудочка, что является независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений со стороны сердца и головного мозга (Фисун А. В. с соавт., 2016; Ермакова Е. А., Кочергина И. И., 2017).

Чрезмерное ночное снижение АД может быть особенно критическим явлением при наличии сопутствующих атеросклеротических поражений сонных артерии и коронарной патологии, так как приводит к возникновению ишемии миокарда и головного мозга. Установлено, что чрезмерное ночное снижение АД вызывает активацию нейрогуморальных механизмов, в частности симпатико-адреналовой системы, в утренние часы, что значительно повышает сосудистый тонус, снижает фибринолитическую активность крови и увеличивает потребность миокарда в кислороде (Газиев А. Р. с соавт., 2013; Рагозин Р. О., 2014; Батпенова Г. Р. с соавт., 2016; Соболев В. В. с соавт., 2017).

Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что при псориазе недостаточное ночное снижение АД является следствием прогрессирующего дисбаланса парасимпатических и симпатических влияний на тонус сосудов (Благинина И. И., Бахтояров П. Д., 2015; Сикорская Т. А., 2015; Веретельник К. А., Федотов В. П., 2016). При этом поддерживается прямая взаимосвязь между уровнем псориазического поражения кожи и нарастанием кардиоваскулярной дисфункции за счет снижения парасимпатического тонуса.

Выявленная взаимосвязь парасимпатикотонии сосудов и миокарда с течением дерматоза подтверждает данные литературных источников о коморбидных расстройствах при псориазе. Известно, что при нарастании тяжести псориаза прогрессируют признаки вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы (Благинина И. И., Бахтояров П. Д., 2015). Также установлено, что среди всех коморбидных состояний при псориазе основную проблему представляет кардиоваскулярная патология (Брынина А. В., 2016).

Нами получены результаты, подтверждающие наличие прямой взаимосвязи между тяжестью дерматоза и признаками сердечно-сосудистой автономной нейропатии. У больных псориазом установлены доклинические признаки автономной нейропатии сосудов и миокарда – патологические значения пробы Вальсальвы и нарушение толерантности к физической нагрузке. Следующим подтверждением взаимосвязи тяжести псориаза с кардиоваскулярной автономной дисфункцией явилось преобладание среди больных тяжелым псориазом патологического профиля АД non-dippers. Отсутствие ночного снижения АД при этом возникает за счет отсутствия гомеостаза между вагусными и симпатическими влияниями на сосуды.

Таким образом, установлено, что нарастание тяжести псориаза сопровождалось дисбалансом парасимпатических и симпатических влияний на тонус сосудов и кардиоритм. По мнению многих авторов, наличие прямой связи между тяжестью дерматоза и выраженностью автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы является результатом общих иммунопатологических механизмов (Рагозин Р. О., 2014; Парфёнова М. А. с соавт., 2015; Брынина А. В., 2016). В связи с этим своевременная диагностика симптомов кардиоваскулярной патологии при псориазе является актуальной задачей.

ВЫВОДЫ

1. Развитие псориаза ассоциировано с наличием у пациентов эфферентной недостаточности (у 58,5–68,0 % больных псориазом в зависимости от клинической формы и у 55–66,7 % пациентов в зависимости от тяжести течения против 7,5 % в группе контроля), афферентной симпатической недостаточности (у 72–76,9 % больных псориазом в зависимости от клинической формы и у 75–75,9 % пациентов в зависимости от тяжести течения против 5 % в контрольной группе) и эфферентной парасимпатической недостаточности (52–58,5 % больных псориазом в зависимости от клинической формы и 50–58,6 % пациентов в зависимости от тяжести течения против 40 % в группе контроля) в сердечно-сосудистой системе.

2. Парасимпатикотония сердечно-сосудистой системы у больных псориазом выявлена в 50–75 % случаев, в зависимости от степени тяжести течения дерматоза, что в 1,7–2,5 раз чаще, чем в группе контроля; снижение вегетативной реактивности – у 50–66,7 % пациентов, что, соответственно, в 5–6,7 раз чаще, чем в контрольной группе; снижение вегетативного

обеспечения деятельности в сердечно-сосудистой системе – в 58,6–75 % случаев, в зависимости от тяжести течения псориаза, что в 11,7–15 раз чаще, чем в группе контроля.

3. У больных псориазом имел место дисбаланс симпатической и парасимпатической регуляции сосудов и сердечного выброса, который проявлялся патологическими профилями артериального давления: для систолического артериального давления – non-dipper (в 2,9–4,7 раза чаще, в зависимости от степени тяжести дерматоза, чем в контрольной группе) и night-reaker (при умеренно-тяжелом течении псориаза в 2,5 раза, а при тяжелом – в 8,3 раза чаще, чем в группе контроля); для диастолического артериального давления – non-dipper (при умеренно-тяжелом и тяжелом течении псориаза в 2,9 раза чаще, чем у лиц контрольной группы) и over-dipper (в 1,9–2,9 раза чаще, в зависимости от степени тяжести дерматоза, чем в контрольной группе).

4. Установлена прямая корреляция между тяжестью псориатических высыпаний и степенью доклинических проявлений кардиальной парасимпатической эфферентной недостаточности: вагусная стимуляция миокарда увеличивается при увеличении площади псориатического поражения кожи. При выполнении теста 30 : 15: у больных с легким течением – $R = 0,85$; $p < 0,05$ и у больных с тяжелым течением – $R = -0,3$; $p > 0,05$. При выполнении дыхательной пробы: у больных с легким течением – $R = 0,97$; $p < 0,05$ и у больных с тяжелым течением – $R = -0,2$; $p > 0,05$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие признаков вегетативной недостаточности сердечно-сосудистой системы у больных псориазом позволяет рекомендовать консультацию невролога всем пациентам с установленным диагнозом «псориаз», независимо от клинической формы и тяжести течения заболевания.

2. Для оценки тяжести течения псориаза всем больным рекомендуется проводить исследование вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, которое должно включать оценку таких показателей, как вегетативный тонус (индекс Кердо), вегетативная реактивность (холодовая проба) и вегетативное обеспечение деятельности (проба Шелонга).

3. Мониторинг тяжести течения псориаза рекомендуется осуществлять с помощью определения корреляций между показателями индекса PASI и значениями индекса Кердо, баллами анкет-вопросников А. М. Вейна (1991),

значениями кардиоваскулярных тестов и суточного мониторирования артериального давления.

4. При наличии у пациента с псориазом снижения толерантности к физической нагрузке, ортостатической гипотензии, тахикардии покоя и лабильных цифр артериального давления в течение суток целесообразно рекомендовать назначение комбинированной вегетотропной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Машина, М. В.** Суточный ритм артериального давления при псориазе / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров // **Естественные и технические науки**. – 2011. – № 6. – С. 195–199.

2. **Машина, М. В.** Особенности суточного ритма и вегетативного тонуса при псориазе / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров, Е. В. Машин // **Современные проблемы науки и образования**. – 2012. – № 5. – С. 41.

3. Особенности липидного обмена и суточного ритма у больных псориазом / А. С. Нестеров [и др.; в том числе **М. В. Машина**] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 1 (часть 1). – С. 1297.

4. **Машина, М. В.** Особенности суточного профиля артериального давления у больных псориазом в зависимости от клинической формы и сезонности заболевания / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров // **Ульяновский медико-биологический журнал**. – 2018. – № 1. – С. 31–38.

5. **Машина, М. В.** Суточный профиль артериального давления у больных псориазом / А. С. Нестеров, **М. В. Машина** // **Международный журнал экспериментального образования**. – 2011. – № 7. – С. 42–43.

6. **Машина, М. В.** Патология сердечно-сосудистой системы у больных псориазом / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2011. – № 1 (спец. вып.). – С. 115.

7. **Машина, М. В.** Кардиоваскулярные расстройства у больных псориазом / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров // **Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения : материалы Российской научно-практической конференции с международным участием**. – Ульяновск : УлГУ, 2010. – С. 111–112.

8. **Машина, М. В.** Суточное мониторирование артериального давления у больных псориазом / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров // **Медико-физиологические проблемы экологии человека : материалы 4-й**

Всероссийской конференции с Международным участием. – Ульяновск : УлГУ, 2011. – С. 164.

9. **Машина, М. В.** Артериальная гипертония у больных псориазом / **М. В. Машина**, А. С. Нестеров // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения : материалы 46-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2011. – С. 203–204.

10. Изменение вегетативного тонуса и суточного ритма артериального давления у больных псориазом / **М. В. Машина** [и др.] // Наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты : материалы 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск : Артишок, 2013. – С. 125–127.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АДСр – среднее артериальное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДАД – диастолическое артериальное давление

КВТ – кардиоваскулярные тесты

ПА – псориазический артрит

САД – систолическое артериальное давление

СВД – синдром вегетативной дистонии

СИ – суточный индекс

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ЧСС – частота сердечных сокращений

PASI – индекс площади и тяжести псориазических поражений