

Материкин Александр Игоревич

**ФУНКЦИЯ КРУПНЫХ СОСУДОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ У ДЕТЕЙ С  
НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ  
МЕТОТРЕКСАТОМ**

14.01.08-педиатрия

14.01.10-кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Москва 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Мурашкин Николай Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

**Валиева Сания Ириковна**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

**Матушевская Елена Владиславовна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « »\_\_\_\_\_2019 года в \_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

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

Автореферат разослан « »\_\_\_\_\_201\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Винярская И.В.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, которым страдает от 1% до 3% населения планеты. Общая распространенность псориаза у детей (0-11 лет) и подростков (12-18 лет) составляет приблизительно 0,7% (Gooderham M., 2014). Распространенность псориаза среди детей в Европе и Азии колеблется в диапазоне от 0 до 2,15%, с увеличением уровня заболеваемости от периода новорожденности до подросткового возраста (Jacobson C.C. et al., 2011, Parisi R. et al., 2013). Следуя общемировым тенденциям последнего десятилетия, заболеваемость псориазом в России также демонстрирует прирост в среднем на 8%. Среди детей и подростков интенсивный показатель заболеваемости составляет 24,3 и 95,6 на 100 тыс. соответствующего населения. При этом, особую тревогу специалистов вызывает показатель распространенности псориаза среди категории пациентов в возрасте 15 – 17 лет, составляющий 316,6 на 100 тыс. населения (Кубанова А.А., 2017). Современное представление о псориазе расширяет наши взгляды на процессы системного воспаления при этом недуге, обуславливающие формирование коморбидных состояний, вовлекающих в патологический процесс различные органы и системы. Одной из частых коморбидностей псориаза является метаболический синдром, развивающийся у детей и подростков на фоне избыточной массы тела и ожирения (Grundy S.M., 2005). Эти заболевания могут предшествовать развитию псориаза в среднем за 2 года до его дебюта в отсутствие наследственной отягощенности (Paller A.S., 2013).

Дети, больные псориазом, также часто имеют коморбидность с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и дислипидемией (Gottlieb A.V., 2008).

До сегодняшнего дня тактика и алгоритм ведения детей с тяжелыми формами псориаза вызывают большие споры. В связи с этим, в настоящее время общепринятые международные и национальные рекомендации по лечению и

тактике ведения пациентов детского возраста с псориазом, осложненным коморбидными процессами, отсутствуют.

Имеются отдельные данные, демонстрирующие уменьшение уровня экспрессии биомаркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне системной терапии псориаза у взрослых. Исследователи делают вывод о том, что своевременный контроль за развитием псориатического процесса может снизить наблюдаемые при псориазе сердечно-сосудистые риски. Исследований, изучающих эти процессы в детском возрасте, не проводилось (Boehncke S., 2011).

В связи с вышеизложенным, изучение состояния жирового обмена, функций крупных артерий у детей с нормальной и избыточной массой тела, имеющих среднетяжелое и тяжелое течение псориаза на фоне системной цитостатической терапии является важной и актуальной задачей, что в перспективе позволит оптимизировать подходы к терапии с целью предупреждения развития инвалидизирующих форм заболевания, его осложнений и коморбидных состояний у пациентов в более старшем возрасте.

### **Степень разработанности темы**

Псориаз является распространенным воспалительным дерматозом, заболеваемость им растет, в том числе в детской популяции.

Установлено, что взрослые пациенты с псориазом подвергаются риску сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатоз печени, депрессия и тревога (Au S.C., 2012).

У детей наличие псориаза связано с повышенным риском метаболического синдрома и с более высокими показателями гиперлипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, повышенным рискам депрессии и тревоги, псориатического артрита и болезни Крона (Augustin M., 2010).

Отсутствие в РФ работ по оценке риска развития сердечно-сосудистых коморбидных состояний при псориазе и влияния иммуносупрессивной терапии на дальнейшее их развитие у детей обуславливает актуальность, научную и практическую целесообразность данного диссертационного исследования.

**Цель работы:** изучить влияние системной цитостатической терапии метотрексатом на процессы ремоделирования крупных сосудов при псориазе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности течения псориаза у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела.
2. Изучить состояние жирового обмена у детей, больных псориазом, с нормальным и повышенным индексом массы тела на основании исследования уровня триглицеридов, холестерина и его фракций в сыворотке крови.
3. Провести исследование состояния функции крупных артерий методом неинвазивной осциллометрической артериографии у детей, больных псориазом, в возрасте 3-17 лет.
4. Изучить корреляцию выявленных изменений параметров функции крупных артерий у детей с индексом массы тела, показателями жирового обмена и индексом тяжести течения псориаза (PASI).
5. Оценить влияние системной цитостатической терапии метотрексатом на функцию крупных артерий у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела, страдающих псориазом, в динамике.

**Научная новизна:**

Научная новизна исследования заключается в том, что в нем впервые на значительной репрезентативной выборке:

1. Продемонстрирован вклад псориаза в развитие нарушений жирового обмена и функции крупных сосудов при малом стаже болезни в детском возрасте.
2. Проведен сравнительный анализ вышеуказанных изменений у детей с нормальной и избыточной массой тела.
3. Обоснована практическая значимость необходимости выявления сосудистых дисфункций при псориазе у пациентов детского возраста.
4. Показана важность проведения своевременной системной патогенетической терапии при псориазе у детей в связи с ранним

формированием коморбидных состояний, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы.

5. Продемонстрирована терапевтическая эффективность метотрексата в купировании кожного синдрома и патологических нарушений функции крупных сосудов при псориазе в детском возрасте.

### **Теоретическая и практическая значимость:**

Полученные в ходе исследования результаты позволили выявить риск развития сердечно-сосудистых коморбидных состояний у детей с псориазом, имеющих нормальный и повышенный индекс массы тела. Показано, что своевременно назначенная патогенетическая системная терапия оказывает значимое положительное влияние не только на течение кожного патологического процесса, но и на состояние крупных сосудов, а также на центральную и периферическую гемодинамику.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике НИИ Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения республики Татарстан, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областной кожно-венерологический диспансер», а также внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова и кафедре

дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования включала определение индекса массы тела, показателей жирового обмена и динамику показателей неинвазивной осциллометрической артериографии у детей больных псориазом в возрасте 3-17 лет на фоне терапии метотрексатом.

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного исследования, использованы клинические и статистические методы с соблюдением принципов доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов, страдающих псориазом, имеются нарушения функций крупных артерий уже в детском возрасте.
2. Избыточная масса тела у детей является дополнительным фактором риска нарушения функции крупных артерий при псориазе у детей.
3. Своевременное назначение системной патогенетической терапии псориаза метотрексатом оказывает позитивное воздействие на функцию крупных сосудов, центральной и периферической гемодинамики у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела.

### **Степень достоверности результатов**

Результаты диссертационной работы подтверждаются наблюдением за достаточным количеством пациентов в группах, все выборки статистически сопоставимы. Выполнялся достаточный объем лабораторных и инструментальных методов исследования. Применялись современные методы статистической

обработки полученных данных. Таким образом, полученные данные, сделанные выводы и рекомендации статистически значимы.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I-IV научно-практических конференциях «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2015-2018 гг.), XVIII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (Москва, 2017), на XXXIV и XXXV научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 2017 и 2018 гг.), на заседании Краснодарского краевого филиала Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» (Краснодар, 2018), на XX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018), на XVIII Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018).

### **Публикации по теме работы:**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 10 из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, 1 главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 131 источник, среди которых 17 отечественных и 114 иностранных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 43 рисунками.



**Этическая экспертиза.** Работа выполнена в рамках НИР «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041800111-7; раздел «Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела на фоне терапии метотрексатом». На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 1 от 1 февраля 2017 года.

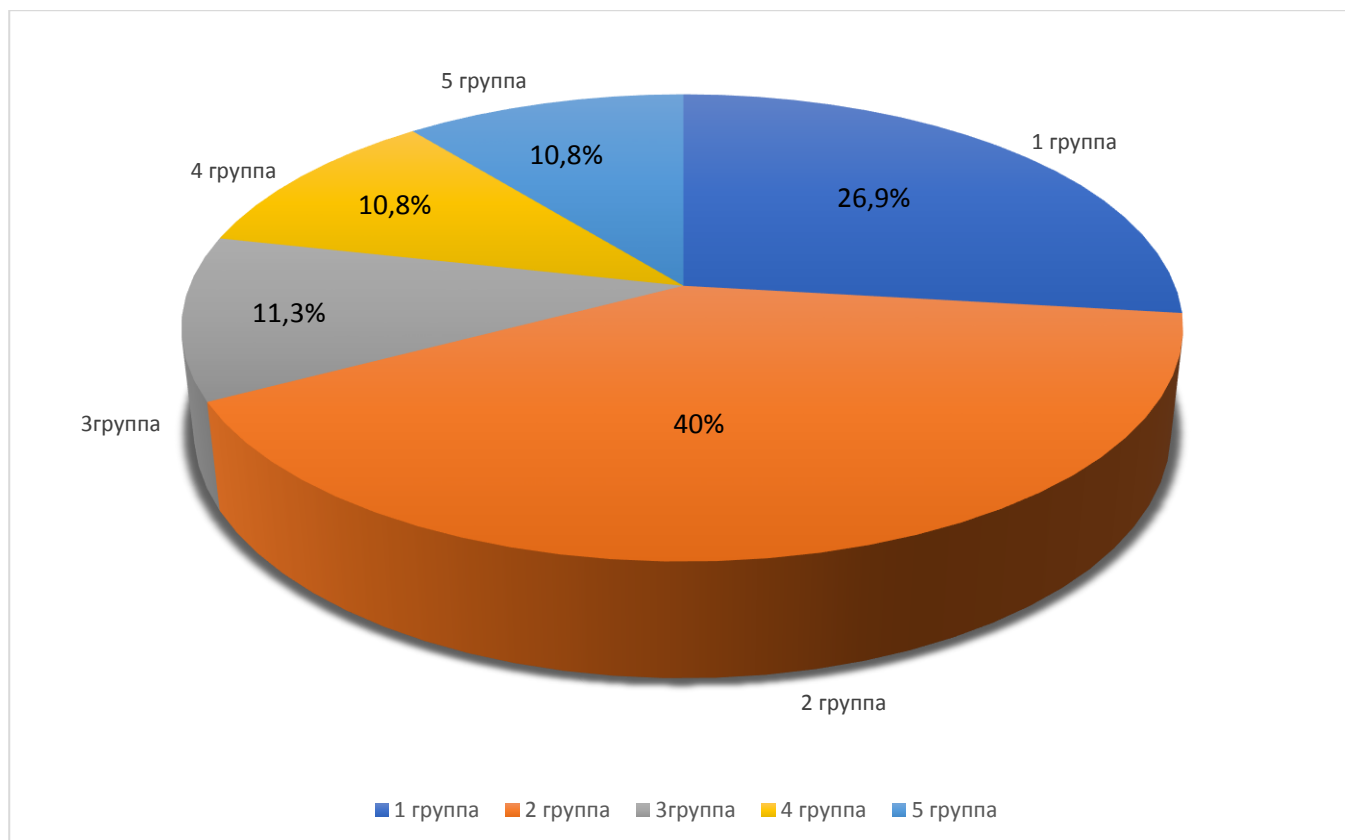
## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем и методы исследования**

На базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (заведующий отделением, д.м.н. Н.Н. Мурашкин) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор, д.м.н., профессор А.П. Фисенко) проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 186 пациентов, в возрасте 3 – 17 лет. В процессе обследования пациенты были распределены в группы следующим образом (рис. 1):

- 1 группа - 50 человек (26,9%) - дети с диагнозом псориаз, имевшие повышенный ИМТ и принимающие метотрексат.
- 2 группа - 75 человек (40,3%) - дети с диагнозом псориаз, нормальным ИМТ и принимающие метотрексат.
- 3 группа - 21 человек (11,3%) - дети с псориазом, лечение которых проводилось без метотрексата.
- 4 группа - 20 человек (10,8%) – дети без псориаза и нормальным ИМТ.
- 5 группа - 20 человек (10,8%) – дети без псориаза, но с повышенным ИМТ.

Пациенты 4 и 5 групп без псориаза подбирались с учетом отсутствия острой и хронической соматической патологии, были сопоставимы по полу, возрасту и антропометрическим данным.

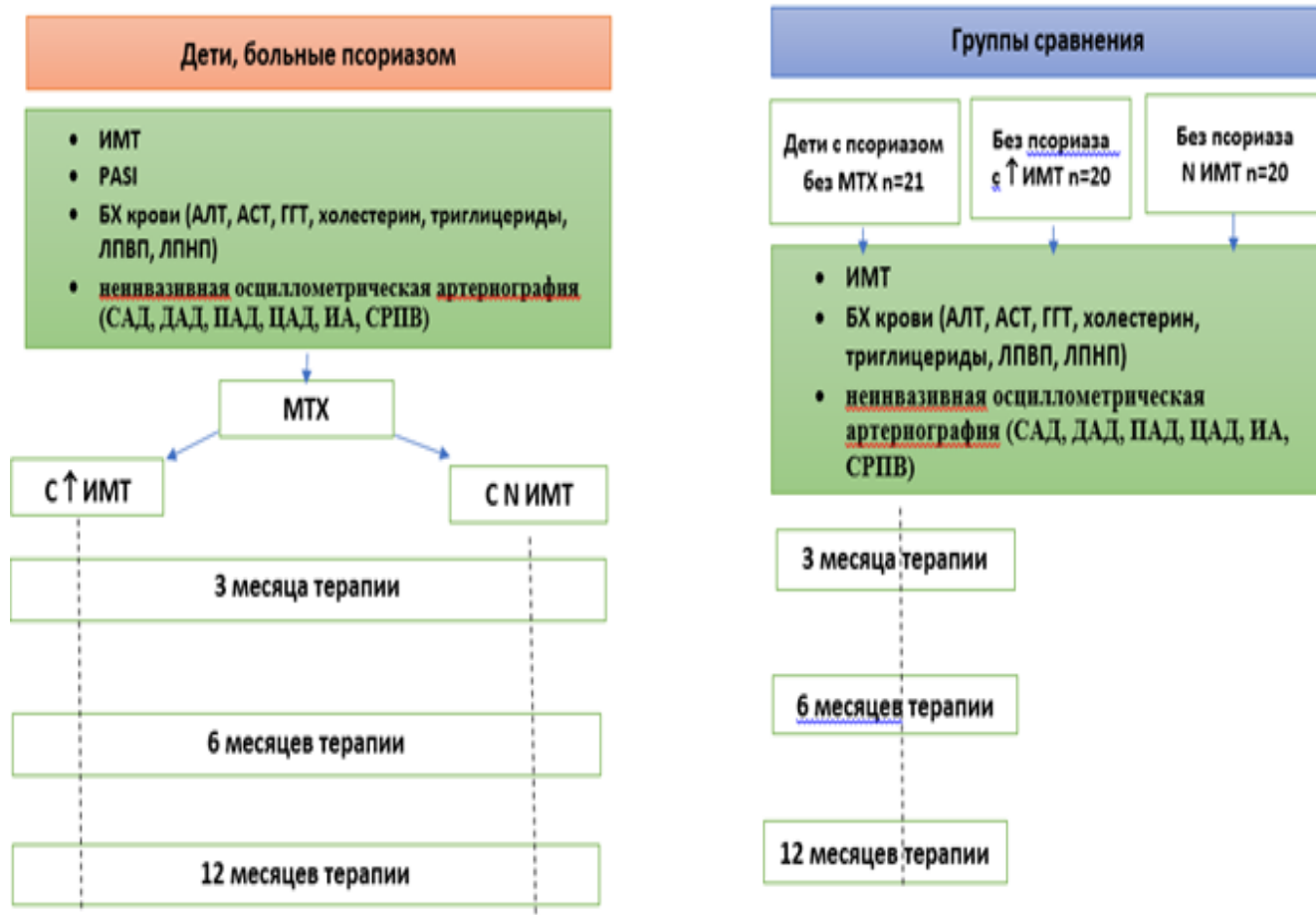


**Рис. 1.** Распределение детей в исследовательских группах

Возрастной состав исследовательских групп характеризовался полной однородностью ( $p > 0,05$ ) в диапазоне от  $10,0 \pm 3,7$  до  $11,7 \pm 2,8$  лет. По гендерному признаку группы так же были однородны, при этом большую долю занимали пациенты мужского пола (55,9%). Пациенты исследуемых групп и групп сравнения в зависимости от показателей индекса массы тела были полностью неоднородны, что обусловлено задачами, сформулированными в исследовании.

В соответствии с дизайном исследования (рис. 2) были поэтапно определены и оценены все показатели: ИМТ, индекс PASI, уровень экспрессии биохимических показателей липидного обмена, печеночных трансаминаз показатели неинвазивной осциллометрической артериографии. С учетом поставленных задач, была проведена оценка эффективности патогенетической цитостатической терапии метотрексатом.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2:



**Рис. 2.** Дизайн исследования

## Клинические методы исследования

Оценка массо-ростовых показателей проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2007 г. ИМТ рассчитывался традиционно, по формуле: масса (кг) /рост (м). Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе  $\pm 1$  стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола; избыточная масса тела - при  $1SD < ИМТ < 2SD$ , ожирение - при  $ИМТ > 2SD$ .

Распределение исследуемых в группах в зависимости от показателей индекса массы тела было неоднородным, что обусловлено задачами исследования. Близкими по значению ИМТ был у детей первой и пятой групп, второй и четвертой, промежуточное – у детей третьей группы.

Лабораторные исследования, биохимический анализ крови (в том числе липидный спектр) проводился на приборе Unicel DxС600, Beckman Coulter, USA в

клинико-диагностической лаборатории НИИ педиатрии (заведующий лабораторией, д.м.н., Маянский Н.А.).

**Неинвазивная осциллометрическая артериография** проводилась в отделении инструментальной диагностики (заведующая отделением, д.м.н., Кожевникова О.В.) на портативном аппарате артериограф – ArterioGraph, Венгрия (TensioMed Ltd). Прибор валидирован в соответствии с международным протоколом Европейского общества артериальной гипертензии (ESH), 2002. Метод регистрирует пульсовые колебания плечевой артерии и отраженную от бифуркации аорты пульсовую волну. Для получения объективных данных соблюдались меры для стандартизации исследования: состояние спокойного бодрствования пациента, исключение перед исследованием плотной еды, физической нагрузки, тонизирующих напитков, уточнялся статус табакокурения (активного, пассивного).

Уровень артериального давления (САД и ДАД) в момент регистрации параметров артериографии был в пределах возрастной и поло-ростовой нормы (менее 95 перцентиля) в обеих группах детей для исключения погрешностей измерения, вызванных случайными ситуационными факторами, влияющими на результат исследования.

Сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн, основные характеристики функции крупных сосудов и гемодинамики рассчитывались автоматически.

Клиническая оценка тяжести течения псориаза и степени выраженности поражения кожного покрова оценивалась путем подсчета индекса PASI. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс распространенности и тяжести псориаза, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориаза.

Псориаз считается легким, если значение PASI составляет менее 10, средней степени тяжести — при значении PASI от 10 до 20 и тяжелым при значении PASI более 20 (Кубанов А.А., 2016).

**Статистические методы исследования:** Накопление, хранение, группировка и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel.

В качестве инструментов математико-статистической обработки данных исследования использовался табличный редактор Excel, в частности, его модули "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакет программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Математико-статистическая обработка проводилась с использованием методов:

- оценки закона распределения количественных показателей;
- математико-статистического описания групп наблюдения;
- оценки значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных исследовательских группах;
- построения таблиц сопряженности с последующей оценкой связи между качественными показателями с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерий Фишера.
- многофакторного дисперсионного анализа для оценки числовых характеристик количественных показателей и оценки значимости их различия в динамике у различных групп.

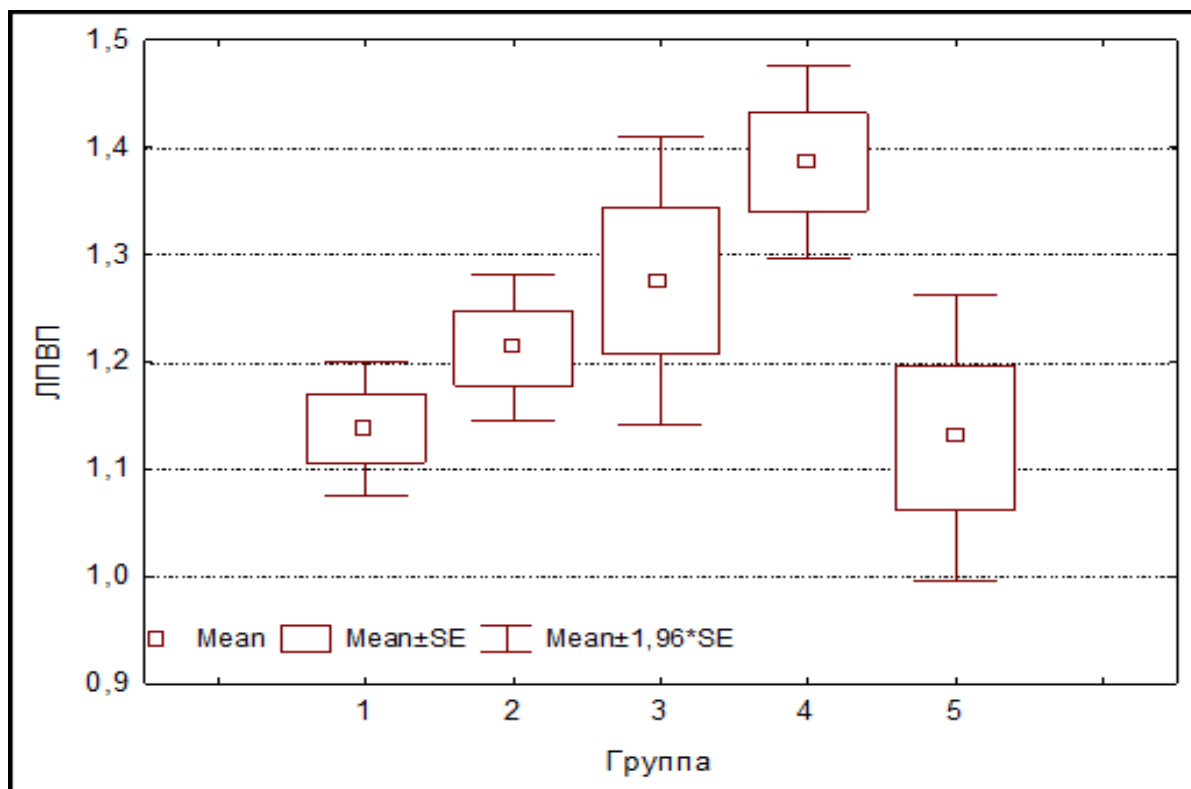
## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Состояние жирового обмена**

При оценке показателей жирового обмена и уровня трансаминаз у пациентов с псориазом с нормальным и повышенным индексом массы тела на фоне терапии метотрексатом, клинически значимых данных установлено не было.

Различия в содержании холестерина и триглицеридов в крови в исследовательских группах оказались статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Липопротеиды высокой плотности продемонстрировали устойчивую и значимую связь с наличием избыточного веса (рис. 3).



**Рис. 3.** Уровень содержания ЛПВП (ммоль/л) в исследовательских группах при первом визите.

Близкими при статистически не значимых ( $p > 0,05$ ) различиях оказались их уровни в двух группах больных, характеризующихся ожирением: первой группы – больные с диагнозом псориаз, имевшие ожирение и принимавшие метотрексат и пятой группы – контрольной с ожирением ( $1,14 \pm 0,03$  и  $1,13 \pm 0,07$  – соответственно). В то же время, у детей четвертой группы – контрольной с нормальным ИМТ, содержание липопротеидов высокой плотности оказалось достоверно ( $p < 0,001$ ) большим чем в названных группах и составило  $1,39 \pm 0,05$ .

В отличие от данных литературных источников, демонстрирующих наличие нарушений жирового обмена при псориазе у взрослых, в результате проведенного настоящего исследования состояния жирового обмена при псориазе у детей нами установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня холестерина во второй группе с  $4,0 \pm 0,09$  до  $3,7 \pm 0,09$  к четвертому визиту, что обеспечило ему значимые различия между первой ( $4,2 \pm 0,11$ ) и третьей ( $4,1 \pm 0,16$ ) группами.

Триглицериды продемонстрировали динамику к снижению во всех группах. Наиболее выраженным и статистически достоверным ( $p < 0,05$ ) оно оказалось во

второй группе уже к третьему визиту по сравнению с данными первичного обследования. В других группах снижение оказалось не столь значимым и проявилось только в тенденции, не достигнув значимых различий ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что уровень триглицеридов у больных первой группы ко второму визиту несколько увеличился, что проявилось в статистически значимом ( $p < 0,05$ ) его различии по сравнению с данными второй и третьей группы. Однако к последнему визиту достоверных различий среднего уровня содержания триглицеридов не оказалось.

Показатели экспрессии ЛПВП не претерпели существенной динамики во всех группах наблюдения, продемонстрировав лишь незначительную тенденцию к снижению. Не выявлено статистически значимых различий и между группами на различных сроках наблюдения. Однако следует отметить, что через три месяца после первичного обследования уровень ЛПВП у больных третьей группы существенно ( $p < 0,05$ ) превышал его содержание в других исследовательских группах. К четвертому визиту достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение по сравнению с первым визитом наблюдалось только у больных второй группы.

ЛПНП в ответ на терапию в процессе наблюдения продемонстрировали лишь не значимую ( $p > 0,05$ ) тенденцию к снижению уровня содержания во всех исследовательских группах.

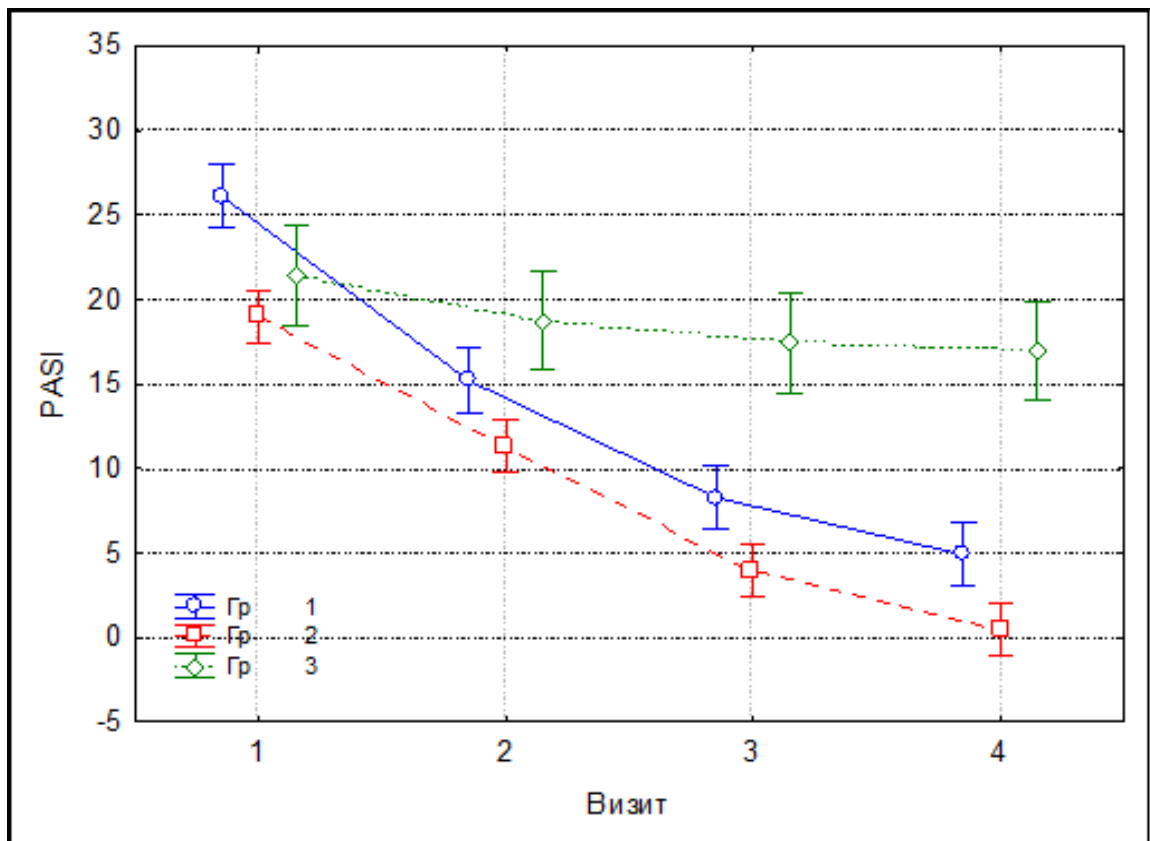
Таким образом, у детей значимое влияние на нарушение жирового обмена отмечается только в случае наличия у ребенка избыточной массы тела и ожирения, в то время как негативное влияние псориаза на метаболизм липидов формируется, по-видимому, в более старшем возрасте.

#### **Динамика индекса тяжести псориаза (PASI)**

Пациенты первой группы (дети с псориазом и повышенным ИМТ) продемонстрировали более тяжелое течение псориаза, при этом среднее значение индекса PASI было равно  $26,1 \pm 1,85$ , что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличалось от пациентов второй и третьей групп и в динамике снизилось до  $4,9 \pm 1,0$  (рис. 4, 5).



**Рис. 4.** Пациент П. 6 лет до и после лечения



**Рис. 5.** Динамика значений индекса PASI за период наблюдения.



Пациенты второй группы, также продемонстрировали статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение индекса PASI от  $19,0 \pm 0,8$  перед началом терапии до  $0,4 \pm 0,8$  после окончания исследования (рис. 5, 6).



**Рис. 6.** Пациент А., 16 лет до и после лечения

Пациенты третьей группы не продемонстрировали статистически значимой динамики в показателях индекса тяжести псориаза PASI ( $p > 0,05$ ). При первичном обследовании среднее значение показателя PASI равнялось  $21,4 \pm 1,5$ , а к последнему, через год, –  $17,0 \pm 1,5$  (рис. 5).

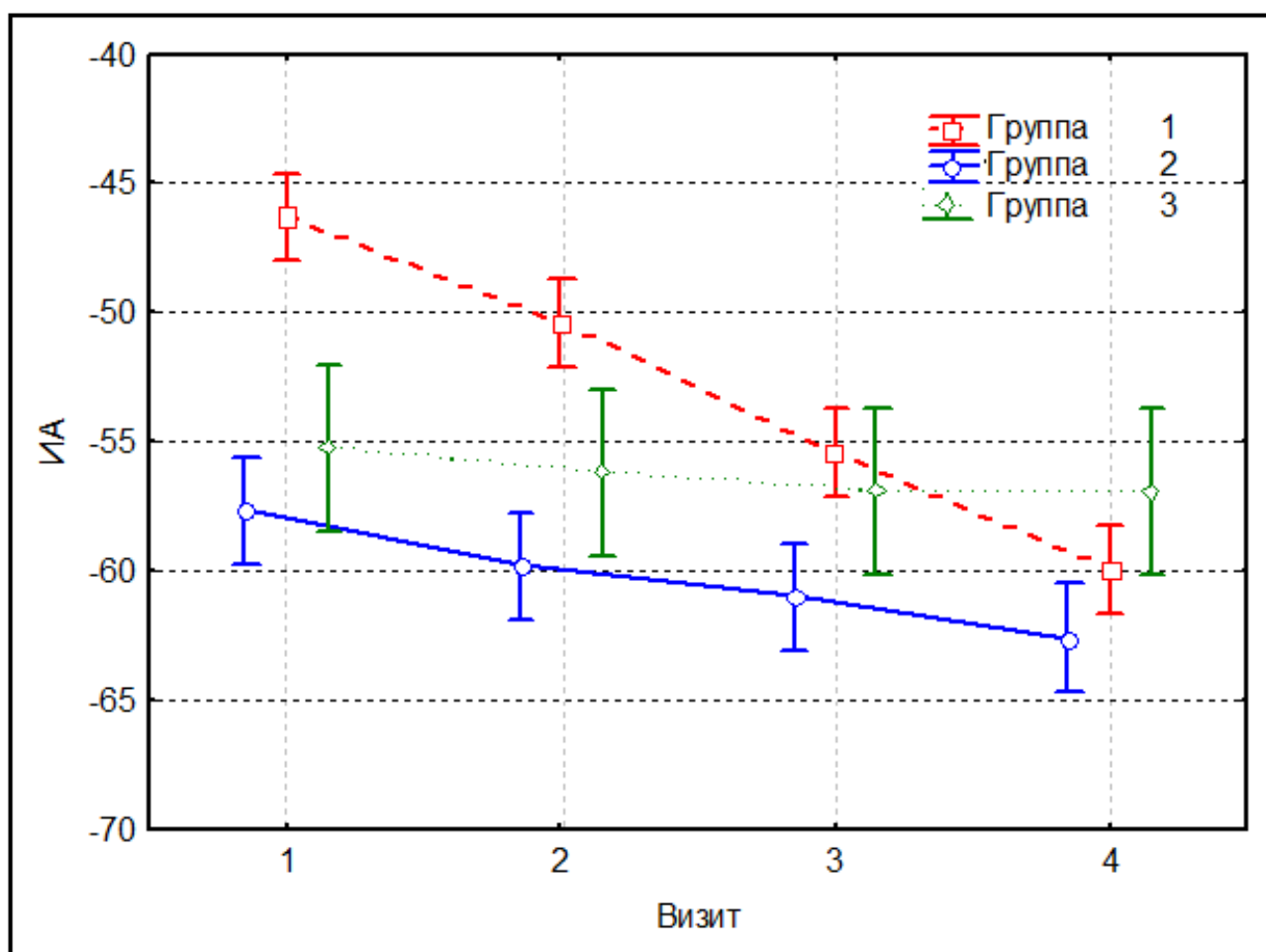
#### **Динамика показателей гемодинамики**

В исследовании изучались состояние и динамика показателей, характеризующих деятельность сердечно-сосудистой системы.

Показатели функции центральной и периферической гемодинамики у пациентов 1 группы находились в пределах возрастных норм, но статистически значимо отличались от показателей других групп. Так, значение САД составило  $113,2 \pm 1,11$  мм.рт.ст., что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало значение САД у второй,

третьей и четвертой групп, ДАД также имело статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) от контрольных групп и составило  $60,1 \pm 0,5$  мм.рт.ст.

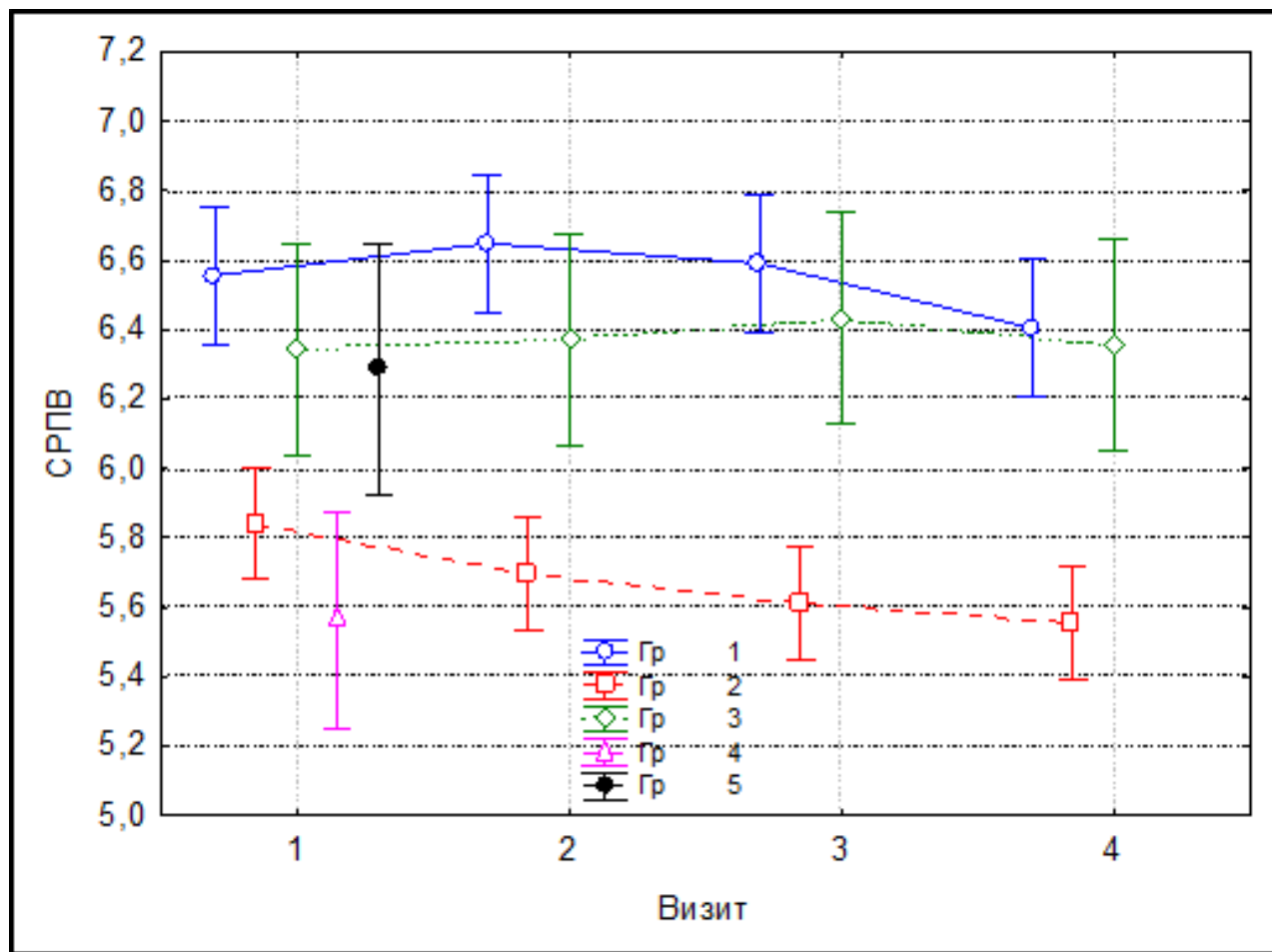
Аналогичную диастолическому артериальному давлению картину продемонстрировали значения ЦАД, составив  $97,0 \pm 3,9$  мм.рт.ст. Средний уровень ПАД оказался равным  $53,1 \pm 0,8$  мм.рт.ст., что обеспечило статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия этого показателя от других групп: 2, 3 и 4. Его средние арифметические значения за период наблюдения увеличились с  $53,1 \pm 0,8$  мм.рт.ст. до  $55,2 \pm 0,8$  мм.рт.ст. Значение ИА при первичном обследовании оказалось также значимо ( $p < 0,001$ ) выше и составило  $-46,3 \pm 0,9\%$  (рис. 7).



**Рис. 7** Динамика значений ИА (%) за период наблюдения.

Значение СПРВ у больных первой группы составляло  $6,6 \pm 0,1$  м/с и значимо ( $p < 0,05$ ) превышало значение СПРВ у четвертой группы (рис. 8). Полученные данные наглядно демонстрируют негативное влияние таких факторов, как псориаз

в сочетании с повышенным индексом массы тела на развитие нарушений центральной и периферической гемодинамики.



**Рис. 8.** Динамика значений СРПВ (м/с) за период наблюдения.

Пациенты второй группы продемонстрировали более высокие показатели функции крупных артерий, однако более низкие по сравнению с первой группой: САД  $107,1 \pm 0,86$  мм.рт.ст., ДАД  $58,2 \pm 0,3$  мм.рт.ст. ЦАД  $94,3 \pm 4,4$  мм.рт.ст., что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало эти значения в четвертой группе. В то же время ПАД значимой динамики не показало, лишь продемонстрировав незначительную тенденцию к положительному росту. Его средние арифметические значения за период наблюдения увеличились с  $48,9 \pm 0,7$  мм.рт.ст. до  $49,3 \pm 0,7$  мм.рт.ст.

Значение ИА при первичном обследовании оказалось также значимо ( $p < 0,001$ ) выше и составило  $-57,7 \pm 1,1\%$  (рис. 7). Значение СРПВ у больных второй группы составляло  $5,8 \pm 0,1$  м/с, что значимо ( $p < 0,05$ ) ниже значения СРПВ у первой группы, это наглядно демонстрирует отрицательное влияние повышенного ИМТ

на данный показатель (рис. 8). Значимую положительную тенденцию в показателях гемодинамики на фоне проведения патогенетической терапии метотрексатом продемонстрировала также вторая группа, так существенную ( $p < 0,05$ ) динамику к четвертому визиту по сравнению с первым обследованием показал индекс аугментации  $-57,7 \pm 1,1\%$  при первом визите и  $-62,6 \pm 1,1\%$  при визите через год (рис. 7), существенное ( $p < 0,05$ ) снижение СРПВ у больных второй группы к обследованию через год снизилось до  $5,6 \pm 0,08$  м/с, что обусловлено отсутствием такого отягчающего фактора у этих пациентов, как повышенный ИМТ (рис. 8).

У пациентов третьей группы САД составило  $108 \pm 1,7$  мм.рт.ст., диастолическое артериальное давление оказалось срединным между показателями первой и третьей групп. Динамика индекса аугментации у больных третьей группы оказалась на уровне тенденции к увеличению с  $-55,2 \pm 1,6\%$  при первом визите до  $-56,9 \pm 1,6\%$  при последнем визите, что обусловлено отсутствием патогенетической терапии у данной группы пациентов (рис. 7). Динамика показателя скорости распространения пульсовой волны в данной группе так же существенных изменений не показала (рис. 8), что доказывает положительное влияние патогенетической терапии метотрексатом на функцию крупных артерий.

### **Выводы**

1. У детей с псориазом при повышенном индексе массы тела, отмечалось наиболее тяжелое течение псориаза, индекс PASI составил  $26,1 \pm 1,0$  ( $p < 0,05$ ), в клинике преобладали экссудативные формы.
2. В состоянии жирового обмена у пациентов с псориазом не было обнаружено статистически значимых отличий от пациентов групп сравнения, однако в группе детей, больных псориазом с повышенным индексом массы тела наблюдаются более выраженные нарушения жирового обмена в виде более низкого, статистически значимого ( $p < 0,05$ ) содержания ЛПВП -  $1,14 \pm 0,03$  и повышенного содержания ЛПНП до  $2,85 \pm 0,1$ , по сравнению с детьми, страдающими псориазом, с нормальным индексом массы тела.
3. Выявлена значимая разница показателей функции крупных артерий у детей с псориазом в сравнении с группами сравнения, так САД в группе детей с

псориазом и нормальным ИМТ составляло  $107,1 \pm 0,86$  мм.рт.ст., ДАД -  $58,2 \pm 0,3$  мм.рт.ст. ЦАД -  $94,3 \pm 4,4$  мм.рт.ст., что значимо ( $p < 0,05$ ) превышало эти показатели в группе сравнения детей с нормальным ИМТ, значение ИА при первичном обследовании оказалось также значимо ( $p < 0,001$ ) выше и составило  $-57,7 \pm 1,1\%$ , что демонстрирует значимое негативное влияние псориаза на состояние центральной и периферической гемодинамики, формирующееся уже в детском возрасте на ранних этапах болезни.

4. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь выявленных нарушений состояния функции крупных артерий (пульсового артериального давления, индекса аугментации и скорости распространения пульсовой волны) с показателями жирового обмена ( $r=0,2$ ,  $p < 0,05$ ), с индексом тяжести течения псориаза (PASI) ( $r=0,3$ ,  $p < 0,05$ ) и индексом массы тела ( $r=0,5$ ,  $p < 0,05$ ).
5. На фоне проведения системной патогенетической цитостатической терапии метотрексатом выявлена значимая ( $p < 0,05$ ) положительная динамика параметров функции крупных артерий у детей с псориазом, как с нормальным индексом массы тела (снижение показателей индекса аугментации с  $-57,7 \pm 1,1\%$  до  $-62,6 \pm 1,4\%$  и СРПВ с  $5,8 \pm 0,04$  м/с до  $5,6 \pm 0,08$  м/с), так и с повышенным индексом массы тела, выразившееся в снижении индекса аугментации во время лечения с  $-46,3 \pm 0,9\%$  до  $-59,9 \pm 0,9\%$  и СРПВ с  $6,6 \pm 0,1$  м/с до  $6,4 \pm 0,1$  м/с.

### **Практические рекомендации**

1. Пациенты со средней степенью тяжести псориаза должны подвергаться скринингу в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, а также быть мотивированными для модификации образа жизни с целью снижения факторов риска.
2. С целью раннего выявления рисков нарушения функции крупных артерий у детей с псориазом для своевременной диагностики развития сердечно-сосудистых заболеваний в комплекс диагностических мероприятий целесообразно включить неинвазивную осциллометрическую ангиографию.

3. Учитывая положительную динамику показателей функции крупных артерий у детей с псориазом при назначении системной патогенетической терапии, рекомендовано ее раннее назначение пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза в детском возрасте.

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Мурашкин Н.Н., Кожевникова О.В., Материкин А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(6): 436-443.
2. Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Турбовская С.Н., Епишев Р.В. Современные подходы к терапии псориаза у детей с учетом особенностей коморбидного фона. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1:16-20.
3. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Федоров Д.В. Дерматологические аспекты зуда. *Педиатрия. Приложение к журналу consilium medicum*. 2018;1:121-125.
4. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (Часть II): вопросы биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;6:100-108.
5. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (Часть I). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;4:74-81.
6. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н., Круглова Л.С., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. *Оказание медицинской помощи детям с псориазом*. – М.: ПедиатрЪ, 2016
7. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Эффективность терапии тяжелых форм псориаза у детей с применением

- низких доз метотрексата в сочетании с узкополосной фототерапией (UVB 311 нм). *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(s1):196.
8. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. *Тяжелые формы псориаза в детском возрасте*. Фарматека. 2016;11(324):34-39.
9. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Зудящие дерматозы с хроническим течением в детском возрасте: современные методы лечения и эффективного купирования субъективных жалоб. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(1):59-62.
10. Материкин А.И. Метаболические нарушения у подростков, больных псориазом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(3):574-577.
11. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Хотко А.А., Материкин А.И., Глузмина М.М. Факторы риска возникновения псориаза у детей, возрастные особенности клиники и течения заболевания. // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010;5(5):30-35.

**Список сокращений:**

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП - Липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - Липопротеиды низкой плотности

ПК – персональный компьютер

ППП – пакет прикладных программ

РФ – Российская Федерация

ФНО- $\alpha$  -фактор некроза опухоли  $\alpha$

ИЛ- интерлекин

АД – артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ПАД – пульсовое артериальное давление

ЦАД – центральное артериальное давление

ИА – индекс аугментации

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

АГ- артериальная гипертензия

NHANES - Национальная программа проверки здоровья и питания

N – нормальный

n – количество пациентов в группах