

На правах рукописи

Хотко Алкес Асланчериевич

**Научное обоснование и эффективность новых технологий
прогнозирования течения псориаза у детей**

14.01.08 - педиатрия

14.01.10 - кожные и венерические болезни

**Автореферат
диссертации на соискании ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского»
Минздрава России.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук **Николай Николаевич Мурашкин**
Доктор медицинских наук, профессор **Андрей Леонидович Бакулев**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
Профессор кафедры педиатрии и детских инфекций
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. Сеченова» Минздрава России **Галина Ивановна Смирнова**

Доктор медицинских наук,
доцент кафедры дерматовенерологии
факультета повышения квалификации
медицинских работников
ФГАОУ ВО РУДН **Ольга Борисовна Тамразова**

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Санкт – Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «07» июля 2015 года в « » часов на заседании
диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГБНУ «Научный центр здоровья
детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр
здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр. 1
и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук **Ирина Валериевна Винярская**

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, которым в среднем страдают от 2 до 7% жителей Земного шара (Кубанова А.А., и соавт., 2007). В России распространенность псориаза составляет около 1%, ежегодно регистрируется около 100 000 новых случаев заболевания (Кубанов А.А. и соавт., 2014). Несмотря на то, что это заболевание известно с древних времен и за годы его изучения накоплено большое количество сведений по этиологии и патогенезу данного дерматоза, причины возникновения псориаза остаются точно не установленными, а механизмы его формирования и течения изучены недостаточно (Перламутров Ю.Н. и соавт., 2008).

Псориаз - аутоиммунный генетически детерминированный дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся повышенной пролиферативной активностью кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, воспалительной инфильтрацией и избыточным ангиогенезом в дерме (Намазова Л.С. и соавт., 2006).

Течение псориаза в последнее время характеризуется не только неуклонным ростом числа заболевших, но и снижением эффективности лечения, отмечаемой многими исследователями (Brown D.L., 2004, Потеев Н.Н. и соавт., 2012), уменьшением сроков ремиссии, затяжными обострениями. Многие авторы связывают этот факт с участвующими в последнее время коморбидными ассоциациями болезни (Молочков В.А. и соавт., 2007). Зачастую псориаз ассоциируется с такими состояниями как метаболический синдром, сердечно-сосудистые осложнения, сахарный диабет (Henseler T., et al., 1997, 2007). Так, по данным исследователей (Kwon H. N. et al., 2012) в период с 1994 по 2000 год частота встречаемости метаболического синдрома среди подростков, больных псориазом, возросла с 4,2 до 6,4 %. В целом, распространенность метаболического синдрома среди детей подросткового возраста превышает в два раза распространенность сахарного диабета (Zimmet P., 2003). В ближайшие 25 лет прогнозируется увеличение темпов роста заболеваемости метаболическим синдромом у детей на 50% (Zimmet P., 2003).

Учитывая высокую заболеваемость населения псориазом, агрессивность его течения, неясность этиологии и сложность патогенеза, дальнейшее изучение различных клинико-патогенетических аспектов данного дерматоза, инициация которого возникает в детском и подростковом возрасте, остается одной из самых актуальных проблем современной дерматологии и педиатрии.

В последнее время внимание исследователей уделяется изучению роли матриксных металлопротеиназ (ММП) и факторов ангиогенеза при различных патологических процессах, в том числе в коже (Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. и соавт., 2007). Роль ММП и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе псориаза у подростков освещена лишь в единичных работах, а их патогенетическая значимость требует дальнейшего изучения и научного осмысления.

ММП — семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Деятельность металлопротеиназ при псориазе связана с ремоделированием эпидермиса (повышенной пролиферацией, измененной дифференцировкой кератиноцитов, ускоренным ангиогенезом, привлечением макрофагов и лейкоцитов в зону псориатической бляшки). В связи с вышеизложенным, определение активности ММП, VEGF у подростков является ценным для уточнения их роли в инициации активности псориатического процесса; колебания их концентрации (в зависимости от конституциональных особенностей, возраста, тяжести и распространенности псориаза, наличия коморбидных состояний), могут быть использованы в качестве маркеров эффективности и подбора патогенетической терапии.

Цель исследования.

Изучить у подростков, больных псориазом, особенности ангиогенеза и интерстициального обмена, в зависимости от наличия коморбидных состояний, и на основании полученных данных, обосновать тактику ведения пациентов.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние интерстициального обмена у подростков, больных псориазом на основании исследования уровня экспрессии ММП, подсемейства желатиназ (ММП -2, 9).

2. Выявить корреляцию показателей интерстициального обмена и ангиогенеза при псориазе в подростковом возрасте на основании изучения уровня экспрессии ММП и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).
3. Установить взаимосвязь выявленных нарушений ангиогенеза и интерстициального обмена с активностью псориатического процесса и тяжестью течения заболевания.
4. Выявить взаимосвязь обнаруженных нарушений обмена ММП и ангиогенеза у подростков, больных псориазом, с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом.
5. Определить наиболее информативные биомаркеры прогноза течения заболевания.
6. С учетом полученных данных о нарушениях ангиогенеза и интерстициального обмена, разработать алгоритм ведения подростков, больных псориазом.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что в нем впервые: Изучено состояние интерстициального обмена у подростков, больных псориазом, на основании исследования уровня экспрессии уровня ММП - подсемейства желатиназ (ММП -2, 9). Изучено влияние ММП (подсемейства желатиназ) на процессы ангиогенеза при псориазе у пациентов подросткового возраста. Изучена взаимосвязь выявленных нарушений обмена желатиназ и маркеров ангиогенеза с тяжестью и активностью заболевания.

Выявлена взаимосвязь нарушений обмена ММП - 2, 9, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и сопутствующих заболеваний: метаболического синдрома и сахарного диабета у подростков, больных псориазом. Установлено, что метаболический синдром является важным отягчающим фактором в развитии псориаза и его тяжелого течения, сопоставимым с наследственной отягощенностью.

На основании изучения уровня экспрессии ММП и VEGF выявлены предикторы прогноза течения заболевания. Дано научное обоснование тактике ведения подростков, больных псориазом, с учетом выявленных нарушений в обмене ММП и VEGF.

Практическая значимость работы.

Разработана и внедрена в практическую деятельность учреждений здравоохранения статистически значимая ($p < 0,001$) и информационно способная (не менее 76,7%) модель прогноза вариантов течения псориаза у подростков в дебюте болезни при первичном обращении. Использование модели позволило прогнозировать варианты течения болезни и разработать тактику ведения пациентов, предупреждающую развитие неблагоприятных форм псориаза в молодом возрасте и избегающую необоснованного раннего назначения иммуносупрессивной терапии.

Данная методика используется в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края, государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областной кожно-венерологический диспансер»; клинике кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (г.Казань).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе студентов 4 курса лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ММП и VEGF являются важными патогенетическими факторами развития псориаза и ассоциированных с ним коморбидных состояний у подростков.

2. ММП-2 и VEGF представляются достоверными предикторами течения псориаза.

3. Определение ММП-2 и VEGF в дебюте псориаза в подростковом возрасте позволяет оптимизировать тактику терапии заболевания и профилактировать последствия неблагоприятного течения болезни.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2014, 2015гг.), заседании проблемной комиссии “Новые технологии в педиатрии” ФГБНУ НЦЗД (Москва, 2015г.), заседании проблемной комиссии по проблемам материнства и детства ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заседаниях Краснодарского краевого филиала Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», конференциях дерматовенерологов Южного (Краснодар – 2011, 2012, 2013 гг.), Северо-Кавказского (Ставрополь – 2013 г.), Приволжского (Казань 2013г.) Федеральных округов, конференции дерматовенерологов Саратовской области – «Григорьевские чтения» (Саратов 2014 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в ведущих рецензируемых журналах из списка ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 99 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследуемых больных и описания методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 18 таблицами, 16 рисунками, указатель литературы содержит 160 источников, из которых 15 на русском и 145 на иностранных языках.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

На базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края и клиники кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 118 пациентов: 98 пациентов, в возрасте 15 – 17 лет, больных вульгарным псориазом и 20 их здоровых сверстников. В процессе обследования пациенты были распределены в группы следующим образом:

1. Пациенты, больные псориазом, без сопутствующей патологии (30 человек).
2. Больные псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом (37 человек).
3. Больные псориазом и сопутствующим сахарным диабетом (11 человек).
4. Больные псориазом, взятые под наблюдение в подростковом возрасте, подвергнутые ретроспективному анализу в разрезе 10 – летнего наблюдения (20 человек).

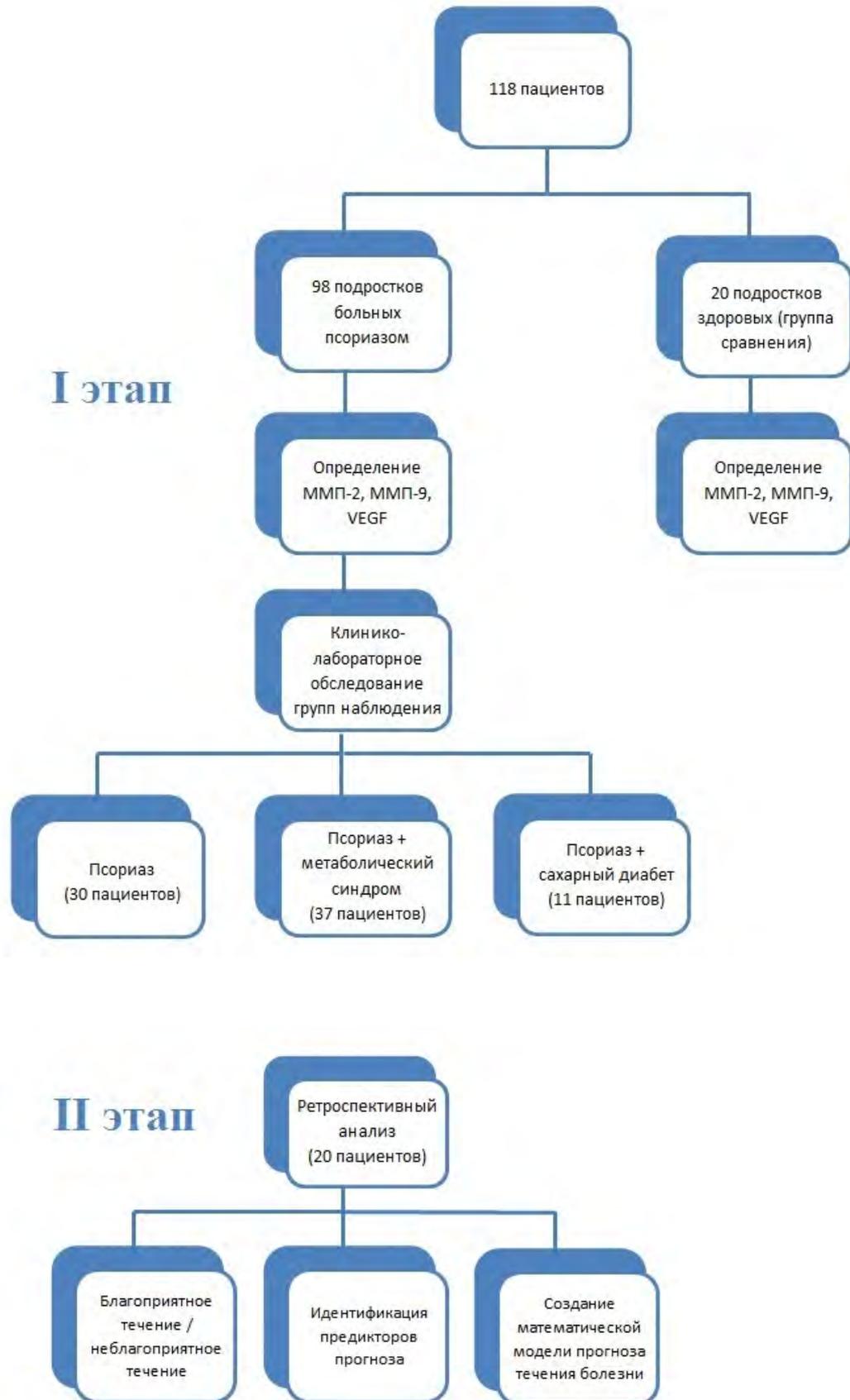
Тяжесть течения псориаза оценивалась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index) - инструменту измерения тяжести и активности псориазического процесса; распространенность - по индексу BSA (Body Surface Area).

Диагностика метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, осуществлялась профильными специалистами в соответствии с действующими стандартами диагностики данных заболеваний.

Всем пациентам вышеуказанных групп было проведено исследование уровня экспрессии ММП-2, ММП-9 и VEGF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Freedom EVO Clinical/EVOlyzer, производства TECAN, Швейцария, с использованием стандартных диагностических наборов компании R&D Systems, Inc., USA. В диссертации использованы две группы математико-статистических методов – описательные (descriptive) и доказательные (inferential). Для изучения различий между группами, связей между переменными, оценки перспективности использования признаков в диагностических системах применялись одномерные и многомерные методы.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Дизайн исследования наглядно представлен на схеме 1:



III этап

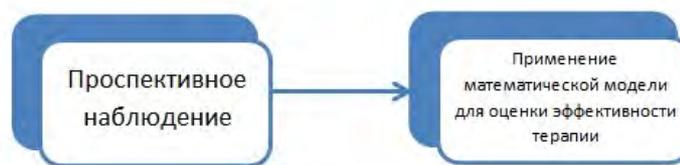


Схема 1. Дизайн исследования

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

I этап. Клинические особенности течения псориаза были изучены у 98 подростков в возрасте от 15 до 17 лет, взятых под наблюдение в дебюте псориаза, средний возраст дебюта болезни составил $15,6 \pm 1,3$ года, из них девочек 57% ($n = 56$), мальчиков - 43% ($n = 42$).

Наследственная отягощенность по псориазу была отмечена у 34 пациентов (34,7%). При этом отягощенность по линии отца прослеживалась несколько чаще, чем по линии матери – 61,7% ($n = 21$) и 38,3% ($n = 13$). Родственники первой линии родства (мать или отец) были больны псориазом в 23,5% случаев, родственники второй линии (бабушки, дедушки, тёти, дяди и т.д.) – 35,2%. При анализе анамнестических данных в 55% случаев начало болезни было связано со стрессом, психоэмоциональными нагрузками, в 10% случаев после перенесенной острой инфекции ЛОР - органов, после полученной травмы дебют заболевания возник в 6,5% случаев, после активной инсоляции – в 2% наблюдений. У 25% пациентов не удалось установить причинно-следственной связи возникновения заболевания с каким – либо триггерным фактором.

Пациенты, вошедшие в группу наблюдения имели проявления бляшечной формы вульгарного псориаза. Дебют заболевания у подростков в подавляющем большинстве случаев ($n = 85$; 86,9%) характеризовался генерализованным процессом, случаи ограниченного псориаза, как правило, характеризовались поражением кожи волосистой части головы. Поражение ногтевых пластин в дебюте болезни было отмечено у 16,6% пациентов ($n = 14$), случаев псориазического артрита в дебюте болезни не было зарегистрировано ни у одного подростка.

Группа пациентов с псориазом, страдающих метаболическим синдромом, составила 37 человек, из них юношей – 26 человек, девушек – 11, что наглядно демонстрирует большую подверженность юношей-подростков развитию метаболического синдрома, чем девушек.

Также обращает на себя внимание тот факт, что наследственная отягощенность по псориазу в группе подростков с метаболическим синдромом была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе детей с псориазом без сопутствующей патологии, и составила 24,3% ($n = 9$) и 36,7% ($n = 11$) - соответственно. Все подростки указанной группы имели абдоминальный тип ожирения. У 22 пациентов (59,5%) имела место вегетососудистая дистония и синдром артериальной гипертензии. Дислипидемия наблюдалась у 26 подростков (70%), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) – у 1 человека, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л) – у 4 пациентов. При анализе средних арифметических показателей липидограммы пациентов была выявлена достоверная ($p < 0,05$) тенденция к повышению уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности и индекса атерогенности. Также установлено, что в группе пациентов с метаболическим синдромом достоверно ($p < 0,05$) преобладали подростки, которые в более ранних периодах детства относились к «часто болеющим» - 70,3% (26 человек).

Характерной особенностью пациентов данной группы является, тот факт, что ожирение у них в подавляющем большинстве случаев - 75,7% (28 человек) началось в период пубертата. При этом у всех пациентов исследуемой группы ожирение предшествовало появлению псориаза. Именно в этой группе больных подросткового возраста преобладали пациенты с внесезонным течением псориаза – 72,9% ($n = 27$), наличием экссудативных форм процесса, сопровождающихся достоверно большей тяжестью течения заболевания.

Анализ терапии, проводимой пациентам групп наблюдения, показал, что эффективность терапевтических возможностей в лечении псориаза у

подростков с сопутствующим ожирением и метаболическим синдром значительно сужается.

Сахарный диабет, как частое коморбидное состояние псориаза был зарегистрирован у 11 детей, взятых под наблюдение. При этом все пациенты указанной группы имели 1 тип сахарного диабета и стаж болезни $5,3 \pm 3,6$ года до момента взятия под наблюдение. Псориатический процесс у указанной категории пациентов протекал достаточно агрессивно, характеризовался преобладанием экссудативных проявлений.

Анализ тяжести и распространенности течения кожного патологического процесса оценивался по данным индекса PASI и BSA в указанных группах наблюдения. Минимальное значение оказалось в группе больных, страдающих только псориазом ($8,05 \pm 0,15$), что оказалось достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в других группах. В группах больных с коморбидными состояниями значения этого показателя оказались в пределах от $14,15 \pm 0,52$ до $17,10 \pm 0,62$ (рис.1). При этом различия между средними значениями в группах больных псориазом + метаболический синдром ($14,15 \pm 0,52$) и псориазом + сахарный диабет ($17,10 \pm 0,62$) оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

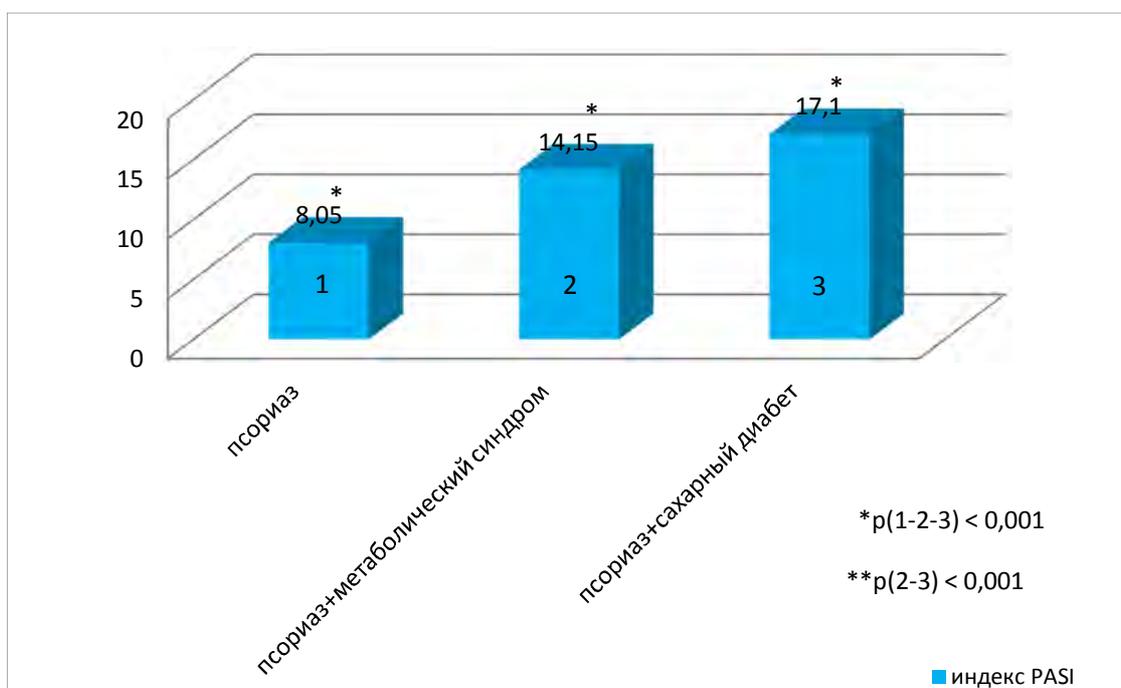


Рис. 1 Средние арифметические значения индекса PASI у больных псориазом и различными вариантами коморбидности.

С целью изучения состояние интерстициального обмена у пациентов были подвергнуты анализу результаты исследования уровня экспрессии ММП, подсемейства желатиназ (ММП - 2, 9) в сыворотке крови больных псориазом, а также псориазом в сочетании с другими коморбидностями.

Было установлено, что в группе больных псориазом уровень экспрессии ММП – 2 в 3,5 раза выше в сравнении со здоровыми подростками (рис.2).

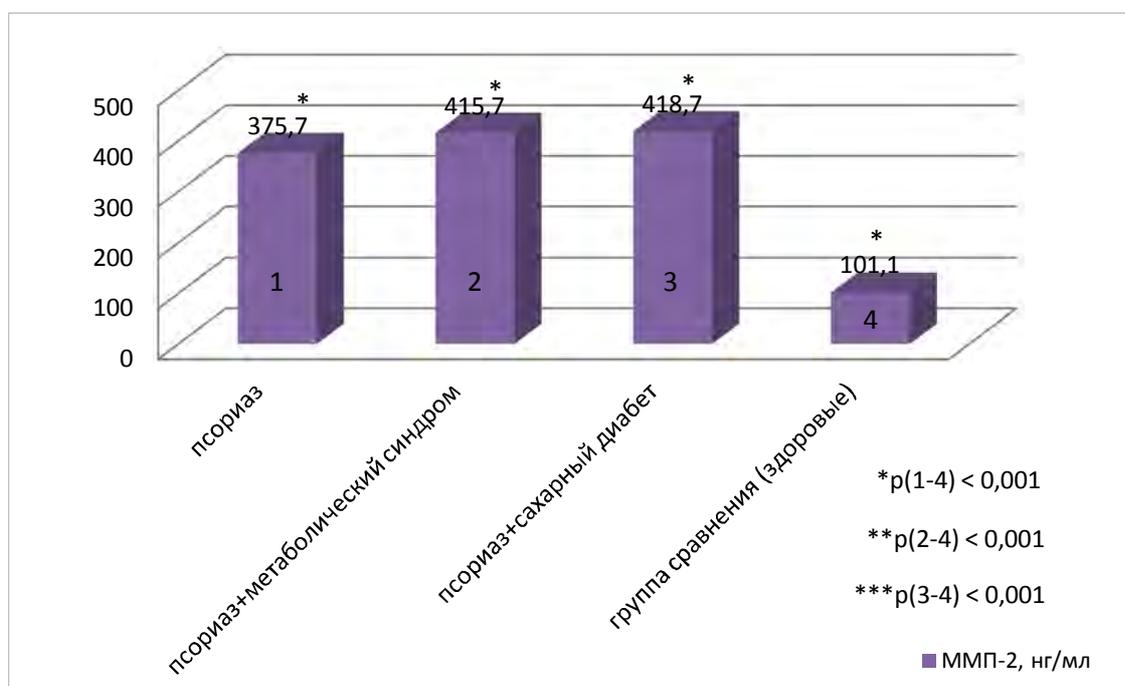


Рис. 2. Средние арифметические значения показателя ММП-2 у больных псориазом, различными вариантами коморбидности псориаза и в группе сравнения.

В группе больных псориазом + метаболический синдром, псориазом + сахарный диабет средние значения изучаемого показателя более чем в 4 раза превышают его значения в группе сравнения (рис.2). Конкретные значения уровней значимости различия (p) средних значений показателя ММП-2 в исследуемых группах, демонстрируют существенные ($p < 0,001$) его различия в группе здоровых по сравнению с больными.

При анализе данных статистического описания показателя ММП-9 также выявились определенные закономерности. У больных изолированным псориазом, как в случае только псориаза, так и в случае его сочетания с другими патологическими состояниями наблюдался более высокий уровень содержания ММП-9, чем в контрольной группе ($50,2 \pm 4,58$ нг/мл). У больных только с

псориазом показатели ММП-9 оказались значимо ($p < 0,001$) выше, чем у здоровых, и ниже, чем у больных других групп и составили $83,4 \pm 2,9$ нг/мл. Группы больных с диагнозом псориаз + метаболический синдром, псориаз + сахарный диабет по уровню показателя ММП-9 оказались практически однородными, его средние арифметические значения оказались $110,6 \pm 4,4$ и $105,1 \pm 4,8$ нг/мл – соответственно (рис.3).

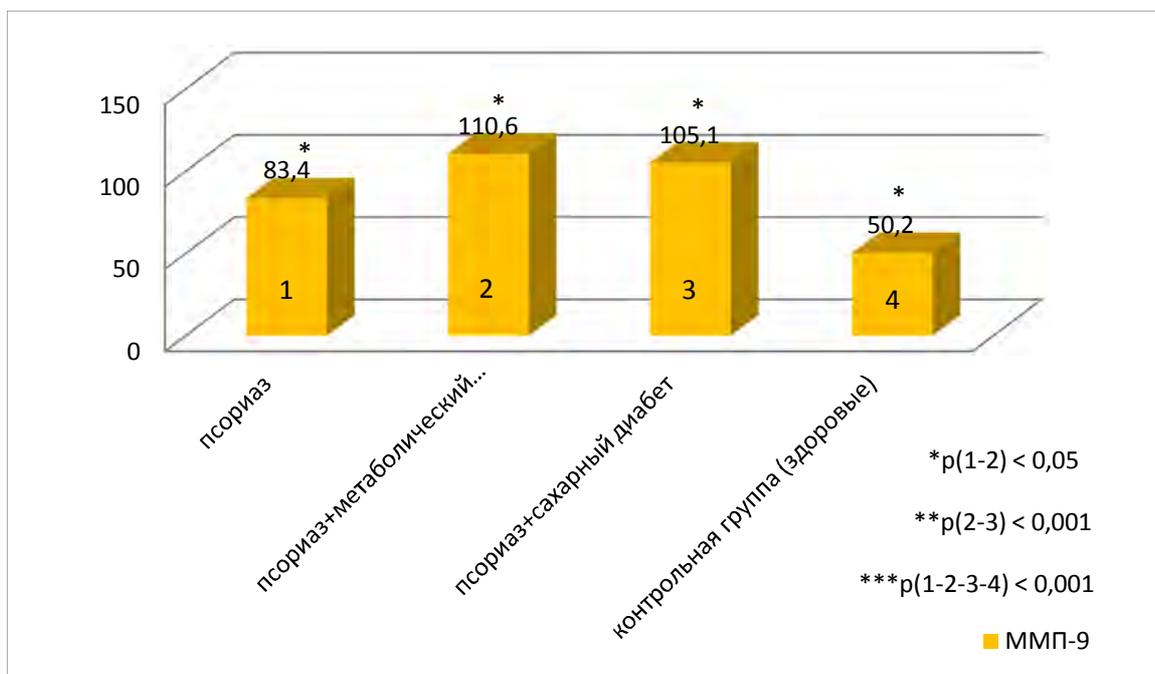


Рис. 3. Средние арифметические значения показателя ММП-9 у больных псориазом, различными вариантами коморбидности псориаза и в группе сравнения.

Вместе с тем, следует отметить, что показатели уровня экспрессии ММП-9 в группе пациентов, больных псориазом и сахарным диабетом достоверно ниже ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичными показателями группы пациентов с метаболическим синдромом. Этот факт, возможно, объясняется тем, что высокие концентрации глюкозы снижают секрецию ММП-9 и подавляют её протеолитическую активность при диабете.

По результатам дисперсионного анализа доказано, что дисперсия показателя ММП-9, обусловленная псориазическим процессом, составила 77,2%.

Для решения задачи оценки влияния ММП на процессы ангиогенеза проанализированы показатели уровня экспрессии показателя VEGF в

исследованных группах. Установлено, что средний уровень VEGF у больных во всех группах наблюдения достоверно ($p < 0,001$) в 3-5 раз превышает уровень VEGF у здоровых, у которых этот показатель составил $93,9 \pm 6,2$ пг/мл. У больных его среднее арифметическое значение составило: $310,3 \pm 4,9$ пг/мл при псориазе; $358,5 \pm 5,8$ пг/мл при псориазе + метаболический синдром и $490,8 \pm 6,7$ пг/мл при псориазе + сахарный диабет.

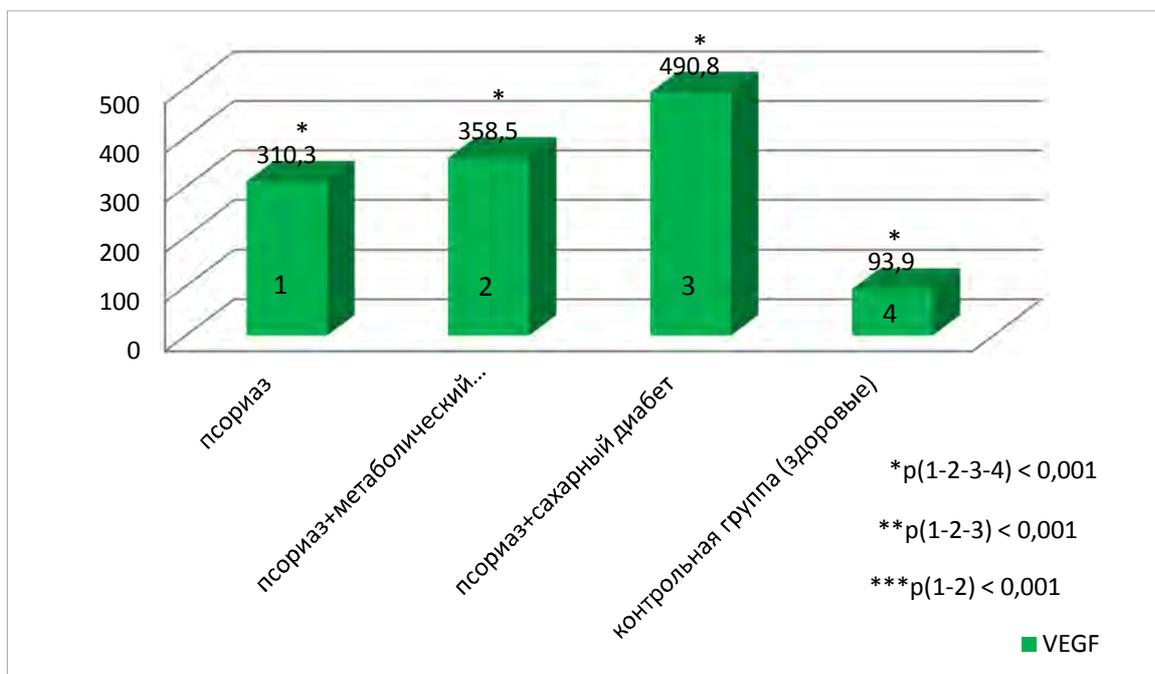


Рис. 4. Средние арифметические значения показателя VEGF у больных псориазом, различными вариантами коморбидности псориаза и в контрольной группе сравнения.

При этом среднее значение показателя VEGF в группе больных с сахарным диабетом оказалось достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группах больных с псориазом и с псориазом + метаболический синдром. Значимыми ($p < 0,001$) оказались также различия средних значений показателя для групп больных с псориазом и с псориазом + метаболический синдром. Наглядным подтверждением сказанному является рисунок 4.

Доля дисперсии показателя VEGF, обусловленная патологическим процессом и рассчитанная с помощью дисперсионного анализа, составила 97,0%.

Следующей задачей, решаемой в исследовании, стало изучение связи между признаками при псориазе и различных формах коморбидных с псориазом патологий. Из таблицы 1 следует, что у больных псориазом показатель ММП-2 тесно ($r > 0,7$) статистически значимо ($p < 0,001$) связан с показателями ММП-9, VEGF и PASI, а также умеренно ($0,7 < r < 0,3$) и статистически значимо ($p = 0,001$) с показателем BSA. ММП-9 тесно ($r > 0,7$) и статистически значимо ($p < 0,001$) связан с VEGF, PASI, BSA.

Таблица 1

Характеристика связи клинико-лабораторных показателей в группе больных псориазом

Показатели		ММП-9	VEGF	PASI	BSA
ММП-2	коэффициент корреляции	0,97	0,84	0,87	0,67
	уровень значимости, p	p=,000	p=,000	p=,000	p=,001
ММП-9	коэффициент корреляции		0,86	0,87	0,79
	уровень значимости, p		p=,000	p=,000	p=,000
VEGF	коэффициент корреляции			0,75	0,69
	уровень значимости, p			p=,000	p=,001
PASI	коэффициент корреляции				0,76
	уровень значимости, p				p=,000

Показатель VEGF тесно ($r = 0,75$) связан с PASI и умеренно ($r = 0,69$) – с BSA. PASI в свою очередь демонстрирует сильную ($r = 0,76$) связь с BSA. При этом связь статистически значимая, что отображает важную патогенетическую роль ММП, VEGF и взаимосвязь интерстициальных матриксных обменных нарушений и нарушений ангиогенеза при псориазе. Вместе с тем, эти изменения имеют ряд особенностей при различной коморбидной патологии.

Количественная оценка связи исследованных показателей в группе больных псориазом + метаболический синдром (табл. 2) показывает, что все признаки демонстрируют сильную, на уровне $r > 0,9$, статистически значимую ($p < 0,001$) связь друг с другом.

Таблица 2

Характеристика связи клинико-лабораторных показателей в группе больных псориазом + метаболический синдром

Показатели		ММП-9	VEGF	PASI	BSA
ММП-2	коэффициент корреляции	0,99	0,98	0,95	0,93
	уровень значимости, p	p=,000	p=,000	p=,000	p=,000
ММП-9	коэффициент корреляции		0,98	0,92	0,92
	уровень значимости, p		p=,000	p=,000	p=,000
VEGF	коэффициент корреляции			0,94	0,93
	уровень значимости, p			p=,000	p=,000
PASI	коэффициент корреляции				0,94
	уровень значимости, p				p=,000

В таблице 3 приведены значения коэффициентов корреляции и уровня их статистической значимости между клинико-лабораторными показателями в группе больных псориазом + сахарный диабет. Данные, представленные в этой таблице, выявили сильную ($r > 0,78$) и статистически значимую ($p < 0,001$) связь показателей ММП-2, ММП-9, PASI, BSA между собой. В то же время, связь этих показателей с показателями VEGF оказалась слабой ($r < 0,3$) и статистически незначимой ($p > 0,05$). Отсутствие корреляции показателя VEGF с другими исследуемыми данными в этой группе объясняется, по всей видимости, происходящими в организме данной категории пациентов, процессами диабетической микроангиопатии и, имеющимися в связи с этим, нарушениями регуляции ангиогенеза, важное значение при этом отводится роли VEGF.

Таблица 3

Характеристика связи клинико-лабораторных показателей в группе больных псориазом + сахарный диабет

Показатели		ММП-9	VEGF	PASI	BSA
ММП-2	коэффициент корреляции	0,99	0,22	0,91	0,78
	уровень значимости, p	p=,000	p=,356	p=,000	p=,000
ММП-9	коэффициент корреляции		0,23	0,90	0,80
	уровень значимости, p		p=,337	p=,000	p=,000
VEGF	коэффициент корреляции			0,08	0,04

Показатели		ММП-9	VEGF	PASI	BSA
	уровень значимости, p			p=,726	p=,875
PASI	коэффициент корреляции				0,88
	уровень значимости, p				p=,000

В группе сравнения исследовались только три показателя (ММП-2, ММП-9, VEGF), которые продемонстрировали сильную, близкую к функциональной, связь друг с другом ($r > 0,97$). Естественно, что при таком значении коэффициента корреляции связь оказалась и статистически значимой ($p < 0,001$). Результаты расчетов приведены в таблице 4.

Результат изучения связи показателей ММП-2, ММП-9, VEGF, PASI и BSA при изучаемых патологических состояниях и в группе сравнения показал, что во всех группах патологических состояний, как и в группе сравнения, связь оказалась сильной или близкой к сильной ($r > 0,67$) и статистически значимой ($p < 0,05$).

Таблица 4

Характеристика связи клинико-лабораторных показателей в группе сравнения (здоровые)

Показатели		ММП-9	VEGF
ММП-2	коэффициент корреляции	0,98	0,99
	уровень значимости, p	p=,000	p=,000
ММП-9	коэффициент корреляции		0,97
	уровень значимости, p		p=,000

Таким образом, все вышеизложенное демонстрирует важность патогенетических процессов, связанных с обменом ММП и VEGF при псориазе и связанной с ним коморбидностью, имеющих ряд особенностей, отображающихся в специфичности клинических характеристик групп наблюдения, математически описываемых клиническими индексами PASI и BSA.

II этап. С целью выработки модели прогноза характера течения псориаза в течение десятилетнего наблюдения произведено выборочное проспективное исследование. При первичном обследовании в период 2000 – 2003 гг., когда исследовательские группы только начинали формироваться, у подростков в

возрасте от 15 до 17 лет с первичным эпизодом псориаза были изучены количественные показатели уровня экспрессии ММП-2, ММП-9, VEGF в сыворотке крови, а также индексы PASI и BSA, характеризующие распространенность и тяжесть дебюта болезни и в период 10 летнего наблюдения, а также качественные признаки: пол, наличие сопутствующей патологии, наличие псориатического артрита, время сезонных обострений, наличие эксудативных проявлений, учитывался также характер проводимой терапии. Принимался во внимание характер лечебных мероприятий с использованием методик супрессивного и несупрессивного воздействия на псориатический процесс в подростковом периоде. Критерием ведения пациента с использованием супрессивной терапии в частности являлось применение метотрексата.

Дети наблюдались в течение 10 лет и по характеру течения заболевания были разделены на две группы – с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания.

На первом этапе нами изучен характер связи между количественными показателями. Исследование показало, что у подростков с первичным эпизодом псориаза между показателями уровня экспрессии в сыворотке крови ММП - 2, VEGF и индексом тяжести течения псориаза, а в данном случае – индекса, демонстрирующего тяжесть дебюта болезни – PASI, существует значимая корреляция.

Между VEGF и PASI - связь сильная ($r > 0,89$), а между другими показателями умеренная ($r > 0,89$), статистически значимая ($p < 0,05$). Анализируя средние значения количественных признаков и уровень значимости их различия в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания, оказалось, что значения всех изученных показателей оказались значимо ($p < 0,05$) большими в группе больных с неблагоприятным течением. Приведенные данные демонстрируют тот факт, что уже при первичном обследовании подростка с диагнозом псориаз есть реальная возможность прогнозировать характер течения заболевания в последующем.

При рассмотрении связи характера течения заболевания с различными предикторами, сопровождающими псориаз, нами установлено, что связь характера течения статистически не значима ($p > 0,05$) с полом ребенка,

наличием сопутствующей патологии и наличием псориатического артрита. Статистически значимая ($p < 0,001$) связь характера течения установлена с сезонностью обострения заболевания, наличием экссудативной формы течения заболевания, наличием у подростка метаболического синдрома.

Вместе с тем, при решении вопроса разработки модели прогноза характера течения заболевания на основе количественных предикторов, мы столкнулись с проблемой, обусловленной сильной или умеренно близкой к сильной корреляции между этими показателями. Математический анализ клинико-лабораторных данных позволил выявить ряд показателей, которые в состоянии обеспечить статистически значимую и в достаточной степени классификационно-способную модель прогноза.

Представим к рассмотрению модель, полученную на основе матрицы обучающей информации с использованием дискриминантного анализа (где ЛДФ – это линейная дискриминантная функция), построенную с использованием данных уровня экспрессии ММП-2 в сыворотке крови, решающие правила которой имеют вид:

$$\text{ЛДФ1 (благоприятное течение)} = -45,0 + 0,23 \times \text{ММП-2},$$

$$\text{ЛДФ1 (неблагоприятное течение)} = -64,5 + 0,28 \times \text{ММП-2}.$$

При этом следует заметить достаточную чувствительность модели и в отношении прогнозируемых групп: 76,5% для благоприятного течения и 76,9% для неблагоприятного течения.

Для решения задачи прогноза в уравнения подставляются конкретные значения показателя ММП-2, полученные у конкретного больного и производится расчет. Больного следует отнести в ту группу, для которой получено большее значение – с учетом знака. Например, у больного К. в подростковом возрасте при дебюте псориаза было определено значение ММП-2 равное 356 нг/мл. Подставим это значение в формулу и решим ее.

$$\text{ЛДФ1 (благополучное течение)} = -45,0 + 0,23 \times 356 = 36,9$$

$$\text{ЛДФ1 (неблагополучное течение)} = -64,5 + 0,28 \times 356 = 35,2.$$

По результатам решения у больного К. следует ожидать благоприятное течение псориаза.

Большую классификационную способность и статистическую значимость дискриминантной модели обеспечил показатель VEGF. Модель, разработанная на его основе, имеет вид:

$$\text{ЛДФ1 (благоприятное течение)} = -40,4 + 0,21 \times \text{VEGF},$$

$$\text{ЛДФ1 (неблагоприятное течение)} = -63,4 + 0,26 \times \text{VEGF}.$$

При этом следует заметить еще большую, по сравнению с ММП - 2 чувствительность модели и в отношении прогнозируемых групп: 88,2% для благоприятного течения и 84,6% для неблагоприятного течения.

Клинический пример – пациент Р., 1986 г.р., в 2002 году, в возрасте 16 лет впервые диагностирован псориаз (Фото1,2).



Фото 1. Пациент Р., 16 лет



**Фото 2. Пациент Р., 26 лет
(фото через 10 лет)**

При обращении индекс PASI составил – 17, BSA-60, показатели уровня экспрессии ММП-2-461нг/мл и VEGF-396нг/мл.

Подставив значения ММП-2 данного пациента в формулы прогнозирующие дальнейшее течение заболевания получаем:

$$\text{ЛДФ1 (благоприятное течение)} = -45,0 + 0,23 \times 461 = 61,03,$$

$$\text{ЛДФ1 (неблагоприятное течение)} = -64,5 + 0,28 \times 461 = 64,28,$$

Далее подставляем значения VEGF:

ЛДФ1 (благоприятное течение) = $-40,4 + 0,21 \times 480 = 60,4$,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = $-63,4 + 0,26 \times 480 = 61,4$

Учитывая показатели больного можно сделать вывод, что у пациента прогнозируется неблагоприятное течением псориаза, требующее проведение супрессивной терапии. Что и было подтверждено в процессе 10 летнего наблюдения за больным - течение заболевания проходило агрессивно, с захватом больших очагов поражения кожного покрова, внесезонным течением, торпидностью к проводимой терапии, необходимостью частой ротации супрессивных препаратов и средств биологической терапии.

III этап. Использование терапевтической модели прогноза развития псориаза в выборе тактике ведения пациентов с псориазом в течение 3-х летнего последующего наблюдения показало ее эффективность. Персонализированный подход к ведению пациентов позволил избежать необоснованного раннего назначения супрессивной терапии у пациентов с благоприятным прогнозом течения заболевания, добиваться стойкой клинической ремиссии, результатом этого явилось отсутствие развития неблагоприятных форм псориаза у подростков наблюдаемой группы.

ВЫВОДЫ

1. У подростков, страдающих псориазом и сопутствующими коморбидностями, установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня экспрессии ММП-2, МПП-9 в сыворотке крови, свидетельствующее о нарушениях интерстициального обмена в организме.

2. Выявленна достоверная ($p < 0,001$) корреляция ($r > 0,7$) уровня экспрессии показателей интерстициального обмена ММП-2 и ММП-9 с показателями ангиогенеза (VEGF), что отображает важную патогенетическую роль ММП, VEGF и взаимосвязь нарушений ангиогенеза и интерстициального матриксного обмена при псориазе.

3. У подростков, больных псориазом и ассоциированными коморбидными состояниями, по мере повышения уровней экспрессии ММП и VEGF в сыворотке крови, констатировали статистически значимое увеличение распространенности и тяжести псориазического процесса на коже, что

подтверждалось выявленными корреляциями между показателями индексов BSA, PASI и абсолютными значениями ММП и VEGF.

4. Связь показателей ММП-2, ММП-9, VEGF, PASI и BSA во всех группах коморбидных состояний, как и в контрольной группе, оказалась сильной, или близкой к сильной ($r > 0,67$) и статистически значимой ($p < 0,05$), что демонстрирует нарушения близких по природе патологических процессов в интерстициальном обмене и ангиогенезе, сопровождающие псориаз у подростков. Таким образом установлено, что метаболический синдром является важным отягчающим фактором в развитии псориаза и его тяжелого течения, сопоставимым с наследственной отягощенностью.

5. В качестве предикторов прогноза течения заболевания верифицированы биомаркеры: количественные показатели определения уровня экспрессии ММП-2, VEGF в сыворотке крови подростков, больных псориазом, определяемые при первичной манифестации дерматоза.

6. Разработаны статистически значимые ($p < 0,001$) и в достаточной степени информационно способные (не менее 76,7%) модели прогноза вариантов течения псориаза у подростков в дебюте псориаза при первичном обращении, что позволило индивидуализировать лечебные программы (супрессивная/несупрессивная терапия) с учетом прогнозируемого благоприятного или неблагоприятного характера течения заболевания.

Практические рекомендации

1. Определение уровня экспрессии ММП-2, VEGF в сыворотке крови подростков, при первичном эпизоде псориаза являются интегративными и высокочувствительными предикторами благоприятного либо неблагоприятного прогноза течения псориаза у детей подросткового возраста с сопутствующими коморбидными состояниями. При использовании квалификационно-способных моделей прогноза у конкретного пациента, построенных с использованием абсолютных значений уровней экспрессии ММП – 2 и VEGF, математическим путем можно получить достоверное заключение о характере дальнейшего течения дерматоза (благоприятное / неблагоприятное).

2. В случае прогнозируемого неблагоприятного течения псориаза рекомендуется раннее активное использование супрессивных методов терапии с целью предупреждения раннего развития инвалидизирующих форм заболевания.
3. В случае прогнозируемого благоприятного течения заболевания рекомендуется использовать средства наружной и симптоматической терапии.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хотко А.А. Барьерные свойства кожи. Способы коррекции нарушений при пролиферативно-воспалительных и десквамативных дерматозах в детском возрасте / Н.Н. Мурашкин, М.М. Глузмина, А.И. Материкин, А.С. Князев // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2010. - №6. – С. 14-19.
2. Хотко А.А. Факторы риска возникновения псориаза у детей, возрастные особенности клиники и течения заболевания. / Н.Н. Мурашкин, М.И. Глузмин, А.И. Материкин, М.М. Глузмина // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2010. - №5. - С. 30-35.
3. Хотко А.А. Инсоляция как фактор инициации псориаза в детском возрасте / Н.Н. Мурашкин, М.И.Глузмин, А.И.Материкин, А.С.Князев // Современные проблемы дерматовенерологии иммунологии и врачебной косметологии. – 2011. - №2. – С. 15-18.
4. Хотко А.А. Особенности течения псориаза у подростков: результаты проспективного наблюдения / Н.Н.Мурашкин, А.И.Материкин // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. - №6. – С. 82-85
5. Хотко А.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии псориаза и ассоциированной с ним коморбидностью // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. – 9. - №3. – С.582-584.