

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

АРСЛАНОВА РЕНАТА МАРСЕЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0003-6477-753X; врач ООО Медицинский центр «Гиппократ», 453115, Стерлитамак, ул. Локомотивная, 2Б, тел. 8-927-935-99-11. E-mail: renatarslanova30@gmail.com

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

ХИСМАТУЛЛИНА ЗАРЕМА РИМОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8674-2803; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: hzr07@mail.ru

НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru

САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: liana_sam@inbox.ru

РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

ФРИД СВЕТАЛА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

КАМАЛТДИНОВ ЭЛЬДАР РУСЛАНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0006-0068-2795; студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73

МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

Реферат. Введение. Псориаз является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождается повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с популяцией, что связывают, главным образом, с хроническим системным воспалением (повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина) и накоплением традиционных факторов кардиоваскулярного риска (дислипидемия, ожирение, снижение физической активности, артериальная гипертензия). Исследования, оценивающие связь между псориазом, воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, немногочисленны. **Цель исследования** - изучение связи провоспалительных медиаторов с показателями функционального состояния эндотелия у больных псориазом. **Материал и методы.** Обследовано 116 больных с достоверным диагнозом псориаза в возрасте 19-62 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту. Диагноз был выставлен с учетом клинической формы, стадии, сезонности, типа и степени тяжести псориаза. Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Уровень провоспалительных маркеров (ИЛ-6, VEGF, СРБвч) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ (производства ООО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ). Эндотелиальную функцию оценивали по количественному содержанию эндотелина-1 с помощью тест-системы Biomedical ENDOTELIN ЗАО «БиоХимМак», характеристике сосудодвигательной функции эндотелия, определяемой ультразвуковым методом по методике Celermajer D. и соавт. **Результаты и обсуждение.** Исследование выявило высокую частоту болезни у лиц трудоспособного возраста, незначительное преобладание среди за-

болевших мужчин. У 55,2% больных установлены классические факторы риска атеросклероза: артериальная гипертония, курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание. Избыточный вес имели 33,6% пациентов; ожирение I-II степени – 24,1% пациентов; абдоминальное ожирение – 39,7% пациентов. Результаты исследования провоспалительных маркеров в сыворотке крови выявили значительное повышение их уровня по сравнению с показателями лиц контрольной группы, коррелирующее с тяжестью псориаза, снижение соотношения ИЛ-6/СРБвч. Дисфункция эндотелия характеризовалась статистически значимым повышением эндотелина-1, значительным повышением содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови больных псориазом. Показатель процента прироста диаметра плечевой артерии на эндотелий-зависимый стимул был снижен и составил в среднем 9,14% в группе больных псориазом. **Заключение.** Установлена высокая коморбидность псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний. Определено существенное повышение уровня медиаторов системного иммунного воспаления ИЛ-6 и С-РБвч, уменьшение соотношения ИЛ-6/С-РБвч, коррелирующие с тяжестью заболевания, наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение функции сосудистого эндотелия характеризуется повышением содержания в сыворотке крови ЭТ-1, VEGF, снижением поток-опосредованной дилатации плечевой артерии.

Ключевые слова: псориаз, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

Для ссылки: Арсланова Р.М., Муталова Э.Г., Хисматуллина З.Р. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных псориазом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).7-14.

FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH PSORIASIS

ARSLANOVA RENATA M., ORCID ID: 0009-0003-6477-753X; Physician, Hippocrates Medical Center, 2B Lokomotivnaya str., 453115 Sterlitamak, Russia. Tel.: +7-927-935-99-11. E-mail: renatarslanova30@gmail.com

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

KHISMATULLINA ZAREMA R. ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Dermatology & Venereology with Post-Graduate Courses in Dermatology, Venereology, and Cosmetology, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: hzr07@mail.ru

NIGMATULLINA ALBINA E., ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

GALYAUDINOVA VELENA R., ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

KAMALTDINOVA GULNARA J., ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. Sc. Med., associate professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

ASADULLINA GULNARA VENEROVNA, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: asgulgara@rambler.ru

SAMIGULLINA LIANA I., ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: liana_sam@inbox.ru

RUSTYAMOVA ZULFIYA YAVDATOVNA, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

SADIKOVA REGINA I., ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

FRID SVETLANA A., ORCID ID: 000-0003-0131-4266; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

KAMALTDINOV ELDAR R., ORCID ID: 0009-0006-0068-2795; 5th-year student of the Faculty of General Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: 8-347-272-41-73

MUSINA FLARISA S., ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

Abstract. Introduction. Psoriasis is an independent risk factor for cardiovascular diseases, accompanied by an increased risk of mortality from cardiovascular diseases, as compared with the population, which is mainly associated with chronic systemic inflammation (increased levels of C-reactive protein, fibrinogen, and homocysteine) and with the accumulation of conventional cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, obesity, decreased physical activity, and arterial hypertension. There are only few studies evaluating the link between psoriasis, inflammation, and cardiovascular disease. Our **aim** was to study the relationship between pro-inflammatory mediators and the endothelium functional state indicators of the in patients with psoriasis. **Materials and Methods.** We examined 116 patients with verified psoriasis, aged 19-62 years. The control group consisted of 25 comparably aged and practically healthy individuals. The diagnosis was made considering the psoriasis clinical form, stage, seasonality, type, and severity. All patients underwent a standard laboratory and instrumental examination. The levels of pro-inflammatory markers (IL-6, VEGF,

CRPvh) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial ELISA-BEST kits manufactured by OOO Vector-Best, Novosibirsk, Russia. The endothelial function was assessed by using the Biomedical ENDOTELIN test system by BioKhimMak JSC to measure the quantitative content of endothelin-1, a characteristic of the vasomotor function of endothelium, determined by ultrasound according to the method proposed by Celermajer D. et al. **Results and Discussion.** The study revealed a high incidence of the disease in people of working age and a slight predominance among male patients. In 55.2% of patients, classic atherosclerosis risk factors were identified: Arterial hypertension, smoking, low physical activity, alcohol abuse, and improper nutrition. 33.6% of patients were overweight; 24.1% had obesity I-II degree, and 39.7% with abdominal obesity. According to the findings of the study of pro-inflammatory markers in the blood serum, there is a significant increase in their levels as compared with the control group indicators, which correlates with the severity of psoriasis and a decrease in the ratio of IL-6/CRPvh. Endothelial dysfunction was characterized by a statistically significant increase in endothelin-1 and a significant increase in the content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood serum of psoriasis patients. Percentage increase in the brachial artery diameter on the endothelium-dependent stimulus was reduced and averaged 9.14% in the group of patients with psoriasis. **Conclusion.** A high comorbidity of psoriasis and cardiovascular diseases has been established. A significant increase in the levels of systemic immune inflammation mediators IL-6 and C-RBhv and a decrease in the ratio of IL-6/C-RPvh were identified, which correlates with the severity of the disease and the presence of cardiovascular diseases. Vascular endothelium dysfunction is characterized by an increase in the content of ET-1 and VEGF in the blood serum and a decrease in the flow-mediated dilatation of the brachial artery.

Keywords: psoriasis, cardiovascular disease, endothelial dysfunction, inflammation.

For reference: Arslanova RM, Mutalova EG, Khismatullina ZR, et al. Functional state of endothelium in patients with psoriasis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).7-14.

Введение. Псориаз (Пс) - хроническое воспалительное заболевание, поражающее 2–3% населения. Пс является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сопровождается повышением риска смертности от ССЗ по сравнению с популяцией, что связывают, главным образом, с хроническим системным воспалением (повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина) и накоплением традиционных факторов (ТФ) кардиоваскулярного риска (КВР) (дислипидемия (ДЛП), ожирение, снижение физической активности, артериальная гипертензия (АГ)) [1]. Наиболее значимыми данными о прогностической взаимосвязи псориаза и ССЗ являются данные о более высоком показателе смертности [2] и продолжительности жизни у больных Пс, которая при средней и тяжелой степени тяжести снижается примерно на 5 лет в основном как раз за счет сердечно-сосудистой патологии [3].

Наиболее ранним этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция (ЭД). За последние годы получены данные о роли нарушений функциональной активности эндотелия в патогенезе Пс. Поврежденный эндотелий активирует систему сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что подтверждается изменениями реологических свойств крови, склонностью к тромбообразованию и стимуляцией процессов свертывания крови [4]. Доказано, что ЭД является этапом, предшествующим появлению ранних атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [5]. Агрегационные нарушения в сочетании с ЭД у пациентов с Пс свидетельствуют о повышенном риске формирования сердечно-сосудистой патологии [6].

С патофизиологической точки зрения центральным элементом воспалительной гипотезы атеросклероза является взаимодействие между воспалением и ЭД, как было показано при других хронических воспалительных аутоиммунных заболеваниях [7]. Их синергизм запускает и усиливает последовательность ускорения развития атеросклероза, субклиническое поражение органов-мишеней

и, в конечном итоге, клинически выраженные сердечно-сосудистые проявления [8]. Маркеры и механизмы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла при Пс в условиях персистирующего аутоиммунного воспаления остаются предметом научных дискуссий, что обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований. Целью исследования явилось изучение связи провоспалительных медиаторов с показателями функционального состояния эндотелия у больных Пс.

Материал и методы. Обследовано 116 больных с достоверным диагнозом Пс в возрасте 19-62 лет. Критериями включения в основную группу являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз Пс, информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Критерии исключения – возраст пациента менее 18 лет, отказ от участия в исследовании, беременность. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту. Диагноз был выставлен с учетом клинической формы, стадии, сезонности, типа и степени тяжести Пс. Вульгарную форму Пс диагностировали при выявлении характерной клинической картины заболевания. Патологические элементы четко отграничивались от здоровой кожи. Папулы розовато-красного или насыщенно-красного цвета были покрыты характерными серебристо-белыми чешуйками. При поскабливании очагов определялась псориазная триада характерных феноменов. Прогрессирующая стадия заболевания определялась на основании характерных признаков: периферического роста папул, появления новых высыпаний, наличия гиперемической каймы вокруг элементов – венчика роста, интенсивного шелушения. «Осенне-зимняя» форма выставлялась при возникновении обострений псориаза в холодное время года, «весенне-летняя» – летом и «смешанная» форма – без четкой связи с временем года. Тип Пс определялся согласно возрасту, в котором происходил дебют дерматоза, и принадлежности к семейно-

му наследованию заболевания. Тип I соответствовал раннему началу заболевания – в возрасте до 40 лет, при этом в анамнезе выявлялось семейное наследование Пс. Тип II определялся у больных с поздним началом болезни – старше 40 лет – и отсутствием семейного риска развития дерматоза. Редко-рецидивирующим считался Пс, обострения которого возникали не чаще одного раза за несколько лет. Пс расценивался как умеренно-рецидивирующий при наличии обострений каждые 1–2 года. Сохранение ремиссии Пс до трех месяцев после окончания лечения рассматривалось как часто-рецидивирующий дерматоз. Непрерывно-рецидивирующим считался Пс при условии неполного лечебного эффекта и возникновения нового обострения заболевания в течение одного месяца после выписки из стационара. Диагноз псориатического артрита (ПсА) подтверждался типичным клинико-лабораторным и рентгенологическим исследованием кистей, стоп, таза и переходного отдела позвоночника согласно международным стандартам CASPAR.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование характеристик белкового и углеводного обменов; изучение функционального состояния печени; электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки. У больных определялись объем талии, индекс массы тела; суммарный коронарный риск (по шкале SCORE); степень тяжести псориаза (PASI); уровень ИЛ-6, VEGF, СРБвч – методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ (производства ООО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ); определение количественного уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) проводилось с помощью тест системы Biomedical ENDOTELIN (1-21) ЗАО «БиоХимМак». Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата ALOKA SSD-5500 линейным электронным мультисекторным датчиком 5–13 МГц по методике Celermajer и соавт. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–5 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр оценивали в покое после 10 минут отдыха. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, в которой создавалось давление на 40–50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр оценивали после снятия манжеты через 60 с. После восстановления диаметра артерии через 15 минут пациент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально в качестве эндотелий-независимого стимула. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать 10% и более от исходного диаметра при пробе с реактивной гиперемией и 20% и более при пробе с нитроглицерином.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стан-

дартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения и равенства дисперсий для проверки гипотезы о равенстве средних использовали t -критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 [9].

Результаты исследования. Изучение клинических проявлений Пс выявило высокую частоту болезни у лиц трудоспособного возраста, незначительное преобладание среди заболевших мужчин. У большинства пациентов (79,3 %) первые признаки дерматоза появились в возрасте 21–40 лет. Дебюту заболевания чаще предшествовали психоэмоциональные стрессы, перенесенные инфекции. У 55,2% больных установлены классические факторы риска атеросклероза: артериальная гипертония, курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание.

Другие признаки и характеристики Пс распределялись следующим образом: по сезонному типу псориаза – зимний тип отмечен у 74,1% пациентов; внесезонный – у 13,8% пациентов. Суммарный коронарный риск по шкале SCORE определен как низкий у большинства (55,2%) пациентов; умеренный – у 36,2% пациентов; высокий – у 8,6% пациентов. Избыточный вес имели 33,6% пациентов; ожирение I–II степени – 24,1% пациентов; абдоминальное ожирение – 39,7% пациентов. Клиническая картина кожного процесса характеризовалась ограниченными или распространенными мелко- и крупнобляшковыми сыпями, которые находились в прогрессирующей и стационарной стадиях. PASI у больных Пс колебался от 7,9 до 23,5 балла, в среднем составлял $15,1 \pm 1,2$ балла, а в зависимости от стадии: в прогрессирующей стадии – $18,2 \pm 0,9$ балла; в стационарной стадии – $13,6 \pm 1,1$ балла. Сопутствующая патология установлена у 69,6 % больных; чаще всего диагностировались ССЗ – у 47,54% пациентов; болезни желудочно-кишечного тракта – у 14,7% пациентов. При наличии ССЗ отмечались более длительный срок болезни, более высокая частота среднетяжелого и тяжелого течения, внесезонного типа по сравнению с пациентами без ССЗ.

Результаты исследования провоспалительных маркеров в сыворотке крови у больных Пс выявили значительное повышение их уровня по сравнению с показателями лиц контрольной группы: ИЛ-6 – $5,19 \pm 0,51$ пг/мл (у лиц контрольной группы $1,11 \pm 0,13$ пг/мл, $p < 0,05$); СРБвч – $8,62 \pm 0,84$ мг/л (у лиц контрольной группы $0,91 \pm 0,08$ мг/л, $p < 0,05$); уменьшение их соотношения – $0,63 \pm 0,06$ (у лиц контрольной группы $1,45 \pm 0,12$, $p < 0,05$); при этом анализ содержания ИЛ-6 не выявил вероятной разницы между показателями у пациентов разного возраста, концентрация СРБвч достоверно ($p = 0,00015$) повышалась у больных старше 45 лет ($9,96 \pm 0,71$ мг/л) относительно таковой у пациентов младшего возраста ($5,98 \pm 0,72$ мг/л). Значение соотношения ИЛ-6/СРБвч было снижено при тяжелой степени относительно

показателей у больных с легкой степенью тяжести. Существенное увеличение СРБвч у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом подтверждает провоспалительное смещение иммунорегуляторных процессов и хроническое иммунное воспаление. При сопоставлении показателей провоспалительных биомаркеров у больных Пс в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии выявлено достоверное повышение уровня обоих показателей при наличии ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ и группой контроля: ИЛ-6 – $8,31 \pm 0,78$ пг/мл (у пациентов без ССЗ – $4,19 \pm 0,42$ пг/мл; в группе контроля – $1,11 \pm 0,13$ пг/мл, $p < 0,05$); С-РБвч – $11,82 \pm 0,92$ мг/л (у пациентов без ССЗ – $5,64 \pm 0,45$ мг/л; в группе контроля – $0,91 \pm 0,08$ мг/л, $p < 0,05$).

Дисфункция эндотелия проявляется нарушением баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами в сторону преобладающего влияния вазодилататоров. ЭТ-1, благодаря воздействию на различные клеточные рецепторы, контролирует два противоположных процесса. При воздействии высоких концентраций проявляется его вазоконстрикторное

свойство. На *рисунке 1* представлено содержание средней концентрации ЭТ-1 в обследуемых группах. Значение ЭТ-1 статистически значимо было выше в группе больных Пс по сравнению с контрольной группой ($4,16 \pm 0,68$ и $1,44 \pm 0,72$ флмоль/мл соответственно, $p = 0,0071$). При сравнении значений в группах в зависимости от наличия ССЗ также выявило статистическую значимость различий ($p = 0,0321$).

Основной особенностью ангиогенеза при псориазе является наличие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток кровеносных сосудов кожи. Исследование содержания VEGF в сыворотке крови больных Пс ($384,36 \pm 18,65$ пг/мл) показало значительное его увеличение по сравнению с таковым у лиц контрольной группы ($72,87 \pm 9,29$ пг/мл, $p = 0,0000$). Степень увеличения содержания VEGF не зависела от продолжительности болезни, однако оказался выше при увеличении частоты рецидивов. Наличие ССЗ способствовало увеличению уровня VEGF в группе, который на 15-20% превышал такой у пациентов, не имевших этих заболеваний ($p = 0,0143$) (*Рисунок 2*).

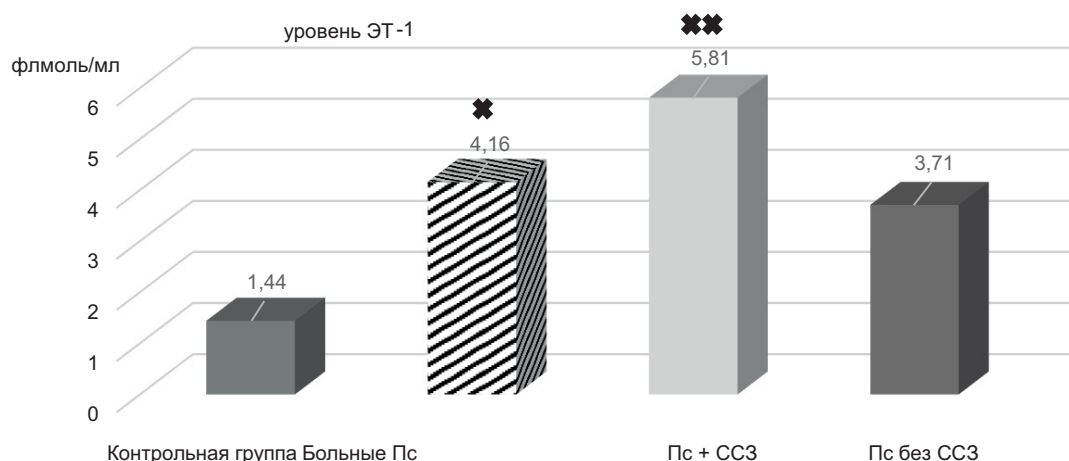


Рис. 1. Уровень ЭТ-1 в исследуемых группах
Fig.1. ET-1 levels in the study groups

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, ** - $p < 0,05$ – различия между группами с ССЗ и без них

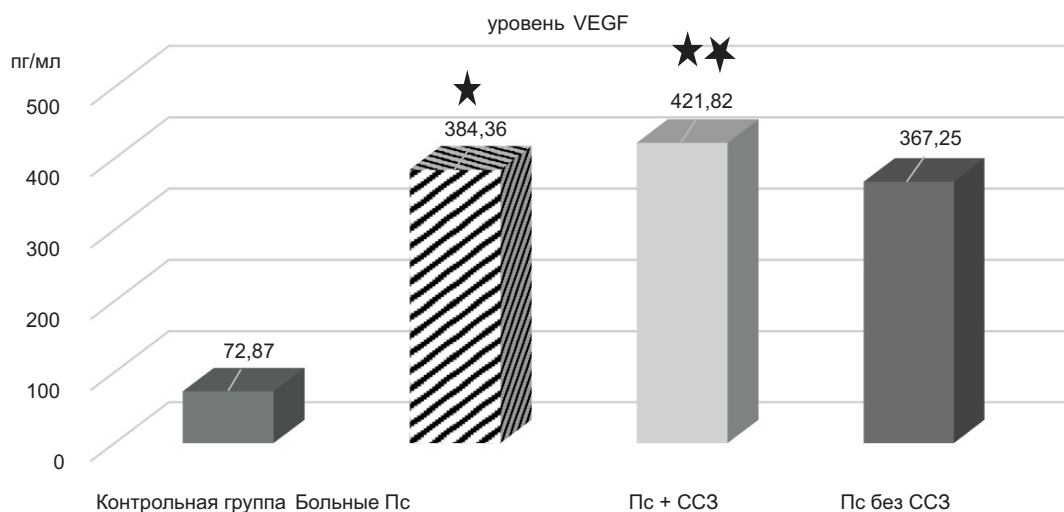


Рис. 2. Уровень VEGF в исследуемых группах
Fig. 2. VEGF levels in the study groups

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, ** - $p < 0,05$ – различия между группами с ССЗ и без них.

Увеличение содержания основного ростового ангиогенного фактора в сыворотке крови больных на Пс, с одной стороны, свидетельствует об активной пролиферации сосудов (патологический ангиогенез), с другой – об эндотелиальной дисфункции, которая может быть определена как неадекватное (усиленное) образование в эндотелии разных биологически активных веществ.

Были проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии. Исходный диаметр плечевой артерии в покое составил в среднем 0,42 см. Показатель процента прироста диаметра артерии на эндотелий-зависимый стимул был снижен и составил в среднем 9,14%. У 4 пациентов при проведении пробы определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция, которая свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия, что, вероятно, можно связать с длительным течением АГ и наличием сахарного диабета типа 2.

Обсуждение. Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающих сосуды. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелий сосудов специфически реагирует на различные молекулярные сигналы, выполняет разнообразные функции: селективную, транспортную и барьерную, участвует в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулирует процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы [10, 11]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, высоким гидростатическим давлением и т.д. В литературе немногочисленны сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при Пс, особенно в случаях коморбидного течения, не сформулирована точка зрения относительно первичности нарушений функции эндотелия.

Иммуноопосредованная активация эндотелия представляет собой процесс – какие провоспалительные цитокины, интегрины и множественные анализы способствуют запуску и распространению воспаления [12]. Длительная иммунная стимуляция и чрезмерная или несбалансированная продукция медиаторов воспаления может нарушить этот отлаженный процесс. В ряде исследований выявлено, что такие циркулирующие биомаркеры воспаления, как СРБ, СОЭ и маркер активации тромбоцитов Р-селектин положительно коррелируют с тяжестью Пс [13]. Действительно, многочисленные очаги воспаления в коже, печени, суставах, аорте наблюдались у пациентов с Пс с помощью позитронно-эмиссионной томографии [14] F-фтордезоксиглюкозы и компьютерной томографии (ФДГ-ПЭТ/КТ) [15]. Эти результаты не только указывают на системное бремя Пс, но также предполагают, что псориатическое воспаление может иметь место в отдаленных органах. Многие пациенты с Пс имеют сердечно-сосудистые

факторы риска, включая диабет 2 типа, дислипидемию, АГ и ожирение. Высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска при Пс независимо связана с повышенным риском преждевременного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [16]. Тяжелый Пс был связан со значительно повышенным риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,39; 95% ДИ от 1,11 до 1,74), инфаркта миокарда (ОР, 1,70; 95% ДИ, 1,32–2,18) и инсульта (ОР, 1,56 95% ДИ, 1,32–1,84). На основании этих коэффициентов риска и частоты событий в популяции, Пс связан с предполагаемым превышением 11 500 (95% ДИ, от 1169 до 24 407) крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий каждый год [17]. Эти результаты привели к рекомендации, чтобы все пациенты с Пс проходили детальное обследование, скрининг и контроль сердечно-сосудистых факторов риска.

Иммуноопосредованная активация эндотелия представляет собой процесс, в котором провоспалительные цитокины, интегрины и множественные анализы способствуют запуску и распространению воспаления [12]. Длительная иммунная стимуляция и чрезмерная или несбалансированная продукция медиаторов воспаления может нарушить регулирование этого тонко настроенного процесса. Установлено, что уровень значительного количества провоспалительных цитокинов повышен в пораженной Пс коже, и концентрации в сыворотке некоторых из них также коррелируют с тяжестью заболевания псориазом. Хорошо известно, что ИЛ-6 связан с патогенезом Пс [18]. В дополнение к известным локсам предрасположенности к Пс, кодирующим белки, участвующие в передаче сигналов от ФНО-α, ИЛ-23 и ИЛ-17, было установлено, что полиморфизмы ИЛ-6 были связаны с наследственной предрасположенностью к развитию Пс и ответ на ингибиторы ФНО-α. Повышение уровней ИЛ-6 в коже и сыворотке являются признаком Пс. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови считаются маркером воспалительной активности при Пс, а также индикатором ответа на лечение; положительная корреляция между уровнями ИЛ-6 в сыворотке крови и клинической тяжестью Пс до лечения описаны. При псориазе ИЛ-6, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 и ФНО-α, вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [19]. Коротаяевой Т.В. и соавт (2011) выявлено повышение содержания ИЛ-6 при псориатическом артрите [20].

При Пс отмечена более высокая продукция кератиноцитами эндотелина-1. Помимо вазоконстрикторных свойств ЭТ-1 также оказывает митогенное действие за счет ускорения роста клеток различного гистологического типа [21]. Эндотелий сосудов кожи имеет высокую иммунореактивность по отношению к ЭТ-1-конвертирующему ферменту, и повышенная концентрация этого пептида может быть причиной усиленного превращения предшественника ЭТ-1 в активный ЭТ-1 [22]. Кожный эндотелий также уникален в своем сходстве с кератиноцитами, который образует оболочку перекрывающего эпителия. Известно, что кератиноциты экспрессируют множество ангиогенных факторов, в том числе фактор роста

сосудистого эндотелия (VEGF). При повреждении, гипоксии или воспалении кератиноциты начинают усиленно производить и выделять ростовые факторы. Особенностью функционирования иммунной системы в коже и эндотелии сосудов является так называемый хоминг-эффект (эффект возврата), т.е. включение иммунного ответа в коже и эндотелии сосудов одновременно, вне зависимости от очага антигенного воздействия [23].

ЭД, ранний признак ССЗ, включает в себя ряд патофизиологических состояний, начиная от начального локального механического повреждения до неадекватной, персистирующей глобальной эндотелиальной активации. ЭД характеризуется вазоконстрикцией, протромботическим и провоспалительным фенотипом и обычно сопровождается уменьшением продукции и/или биодоступности сосудорасширяющего оксида азота, а также дисбалансом относительного вклада эндотелиальных вазодилатирующих и вазоконстрикторных метаболитов, что приводит к нарушению механизмов релаксации сосудов. За последние 40 лет в большинстве исследований эндотелиальной функции при Пс сообщалось о нарушении функции макрососудистого эндотелия у больных Пс, оцениваемое по поток-опосредованной дилатации (ПОД) плечевой артерии [24, 25]. В нескольких исследованиях сообщается о развитии у пациентов с Пс эндотелиальной дисфункции макрососудов [26]. Более того, в ряде исследований сообщается, что макроваскулярная ЭД у больных Пс была напрямую связана с активностью псориатического заболевания, оцениваемая по индексу площади и тяжести псориаза (PASI), степенью воспаления (вЧСРБ) и сердечно-сосудистым риском таких пациентов. В нескольких исследованиях изучались доступные биомаркеры эндотелиальной функции у пациентов с Пс, и полученные результаты соответствовали результатам функциональных исследований сосудов.

В нескольких исследованиях было показано, что ингибиторы ФНО- α улучшают функцию эндотелия при Пс. В испанском исследовании сообщалось о снижении периферического микрососудистого сопротивления у больных Пс (индекс сопротивления сосудов ногтевого валика) после 52-недельного введения ингибитора ФНО-альфа (адалимумаб) [27]. Точно так же в 6-месячном проспективном исследовании выявлено улучшение ПОД плечевой артерии и параметров артериальной жесткости у пациентов с Пс [28]. В исследовании CARIMA (оценка маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с Пс, получавших секукинумаб) сообщалось о более низком исходном уровне ПОД у больных Пс по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, назначение моноклональных антител против IL-17A (секукинумаб) в течение 12 недель увеличивало ПОД у больных Пс и его введение в течение 52 недель значительно повысило показатели ПОД, что указывает на его потенциальное благотворное влияние на риск ССЗ за счет улучшения состояния функции эндотелия у пациентов с бляшечным Пс [4]. Точно так же недавнее исследование показало, что у пациентов с Пс имелось незначительное нарушение

функции ПОД плечевой артерии по сравнению со здоровыми лицами, очень похожее на пациентов с ССЗ. Лечение ингибиторами ФНО- α значительно увеличивало констрикцию, опосредованную низким кровотоком (I-FMC); предполагается, что такой противовоспалительный эффект лечения улучшает сосудистую функцию у больных Пс в основном за счет изменения исходного уровня тонуса сосудов, но не реактивности сосудов на заданные стимулы [29]. Напротив, введение инфликсимаба снижало индекс реактивной гиперемии и тонуса периферических артерий (RHI) у не ответивших на лечение, но не влияло на пациентов, ответивших на терапию, что свидетельствует о том, что снижение RHI может служить предиктором неблагоприятного эффекта инфликсимаба при псориатических поражениях кожи [30].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные (как молекулярные, так и функциональные) свидетельствуют о значительном нарушении макроваскулярной ЭД у больных Пс, возможно, индуцированном модуляцией воспалительных реакций и повышенным уровнем окислительного стресса.

Выводы.

1. Выявлена высокая частота Пс в трудоспособном возрасте (85,6%), с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (69,6%), наличие более чем у половины больных (55,2%) кардиоваскулярных факторов риска.

2. Установлены существенные изменения уровня медиаторов системного иммунного воспаления у больных Пс, которые проявлялись увеличением в сыворотке крови ИЛ-6 и С-РБвч, уменьшением соотношения ИЛ-6/С-РБвч по сравнению с показателями здоровых лиц. Выявлена прямая зависимость содержания С-РБвч от степени тяжести процесса, ИЛ-6 и С-РБвч – от наличия ССЗ.

3. У больных Пс нарушение функции сосудистого эндотелия характеризуется повышением содержания в сыворотке крови ЭТ-1, ростового фактора ангиогенеза – VEGF, снижением поток-опосредованной дилатации плечевой артерии по сравнению с показателями лиц контрольной группы.

***Прозрачность исследования.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abera TM, Joshi AA, Lerman JB, et al. Self-reported depression in psoriasis is associated with subclinical vascular diseases. *Atherosclerosis*. 2016; 215: 219–225. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.043
2. Masson W, Rossi E, Galimberti ML, et al. Mortality in patients with psoriasis. A retrospective cohort study. *Med Clin*. 2017; 148: 483–488. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.011
3. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1159–1166. DOI: 10.1038/jid.2010.399

4. von Stebut E, Reich K, Thaği D, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (5): 1054–1062. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.042
5. Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, et al. Endothelial Dysfunction in Psoriasis: An Updated Review *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 864185. DOI: 10.3389/fmed.2022.864185
6. Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, et al. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis. *Ann Med.* 2021; 53 (1): 1074–1081. DOI: 10.1080/07853890.2021.1942974
7. Anyfanti P, Gavrilaki E, Douma S, et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: the role of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22: 56. DOI: 10.1007/s11906-020-01064-y
8. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced management thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 1478–93. DOI: 10.2174/1381612121799504731
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с. [Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh; Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data; Using the STATISTICA application package]. Moskva: MediaSfera [Moscow: MediaSphere]. 2002; 312 p. (In Russ.)].
10. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, et al. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 117. DOI: 10.3389/fphar.2020.00117
11. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76 (3): 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
12. Mizuguchi S, Gotoh K, Nakashima Y, et al. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Are Essential for the Development of Psoriatic Inflammation. *Front Immunol.* 2021; 12: 714897. DOI: 10.3389/fimmu.2021.714897
13. Montaudie H, Albert-Sabonnadière C, Acquacalda E, et al. Impact of Systemic Treatment of Psoriasis on Inflammatory Parameters and Markers of Comorbidities and Cardiovascular Risk: Results of a Prospective Longitudinal Observational Study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014; 28 (9): 1186–1191. DOI: 10.1111/jdv.12255
14. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The Association Between Psoriasis and Dyslipidaemia: A Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2013; 168 (3): 486–95. DOI: 10.1111/bjd.12101
15. Mehta NN. Systemic and Vascular Inflammation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis as Measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (Fdg-Pet/Ct). *Arch Dermatol.* 2011; 147 (9): 1031. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.119
16. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012; 224: 218–221. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.068
17. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (2): e000062. DOI: 10.1161/JAHA.113.000062
18. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a Druggable Target in Psoriasis: Focus on Pustular Variants. *Journal of Immunology Research.* 2014; 2014: 964069. DOI: 10.1155/2014/964069
19. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions *Clinical Sci (Lond).* 2012; 122: 143–159. DOI: 10.1042/CS20110340
20. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новиков А.А. и др. Цитокиновый профиль при псориатическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С.27–32. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Novikov AA, et al. Citokinovyy profil' pri psoriaticheskom artrite: poisk vzaimosvyazey s vospaleniem i reologicheskimi svoystvami krovi [Cytokine profile in psoriatic arthritis: searching for relationships with inflammation and blood rheological properties]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]. 2011; 1: 27–32. (In Russ.)].
21. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л. и др. Об эндотелиальной дисфункции и ее терапевтической коррекции у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 1. – С.62–66. [Shtoda YuM, Slesarenko NA, Bakulev AL, et al. Ob endotelial'noj disfunkcii i ee terapevticheskoy korrekcii u bol'nyh psoriazom [On endothelial dysfunction and its therapeutic correction in patients with psoriasis]. Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology]. 2015; 1: 62–66. (In Russ.)].
22. Сарян Е.Н. Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины // Международный Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С.89–93. [Sarian EN. Disfunkciya endoteliya u bol'nyh psoriazom i statiny [Endothelial dysfunction in patients with psoriasis and statins]. Mezhdunarodnyj Medicinskij zhurnal [International Medical Journal]. 2012; 3: 89–93. (In Russ.)].
23. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах // Вестник дерматологии и венерологии – 2009. – № 2. – С.39–49. [Katunina OR, Rezajkina AV. Sovremennye predstavleniya ob uchastii kozhi v immunnyh processah [Modern ideas about the participation of skin in immune processes]. Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology]. 2009; 2: 39–49. (In Russ.)].
24. De Simone C, Di Giorgio A, Sisto T, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis patients: Cross-sectional case-control study. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 510–514. DOI: 10.1684/ejd.2011.1324
25. Usta M, Yurdakul S, Aral H, et al. Vascular endothelial function assessed by a noninvasive ultrasound method and serum asymmetric dimethylarginine concentrations in mild-to-moderate plaque-type psoriatic patients. *Clin Biochem.* 2011; 44: 1080–1084. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.007
26. Jensen P, Zachariae C, Hansen P, et al. Normal Endothelial Function in Patients with Mild-to-Moderate Psoriasis: A Case-control Study. *Acta Derm Venerol.* 2011; 91: 516–520. DOI: 10.2340/00015555-1110
27. Molina-Leyva A, Garrido-Pareja F, Ruiz-Carrascosa JC, et al. La inhibición del TNF-α puede disminuir los biomarcadores de disfunción endotelial en pacientes con psoriasis de moderada-grave: Un estudio cuasiexperimental eco doppler a 52 semanas. *Med Clínica.* 2018; 150: 465–468. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.08.014
28. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy Improves Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol.* 2016; 43: 1267–1272. DOI: 10.1111/1346-8138.13398
29. Wegner J, Karbach S, Drosos I, et al. TNF-α blockade may lead to improvement of vascular function in psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2022; 31: 237–241. DOI: 10.1111/exd.14452
30. Nakao M, Nakamura K, Fukasawa T, et al. Assessment of endothelial function during the loading phase of infliximab in psoriasis: A potential predictor of its drug survival. *Int J Dermatol.* 2019; 58: 54–59. DOI: 10.1111/ijd.14200