

Рычкова И.В.¹, Притуло О.А.², Мараках Марван Якин Нажи², Бабанин В.А.²

Оценка эффективности устекинумаба после длительного прерывания и возобновления терапии у больных псориазом с метаболическими нарушениями

¹ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Симферополь, Россия;

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Целью терапии псориаза являются достижение длительной стойкой ремиссии и улучшение качества жизни пациентов. Непрерывность проводимой терапии лежит в основе успешного контроля над заболеванием. Для достижения данной цели в настоящее время наиболее эффективны генно-инженерные биологические препараты. Вместе с тем существует определённая доля пациентов с недостаточной эффективностью генно-инженерной биологической терапии. Одной из причин снижения терапевтического ответа у больных псориазом может быть наличие у них коморбидной патологии, в частности метаболического синдрома.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с метаболическим синдромом при возобновлении терапии после длительного её прерывания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находились 68 пациентов с диагнозом распространённого бляшечного псориаза. Больные были разделены на две группы в зависимости от индекса массы тела и метаболических нарушений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. К 24-й нед терапии доля больных в 1-й группе, достигших PASI 75, составила 96,8%, во 2-й группе – 91,6%. К 48-й нед терапии PASI 75 достигли 100% больных 1-й группы и 86,1% пациентов 2-й группы. К 76-й нед терапии PASI 75 отмечался у 96,8% пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, и у 83,3% больных, применявших по 90 мг препарата. Лечение устекинумабом было прервано на 76-й нед в связи с экономическими факторами. Продолжительность прерывания терапии составила 36 нед. К 112-й нед терапии у 86,7% пациентов в обеих группах наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75. К 124-й нед терапии (через 12 нед после возобновления терапии) PASI 75 отмечался у 93,7% больных 1-й группы и у 77,7% – 2-й группы. К 136-й нед терапии PASI 75 в 1-й группе достигли все (100%) пациенты, во 2-й группе к 128-й нед терапии – 83,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При лечении больных псориазом устекинумабом возможно длительное (36 нед) прерывание и возобновление терапии, однако у пациентов с коморбидной патологией отмечается потеря эффективности, что диктует поиск новых методов патогенетической терапии для коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: псориаз; терапевтическая эффективность; метаболический синдром; устекинумаб.

Для цитирования: Рычкова И.В., Притуло О.А., Мараках Марван Якин Нажи, Бабанин В.А. Оценка эффективности устекинумаба после длительного прерывания и возобновления терапии у больных псориазом с метаболическими нарушениями // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4): 212-7.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48919>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Для корреспонденции:

Рычкова Ирина Владимировна, врач-дерматовенеролог клинко-диагностического отделения ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер», 295006, г. Симферополь, Россия. E-mail: zkisskaz@mail.ru

For correspondence:

Irina V. Richkova, MD, dermatologist Clinical-Diagnostic Department of Clinical Skin and Venereal Clinic, Simferopol, 295006, Russian Federation. E-mail: zkisskaz@mail.ru

Information about the authors:

Rychkova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-8690-8727>; Prytulo O.A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;

Marakah M. Ya.N., <https://orcid.org/0000-0002-5579-4413>; Babanin V.A., <https://orcid.org/0000-0003-4248-187X>

Rychkova I.V.¹, Prytulo O.A.², Maraqa Marwan Yakin Naje², Babanin V.A.²

Evaluation of the effectiveness of long-term interruption and resumption of therapy with ustekinumab in psoriasis patients with metabolic disorders

¹Clinical Dermatovenereologic Hospital, Simferopol, Russian Federation;

²Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease. The goal of psoriasis therapy is to achieve long-term stable remission and improve the patients quality of life. Continuity of therapy is the basis for successful disease control. To achieve this goal, the most effective genetic engineered biological drugs are currently used. However, in some patients the biologicals demonstrated insufficient effectiveness. The presence of comorbidities, in particular metabolic syndrome in such cases, is one of the reasons for low therapeutic response.

AIM: This study aimed to evaluate the therapeutic effectiveness of ustekinumab in psoriasis patients with metabolic syndrome after a long interruption and resumption of therapy.

MATERIALS AND METHODS: We observed 68 patients diagnosed with advanced plaque psoriasis. They were divided into two groups according to their body mass index and metabolic disorders.

RESULTS: By week 24, 96.8% of the patients in group 1 and 91.6% in group 2 reached PASI 75. By week 48, 100% of the patients in group 1 and 86.1% in group 2 reached PASI 75. By week 76, PASI 75 was observed in 96.8% of patients receiving 45 mg of ustekinumab and in 83.3% of patients receiving 90 mg of ustekinumab. Treatment with ustekinumab was discontinued at week 76 due to economic factors. The therapy was discontinued for 36 weeks. By week 112, 86.7% of the patients in both groups had a relapse of psoriasis, which was assessed by the loss of therapeutic response. By week 124 (12 weeks after the resumption of therapy), PASI 75 was reached in 93.7% of the patients in group 1 and 77.7% in group 2. By week 136, all patients in group 1 had achieved PASI 75, and by week 128, 83.3% of patients in group 2 had PASI 75.

CONCLUSIONS: In patients with psoriasis on ustekinumab therapy, a long-term (36 weeks) interruption and resumption of therapy is possible. However, in patients with comorbid pathology, effectiveness is diminished; thus, new methods of pathogenetic therapy to correct metabolic disorders are needed.

Key words: psoriasis; therapeutic efficacy; metabolic syndrome; ustekinumab.

For citation: Rychkova IV, Prytulo OA, Maraqa Marwan Yakin Naje, Babanin BA. Evaluation of the effectiveness of long-term interruption and resumption of therapy with Ustekinumab in psoriasis patients with metabolic disorders. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):212-7. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48919>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 02 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Псориаз – хроническое, иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, поражающее 2–3% населения планеты, ведущее значение в развитии которого играют наследственные факторы. В последнее десятилетие регистрируют увеличение количества больных молодого возраста и рост тяжёлых форм псориаза, резистентных ко многим видам терапии, которые приводят к инвалидизации, социальной дезадаптации и снижению качества жизни [1–5].

Псориаз является иммуноассоциированным заболеванием, в развитии которого основная роль отводится Т-клеткам, инициирующим иммуновоспалительный процесс посредством продукции в очагах поражения цитокинов, хемокинов. По данным литературы [6–8], псориаз характеризуется преобладанием цитокинов Th1-клеток. Выявлен подтип Т-хелперов – Th17, представляющий собой одну из центральных осей в иммуновоспалительном каскаде при псориазе. Благодаря многочисленным исследованиям последних лет, в псориазных очагах выявлены дискретные популяции клеток Th1 и Th17-типа, секретирующие цитокины, различные

медиаторы воспаления, приводящие путём обратной связи к формированию и персистенции воспаления в псориазных очагах.

Многочисленные исследования убедительно показали наличие ассоциации между псориазом и метаболическим синдромом (МС). Кроме того, установлено, что в основе патогенеза как псориаза, так и абдоминального ожирения лежит дисбаланс цитокинов Th1 и Th17 [9–11].

Жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим различные медиаторы воспаления, включающие гормоноподобные молекулы – адипокины и некоторые провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β , IL-6, IL-17 и фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF α). Предполагается, что эти молекулы могут быть связующим звеном между воспалением, абдоминальным ожирением, псориазом, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [12–15].

Абдоминальное ожирение является центральным признаком метаболического профиля, включая инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию и



Рис. 1. Пациент Р., 58 лет: а, б – до терапии устекинумабом, PASI 36.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 68 пациентов (46 мужчин и 22 женщины) с диагнозом распространённого бляшечного псориаза. Средний возраст больных – $46,0 \pm 10,3$ года, продолжительность заболевания – $22,5 \pm 8,8$ года. Оценку степени тяжести заболевания проводили с помощью индекса распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI). Влияние псориаза на качество жизни пациентов и эффективность терапии определяли с помощью дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Безопасность применения препарата оценивали на основании регистра-

ции нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторингования лабораторных показателей (с интервалом 12 нед): общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин). Диагноз МС устанавливали по основному признаку – индексу массы тела (ИМТ) не менее 30, а также наличию хотя бы двух критериев из дополнительных: центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин); артериальная гипертензия при диастолическом артериальном давлении (АД) выше 90 мм рт.ст. и/или систолическое АД выше 140 мм рт.ст.; дислипидемия (диагностировали при содержании общего холестерина более 5,2 ммоль/л, триглицеридов более 1,7 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л); гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после теста в пределах 7,8–11,1 ммоль/л). Были сформированы две группы: 1-я группа ($n = 32$) – больные псориазом без МС, получавшие по 45 мг устекинумаба подкожно (медиана PASI $29,7 \pm 9,33$); 2-я группа ($n = 33$) – больные псориазом с МС, получавшие по 90 мг препарата для подкожного введения (медиана PASI $32,1 \pm 11,2$) (рис. 1, а, б). Медиана ИМТ пациентов в 1-й группе составила $25,05 \pm 2,7$, во 2-й группе – $33,9 \pm 4,8$.

неалкогольную жировую болезнь печени, отдельно или вместе составляющих метаболический синдром [16]. Метаанализы показали, что у больных псориазом встречаемость метаболического синдрома выше, чем у здоровых людей, более чем в 2 раза [17]. Абдоминальное ожирение утяжеляет течение псориаза и снижает эффективность системной терапии. В литературе встречаются единичные публикации о влиянии абдоминального ожирения у больных псориазом на эффективность иммунобиологической терапии [18].

Эффективность терапии у больных псориазом может быть существенно ниже за счёт наличия системного воспаления, более высокого содержания провоспалительных цитокинов в крови и коже при развитии у пациентов метаболических нарушений. В настоящее время задачами терапии псориаза являются устойчивая выживаемость терапии (длительная и стойкая ремиссия), предупреждение развития тяжёлых форм заболевания, минимизация побочных эффектов, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов [19].

Лечение псориаза требует индивидуально ориентированного подхода к таким больным, при котором воздействие осуществляется как непосредственно на заболевание, так и на коморбидную патологию, что в конечном итоге ведёт к повышению эффективности терапии.

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с метаболическим синдромом после длительного прерывания терапии и её возобновления.

Все больные получали устекинумаб в виде монотерапии по схеме: 0-я нед, через 4 нед, 1 раз в 12 нед подкожно. Оценку эффективности терапии проводили на 0, 24, 48, 76, 124, 136, 144-й нед терапии по индексу регресса PASI. Ни у одного пациента нежелательных явлений не зафиксировано.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel XP, программного обеспечения Statistica 7.0, MedCalc. Анализ данных на нормальное распределение был проведён с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Агостина–Пирсона. Сравнение групп проводили с помощью критерия Стьюдента, двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями по Фишеру. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

К 24-й нед терапии доля больных, достигших PASI 75, в 1-й группе составила 96,8% (31/32), во 2-й группе – 91,6% (33/36); $p > 0,05$. Терапевтический ответ, соответствующий PASI 90, к 24-й нед наблюдался у 26/32 (81,2%) больных, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, и у 15/36 (41,6%) больных, получавших по 90 мг препарата ($p < 0,05$).

К 48-й нед терапии PASI 75 достигли 63/68 (92,6%) больных: в 1-й группе – 32/32 (100%), во 2-й – 31/36 (86,1%); $p < 0,05$; PASI 90 зарегистрировано у 24/32 (75%) и 20/36 (55,5%) больных соответственно ($p < 0,05$).

К 76-й нед терапии PASI 75 наблюдался у 61/68 (89,7%) больных: у 31/32 (96,8%) и 30/36 (83,3%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,05$). Доля пациентов, достигших PASI 90, в 1-й группе



Рис. 2. Пациент Р., 58 лет: а, б – 76-я нед терапии устекинумабом, PASI 3.

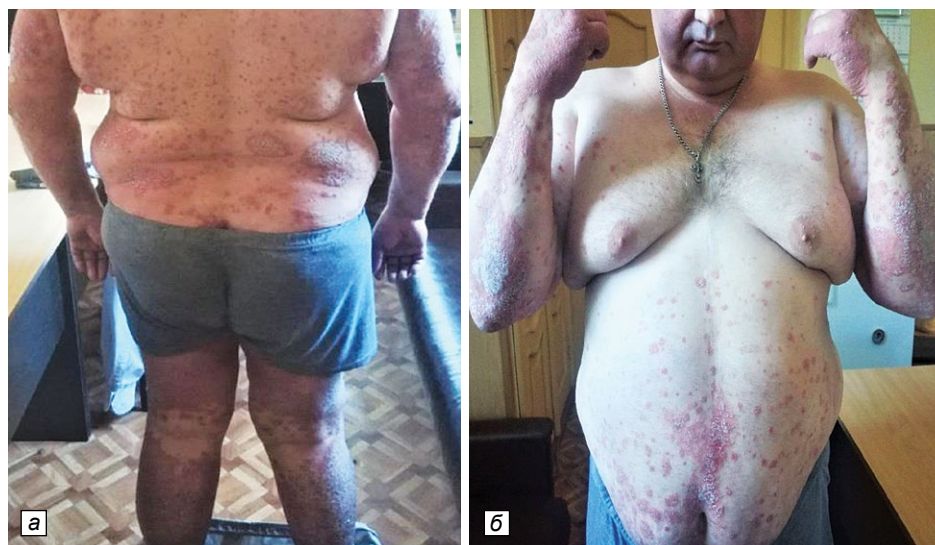


Рис. 3. Пациент Р., 58 лет: а, б – на 112-й нед (прерывание терапии устекинумабом), PASI 46.



Рис. 4. Пациент Р., 58 лет: а, б – 124-я нед терапии устекинумабом, PASI 8.

составила 71,8% (23/32), во 2-й группе – 13,9% (5/36); $p < 0,01$ (рис. 2, а, б).

Лечение устекинумабом было прервано на 76-й нед в связи с экономическими факторами. Продолжительность перерыва в терапии составила 36 нед.

К 112-й нед терапии у 59/68 (86,7%) пациентов обеих групп наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75. Доля больных с PASI 50 в целом составила 55,8% (38/68): 27/32 (84,3%) больных псориазом без MC, 11/36 (30,5%) больных псориазом с метаболическими нарушениями; $p < 0,01$ (рис. 3, а, б). Доля больных с PASI 75 в целом составила 13,2% (9/68) – 7/32 (21,8%) и 2/36 (5,5%) пациентов соответственно; $p < 0,01$.

При возобновлении терапии устекинумабом больным, не достигшим PASI 50 – 3/32 (9,3%) без MC и 4/36 (11%) с MC, первые две инъекции препарата вводили через 4 нед, затем – каждые 12 нед.

К 124-й нед терапии (через 12 нед после возобновления терапии) 58/68 (85,3%) пациентов достигли PASI 75: 30/32 (93,7%) больных 1-й группы, 28/36 (77,7%) пациентов 2-й группы; $p < 0,05$ (рис. 4, а, б).

К 136-й нед терапии PASI 75 в 1-й группе достигли все пациенты – 32/32 (100%), PASI 90 – 25/32 (78,1%); $p < 0,05$. Во 2-й группе к 128-й нед терапии PASI 75 отмечался у 30/36 (83,3%) пациентов, PASI 90 достигли всего 7/36 (19,4%) больных; $p < 0,01$.

Основная цель терапии – не только достижение клинической эффективности, но и повышение качества жизни пациентов.

Важным показателем качества жизни являлся DLQI: на 0-й нед терапии в 1-й и 2-й группах статистически значимых различий не наблюдалось ($p > 0,05$). На 24-й нед терапии дерматологический индекс у больных без MC составил $7 \pm 4,2$ балла, у больных с MC – $12 \pm 6,4$ ($p < 0,001$), на 48-й нед – $2 \pm 1,4$ и $5 \pm 2,78$ ($p < 0,001$), на 72-й нед – $1 \pm 0,72$ и $2 \pm 1,48$ ($p < 0,05$) соответственно. На 96-й нед терапии показатели DLQI составили: в 1-й группе – $3 \pm 0,22$, во 2-й группе – $5 \pm 0,71$ ($p < 0,05$), на 120-й нед – $1 \pm 1,2$ и $3 \pm 0,46$ ($p < 0,01$), на 144-й нед – $0 \pm 0,4$ и $1 \pm 0,79$ ($p < 0,01$) соответственно. В ходе лечения в обеих группах регистрировалось статистически значимое снижение DLQI.

По-видимому, избыточно развитая белая жировая ткань у пациентов с MC является мощным дополнительным источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, поддерживающих воспалительный процесс в поражённой коже, что снижает эффективность терапии. В связи с этим необходимы углублённое изучение патогенеза псориаза и коморбидной патологии, научный поиск стратегии лечения с индивидуально ориентированным подходом к каждому пациенту.

Длительная терапия устекинумабом демонстрирует высокую клиническую эффективность. Однако количество пациентов, потерявших ответ PASI < 50 статистически значимо ($p < 0,001$) было выше у больных псориазом с MC, в то время как PASI > 50 регистрировалось у больных без ожирения.

Заключение

Устекинумаб обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении больных бляшечным псориазом, однако у больных с MC терапевтическая эффективность ниже (к 48-й нед терапии PASI 75 регистрировался у 100% больных без MC и у 86,1% пациентов с MC).

Доля пациентов с псориазом в сочетании с MC, достигших PASI 75, после возобновления терапии на 124-й и 136-й нед лечения устекинумабом ниже, чем среди больных псориазом без MC (77,7 и 83,3; 93,7 и 100% соответственно). При лечении устекинумабом больных псориазом возможно длительное (36 нед) прерывание и возобновление терапии, однако у пациентов с коморбидной патологией отмечается потеря эффективности, что диктует поиск новых методов патогенетической терапии для коррекции метаболических нарушений.

Препарат устекинумаб обладает высоким профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов А.А., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза // *Качественная клиническая практика*. 2015;(3):34-42.
2. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;(4):91-5.
3. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
4. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015;23(9):483-4.
5. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(4):214-9.
6. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(4):20-6.
7. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006;9(1):14-9.
8. Ryan C., Menter A. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(2):179-87.
9. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
10. Paschoal R.S., Silva D.A., Cardili R.N., Souza C.S. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):222-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186397.

11. Росете-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Понич Е.С., Чорбинская С.А., Филатова Е.В. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски // *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;(8):33-7.
12. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):217. doi: 10.3390/ijms17020217.
13. Wolk K., Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-17. doi: 10.1007/s11154-016-9381-0.
14. Ng Chau Yee, Tzeng I-Shiang, Liu Su-Hsun, Chang Ya-Ching, Huang Yu-Huei. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol*. 2018;45(3):309-13.
15. Stefanadi E., Dimitrakakis G., Antoniou C., Chalkoumas D., Punjabi N., Dimitrakaki I., et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients // *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
16. Абдельлатиф А.М., Шишова Т.А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром // *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(1-1):1346.
17. Machado-Pinto J., dos Santos Diniz M., Couto Bavoso N. Psoriasis: new comorbidities *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-14. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169.
18. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(6):32-8.
19. Gisondi P., Fostini A., Fossa I., Girolomoni G., Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005.
5. Olisova OYu, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis – new facts. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):214-9. (in Russian)
6. Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Immune pathogenesis of psoriasis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*. 2016;92(4):20-6. (in Russian)
7. Dovzhansky SI, Pinson IYa. Genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2006;9(1):14-9. (in Russian)
8. Ryan C, Menter A. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(2):179-87.
9. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees A, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
10. Paschoal RS, Silva DA, Cardili RN, Souza CS. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):222-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186397.
11. Rosete-Pidal EA, Kруглова LS, Pонич ES, Chorbinskaya SA, Filatova EV. Preparations in the treatment of psoriasis patients with concurrent metabolic syndrome: efficiency predictors and potential risks. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(8):33-8. Available at: <https://www.journal-irioh.ru/jour/article/view/661/651>. (in Russian)
12. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):217. doi: 10.3390/ijms17020217.
13. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-17. doi: 10.1007/s11154-016-9381-0.
14. Ng Chau Yee, Tzeng I-Shiang, Liu Su-Hsun, Chang Ya-Ching, Huang Yu-Huei. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol*. 2018;45(3):309-13.
15. Stefanadi E, Dimitrakakis G, Antoniou C, Chalkoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki I, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
16. Abdellatif AM, Shishova TA. Metabolic syndrome and its impact on the major cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Modern Problems of Science and Education. Russian Journal*. 2015;(1-1):1346. (in Russian)
17. Machado-Pinto J, dos Santos Diniz M, Couto Bavoso N. Psoriasis: new comorbidities *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-14. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169.
18. Sokolovsky EV, Kруглова LS, Pонич ES. The flaws of total systems therapy with biological preparation for psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(6):32-8. (in Russian)
19. Gisondi P, Fostini A, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005.

REFERENCES

1. Kubanov AA, Ziryayov SK, Belousov DYU. Clinical and economic analysis of biologic drugs in treatment of psoriasis. *Good Clinical Practice. Russian Journal*. 2015;(3):34-42. (in Russian)
2. Kungurov NV, Kokhan MM, Keniksfest YuV. Biological therapy of patients with severe psoriasis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*. 2012;88(4):91-5. (in Russian)
3. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2006;4(1):68-70. (in Russian)
4. Olisova OYu, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Medical Journal. Dermatology*. 2015;23(9):483-4. (in Russian)