

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискании ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, Мурашкин Николай Николаевич

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Особенности современного течения заболевания.....	11
1.2 Коморбидные состояния	18
1.3 Сердечно-сосудистые заболевания и псориаз	28
1.4 Метотрексат при лечении псориаза	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение	45
3.1 Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп при первом визите	45
3.2 Анализ биохимических показателей сыворотки крови в исследовательских группах.....	51
3.3 Оценка распространенности и тяжести течения псориаза в исследовательских группах.....	59
3.4. Показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в исследовательских группах.....	61
3.5 Динамика индекса массы тела	68
3.6 Динамика показателей печеночных трансаминаз.....	70
3.7 Динамика показателей жирового обмена.....	73
3.8 Динамика индекса тяжести псориаза (PASI)	77
3.9 Динамика параметров функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики.....	80
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

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- α -фактор некроза опухоли α

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Как известно, псориаз является многофакторным папуло-сквамозным заболеванием, характеризующимся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, дисфункцией кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [13].

Несмотря на то, что это заболевание известно очень давно и за годы его изучения накоплен колоссальный опыт, касающийся этиологии и патогенеза этого недуга, причины возникновения псориаза остаются до конца неизвестными, а многие этапы патогенеза изучены не в полном объеме [13].

Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, затрагивающих от 1% до 3% населения в целом. Общая распространенность псориаза у детей (0-11 лет) и подростков (12-18 лет) составляет приблизительно 0,7% [60]. Особенностью последних лет является частое сочетание псориаза с ожирением, которое развивается в среднем за 2 года до дебюта псориаза [99]. В целом, количество детей и подростков с ожирением за последние 30 лет утроилось [97].

В последние десятилетия многие исследования показывают, что больные псориазом часто имеют коморбидность с диабетом, гипертензией и дислипидемией [61]. Менее известно о сердечно-сосудистых факторах риска и развития псориаза у детей.

Учитывая высокую заболеваемость населения планеты этим недугом, агрессивность течения, неясность этиологии и патогенеза, изучение псориаза у детей остается одной из самых актуальных проблем современной дерматологии и педиатрии [13].

Анализ литературных источников последнего времени показывает внимание исследователей к изучению особенностей течения псориаза у

пациентов с коморбидными состояниями – ожирением, болезнями сердечно-сосудистой системы.

По причине хронического воспаления при псориазе, пациенты предрасположены к заболеваниям, в основе которых лежит системная воспалительная реакция, одним из таких состояний является метаболический синдром [62].

Механизм повышенного сердечно-сосудистого риска при псориазе у детей не был тщательно изучен. До сегодняшнего дня тактика и алгоритм ведения детей с тяжелыми формами псориаза вызывают большие споры. В связи с этим, в настоящее время общепринятые международные рекомендации по лечению и ведению пациентов с псориазом в детском возрасте 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 [33].

В связи с вышеизложенным, на наш взгляд, изучение состояние 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 актуальным и перспективным, что 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 заболеванием, которое в первую очередь поражает кожу, ногти и суставы. Его заболеваемость растет, в том числе в детской популяции.

Недавно было установлено, что взрослые пациенты с псориазом подвергаются риску сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатоз печени, депрессия и тревога. [26].

У детей наличие псориаза связано с повышенным риском метаболического синдрома и с более высокими показателями гиперлипидемии, даже после контроля за весом [26], сердечно-сосудистых заболеваний повышенным рискам депрессии и тревоги и возможному повышенному риску артрита и болезни Крона [27].

Отсутствие в РФ работ по оценке риска развития коморбидных состояний при псориазе и влияния иммуносупрессивной терапии на дальнейшее их развитие, 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» (ГАУЗ РККВД г. Казань), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ "ККВД" г. Краснодар), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ "ДККБ" г. Краснодар) и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ ОКВД г. Астрахань), 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 холестерина обмена и динамику неинвазивной

осциллометрической ангиографии у детей больных псориазом 3-17 лет на фоне терапии метотрексатом.

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного исследования с использованием клинических и статистических методов 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 использованием достаточного количества 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, 2014-2018 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности современного течения заболевания

Псориаз — многофакторное папуло-сквамозное заболевание, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, дисфункцией кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [13].

Эпидемиология

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических кожных заболеваний, затрагивающих от 1% до 3% населения в целом. Общая распространенность псориаза у детей (0-11 лет) и подростков (12-18 лет) составляет приблизительно 0,7% [14,60]. М. Augustin и соавт. сообщили, что общая распространенность детского псориаза составляет 0,71% в возрастной группе от 0 до 18 лет [27]. По данным R. Parisi, распространенность псориаза среди детей в Европе и Азии колеблется в диапазоне от 0 до 2,15%. [100]. В Северной Индии этот показатель составил 0,0002% по сравнению с 0,36%, в Дании [53]. В Европе распространенность колеблется между 0,5% и 2,0% с увеличением уровня заболеваемости от периода новорожденности до подросткового возраста [100]. Распространенность псориаза в странах Азии и Африки так же является довольно низкой и составляет 0,02% - 0,1% [40]. Предполагается, что климат, воздействие солнца, этническая принадлежность или комбинации этих факторов объясняют эти различия [68]. Исследование М.М. Tollefson показало, что заболеваемость удвоилась в период с 1970 по 1999 гг.: с 29,6 на 100 тыс., в 1970-1974 годах до 62,7 на 100 тыс. в 1995-1999 годах [121]. Недавний анализ данных Национальной программы проверки здоровья и питания (NHANES) с 2009 по 2010 год показал, что распространенность псориаза у взрослых в США составила 3,6% [106]. У детей и подростков показатель распространенности несколько ниже. У лиц младше 18-летнего возраста из округа Олмстед, штат Миннесота,

заболеваемость составила 40,8 на 100 тыс. человек. В Германии недавний эпидемиологический анализ в объеме выборки 6,7 млн. человек показал общую распространенность псориаза 2,1%, с распространенностью 0,4% среди детей и подростков в возрасте 18 лет и младше. В возрасте от 1 до 18 лет по мере взросления ребенка распространенность псориаза увеличивается с 0,1% до 0,8% [85]. По данным 2016 г., распространенность псориаза в детском возрасте на территории Российской Федерации составила 69,4 на 100 тыс. детского населения. Из них в 1,5% случаев диагностируется псориатический артрит. Особую озабоченность специалистов вызывает рост заболеваемости псориазом среди подростков в возрасте 15—17 лет, в данной возрастной группе частота встречаемости диагностируемого псориаза в РФ составляет 120 на 100 000 подростков. Следует также отметить, что с учетом возрастных психологических особенностей именно в подростковом возрасте на фоне псориатического поражения кожи наблюдаются грубые расстройства гармоничного развития личности, накладывающие отпечаток на дальнейшую жизнь. [14].

Пациенты с псориазом составляют до 10% всех кожных заболеваний, наблюдаемых в дерматологических клиниках, и примерно у 30% пациентов первые симптомы проявляются в периоде детства [39], а в возрасте до 20 лет, примерно у трети пациентов [55]. I. Kumar и соавт. наблюдали, что максимальный возраст начала детского псориаза составляет 6-10 лет среди мальчиков и 11-15 лет среди девочек, при этом доля детей с отягощенным семейным анамнезом составила 4,5% [73]. В исследовании L.Y. Chiam с соавт. в двух различных расовых популяциях было отмечено, что у голландских детей была более высокая распространенность наследственного псориаза по сравнению с сингапурскими детьми [44].

Большинство исследований показывают, что распространенность псориаза среди детей выше у девочек, чем у мальчиков [36]. Это преобладание лиц женского пола противоположно тому, что наблюдается у взрослых [34]. По данным метанализа 42 исследований менее 50% детей с псориазом

составляют мальчики (35,9-49%). Соотношение по полу было представлено в 16 исследованиях и варьировало от 1,14:1 до 1:2,33 мальчиков к девочкам соответственно [40]. D. Matusiewicz с соавт. продемонстрировали, что распространенность псориаза у детей была ниже у мальчиков, чем у девочек (0,35% по сравнению с 0,44%) [85]. Исследование E.M. Farber, M.L. Nall с соавт. 5600 пациентов с псориазом показало, что дебют болезни в детском возрасте у мальчиков был менее распространен, чем у девочек, особенно среди тех, кто заболел псориазом в возрасте до 10 лет [55]. Поведение, генетический фон или более раннее половое созревание могут объяснить эту разницу. Существуют некоторые различия в отношении клиники псориаза в отношении пола; девочки имеют более высокую распространенность псориаза волосистой части головы [36], тогда как у мальчиков более высокая распространенность поражения ногтей [87].

Течение данного заболевания у детей более тяжелое, чем у взрослых и более распространено у девочек, чем у мальчиков, отмечена большая выраженность шелушения. Некоторые клинические варианты, такие как эритродермия и пустулезный псориаз, у детей более редки [51].

Некоторые исследования показали, что пациенты с ранним началом псориаза имеют более тяжелый характер заболевания, тогда как пациенты с поздним началом болезни имеют более легкую форму [56]; более поздние исследования не подтверждают эту эволюцию псориаза, возникшего в детском возрасте [82]. На сегодняшний день нет аргументов в пользу корреляции между возрастом и тяжестью заболевания. Более того, между возрастом начала псориаза и развитием системности значимых взаимосвязей не было обнаружено [56].

Псориаз связывают со стрессом, депрессией и ухудшением качества жизни у детей [31].

Классификация:

На сегодняшний день общепринятой классификации псориаза нет.

В зависимости от формы псориаза выделяют две большие группы, которые объединяют в своем составе несколько подгрупп [13]:

Непустулезный тип, охватывающий:

- Врожденный псориаз
- Псориаз в области ношения подгузников
- Каплевидный псориаз
- Вульгарный (бляшечный) псориаз
- Линейный псориаз
- Фолликулярный псориаз

Пустулезный тип, включающий в себя:

- Генерализованный пустулезный псориаз
 - острый генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша);
 - пустулезный псориаз младенцев и детей;
 - кольцевидный, по типу центробежной кольцевидной эритемы;
 - локализованный (верхних и нижних конечностей).
- Ограниченный пустулезный псориаз
 - хронический ладонно-подошвенный (тип Барбера);
 - акродерматит хронический пустулезный Аллопо.

В основную классификацию не входят следующие виды болезни:

- Псориатическая ониходистрофия;
- Псориатическая эритродермия;
- Псориатический артрит.

У большинства детей развивается бляшечный псориаз (68,6%) при этом зачастую высыпания ограничены волосистой частью головы, разгибательной поверхностью локтевых и коленных суставов. Поражение кожи области ношения подгузника развивается обычно в младенчестве, поражение паха у детей более старшего возраста является относительно редким [14, 115].

Наиболее частыми локализациями высыпаний при псориазе у детей являются волосистая часть головы (17,9 - 64,8%), конечности (9,5-90%) и туловище (7,8-93,3%), высыпания на лице отмечаются у 3,5-56,7% [71]. Различные формы псориаза в детском возрасте по частоте встречаемости распределены в следующем диапазоне: вульгарный псориаз (9-91,9%), каплевидный псориаз (1,6-42%), пустулезный (0-13,1%), ладонно-подошвенный (0,9-12,8%), псориатическая эритродермия (0,1 - 5,8%) и псориаз ногтей (2% - 39,3%) [40]. Локализация высыпаний на видимых областях, таких как волосистая часть головы, лицо, тыл кистей, а также поражение ногтей может иметь более негативные последствия для качества жизни детей и подростков, нарушать семейные и социальные отношения и влиять на нормальное развитие ребенка [60].

Этиология и патогенез

Псориаз является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение кератинизации, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [9]. Роль генетических механизмов в развитии псориаза демонстрируют данные о том, что пациенты, у родственников которых в первой линии родства есть псориаз, имеют примерно пятикратный повышенный риск развития заболевания по сравнению с общей популяцией [120]. Результаты исследований популяций показали высокую частоту псориаза у родственников первой и даже второй степени родства при псориазе у детей, по сравнению с псориазом у взрослых [82]. Это важный момент, поскольку семейный анамнез может быть полезным для диагностики у некоторых детей [81]. Риск развития псориаза у ребенка, если болен один из родителей, оценивается примерно в 25% и при 60-70%, если больны оба родителя [111]. Согласно исследованию E. Burden-Teh доля детей с

отягощенным семейным анамнезом по псориазу у родственников первой линии родства варьировала от 6,2% до 54,7%, а псориаз у любого члена семьи - от 4,5% до 88% [41]. Е.М. Farber с коллегами обнаружили, что подростки с псориазом (10-19 лет) чаще всего имеют одного члена семьи с псориазом по сравнению с другими возрастными группами детей [54].

Кроме того, монозиготные близнецы имеют более высокую вероятность развития заболевания, чем разнояйцовые. В частности, существует выраженная связь HLA-Cw*6 аллеля с ранним развитием заболевания [34]. Гены PSORS1 – PSORS9 под воздействием триггерного фактора обуславливают развитие псориазических поражений кожи различных локализаций и их клинических разновидностей. Одним из важнейших генов, ответственных за развитие псориаза в раннем детском возрасте является ген PSORS1. Он один ответственен за 35 - 50% наследственной компоненты заболевания. Современные исследования демонстрируют также ассоциации с геном рецептора интерлейкина 23 (IL 23R) и интерлейкина 12 (IL 12R), геном CDKAL1 и другими генами [7].

В 2013 году J. Lysell с соавт. обнаружили, что эндоплазматическая аминопептидаза типа 1 была связана с началом псориаза в возрасте от 10 до 20 лет [80]. В 2015 году - что доля пациентов с положительным HLA-C * 06 - была выше среди пациентов с постпубертатным началом заболевания [80]. И наоборот, IL22-промотор и IL12B были связаны только с началом псориаза в возрасте до 10 лет [96].

А. Nanda с соавт. не обнаружили никакой связи между псориазом и HLA-C * 06 у кувейтских детей, в отличие от аналогичных исследований в основном у европейцев [91]. В этом исследовании подчеркивается необходимость проведения генетических исследований в более разнообразных популяциях.

HLA-C*06 ассоциировался с каплевидным псориазом (OR 3,4, $p < 0,5$) и поражениями на лице (OR 3,8, $p < 0,01$) после контроля демографических

переменных, у пациентов с отрицательным HLA-C*06 была обнаружена более высокая вовлеченность ногтей (OR 0,32, CI 0,14-0,76) [80].

У детей, в отличие от взрослых, одним из важнейших, предрасполагающих к псориазу факторов являются инфекции, вызванные β -гемолитическим стрептококком, токсины которого в качестве суперантигена вызывают активацию Т лимфоцитов, являющихся ключевыми эффекторными клетками в развитии каплевидной формы заболевания [9]. Установлено, что особую генетическую предрасположенность к развитию каплевидной формы псориаза имеют дети с генетическим маркером HLA cw*62[9].

Помимо стрептококка в качестве инфекционных агентов - индукторов псориаза у детей описаны ВИЧ, энтеротоксигенные штаммы золотистого стафилококка, *Candida albicans*, ветряная оспа и некоторые другие инфекции [13].

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов в развитии псориаза являются иммунные нарушения, при этом происходит девиация цитокинового профиля по Th2 типу [9, 15, 102]. Иммунопатологическая основа псориаза включает в себя дисрегуляцию иммунной системы, для которой характерна активация Т-лимфоцитов, дендритных клеток и многочисленных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-12 и ИЛ-23, играют ключевую роль в патофизиологии псориаза. ФНО- α также является ключевым цитокином, связанным с коморбидными состояниями при псориазе. Уровень ФНО- α плазмы крови коррелирует с выраженностью заболевания [7]. У больных с обострением распространенного псориаза рядом авторов было выявлено повышение общего числа лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, ИЛ-2, а также вторичная гранулоцитопатия с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов [28, 108]. Эти данные свидетельствуют о разнообразных нарушениях в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, а также подтверждают аутоиммунный характер заболевания [8].

1.2 Коморбидные состояния

В последние годы утвердилось мнение об ассоциации кожных проявлений псориаза с поражением других органов и систем, системности поражений при псориазе, в связи с чем в научной литературе все чаще применяется термин «псориатическая болезнь» [15]. Однако многие исследователи отмечают и другие коморбидные псориазу состояния, среди которых наибольшее клиническое значение, на наш взгляд, имеют метаболические нарушения и кардио-васкулярные заболевания [15].

В последние десятилетия многие исследования показывают, что больные псориазом часто имеют коморбидность с диабетом, гипертонией и дислипидемией [61]. Многие исследования продемонстрировали неизменно повышенный риск сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний среди взрослых больных псориазом, включая ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, атеросклероз [89]. Менее известно о сердечно-сосудистых факторах риска при псориазе у детей.

По причине хронического системного воспаления характерного для псориаза, пациенты предрасположены к заболеваниям, в основе которых также лежат воспалительные процессы: в результате влияния содружества факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертония – формируется метаболический синдром [62]. Псориаз является независимым фактором риска развития субклинического атеросклероза и последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний, его бляшки могут восприниматься подобно атеросклеротическим, как результат хронического воспаления, что лежит в основе этиопатогенеза, как и при метаболическом синдроме. Аналогичные маркёры воспаления, а именно Th1-цитокины, остеопонтин, лептин, адипонектин, гомоцистеин и С-реактивный белок играют важную роль при этих состояниях [98].

Псориаз, как заболевание, может быть простимулирован классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, курение и ожирение, которые часто распространены среди больных псориазом. Являясь представителями одного мезотелиального листка, адипоциты и макрофаги запускают ожирение и псориаз, соответственно [104]. Интраабдоминальный жир носит функцию эндокринного органа - висцеральные адипоциты способствуют подъёму ФНО-альфа, ИЛ-6 и ингибитора активатора плазминогена типа 1, что также играет роль в патогенезе псориаза [35]. Пути сигнализации, включая JNK (Jun-N-терминальные киназы) и IKK β (ингибитор ядерного фактора $\kappa\beta$), непосредственно ингибируют стадии инсулин-сигнального пути, снижая эффекты инсулина в тканях-мишенях. Хемокины, полученные из адипоцитов, привлекают в ткани циркулирующие в крови лейкоциты, что, в свою очередь, увеличивает воспалительную реакцию.

В совокупности эти механизмы влияют на формирование иммунных клеток жировой ткани - M2 иммунорегуляторных клеток к провоспалительным M1 макрофагам, высвобождая TNF α , IL-1 β и IL-6. Аналогичным образом, популяции малых Th2 / регуляторных T-клеток переходят в более крупные и более воспалительные популяции Th1 / CD8 [94]. Одним из наиболее значимых гормонов, полученных из адипоцитов, является лептин, который помимо регулирования аппетита и массы тела также играет ключевую роль в воспалительной реакции, среди других биологических реакций. Лептин потенцирует продукцию TNF- α и IL-6, способствует пролиферации и дифференцировке T-клеток по отношению к фенотипу Th1 и стимулирует пролиферацию кератиноцитов и ангиогенез [50]. Точная роль лептина и других адипокинов, включая адипонектин, при псориазе еще предстоит выяснить [58].

Проиллюстрирована корреляция между уровнями TNF- α , IL-12, IL-18 и тяжестью течения псориаза [97]. В то же время, эти же цитокины играют роль и в развитии метаболического синдрома [122]. L. Mallbris с соавторами показали в своём исследовании, что у больных с началом развития псориаза

был повышен уровень общего холестерина и ЛПВП, в сравнении с группой контроля, что свидетельствует в пользу развития дислипидемии в ранние сроки течения заболевания [84].

Недавний метаанализ из 16 исследований, который включал 210 831 взрослого населения с псориазом, определил, что общее соотношение шансов на развитие ожирения среди пациентов с псориазом было 1.66 [23]. В другом метаанализе 12 исследований, включавших 41 853 взрослых пациентов с псориазом, приводятся данные о соотношении шансов для распространенности метаболического синдрома в 2,26 [21]. Пациенты с тяжелым псориазом чаще имели метаболический синдром, чем больные с легким течением. Данные из NHANES с 2003 по 2006 год выявили, что у 40% взрослых, больных псориазом, развивается метаболический синдром, по сравнению с 23% среди здоровых. Особую озабоченность представляют данные, свидетельствующие о том, что взрослые с псориазом, как представляется, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевания коронарных артерий и инсульт. Большое когортное исследование 3603 взрослых в Великобритании с тяжелым псориазом продемонстрировало повышенный риск смерти от ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, инфекцию и диабет [18]. Некоторые исследователи предположили, что связь между ожирением и тяжестью псориаза может влиять на эффективность терапии. Сообщается, что взрослые пациенты с псориазом и ожирением, менее чувствительны к различным методам лечения, чем при нормальном ИМТ [105]. Несколько исследований у взрослых с псориазом продемонстрировали положительный эффект на тяжесть заболевания при потере лишнего веса, хотя потеря веса сама по себе может быть недостаточной для поддержания клинического улучшения [69]. В недавнем метаанализе с использованием 7 исследований, включающих 965 детей, были оценены метаболические и сердечно-сосудистые риски у детей с псориазом. Это исследование показало значительно более высокие показатели

метаболического синдрома в 3 исследованиях (только у 60 детей) уровень холестерина, ЛПНП в 6 из 7 исследований и более высокие уровни глюкозы натощак в 4 исследованиях (только у 40 детей), но никаких существенных различий в уровнях триглицеридов, окружности талии или артериального давления [101].

Данные из NHANES с 2003 по 2004 и 2005-2006 гг. показали, что у 11,3% детей и подростков в возрасте от 2 до 19 лет ИМТ был на уровне 97 перцентиля или выше, в 2000 году по показателю ИМТ у 16,3% выше 95-го перцентиля и 31,6% были выше 85-го перцентиля. В целом, количество детей и подростков с ожирением за последние 30 лет утроилось. С 2009 по 2010 год данные NHANES также показывают, что характерно увеличение числа младенцев и детей младшего возраста в возрасте до 2 лет возросло количество детей с избыточной массой тела ($\geq 95\%$ для возраста) до 9,7%, а для детей и подростков в возрасте от 2 до 19 лет до 16,9% [95]. Онтогенез этой «эпидемии ожирения» является многофакторным, с доказательством генетических и экологических факторов [49]. Провоцируемые наследственными факторами, как полагают, составляют от 30% до 50 % случаев ожирения [37]. Факторы окружающей среды, таким образом, в значительной степени отвечают за увеличение распространенности ожирения у детей. Наиболее важными из них являются питание, степень и качество активности [128]. Ряд других факторов окружающей среды, включая лишение сна, стресс-индуцированную продукцию кортизола, лекарства, специфические вирусные инфекции, микробиоту кишечника и токсины (например, бисфенол А) также способствуют ожирению [128]. Ожирение у детей и подростков связано с более ранним началом диабета 2 типа, апноэ во сне и неалкогольным жировым гепатозом, что ранее обнаруживалось только у взрослых [49]. Кроме того, у детей, страдающих ожирением в возрасте от 5 до 7 лет или в подростковом периоде, вероятно, будет иметь место избыточный вес и ожирение и во взрослой жизни [52]. У детей с ожирением страдает как физическое, так и

психологическое состояние, что приводит к инвалидности, снижению качества жизни и потенциальному сокращению продолжительности жизни.

Одним из исследований последнего времени, демонстрирующим патогенетическую взаимосвязь диабета 2 типа, метаболического синдрома и псориаза являются данные об использовании глюкагона - агониста пептида-1 (GLP-1) для лечения диабета типа 2, оказалось, что это может улучшить тяжесть течения псориаза у взрослых с диабетом типа 2 путем модуляции воспаления [41].

Распределение жировой ткани в организме, по-видимому, является сильной детерминантой развития метаболического синдрома и резистентности к инсулину. Висцеральное ожирение или накопление избыточной жировой ткани во внутренних органах брюшной полости, в отличие от подкожной ткани, является ключевым фактором развития резистентности к инсулину, изменения метаболизма липидов и воспаления [118]. В наблюдательном исследовании, в котором приняло участие 439 подростков с ожирением было продемонстрировано, что распространенность метаболического синдрома увеличивалась с увеличением ИМТ, таким образом у детей с самым высоким ИМТ была наивысшая распространенность метаболического синдрома [129].

Метаболический синдром – это группа факторов риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, включающая высокий уровень глюкозы крови, повышение артериального давления, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень ЛПВП и центральное ожирение [19].

Ассоциация метаболического синдрома с псориазом возможна в связи с высокой распространенностью курения табака, ожирением, гиподинамией, гипергомоцистеинемией и психологическим стрессом среди пациентов [93]. Гипертензия, гиперлипидемия и инсулинорезистентность независимо друг от друга связаны с псориазом, но в то же время являются компонентами метаболического синдрома [117].

Большая вероятность развития метаболического синдрома у пациентов с псориазом продемонстрирована во многих исследованиях, так Y.K. Sharma приводит данные об увеличении вероятности в 4 раза [114], другие авторы демонстрируют риск в 6 раз [93], а по данным египетских авторов этот риск увеличивается в 10 раз [83].

Распространенность субклинического атеросклероза у пациентов с псориазом увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [74].

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 [103].

Распространенность метаболического синдрома напрямую зависит от длительности течения псориаза [14, 74].

Связь метаболического синдрома и псориаза дает возможность ранней диагностики и лечения сочетания этих состояний, что может привести к значительному снижению заболеваемости и смертности из-за неинфекционных заболеваний [103].

Установлено консенсусное определение и критерии диагностики метаболического синдрома у взрослых [19]; однако у детей нет четкого согласия по диагностическим критериям, хотя в 2007 году Международный фонд диабета опубликовал консенсусное заявление [131]. Эти рекомендации стратифицируют детей по возрасту (от 6 до 10 лет, от 10 до 16 лет, более 16 лет). Диагноз метаболического синдрома может быть установлен при наличии центрального ожирения, окружность талии ≥ 90 -й перцентиль соответственно возрасту в дополнение к двум из следующих четырех критериев: повышенные триглицериды (≥ 150 мг/дл или специфическое лечение повышенных триглицеридов), низкий уровень ЛПВП (< 40 мг / дл для детей в возрасте до 10 лет или мальчиков, < 50 мг / дл для девочек в возрасте от 16 лет и старше, или при специальном лечении при низком уровне ЛПВП), гипертония (систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое

артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст. или специфическое лечение ранее диагностированной гипертонии) и гиперинсулинизм или гипергликемия натощак (глюкоза в плазме натощак ≥ 100 мг / дл или известный диагноз сахарного диабета 2-го типа) [65].

Критика этих руководящих принципов обусловлена отсутствием стандартизации критериев для нормальной окружности талии, ЛПВП и триглицеридов у детей; физиологическими различиями в резистентности к инсулину в период полового созревания; и различиями в нормативных значениях для измеренных параметров в разных расовых и этнических группах. Несмотря на это, распространенность метаболического синдрома у детей, по-видимому, увеличивается, причем среди подростков в общей популяции среди детей в возрасте от 2% до 9% и у детей с ожирением от 12 до 44% в зависимости от конкретных диагностических критериев, которые использовались, в анализе данных NHANES за период с 1999 по 2002 год [48]; однако в нескольких исследованиях была продемонстрирована высокая степень изменчивости долгосрочной стабильности диагностики метаболического синдрома у подростков, при этом значительное число подростков не соответствовало диагностическим критериям при длительном наблюдении [64]. Однако взаимосвязь между ожирением и метаболическим синдромом не проста, так как некоторые взрослые, страдающие ожирением, не имеют признаков метаболического синдрома и никакой видимой ассоциированной заболеваемости, в то время как некоторые взрослые, имеющие нормальный вес, имеют одну или несколько особенностей метаболического синдрома и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Определение того, какие пациенты подвержены наибольшему риску осложнений, таких как диабет типа 2 и сердечно-сосудистые заболевания, затруднено.

В нескольких исследованиях также оценивалась возможная ассоциация псориаза у детей и подростков с метаболическим синдромом. В работе А.М.

Goldminz и соавт. представлены данные исследования 20 детей в возрасте 9–17 лет, больных псориазом, с площадью поражения более 5 % тела или псориазическим артритом, в сравнении с контрольной группой, в которую вошли дети соответствующего возраста и пола с доброкачественными невусами, бородавками или акне. В качестве основного показателя был выбран метаболический синдром, критерием диагностики которого являлось повышение трех из следующих показателей: триглицериды, липопротеины высокой плотности, глюкоза крови натощак, окружность талии, артериальное давление. Второстепенными показателями были С-реактивный белок, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности. Метаболический синдром диагностирован у 30 % (6/20) детей с псориазом и 5 % (1/20) детей из контрольной группы ($p < 0,05$). У детей с псориазом уровень глюкозы крови натощак был выше (91,1 мг/ дл), чем в контрольной группе (82,9 мг/дл) ($p = 0,01$). Не было выявлено статистически значимых различий по другим критериям метаболического синдрома, индексу массы тела, шкале процентилей, уровню С-реактивного белка, общему холестерину и липопротеинам низкой плотности [59]. У детей с псориазом и метаболическим синдромом более высокая средняя процентная доля ИМТ составляющая 88% по сравнению с детьми с псориазом, но без метаболического синдрома (57,6%) и контрольной группой (56,4 %). Диагностическими критериями, которые в наибольшей степени способствуют метаболическому синдрому, были диастолическое артериальное давление и ЛПВП. Наблюдалось также небольшое, но статистически значимое увеличение среднего уровня глюкозы в крови натощак в группе пациентов с псориазом. Используя эту же группу из 20 пациентов с псориазом, исследователи затем сравнили группу детей с псориазом с 1563 пациентами в возрасте от 9 до 17 лет, включенных в базу данных NHANES с 2007 по 2008 год. По сравнению с распространенностью 6 из 20 (30%) в группе псориаза только 115 из 1563 (7,4%) отвечали диагностическим критериям метаболического синдрома в контрольной группе [26]. В крупном обследовании лиц, зарегистрированных в немецкой

медицинской страховой организации, показатели распространенности нескольких сопутствующих заболеваний, включая ожирение, гиперлипидемию, гипертонию и диабет были увеличены у детей и подростков в возрасте от 0 до 20 лет с псориазом и составили: болезнь Крона - 3,69, гиперлипидемия -2,15, сахарный диабет - 2,10, гипертония -1,89 и ожирение - 1,70 [27].

Многоцентровое исследование во Франции, в котором участвовали 2201 взрослых людей с псориазом, у 25% из которых появилось заболевание до 18 лет имели более низкую распространенность ожирения, высокий уровень сахара, диабет, дислипидемию, гипертонию, семейные сердечно-сосудистые заболевания, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром при однофакторном анализе по сравнению с пациентами с началом заболевания после 18 лет [82].

В США было проведено исследование среди детей, в котором определялась зависимость тяжести псориаза от избытка массы. Анализу были подвергнуты 409 пациентов больных псориазом средней степени тяжести ($PGA \leq 3$, площадь поражения $< 10\%$) и тяжелым ($PGA \geq 3$, площадь поражения $> 10\%$) В исследование вошли дети из 9 стран между 19 июня 2009 г. и 2 декабря 2011 г. Степень ожирения пациентов оценивалась с помощью индекса массы тела и отношения длины окружности талии к росту. Ожирение (индекс массы тела ≥ 85) отмечалось у 37,9 % пациентов исследуемой группы ($n=155$), в контрольной же ожирение встречалось в 20,5 % ($n=42$). Отношения длины окружности талии к росту составило 95 перцентилей, индекс массы тела ≥ 95 у детей, больных псориазом, в сравнении с контрольной группой — 4,29 (1,96–9,39). Степень ожирения была выше с тяжелым (4,92; 2,20–10,99), чем со среднетяжелым псориазом (3,60; 1,56–8,30), особенно в США (7,60; 2,47–23,34, и 4,72; 1,43–15,56 соответственно). У пациентов контрольной группы окружность талии выше 90-ой перцентили определялась в 9,3 % случаев ($n=19$), 14,0 % случаев псориаза легкой степени тяжести ($n=27$) и 21,2 %

случаев тяжелого псориаза ($n=43$). Самый высокий показатель среди исследуемых стран зафиксирован в США (12,0 % ($n=13$)), 20,8 % (16) и 31,1 % (32) соответственно). Отношение длины окружности талии к росту было значительно выше в исследуемой группе (0,48) по сравнению с контрольной (0,46) [25]. Также была исследована и корреляция между тяжестью псориаза и гиперлипидемией среди подростков. В исследование вошли 710 949 пациентов от 2 до 19 лет. У подростков с псориазом общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды и АЛТ были значительно выше по сравнению с детьми без псориаза. Полученные данные предполагают, что молодые люди с псориазом являются угрожаемыми по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [119].

В Великобритании проведено исследование зависимости индекса массы тела у девочек с псориазом. Исследователи показали, что часто дебют псориаза связан с избытком массы тела. Ретроспективный анализ историй болезни позволил определить, предшествовало ли тяжелому псориазу, приводящему к госпитализации в возрасте старше 18 лет, увеличение в детском возрасте индекса массы тела. В группу исследования вошли ученицы Copenhagen School Health Records Register 1930–1984 года рождения (309 152 человека). Все исследуемые также были проверены через Danish National Patient Register в течение периода 1977–2001 гг. Среди исследуемой группы было 1074 (0,36 %) школьницы с диагнозом «Псориаз» и по крайней мере с одной госпитализацией. Многомерный анализ продемонстрировал корреляцию между увеличением индекса массы тела и псориазом у девочек в 12 лет ($p=0,028$) и 13 лет ($p=0,010$) [65, 67].

Также при псориазе часто отмечаются различные поражения печени. Согласно данным E. Tula увеличение уровня трансаминаз были обнаружены у 24% исследуемых взрослых пациентов, в основном при неалкогольной жировой болезни печени и использования гепатотоксических препаратов. Легкие, умеренные и тяжелые повышения печеночных ферментов у 59, 28 и 13% пациентов соответственно. Было установлено, что сахарный диабет является основным фактором риска развития аномальной функции печени.

Это ожидаемо, поскольку резистентность к инсулину является важным этиологическим фактором для неалкогольной жировой болезни печени, которая является наиболее распространенной причиной дисфункции печени в этой группе [42].

Среди взрослых пациентов, у которых был аномальный уровень печеночных ферментов, у 22% была неалкогольная жировая болезнь печени. Хотя неалкогольная жировая болезнь печени является очень распространенным заболеванием печени с факторами риска, характерными для псориаза, данные о его распространенности у пациентов с псориазом являются скудными. Недавно Miele и его коллеги сообщили о неалкогольной жировой болезни печени у 125 (59%) пациентов с псориазом. Они обнаружили связь с метаболическим синдромом, ожирением, дислипидемией и артритом, но не тяжестью псориаза [88,125].

1.3 Сердечно-сосудистые заболевания и псориаз

Данные исследований последних лет все чаще демонстрируют высокую корреляционную связь между распространенностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца не только у взрослых, но и среди детей [4, 12]. Целый ряд эпидемиологических исследований показал, что доля детей, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, увеличивается с 30 до 55% в возрасте с 11 до 17 лет [4, 90].

Псориаз в настоящее время считается системным воспалительным заболеванием, связанным с многочисленными сопутствующими заболеваниями [107]. Детский псориаз ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых факторов риска, включая ожирение, диабет, гипертонию и нарушения обмена липидов, а также аритмии, пороки сердца и нарушения сердечной деятельности. Связь между псориазом, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена общей генетической основой,

опосредованным Th-1 и Th-17 воспалением, изменениями ангиогенеза и эндотелиальной дисфункцией [22]. Обычно сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания имеют наибольшую частоту среди подростков в возрасте от 10 до 17 лет, однако относительное увеличение числа сердечно-сосудистых заболеваний можно наблюдать среди детей в возрасте 0-9 лет. Вероятно, это связано с более низким уровнем сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний среди детей без псориаза. Степень выраженности сердечно-сосудистых факторов риска может увеличиваться среди различных этнических групп. Самые высокие сердечно-сосудистые риски наблюдались среди афроамериканских и латиноамериканских детей. У этой категории пациентов может быть более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, даже при отсутствии проявлений псориаза. Однако псориаз ассоциировался с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в многомерных моделях, контролирующих расовую / этническую принадлежность, а также в двумерных моделях, стратифицированных по признаку расы / этнической принадлежности. Для любой сопутствующей патологии не было выявлено каких-либо различий в поведении. Дети, болеющие псориазом, могут уменьшить эти риски сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте благодаря раннему и более частому наблюдению за кардиоваскулярным риском, ведя правильный образ жизни или своевременному фармакологическому лечению. Образовательные мероприятия в первую очередь среди подростков потенциально включают улучшение питания, повышение физической активности и предотвращение курения и избыточного потребления алкоголя. Своевременный контроль за развитием псориатического процесса может снизить наблюдаемый сердечно-сосудистый риск. В исследовании, проведенном в Германии из 1,3 миллиона неселективных лиц из базы данных медицинского страхования, было указано, что у детей с диагнозом псориаз повысились показатели гиперлипидемии, ожирения, гипертензии и диабета [27].

Псориаз незначительно ассоциируется с аритмией и значительно - с заболеванием клапанов сердца и расстройством сердечной деятельности у детей в возрасте 10-17 лет. Хотя в эти исследования было включено 1506 детей больных псориазом, многие из сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний являются достаточно редкими. У детей с псориазом более вероятно наличие одной кардиоваскулярной коморбидности, но не множественной. Фенотипические различия псориаза и характеристик пациента могут дифференцировать риск и тип сердечно-сосудистой сопутствующей патологии. Наконец, типичные кардиоваскулярные факторы риска могут не учитывать избыточный риск других сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний.

Механизм повышенного сердечно-сосудистого риска при детском псориазе не был тщательно изучен. Исследования взрослых показали, что системные воспалительные реакции активируются как при легком, так и при тяжелом псориазе [109]. Другие ученые полагают, что повышенный С-реактивный белок и активность α_2 -макроглобулина среди пациентов с псориазом могут стать причиной повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Повышенные уровни остеопонтинина в плазме также связаны с псориазом, гипертонией, диабетом, а также тяжестью поражений коронарных артерий [43]. На увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с псориазом значительное влияние также оказывают и аномальные изменения состава липидов в плазме в сочетании с повышенным окислительным стрессом и сниженной антиоксидантной способностью [109].

Ранние появления сердечно-сосудистых факторов риска могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний позже в зрелом возрасте. Тем не менее, отдельные исследования показывают, что псориаз, начавшийся в детстве, не был связан с увеличением числа (или риска развития) сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний во взрослом возрасте. Дети с легким течением псориаза, вообще имеют минимальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [75]. Интересные данные

продемонстрированы о системной терапии псориаза, оказалось, что на ее фоне уменьшаются биомаркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [33].

По результатам популяционных исследований, среди детей и подростков частота артериальной гипертензии (АГ) составляет 2–18%, причем у 50% детей она протекает бессимптомно, что затрудняет ее своевременную диагностику и лечение.

У каждого третьего ребенка, имеющего подъемы артериального давления (АД), в последующем возможно формирование АГ [11]. Как правило, АГ впервые диагностируют в трудоспособном возрасте, когда формируются сосудистые осложнения, и профилактические меры уже неэффективны [2]. В связи с этим актуальным остается совершенствование диагностики, поиск ранних (доклинических) маркеров развития сердечно-сосудистой патологии для последующей ее профилактики у детей [17].

Для таких маркеров, как скорость распространения пульсовой волны [86], повышение систолического и диастолического АД [57], изолированная систолическая артериальная гипертензия [116], связь с неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) подтверждена у взрослых. Основными гемодинамическими факторами, определяющими уровень АД, являются сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов, упругое напряжение аорты и ее крупных ветвей, а результирующей взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы является пульсовое АД (ПАД) [72]. Установлено, что повышенное ПАД является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых осложнений у мужчин как при гипертензии, так и при ее отсутствии [30]. В формировании повышенного ПАД несомненна роль жесткости магистральных артерий [32]. Считается что пульсовое давление — показатель реального возраста артерий, который далеко не всегда совпадает с биологическим возрастом пациента [76]. Показана связь повышения ПАД с массой тела у 8–18-летних детей [130],

признаками синдрома инсулинорезистентности — факторов риска развития ССЗ [70].

Особенностью современного научного поиска ученых является интерес, связанный с механическими свойствами сосудов, в дополнение к другим давно известным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [113].

Создание высокотехнологичных методов, адаптированных для широкой клинической практики и основанных на определении времени запаздывания пульсовой волны на дистальном участке артерии по отношению к проксимальному, значительно способствовало в XXI веке росту интереса специалистов к параметрам пульсовой волны как критериям оценки вероятности развития различных сердечно-сосудистых заболеваний [46].

Изучение изменений показателей пульсовой волны позволяет выявить степень поражения сосудистой стенки не только в процессе старения, но и при различной патологии: сахарном диабете II типа, заболеваниях почек, аутоиммунных заболеваниях [4, 24].

Наиболее доступными являются косвенные методы определения ригидности кровеносных сосудов, в основном по определению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по магистральным сосудам – методы, основанные на принципе «чем выше жесткость сосуда, толще его стенка и меньше диаметр, тем выше скорость пульсовой волны» [4, 38].

Аорта обладает наибольшей эластичностью и выраженными демпфирующими свойствами у человека, при этом с возрастом степень увеличения жесткости сосудистой стенки и при различных болезнях так же максимально выражены на ней [123]. Важность определения жесткости стенки именно крупных сосудов, таких как аорта обусловлена тем, что процесс демпфирования пульсовой волны и явление аугментации в аорте лежат в основе формирования центрального АД, которое определяет эффективность кровоснабжения жизненно важных органов – таких как сердце, мозг, почки [4, 76].

Проведенные исследования среди взрослых при артериальной гипертензии и в общей популяции в целом уже доказали, что скорость распространения пульсовой волны в аорте является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [4, 78]. Согласно Европейскому Консенсусу экспертов по артериальной жесткости с 2006 года [4, 77], Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых (2011) [3, 4] скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) является «золотым стандартом» выявления артериальной ригидности и данный показатель рекомендуются в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при артериальной гипертензии. Для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых было принято пороговое значение 9 м/с [4, 63]. В то же время, несмотря на высокую достоверность и воспроизводилось каротидно-феморального метода определения скорости пульсовой волны, признанного в качестве «золотого стандарта» при оценке артериальной жесткости, этот метод оказался плохо адаптирован для применения у детей. Это обусловлено тем, что этот показатель зависит не только от жесткости сосудистой стенки, в связи с изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе в момент исследования, а также ЧСС, которые определяются не только эндотелиальной функцией, но и тонусом симпатической нервной системы, и активностью ренин-ангиотензиновой системы в момент исследования [4, 66]. Эти особенности методики нужно учитывать для правильной интерпретации полученных результатов и их изменений в динамике [4, 16]. У детей для корректной регистрации очень важно исключить ситуационные влияния на уровень СРПВ.

Важным событием в начале XXI века явилось создание прибора для контурного анализа пульсовых волн, приближенных по характеристикам к центральному пульсу, на основе супрасистолического метода регистрации сфигмограмм (Arteriograph, Tensiomed, Венгрия) [4, 16]. Этот метод напоминает измерение АД по методу Короткова и оказался хорошо

адаптирован для проведения исследования СРПВ и показателей центральной гемодинамики у детей начиная с 3-х летнего возраста. Запись микропульсаций давления с плечевой артерии производится при кратковременной полной остановке кровотока, достигаемой за счет повышения давления в манжете до величины, превышающей систолическое АД (САД) на 35 мм рт.ст. Этот метод является легко выполнимым в амбулаторных условиях. В результате проведенных исследований было показано, что сфигмограммы в плечевой артерии соответствуют качеству и информативности сигналам, зарегистрированным катетером, введенным в артерию [4, 16]. В европейских странах и США данный метод включен в стандарты обследования у взрослых при артериальной гипертензии для поиска субклинических поражений органов-мишеней и применяется более 10 лет. Проведенное исследование Е. Хидвеги среди детей (3374 здоровых детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет, Венгрия) позволило начать использовать его у детей с 3-х лет [4, 16]. В данных исследованиях показано, что повышение СРПВ с возрастном у ребенка имеет нерегулярный характер. Так, в возрасте от 3 до 8 лет показатели систолического и среднего АД увеличивались непрерывно и постепенно, тогда как показатели СРПВ оставались неизменными. С 9 лет показатели АД и СРПВ в основном изменялись одновременно и с опережением изменений у девочек. Однако, в этой области в педиатрической практике по-прежнему недостаточно исследований [4, 17]. В зарубежной литературе имеются немногочисленные работы по применению метода неинвазивной осциллометрической артериографии у подростков в норме и при различной патологии: артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, бронхиальной астме, патологии ЛОР-органов, ревматических заболеваниях, синдроме апноэ/гипопноэ сна [4, 29]. В России этот метод практически не применяется [4, 5].

1.4 Метотрексат при лечении псориаза

Терапия псориаза у детей является важной современной проблемой дерматологии и педиатрии. В 30% случаев у детей, страдающих псориазом, наружной терапии для контроля кожного патологического процесса недостаточно. До сегодняшнего дня тактика и алгоритм ведения детей с тяжелыми формами псориаза вызывают большие споры. В настоящее время нет общепринятых международных подходов к лечению псориаза у детей. Несмотря на то, что для лечения псориаза у взрослых существует множество методов терапии, в том числе и системной, многие методы лечения имеют существенные ограничения для применения у детей, особенно с тяжелыми формами заболевания. Тяжелые и вместе с тем резистентные к наружной терапии формы псориаза требуют лечения системными препаратами. Для детей системная терапия псориаза на настоящем этапе включает метотрексат, ацитретин и циклоспорин, а также биологические препараты [8].

Метотрексат является наиболее часто назначаемым препаратом для лечения псориаза у детей в международной практике и наименее дорогостоящим лекарством для системного лечения.

Метотрексат является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты, оказывает супрессивное воздействие на иммунную систему и воспалительные процессы. Впервые метотрексат начали применять в мире для лечения тяжелых форм псориаза еще в 1950-х годах, и он до сих пор является одним из препаратов выбора [8, 127]. Показанием для назначения метотрексата в педиатрической практике является псориаз, не отвечающий на другие методы системного лечения. Чаще применяется при эритродермическом, пустулезном псориазе, псориазе ногтей и псориатическом артрите. К преимуществам применения метотрексата у детей относят не только его эффективность, но и возможность перорального применения, а также частота применения — один раз в неделю (0,2—0,7 мг/кг в неделю, но не более 20 мг в неделю). Увеличение дозировки до достижения клинического эффекта должно быть постепенным, начинать следует с

увеличения на 1,25 мг/нед. до 5 мг/нед., затем рекомендуется снижать до поддерживающей дозы с целью предотвращая возникновения побочных эффектов [92]. С постоянно растущим количеством доказательств в отношении патогенеза псориаза и артрита стало очевидно, что время играет важную роль в нашей способности вызывать ремиссию болезни: чем короче продолжительность заболевания до начала лечения и более интенсивный терапевтический режим, тем больше шанс на длительную ремиссию [47]. Такой подход «лечить до цели» изменил то, как мы теперь используем метотрексат от режима медленной эскалации дозы до более агрессивного лечения с использованием оптимальной эффективной дозы, установленной Ruperto et al. при 15 мг / м² [112] с самого начала. Более того, фармакокинетические исследования, предполагающие лучшую биодоступность парентерального введения метотрексата против перорального [124], привели к началу лечения метотрексатом у большинства пациентов в виде подкожных инъекций. Этот подход позволяет на ранних этапах лечения оценить потенциал ответа пациента на проводимую терапию и вводить биологические препараты у пациентов, не отвечающих на лечение в течение 3-6 месяцев после начала терапии метотрексатом.

Одно из последних исследований применения метотрексата в дозе от 0,14 до 0,63 мг/кг у 25 детей, страдающих среднетяжёлой и тяжёлой формами псориаза, продемонстрировало снижение индекса PASI на 75%, достигнутое у 4,3% детей на 12-й неделе и у 33,3% пациентов на 24-й неделе лечения, а также у 40 и у 28,6% пациентов на 36-й и 48-й неделях лечения соответственно. Лечение также привело к снижению показателей детского дерматологического индекса качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) от 9,0 до 3,8 на 24-й неделе. Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (20%), инфекции, требующие назначения антибиотиков (20%) и повышенная утомляемость (16%) [126]. Применение метотрексата связано со многими и другими потенциальными побочными эффектами: гематологические нарушения, гепатотоксичность,

легочная токсичность, также необходимо учитывать лекарственное взаимодействие с другими препаратами, когда необходим клинико-лабораторный контроль. Наиболее существенным побочным эффектом является подавление функции костного мозга. Применение фолиевой кислоты снижает риск возникновения тошноты, изъязвления слизистых оболочек, макроцитарной анемии, панцитопении и гипертрансаминаземии. Дозировка составляет 1 мг/сут но не более 5 мг/нед., так как фолиевая кислота ингибирует действие метотрексата. Необходимо контролировать функцию печени и костного мозга, но не раньше, чем через 72 ч после инициации метотрексата. Следует учитывать, что дети, страдающие ожирением, имеют больший риск гепатотоксичности при применении метотрексата. Улучшение клинической картины может наблюдаться уже через 3 нед. от начала применения препарата, но, как правило, наблюдается через 10 нед. лечения. После того как наступает регресс кожного патологического процесса, возможно снижение дозировки препарата, например, на 2,5 мг/нед. до поддерживающей дозы или до полной отмены препарата [20].

Оценка влияния метотрексата на течение коморбидных состояний при псориазе в настоящее время не изучено.

ГЛАВА 2

Материалы 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, 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:

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

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

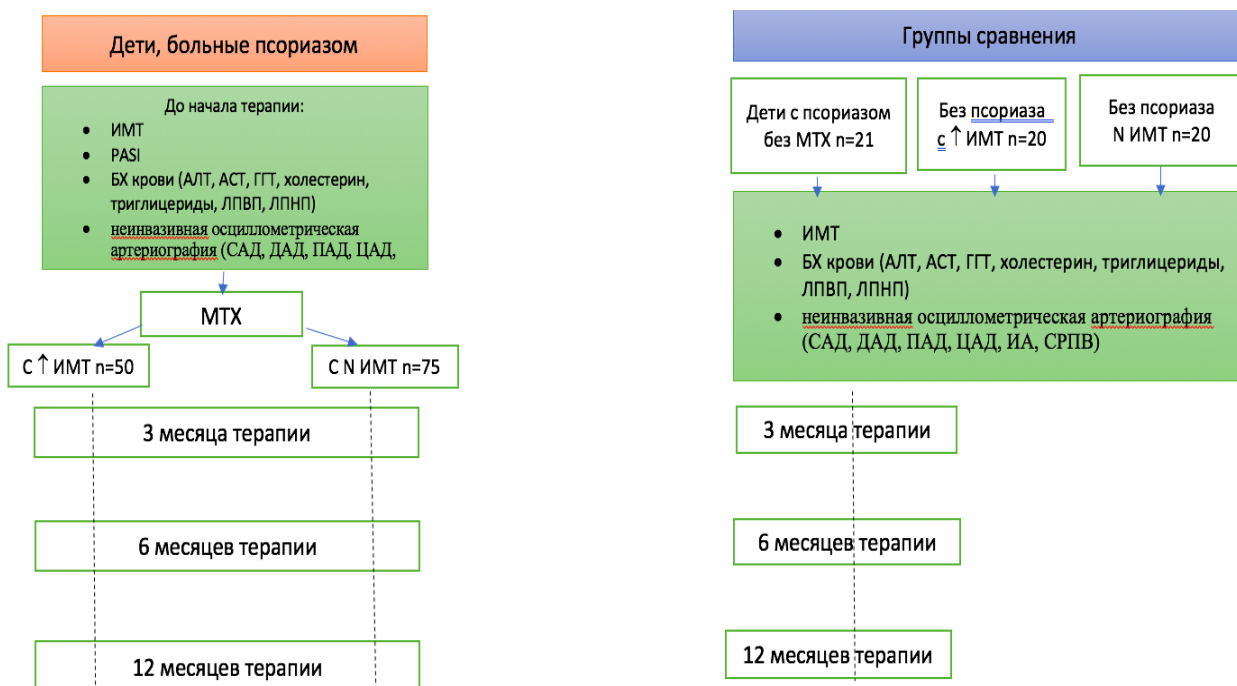


Рис. 1. Дизайн исследования

Оценка массы и роста проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2007 г. [7]. ИМТ рассчитывался традиционно, по формуле: масса (кг) /рост (м). Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе ± 1 стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола; избыточная масса тела - при $1SD < ИМТ < 2SD$, ожирение - при $ИМТ > 2SD$.

Лабораторные исследования, биохимический анализ крови (в том числе липидный спектр) проводился на приборе Unicel DxС600, Beckman Coulter, USA в клинко-диагностической лаборатории НИИ педиатрии (заведующий лабораторией, д.м.н., Маянский Н.А.).

Работа выполнена в рамках плана НИР института «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. Все пациенты и их законные представители были информированы о характере и особенностях исследования.

Неинвазивная осциллометрическая артериография проводилась на портативном аппарате артериограф – ArterioGraph, Венгрия (TensioMed Ltd) (заведующая отделением инструментальной диагностики, д.м.н., Кожевникова О.В.). Прибор валидирован в соответствии с международным протоколом 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 группах детей для исключения погрешностей измерения, вызванных случайными ситуационными факторами, влияющими на результат исследования, например фактором «белого халата».

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

- **Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с)** – определялась отношением расстояния между fossa jugularis и симфизом, что пропорционально расстоянию от начала аорты до ее бифуркации (расстояние JUG-SY) и времени между регистрацией двух волн (пульсовой и отраженной от бифуркации брюшной аорты). Показатель отражает жесткость сосудистой стенки, которая увеличивается при эндотелиальной

дисфункции, прогрессирующем процессе ремоделирования стенки аорты [4].

- **Индекс аугментации (ИА, %)** на плечевой артерии – показатель прироста давления, выражающийся в процентах. Определялся как разница в амплитуде отраженной систолической волны (P2) и ранней систолической волны (P1), деленной на пульсовое артериальное давление (ПАД) по формуле: $Aix = (P2-P1/ПАД) \times 100$. Зависит от общего периферического сопротивления и эластического сопротивления сосудистой стенки. В норме имеет отрицательное значение, а при ремоделировании сосудистой стенки у взрослых повышается (стремится к нулю) [4].

- **Центральное давление в аорте (ЦАД, мм рт. ст.)** – вычислялось также автоматически, является наиболее интегративным расчетным параметром гемодинамики на основании физиологической взаимосвязи между диастолическим давлением, средним артериальным давлением, периферическим и центральным индексом аугментации (ИА), а также центральным систолическим давлением [4].

- **Пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.) на плечевой артерии** – разница давлений систолического и диастолического АД, измеренных на плечевой артерии. Пульсовое АД является величиной взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы: общего периферического сопротивления сосудов, упругого напряжения аорты и ее крупных артерий [4].

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 [68].

При определении PASI учитывалась выраженность поражения кожи отдельно в каждой из анатомических областей тела — головы, верхних

конечностей, туловища, нижних конечностей, так что общее значение PASI представлялась как сумма PASI этих четырех областей кожного покрова. Расчеты проводились исходя из того, что площадь кожного покрова головы составляет 10%, верхних конечностей — 20%, туловища — 30%, нижних конечностей — 40% от общей поверхности кожи человека. Для подсчета индекса PASI каждой области в формуле использовался определенный коэффициент: 0,1 — для головы, 0,2 — для верхних конечностей, 0,3 — для туловища, 0,4 — для нижних конечностей.

При расчете PASI площадь каждой из четырех областей кожного покрова принималась за 100%. Площадь поверхности кожи, вовлеченной в патологический процесс, обозначалась буквой А и оценивается в каждой области ($A_{\text{голова}}$, $A_{\text{туловище}}$, $A_{\text{верхние конечности}}$, $A_{\text{нижние конечности}}$) по специальной шкале от 0 до 6: 0 — отсутствие поражения кожи, 0% поражения кожи определенной области; 1 — поражение от 1 до 9% поверхности кожи анатомической области; 2 — от 10 до 29%; 3 — от 30 до 49%; 4 — от 50 до 69%; 5 — от 70 до 89%; 6 — от 90 до 100%.

При определении распространенности поражения кожи у больных псориазом в области головы учитывалась площадь поражения кожи лица, волосистой части головы и шеи, в области туловища — площадь поражения кожи груди, спины, подмышечных складок, паховых складок, в области верхних конечностей — площадь поражения кожи кистей, предплечий, плеч, в области нижних конечностей — площадь поражения кожи ягодиц, бедер, голеней, стоп.

Для определения площади поражения каждой области применялось правило «ладони». На коже головы площадь поражения размером в одну ладонь принималась равной 10%, туловища — 3,3%, верхних конечностей — 5%, нижних конечностей — 2,5% площади анатомической области тела. Степень выраженности псориазных изменений: эритемы, инфильтрации, шелушения — оценивалась по шкале от 0 до 4, где 0 —

отсутствие изменений, 1 — незначительно выраженные, 2 — умеренно выраженные, 3 — выраженные, 4 — очень выраженные изменения.

Выраженность признака оценивалась врачом визуально и пальпаторно индивидуально у конкретного больного.

Для каждой области определялся свой индекс по формуле: коэффициент анатомической области × (эритема + шелушение + инфильтрация) × площадь пораженной кожи. после подсчета индекса для каждой из четырех областей полученные показатели суммируют и получают общий суммарный индекс PASI:

$$PASI = 0,1 \cdot (\mathcal{E}_{\text{голова}} + I_{\text{голова}} + Ш_{\text{голова}}) \cdot A_{\text{голова}} + 0,3 \cdot (\mathcal{E}_{\text{туловище}} + I_{\text{туловище}} + Ш_{\text{туловище}}) \cdot A_{\text{туловище}} + 0,2 \cdot (\mathcal{E}_{\text{верхние конечности}} + I_{\text{верхние конечности}} + Ш_{\text{верхние конечности}}) \cdot A_{\text{верхние конечности}} + 0,4 \cdot (\mathcal{E}_{\text{нижние конечности}} + I_{\text{нижние конечности}} + Ш_{\text{нижние конечности}}) \cdot A_{\text{нижние конечности}},$$

где \mathcal{E} — числовое значение выраженности эритемы, I — инфильтрации, $Ш$ — шелушения, A — числовой показатель площади поражения.

Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное — 72.

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 [10, 27].

Сбор первичных данных осуществлялся путем выкопировки данных из историй болезней и карт динамического наблюдения. Последующее 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 χ^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.

Таким образом, выводы, сделанные в работе, и положения, выносимые на защиту, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах [1]. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

ГЛАВА 3

Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1 Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп при первом визите

На рисунке 2 представлено распределение детей по исследовательским группам. 50 человек (26,9%) составили дети с диагнозом псориаз, имевшие повышенный ИМТ и принимающие метотрексат – 1 группа (рис. 3, рис. 4). Наибольшую долю, более 40% (75 человек), составили дети с диагнозом псориаз, нормальным ИМТ и принимающие метотрексат – 2 группа (рис. 5). В близких долях оказались дети с псориазом, лечение которых проводилось без метотрексата (21 человек – 11,3%) – 3 группа, дети без псориаза и нормальным ИМТ (20 человек – 10,8%) – 4 группа и наконец дети без псориаза, но с повышенным ИМТ (20 человек – 10,8%) – 5 группа.

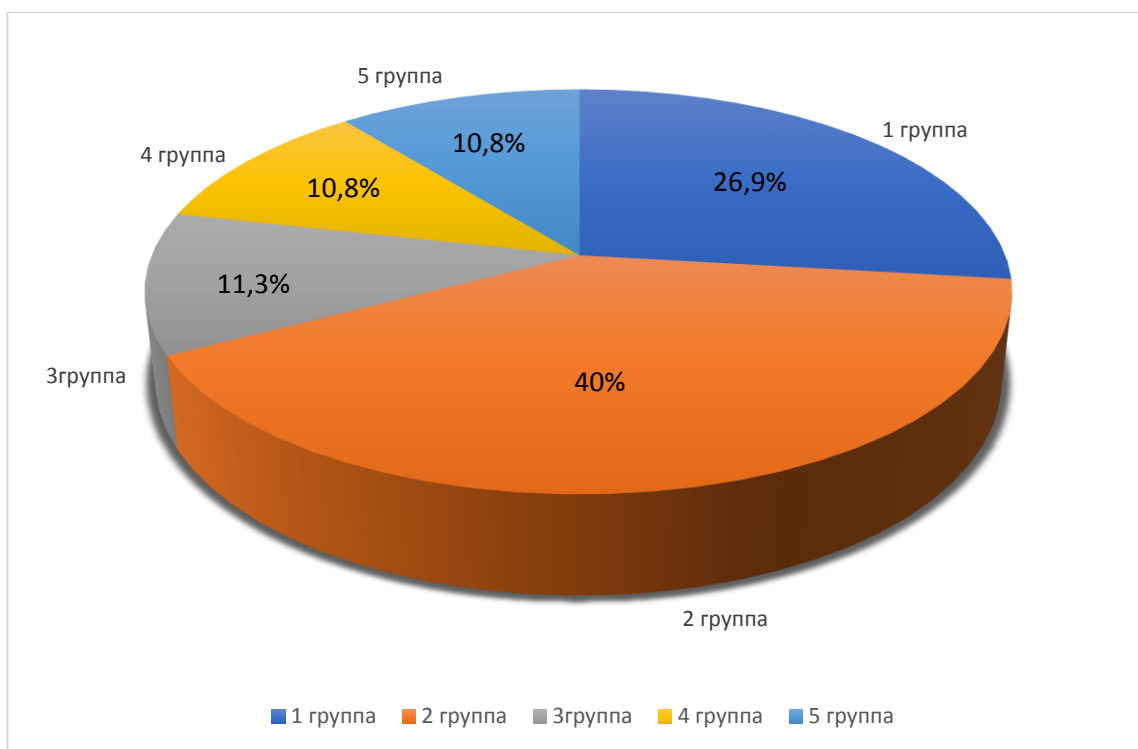


Рис. 2. Распределение детей по исследовательским группам



Рис. 3. Пациент Б., 6 лет



Рис. 4. Пациент А., 7 лет



Рис. 5. Пациент Е., 6 лет

По возрасту исследовательские группы характеризовались полной однородностью ($p > 0,05$) от $10,0 \pm 3,7$ до $11,7 \pm 2,8$ лет (рис. 6 и табл.1).

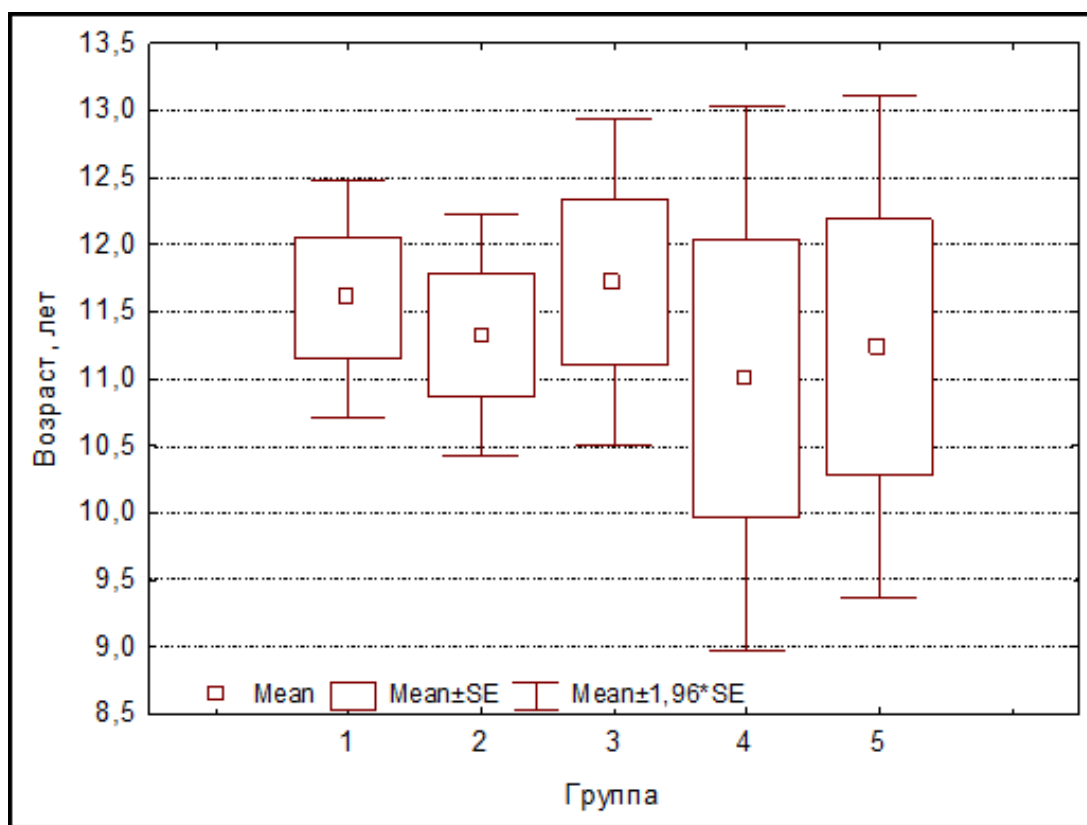


Рис. 6. Средний возраст исследовательских групп на время первого визита

Таблица 1

Возрастная характеристика исследовательских групп ($p > 0,05$)

Исследовательские группа	Средний возраст, лет
1 группа	11,6
2 группа	11,3
3 группа	11,7
4 группа	11,0
5 группа	11,2
Все группы	11,4

По полу группы так же были однородны, при этом большую долю занимали пациенты мужского пола. (рис. 7)

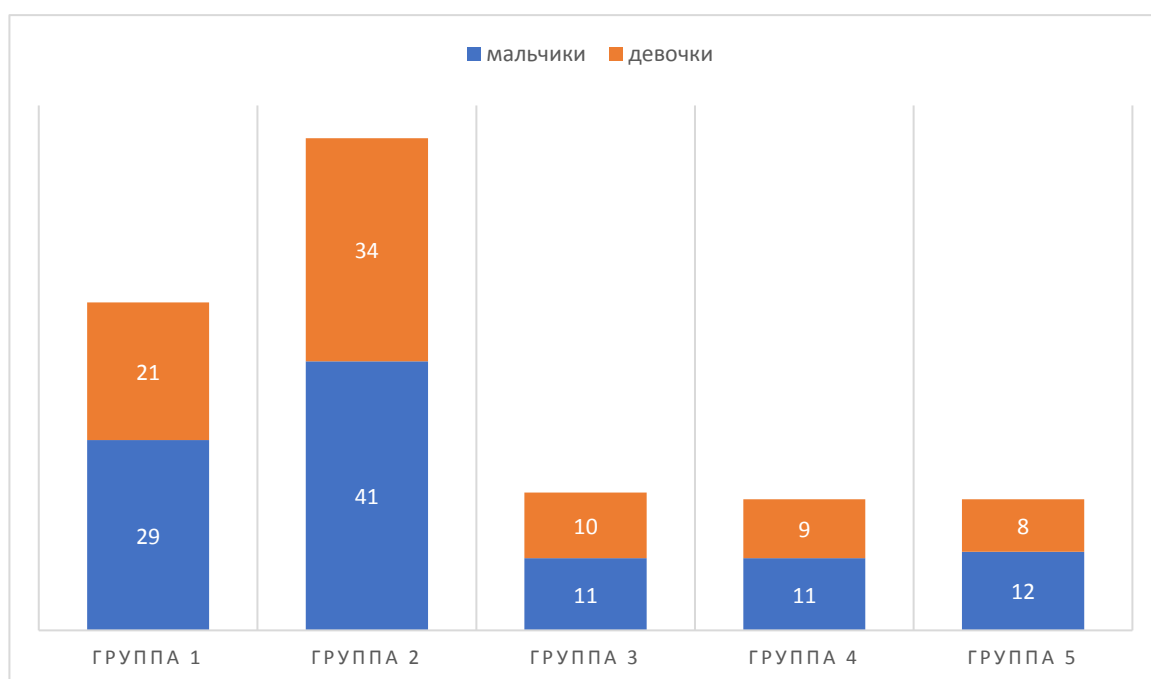


Рис.7. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Распределение пациентов исследуемых и контрольных групп в зависимости от показателей индекса массы тела, приведенное в таблице 2, демонстрирует их полную неоднородность.

Такое распределение больных обусловлено задачами, сформулированными в исследовании.

Таблица 2

Распределение детей исследовательских групп по индексу массы тела

Исследовательские группы	Частота	Индекс массы тела			Всего
		ниже нормы	норма	выше нормы	
1 группа	абс.	0	0	50	50
	%	0%	0%	100%	
2 группа	абс.	24	51	0	75
	%	32,0%	68,0%	0%	
3 группа	абс.	3	7	11	21
	%	14,3%	33,3%	52,4%	
4 группа	абс.	0	20	0	20
	%	0%	100%	0%	
5 группа	абс.	0	0	20	20
	%	0%	0%	100%	
Всего		27	78	76	186

Сравнение ИМТ (рис. 8, табл. 3) продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) между 1-ой и 5-ой, 2-ой и 4-ой, 3-ей и 4-ой группами. В то же время ИМТ оказался значимо ниже ($p < 0,05$) в группах 2-й, 3-ей и 4-ой по сравнению с 1-ой и 5-ой. Наибольшее значение ИМТ оказалось в 1-ой и 5-ой группах ($23,7 \pm 0,5$ и $23,3 \pm 1,1$ – соответственно), минимальное во 2-ой и 4-ой группах ($17,0 \pm 0,3$ и $18,5 \pm 0,9$ – соответственно).

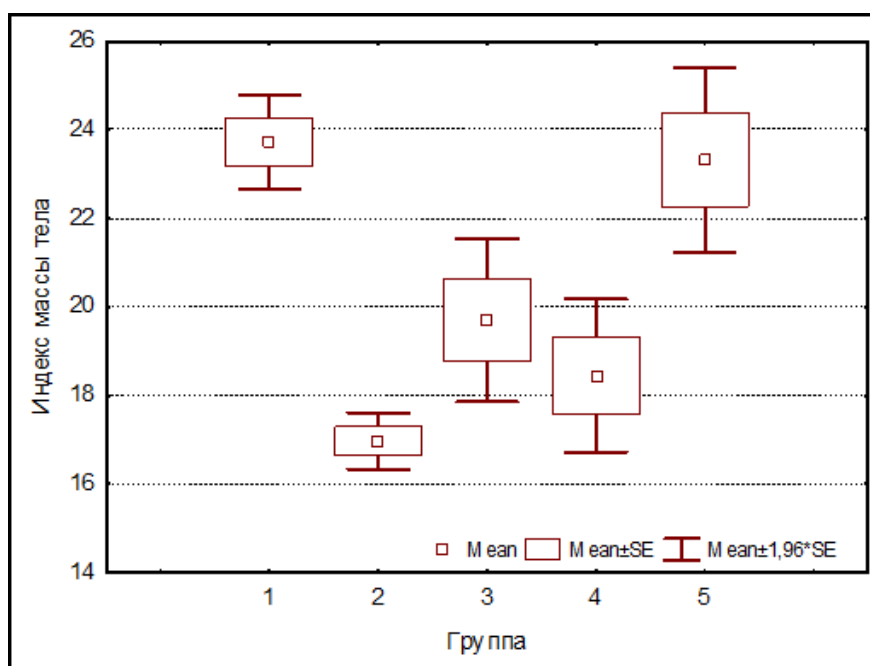


Рис. 8. Значения ИМТ (кг/м²) в исследовательских группах при первом визите

Таблица 3

Значения ИМТ (кг/м²) в исследовательских группах

Группа	Среднее значение ИМТ	Стандартная ошибка	Минимум	Максимум
1 группа	23,7	0,50	16,7	31,5
2 группа	17,0	0,33	12,1	29,3
3 группа	19,7	0,94	14,3	30,5
4 группа	18,5	0,88	14,2	29,3
5 группа	23,3	1,06	16,7	30,2
Все группы	19,8	0,34	12,1	31,5

В соответствии с планом и задачами исследования были проанализированы биохимические показатели жирового обмена и рутинные показатели мониторинга цитолитического синдрома на фоне терапии метотрексатом.

3.2 Анализ биохимических показателей сыворотки крови в исследовательских группах

Приведенные данные об уровне содержания АЛТ в исследовательских группах при первом визите (рис. 9. табл. 4), показали, что средние значения находились в интервале от $14,7 \pm 1,2$ Ед/л в 3-ей группе до $19,8 \pm 1,3$ Ед/л в 1-ой группе, что являлось возрастной нормой. Однако это не обеспечило статистически значимых различий между группами за исключением 1-ой группы с одной стороны и 2-ой и 3-ей группами – с другой, где различия оказались статистически значимыми ($p < 0,01$).

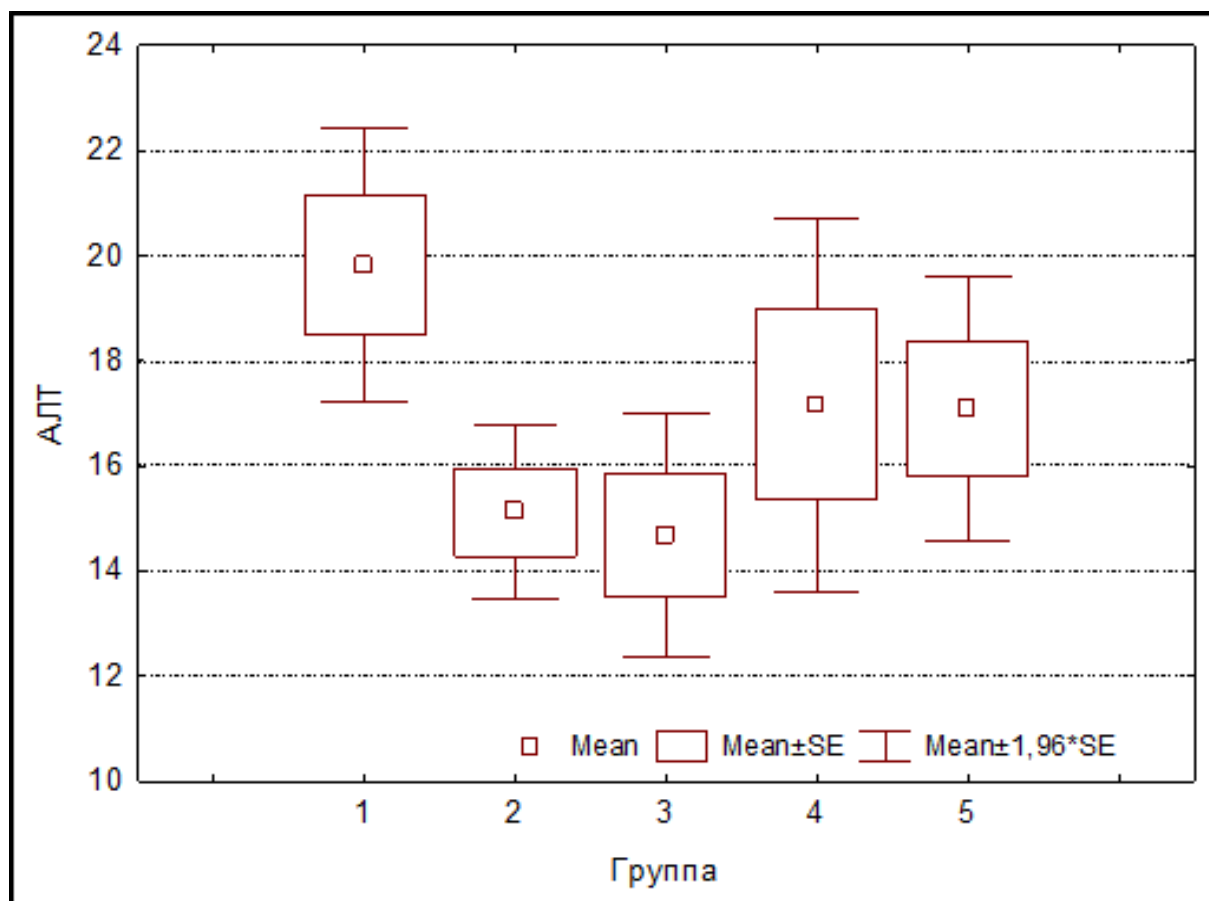


Рис. 9. Уровень содержания АЛТ (Ед/л) в исследовательских группах при первом визите.

Уровень содержания АЛТ (Ед/л) в исследовательских группах

Группа	Средний уровень содержания АЛТ (Ед/л)	Стандартная ошибка	Минимум (Ед/л)	Максимум (Ед/л)
1 группа	19,8	1,3	7,7	55,7
2 группа	15,1	0,8	5,0	42,0
3 группа	14,7	1,2	5,0	32,0
4 группа	17,2	1,8	6,0	40,0
5 группа	17,1	1,3	10,0	29,8
Все группы	16,8	0,6	5,0	55,7

Уровень АСТ в группах, представленный на рисунке 10 и в таблице 5, находился в интервале от $23,1 \pm 1,0$ Ед/л (3-я группа) до $26,5 \pm 1,1$ Ед/л (2-я группа). При этом статистически значимых различий не оказалось ($p > 0,05$).

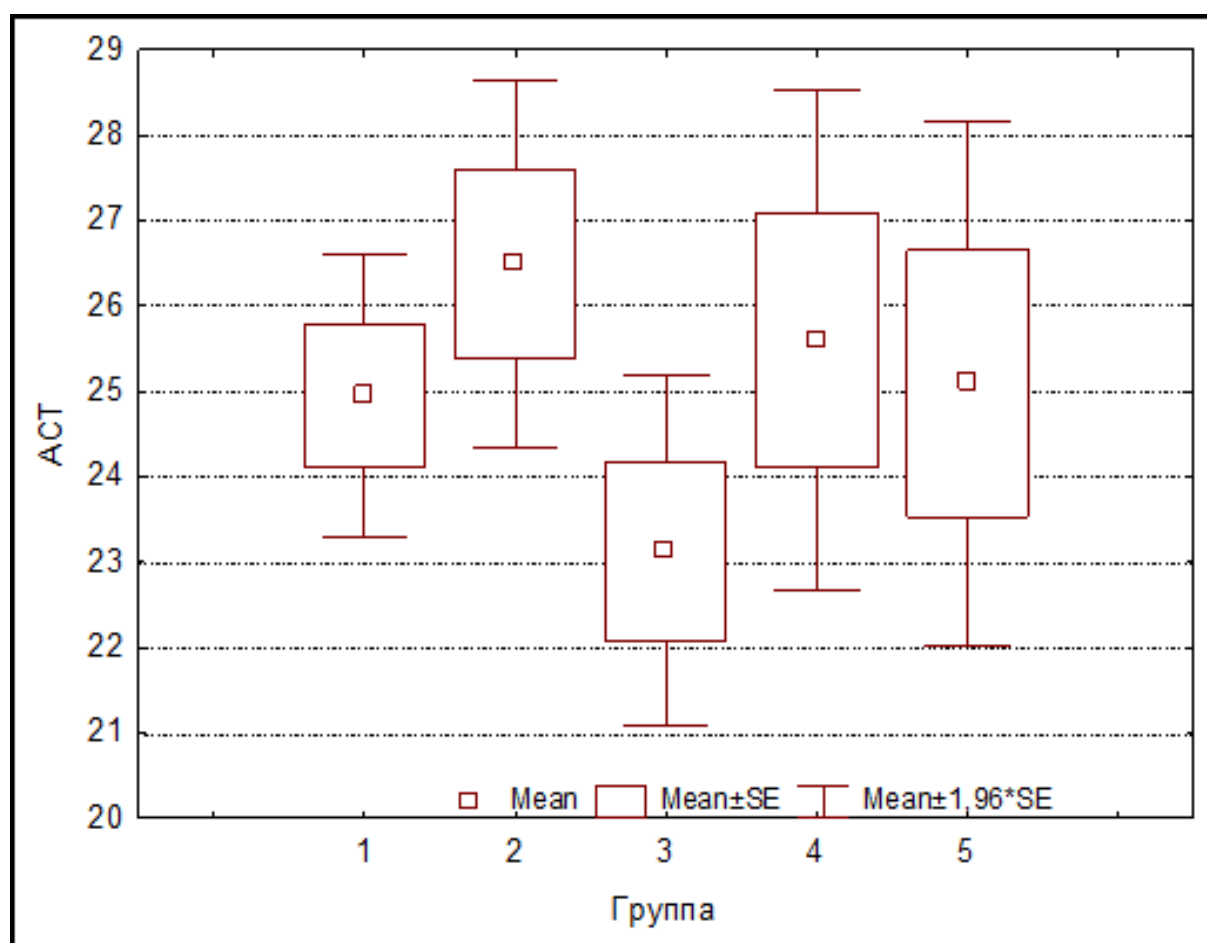


Рис. 10. Уровень содержания АСТ (Ед/л) в исследовательских группах при первом визите (статистически значимых различий не выявлено).

Уровень содержания АСТ (Ед/л) в исследовательских группах ($p > 0,05$)

Группа	Средний уровень содержания АСТ (Ед/л)	Стандартная ошибка	Минимум (Ед/л)	Максимум (Ед/л)
1 группа	25,0	0,8	14,7	44,0
2 группа	26,5	1,1	14,0	63,3
3 группа	23,1	1,0	14,0	32,0
4 группа	25,6	1,5	12,0	39,0
5 группа	25,1	1,6	14,7	38,3
Все группы	25,5	0,6	12,0	63,3

Анализ уровня содержания ГГТ (рис. 11, табл. 6) показал устойчивое статистически значимое ($p < 0,05$) его снижение в первых 3-ех группах с $15,0 \pm 0,9$ Ед/л (в первой группе) до $11,1 \pm 0,6$ Ед/л (в третьей группе). В 5-ой группе уровень содержания ГГТ оказался соизмеримым с уровнем ГГТ в 1-ой группе, что обусловлено повышенным ИМТ у данной категории пациентов, а в 3-ей с 4-ой.

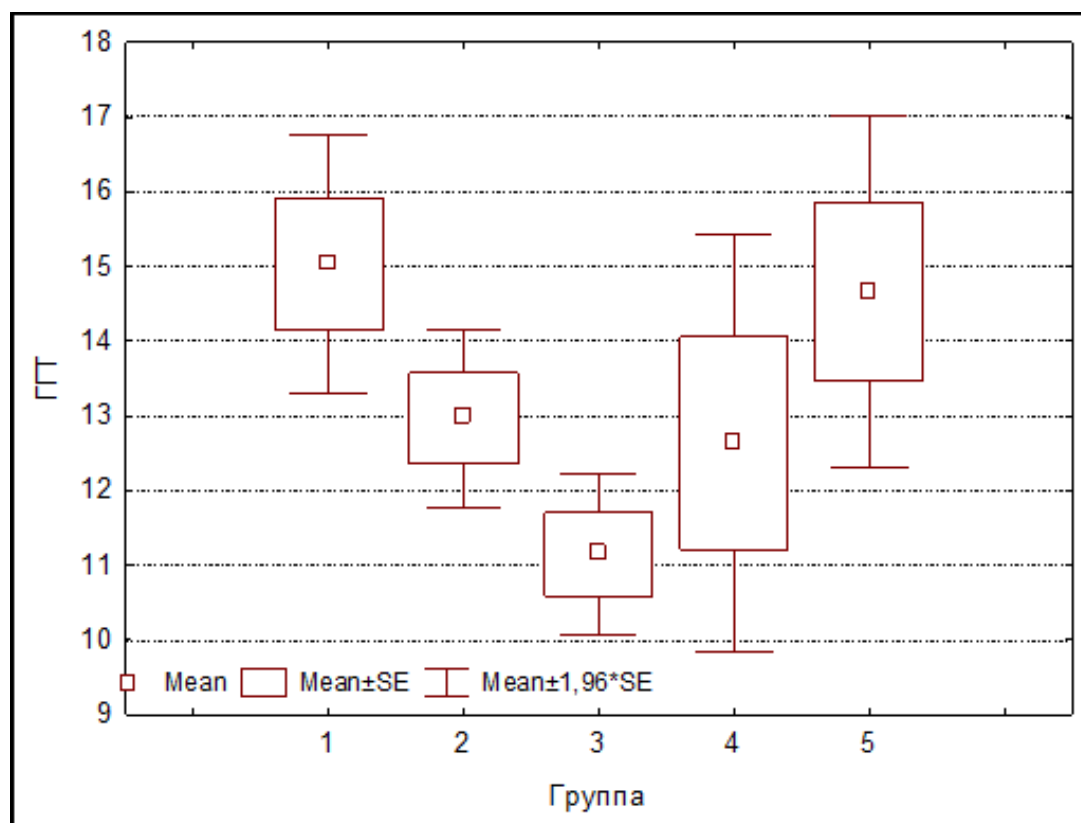


Рис. 11. Уровень содержания ГГТ (Ед/л) в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 6

Уровень содержания ГГТ в исследовательских группах

Группа	Средний уровень содержания ГГТ (Ед/л)	Стандартная ошибка	Минимум (Ед/л)	Максимум (Ед/л)
1 группа	15,0	0,9	7,0	37,2
2 группа	13,0	0,6	6,5	35,0
3 группа	11,1	0,6	7,7	16,0
4 группа	12,6	1,4	7,0	35,0
5 группа	14,7	1,2	8,0	23,0
Все группы	13,4	0,4	6,5	37,2

Различия содержания холестерина в исследовательских группах (рис. 12, табл. 7) оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

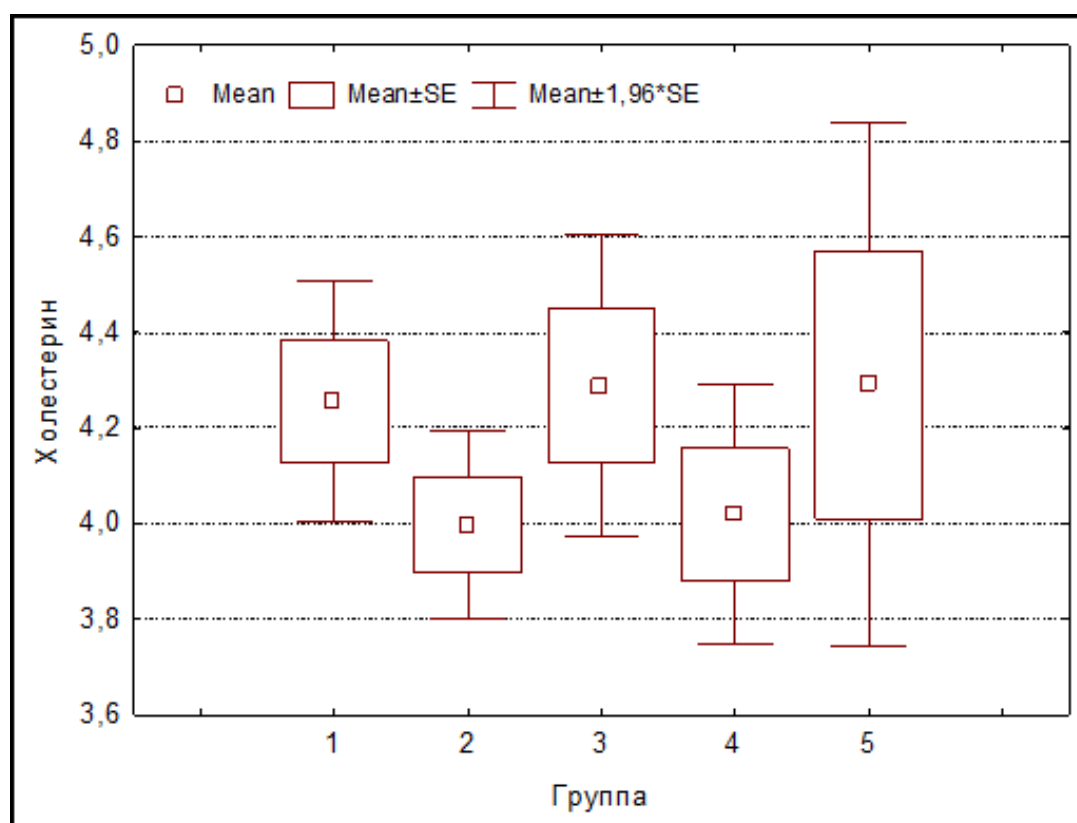


Рис. 12. Уровень содержания холестерина (ммоль/л) в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 7

Уровень содержания холестерина (ммоль/л) в исследовательских группах
($p > 0,05$)

Группа	Средний уровень содержания холестерина (ммоль/л)	Стандартная ошибка	Минимум (ммоль/л)	Максимум (ммоль/л)
1 группа	4,3	0,1	3,0	7,7
2 группа	4,0	0,1	2,5	6,5
3 группа	4,3	0,2	3,1	5,8
4 группа	4,0	0,1	3,3	5,5
5 группа	4,3	0,3	3,3	7,7
Все группы	4,1	0,1	2,5	7,7

Из оценки содержания триглицеридов в крови (рис. 13, табл. 8) следует, что их содержание в исследуемых группах статистически значимых различий не показали.

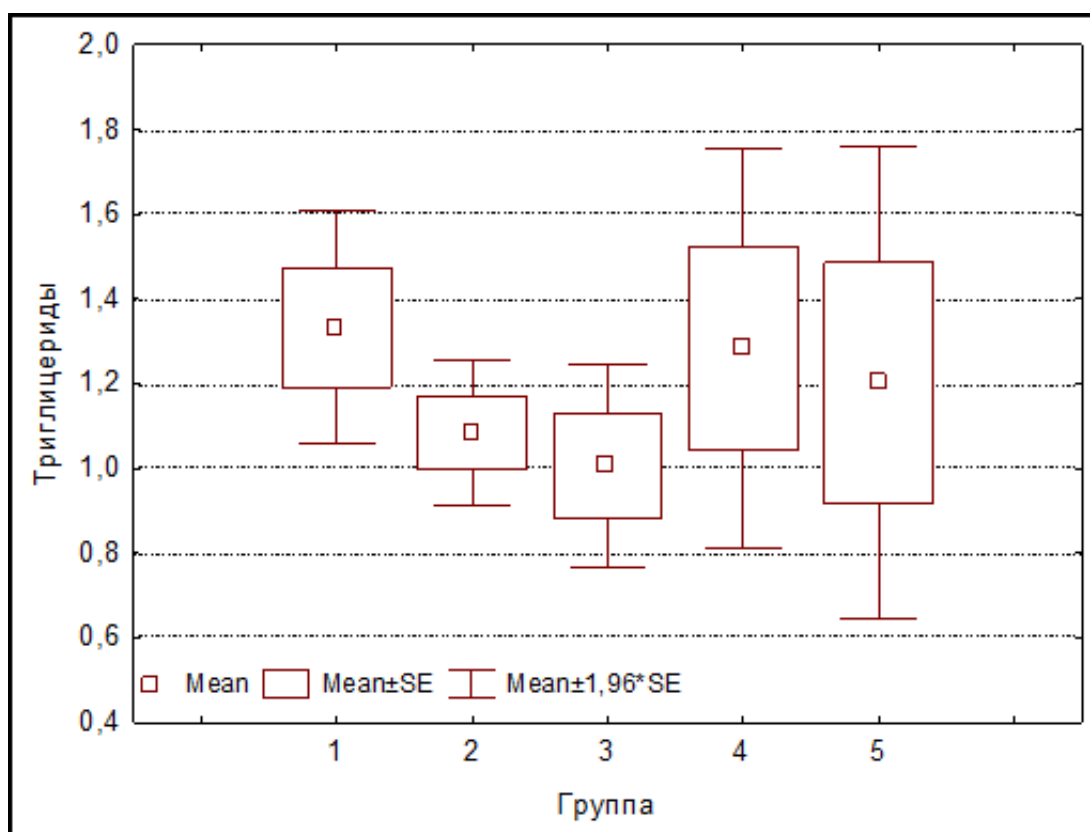


Рис. 13. Уровень содержания триглицеридов (ммоль/л) в исследовательских группах при первом визите.

Уровень содержания триглицеридов в исследовательских группах ($p>0,05$)

Группа	Средний уровень содержания триглицеридов (ммоль/л)	Стандартная ошибка	Минимум (ммоль/л)	Максимум (ммоль/л)
1 группа	1,33	0,14	0,31	4,68
2 группа	1,08	0,09	0,37	4,35
3 группа	1,01	0,12	0,31	2,29
4 группа	1,28	0,24	0,51	4,83
5 группа	1,20	0,28	0,40	4,68
Все группы	1,18	0,07	0,31	4,83

Липопротеиды высокой плотности продемонстрировали устойчивую и значимую связь с наличием избыточного веса (рис. 14, табл.9). Очень близкими при статистически не значимых ($p>0,05$) различиях оказались их уровни в двух группах больных, характеризующихся ожирением: 1 группы – больные с диагнозом псориаз, имевшие повышенный ИМТ и принимающих метотрексат и пятой – группой сравнения с повышенным ИМТ ($1,14\pm 0,03$ ммоль/л и $1,13\pm 0,07$ ммоль/л – соответственно). В то же время, у детей 4 – группы сравнения с нормальным ИМТ, содержание липопротеидов высокой плотности оказалось значительно ($p<0,001$) выше и составило $1,39\pm 0,05$ ммоль/л.

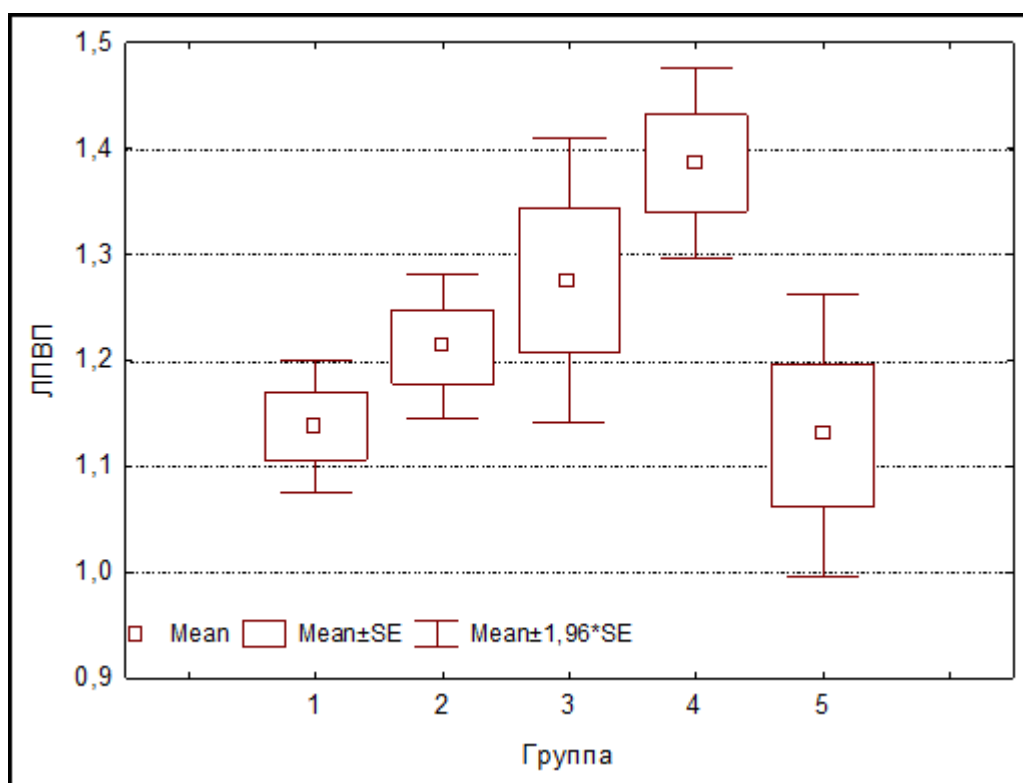


Рис. 14. Уровень содержания ЛПВП (ммоль/л) в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 9

Уровень содержания ЛПВП (ммоль/л) в исследовательских группах

Группа	Средний уровень содержания ЛПВП ммоль/л	Стандартная ошибка	Минимум (ммоль/л)	Максимум (ммоль/л)
1 группа	1,14	0,03	0,78	1,62
2 группа	1,21	0,03	0,45	2,24
3 группа	1,28	0,07	0,85	2,24
4 группа	1,39	0,05	0,95	1,75
5 группа	1,13	0,07	0,78	1,54
Все группы	1,21	0,02	0,45	2,24

Совершенно по-другому продемонстрировали себя липопротеиды низкой плотности (рис. 15, табл. 10). Статистически значимых различий их содержания ни в одной из групп не выявлено ($p > 0,05$). Средние арифметические значения колебались от $2,63 \pm 0,11$ ммоль/л (группа сравнения с нормальным весом) до $2,85 \pm 0,1$ ммоль/л (группа больных псориазом и с повышенным ИМТ).

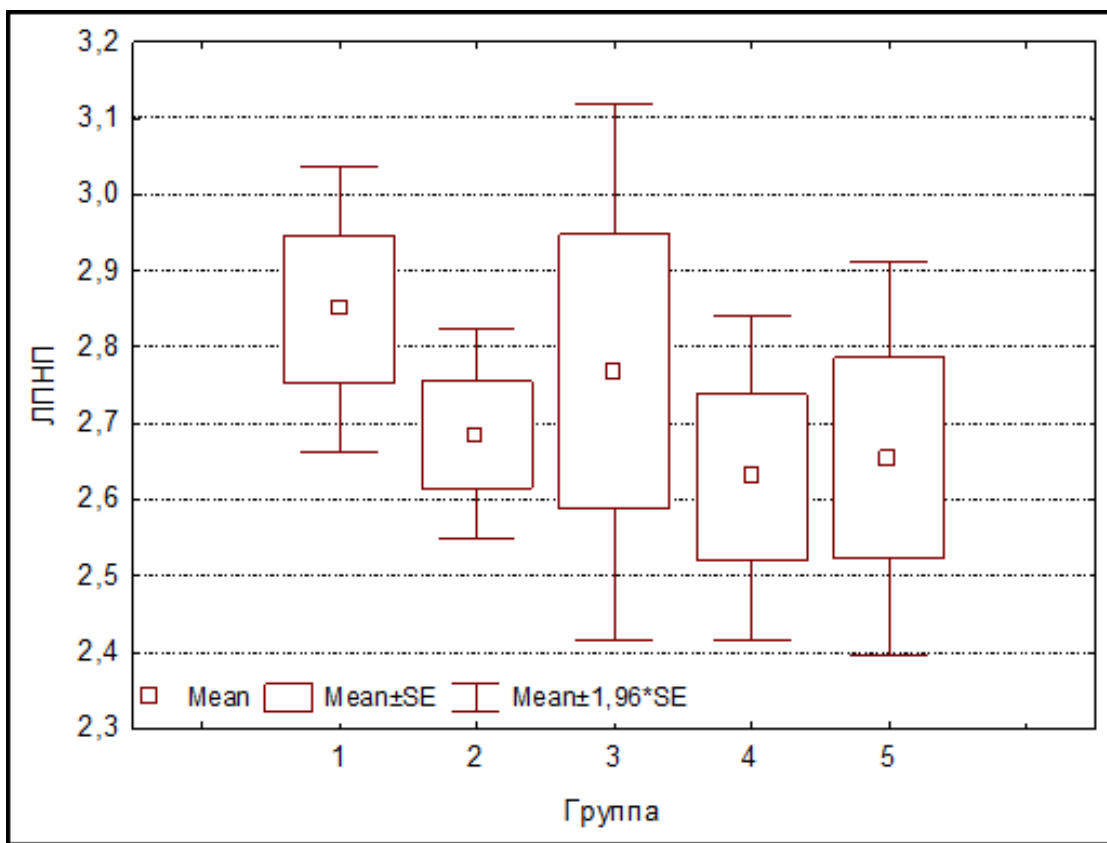


Рис. 15. Уровень содержания ЛПНП (ммоль/л) в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 10

Уровень содержания ЛПНП в исследовательских группах ($p > 0,05$)

Группа	Средний уровень содержания ЛПНП (ммоль/л)	Стандартная ошибка	Минимум (ммоль/л)	Максимум (ммоль/л)
1 группа	2,85	0,10	1,43	4,47
2 группа	2,69	0,07	1,36	4,33
3 группа	2,77	0,18	1,36	4,33
4 группа	2,63	0,11	1,89	3,99
5 группа	2,65	0,13	1,49	3,59
Все группы	2,73	0,05	1,36	4,47

3.3 Оценка распространенности и тяжести течения псориаза в исследовательских группах

Уровень индекса PASI оценивался только в основных группах (рис. 16, табл.11) и показал статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание его среднего значения в 1 группе больных по сравнению с больными 2 и 3 групп. Обращает на себя внимание большой разброс значений PASI в 1 группе – от 9,3 до 72,0 (рис. 17), а во второй группе до 24,9 (рис. 18).

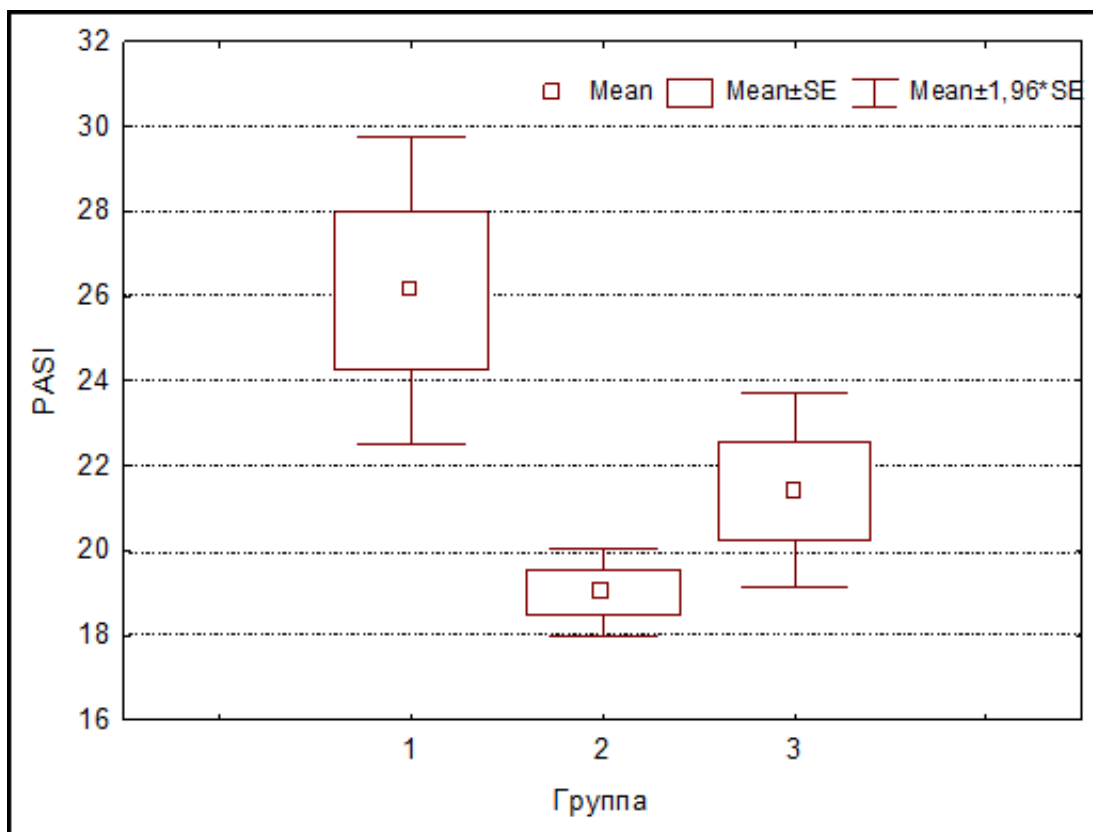


Рис. 16. Показатели индекса PASI в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 11

Показатели индекса PASI в исследовательских группах ($p < 0,05$)

Группа	Среднее значение индекса PASI	Стандартная ошибка	Минимум	Максимум
1 группа	26,1	1,85	9,3	72,0
2 группа	19,0	0,53	9,4	24,9
3 группа	21,4	1,17	9,9	29,7
Все группы	21,8	0,75	9,3	96,0



Рис. 17. Пациент П. 15 лет, (1 группа - PASI 72)

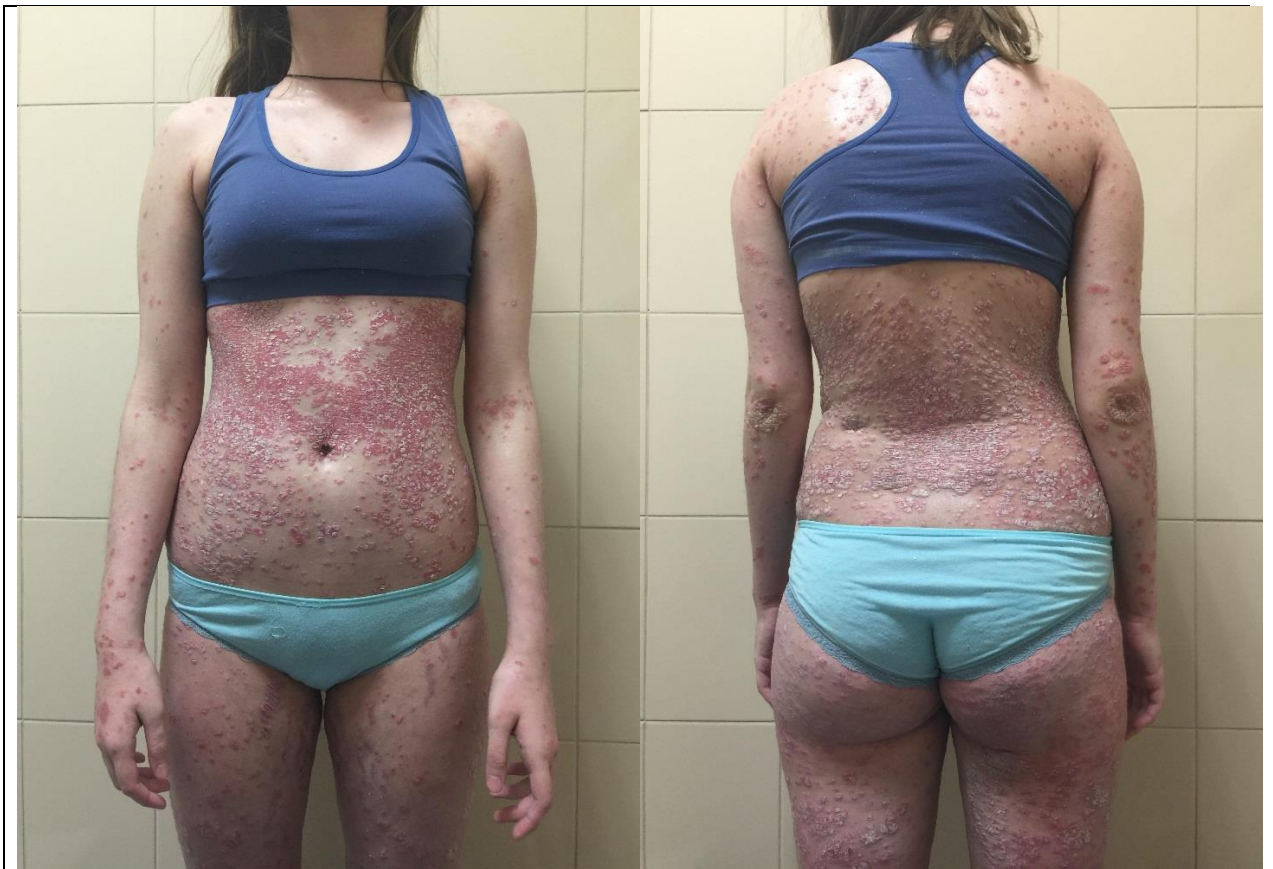


Рис. 18. Пациентка Э. 16 лет, (1 группа - PASI 24,9)

3.4. Показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в исследовательских группах

Средние значения систолического артериального давления (рис. 19, табл. 12) находились в интервале $103,8 \pm 1,2$ мм.рт.ст. в 3 группе до $113,2 \pm 1,1$ мм.рт.ст. в 1 группе. Значение САД у больных 1 группы значимо ($p < 0,05$) превышало значение САД у 2, 3 и 4 групп, что наглядно демонстрирует совместное влияние двух негативных факторов – ожирения и псориаза на данные показатели. Указанные изменения являются преморбидным состоянием для развития гипертонической болезни – частого коморбидного процесса при рассматриваемой патологии.

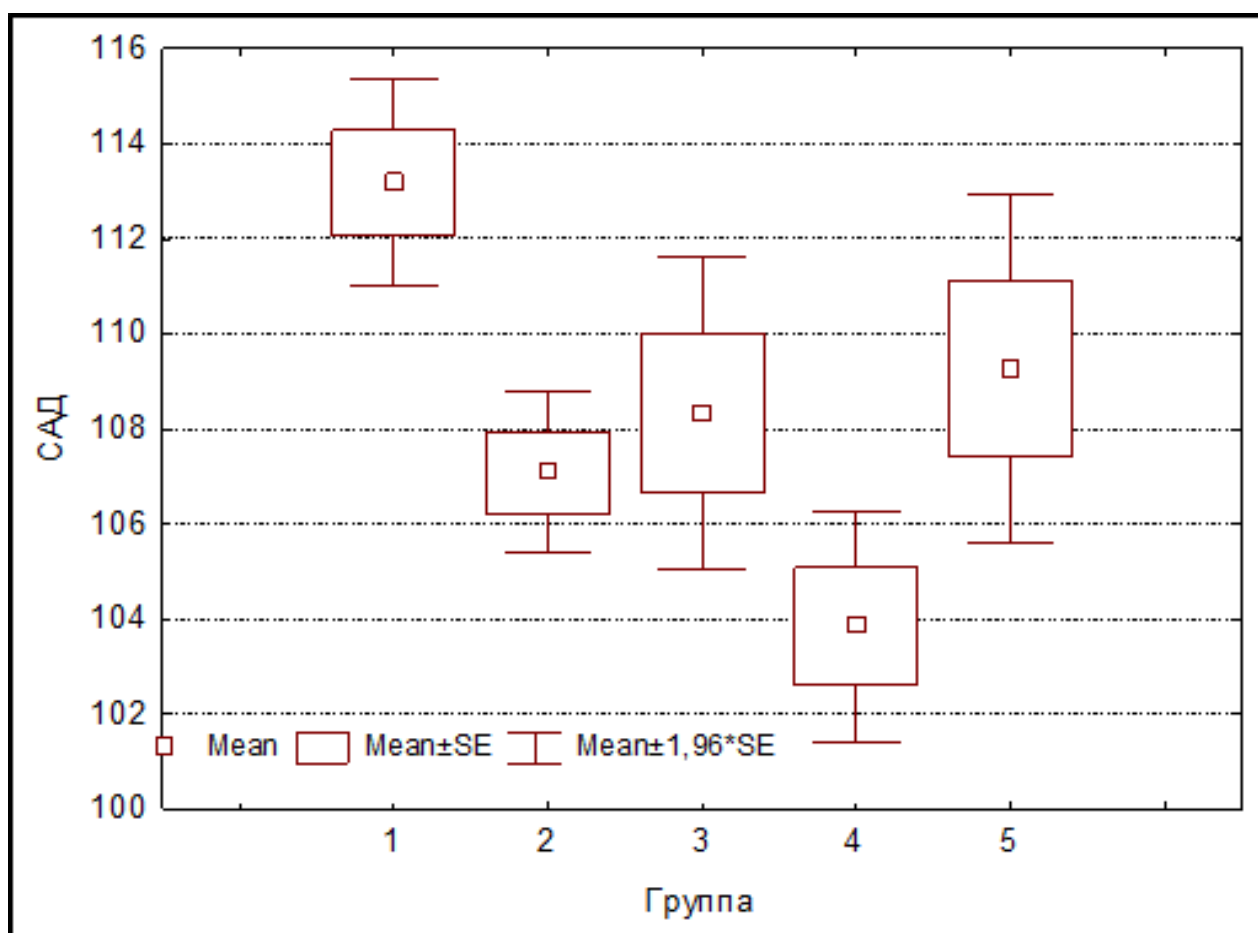


Рис. 19. Уровень САД (мм.рт.ст.) в исследовательских группах при первом визите.

Уровень содержания САД в исследовательских группах ($p < 0,05$)

Группа	Средний уровень САД (мм.рт.ст.)	Стандартная ошибка	Минимум (мм.рт.ст.)	Максимум (мм.рт.ст.)
1 группа	113,2	1,11	96	135
2 группа	107,1	0,86	92	117
3 группа	108,3	1,68	94	120
4 группа	103,8	1,24	97	111
5 группа	109,3	1,86	96	128
Все группы	108,7	0,59	92	135

Диастолическое артериальное давление (рис. 20, табл. 13) оказалось статистически значимо ($p < 0,001$) ниже в 4 группе по сравнению с другими, приняв значение $55,9 \pm 0,4$ мм.рт.ст. Следует отметить статистически значимые различия ($p < 0,05$) ДАД в 1 и 2 группах, в которых оно составило $60,1 \pm 0,5$ мм.рт.ст. и $58,2 \pm 0,3$ мм.рт.ст. соответственно. Указанные результаты позволяют сделать вывод у детей в группе сравнения, не имеющих псориаза, избыточного веса отсутствуют признаки повышения ДАД. Вместе с тем пациенты с нормальным весом, но больные псориазом уже имеют статистически значимые различия в сторону повышения показателя ДАД, что возможно демонстрирует вклад негативного влияния псориаза на гемодинамические процессы. Негативное синергическое влияние таких коморбидных состояний, как псориаз и ожирения значительно сказывается на показателях ДАД, что отмечается в значимой негативной тенденции данных показателей.

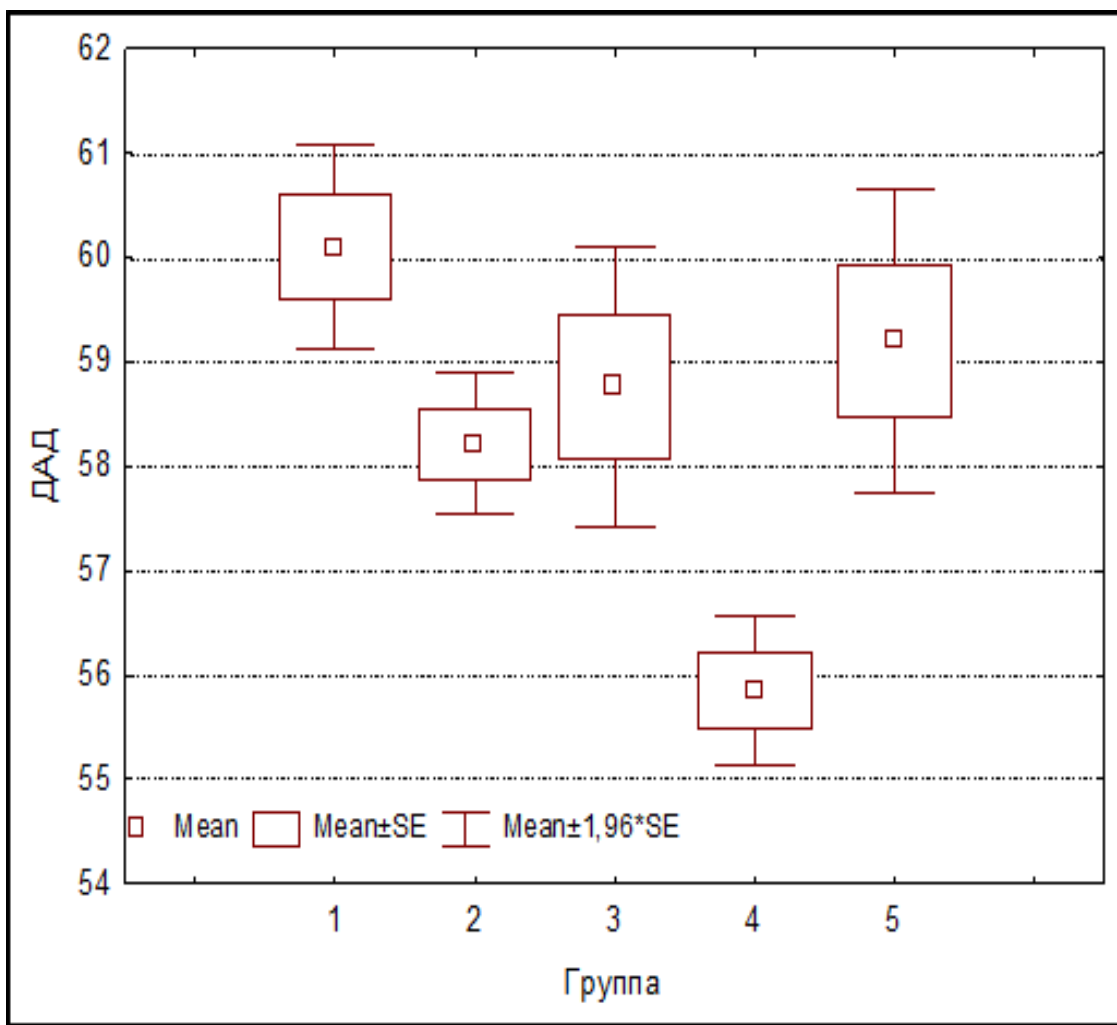


Рис. 20. Уровень ДАД (мм.рт.ст.) в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 13

Уровень содержания ДАД в исследовательских группах

Группа	Средний уровень ДАД (мм.рт.ст.)	Стандартная ошибка	Минимум (мм.рт.ст.)	Максимум (мм.рт.ст.)
1 группа	60,1	0,5	54	70
2 группа	58,2	0,3	52	64
3 группа	58,8	0,7	52	65
4 группа	55,9	0,4	53	59
5 группа	59,2	0,7	55	65
Все группы	58,6	0,2	52	70

Значения ЦАД (рис. 21, табл.14), среднее значение которого оказалось значимо ($p < 0,01$) ниже в 4 группе у детей без псориаза с нормальным ИМТ по сравнению с другими. Значимыми оказались различия значения ЦАД и у 1 и 2

групп (p<0,01), что также демонстрирует неблагоприятное влияние факторов ожирения и псориаза на данные показатели.

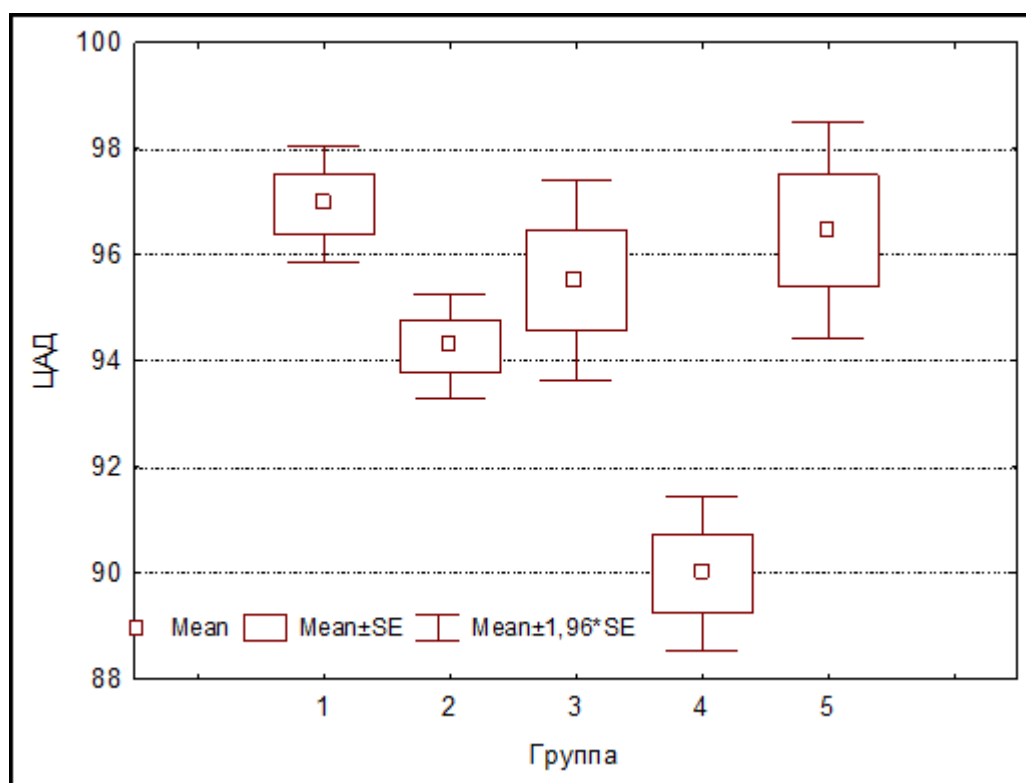


Рис. 21. Уровень ЦАД (мм.рт.ст.) в исследовательских группах при первом визите.

Таблица 14

Уровень ЦАД (мм.рт.ст.) в исследовательских группах (p<0,01)

Группа	Средний уровень ЦАД (мм.рт.ст.)	Число наблюдений	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
1 группа	97,0	50	3,9	0,6
2 группа	94,3	75	4,4	0,5
3 группа	95,5	21	4,4	1,0
4 группа	90,0	20	3,3	0,7
5 группа	96,5	15	4,0	1,0
Все группы	94,9	181	4,6	0,3

Среднее значение индекса аугментации (рис. 22, табл. 15) у больных 1 группы (псориаз, повышенный ИМТ, принимали метотрексат) статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от средних значений этого показателя в других исследовательских группах.

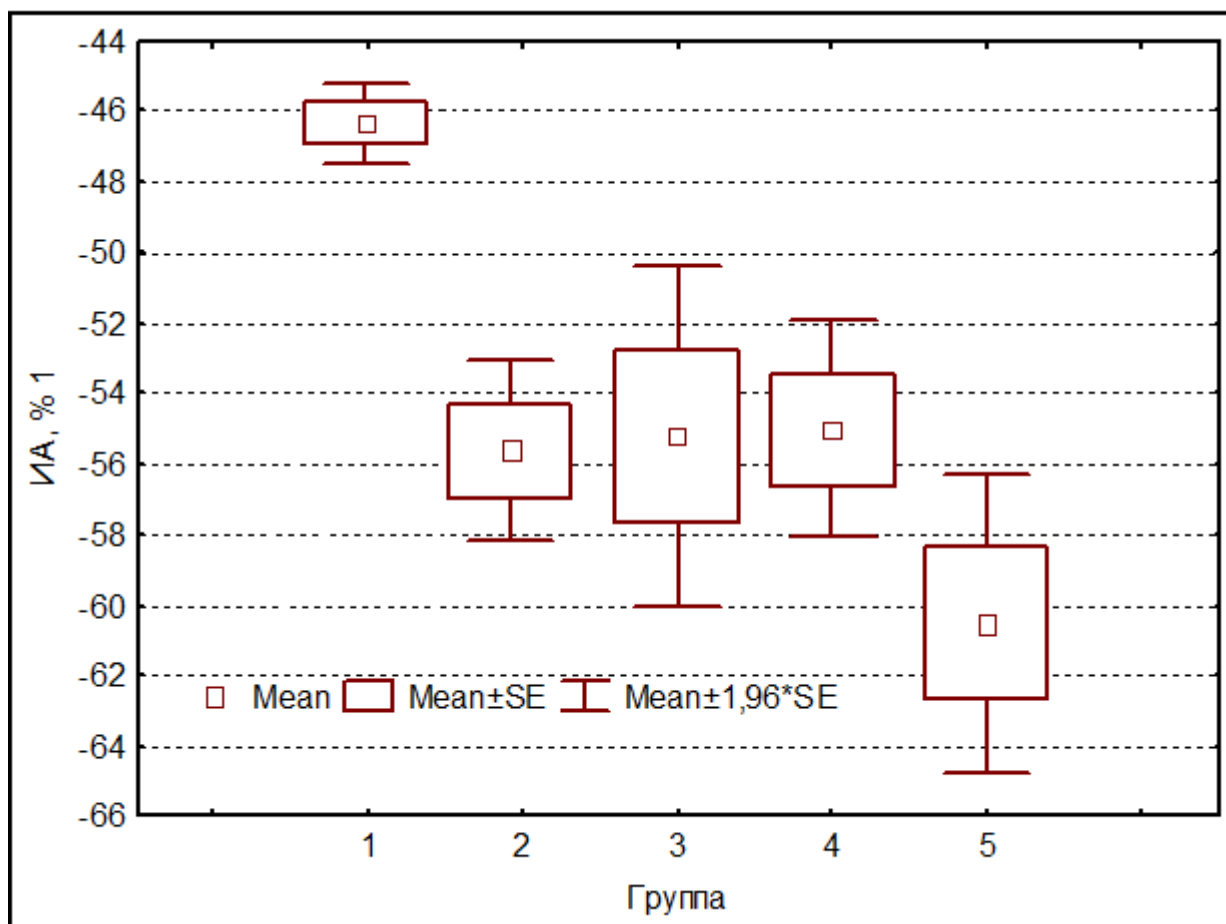


Рис. 22. Значение ИА, % в исследовательских группах при первом визите

Значение ИА, % в исследовательских группах ($p < 0,001$)

Группа	Среднее значение ИА, %	Стандартная ошибка	Минимум	Максимум
1 группа	-46,3	0,59	-57,1	-36,2
2 группа	-57,7	1,32	-76,9	-29,7
3 группа	-55,2	2,44	-79,9	-39,7
4 группа	-55,0	1,57	-64,3	-45,1
5 группа	-60,5	2,19	-69,8	-39,5
Все группы	-52,6	0,70	-79,9	-29,7

Значение ИА при первичном обследовании (рис. 22) оказалось значимо ($p < 0,001$) выше ($-46,3 \pm 0,9$) в 1 группе, чем во второй $-57,7 \pm 1,1\%$, в третьей $-55,2 \pm 1,6\%$ (рис. 22). Что возможно обусловлено сочетанием псориаза у этих пациентов с повышенным ИМТ.

Наибольший средний уровень ПАД (рис. 23, табл. 16) оказался у пациентов 1 группы $53,1 \pm 0,8$ мм.рт.ст., что обеспечило статистически значимые ($p < 0,05$) отличия этого показателя от других групп: 2, 3 и 4.

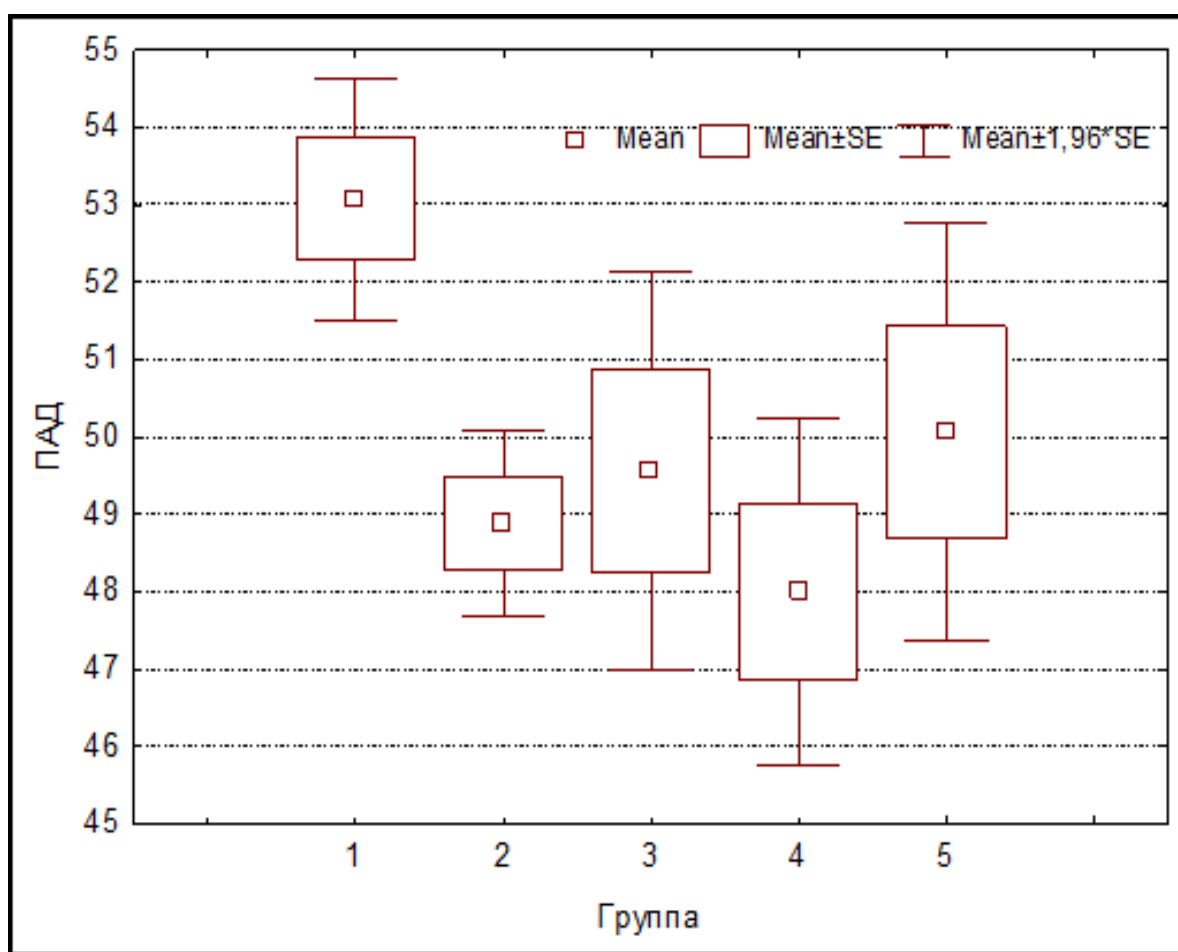


Рис. 23. Значение ПАД (мм.рт.ст.) в исследовательских группах при первом визите.

Значение ПАД (мм.рт.ст.) в исследовательских группах ($p < 0,05$)

Группа	Среднее значение ПАД (мм.рт.ст.)	Стандартная ошибка	Минимум (мм.рт.ст.)	Максимум (мм.рт.ст.)
1 группа	53,1	0,8	41	65
2 группа	48,9	0,6	38	57
3 группа	49,6	1,3	40	58
4 группа	48,0	1,1	41	55
5 группа	50,1	1,4	41	63
Все группы	50,1	0,4	38	65

По показателю СРПВ (рис. 24, табл. 17) исследовательские группы объединились в однородные 2 группы. В первую вошли 1, 3 и 5, среднее значение СРПВ в которых значительно превышало 6,0. Вторую группу составили дети с нормальным весом – 2 и 4 группы. Различия в первой сводной группе статистически не достоверные ($p > 0,05$). Различия между сводными группами значимые ($p < 0,01$). Значимыми ($p < 0,001$) оказались различия и между 2 и 4 группами, что возможно говорит о негативном влиянии псориаза на показатели центральной и периферической гемодинамики.

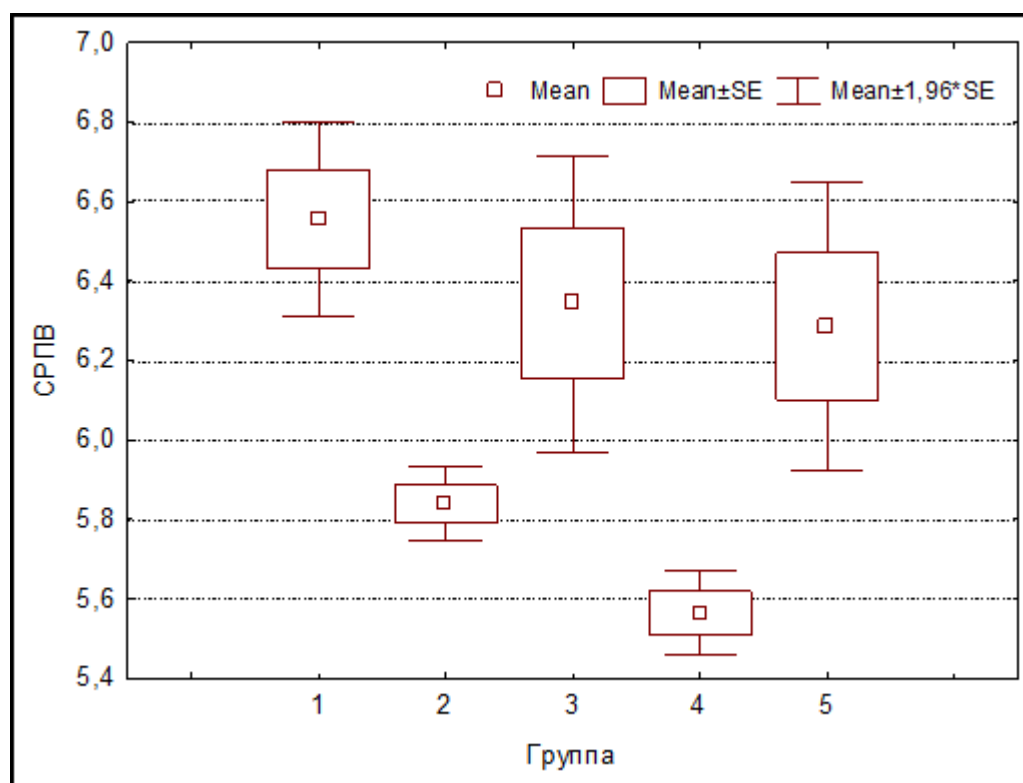


Рис. 24. Значение СРПВ (м/с) в исследовательских группах при первом визите.

Значение СРПВ (м/с) в исследовательских группах

Группа	Среднее значение СРПВ (м/с)	Стандартная ошибка	Минимум (м/с)	Максимум (м/с)
1 группа	6,6	0,1	5,2	8,9
2 группа	5,8	0,04	5,1	6,6
3 группа	6,3	0,2	5,3	8,6
4 группа	5,6	0,1	5,2	6,1
5 группа	6,3	0,2	5,3	7,6
Все группы	6,1	0,1	5,1	8,9

Существенным разделом работы стала оценка динамических характеристик показателей, оценивающих течение болезни и тяжесть состояния. Показатели регистрировались при первом визите, через 3, 6 и 12 месяцев после первого визита. Динамика контролировалась только в основных группах. Как описывалось ранее, в первую группу составили больные с диагнозом псориаз, имевшие повышенный ИМТ и принимавшие метотрексат, вторую группу составили больные с диагнозом псориаз, нормальным весом и принимавшие метотрексат и третью группу – пациенты с псориазом, лечение которых проводилось без метотрексата.

3.5 Динамика индекса массы тела

Одним из таких показателей стал индекс массы тела (ИМТ) (рис. 25). При первичном обследовании средние значения индекса достоверно ($p < 0,01$) различались во всех трех группах. Максимальным он был в первой группе $23,7 \pm 0,5$ кг/м², затем следовала третья группа $19,7 \pm 0,8$ кг/м² и, на конец, вторая группа $17,0 \pm 0,4$ кг/м².

Динамика значений индекса, представленная на рисунке 18, демонстрирует некоторое снижение в первой группе, что обусловлено рекомендацией пациентам соблюдения неспецифической гипохолестериновой диеты, а также не существенное увеличение во второй и третьей группах ($p > 0,05$), в связи с физиологическим ростом пациентов за период наблюдения. Тем не менее, к завершению срока наблюдения различия

средних значений ИМТ в трех основных группах оказались статистически значимыми ($p < 0,01$) на протяжении всего срока наблюдения, сохранив ту же ситуацию, которая наблюдалась при первом визите. Наибольшее среднее значение ИМТ демонстрировали больные первой группы, у которых при первом визите оно составило $23,7 \pm 0,5$ кг/м², а через год – $22,9 \pm 0,5$ кг/м². во второй группе – $17,0 \pm 0,4$ кг/м² и $17,8 \pm 0,4$ кг/м², и в третьей – $19,7 \pm 0,8$ кг/м² и $20,6 \pm 0,8$ кг/м².

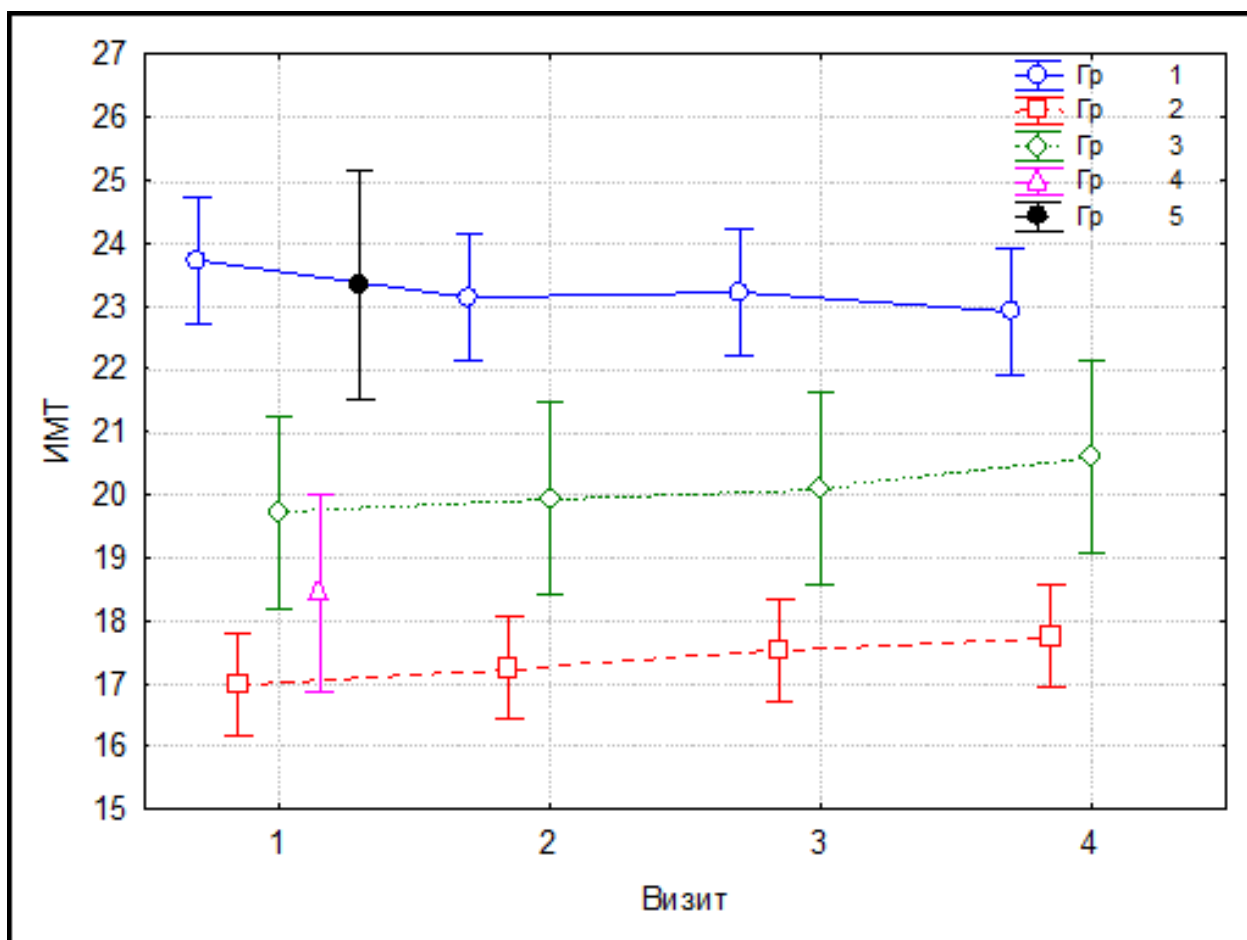


Рис. 25. Динамика ИМТ (кг/м²) за период наблюдения.

Существенные изменения наблюдались в распределении больных по значению показателя стандартное отклонение ИМТ при последовательных визитах (рис. 26). От визита к визиту наблюдается устойчивое увеличение доли детей с нормальным ИМТ. К 4 визиту наблюдается статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение доли таких детей по сравнению с первым

визитом, что видимо связано с соблюдением неспецифической гипохолестериновой диеты. В то же время наблюдалась устойчивая тенденция снижения доли детей с избыточным и недостаточным питанием.

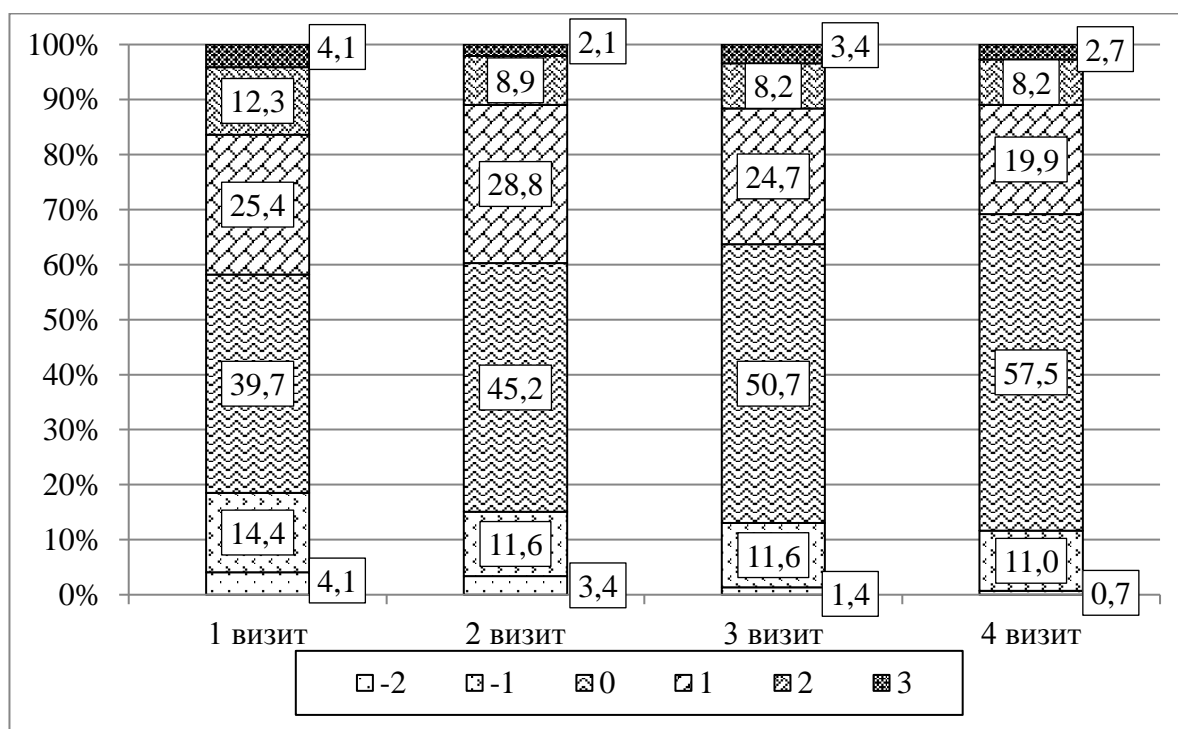


Рис. 26. Распределение пациентов в зависимости от значений показателя стандартное отклонение ИМТ (кг/м²) в различные периоды наблюдения.

3.6 Динамика показателей печеночных трансаминаз

Динамика АЛТ (рис. 27) не оказалась существенной ни в одной из групп при сохраняющейся значимости различий между первой группой с одной стороны и второй и третьей группами – с другой ($p < 0,05$). Однородность второй и третьей групп по уровню содержания АЛТ сохранилась на протяжении всего наблюдения ($p > 0,05$). У больных первой группы при первичном обследовании уровень АЛТ составил $19,8 \pm 1,2$ Ед/л, при последнем $20,3 \pm 1,2$ Ед/л, у больных второй группы соответственно $15,1 \pm 1,0$ Ед/л и $14,3 \pm 1,0$ Ед/л и третьей группы $14,7 \pm 1,8$ Ед/л и $14,2 \pm 1,8$ Ед/л.

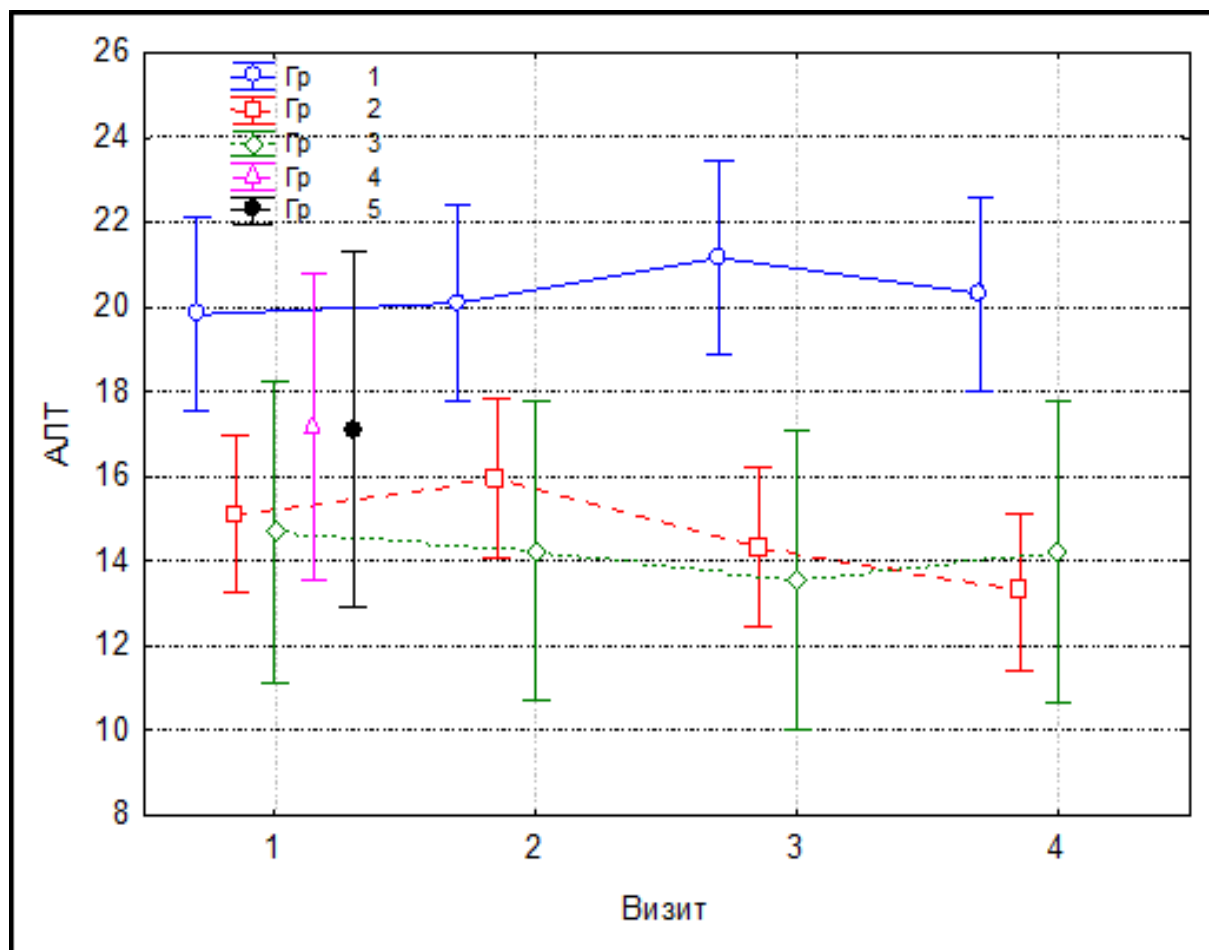


Рис. 27. Динамика АЛТ (Ед/л) за период наблюдения.

Несколько по-другому продемонстрировал себя показатель АСТ (рис. 28). У больных первой и третьей групп отмечается некоторое повышение ко второму визиту, а затем устойчивая тенденция уменьшения среднего значения АСТ от визита к визиту. Так в первой группе при первом визите среднее значение оказалось равным $25,0 \pm 0,9$ Ед/л при последнем – $24,0 \pm 0,9$ Ед/л, в третьей $23,1 \pm 1,4$ Ед/л и $22,3 \pm 1,4$ Ед/л. Значимых различий такая динамика не обеспечила. А вот динамика АСТ во второй группе, совершив снижение с $26,5 \pm 0,7$ Ед/л до $21,5 \pm 0,7$ Ед/л, оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Значимых различий между группами на различных сроках наблюдения не выявлено, что возможно говорит о достаточной безопасности применения метотрексата у детей

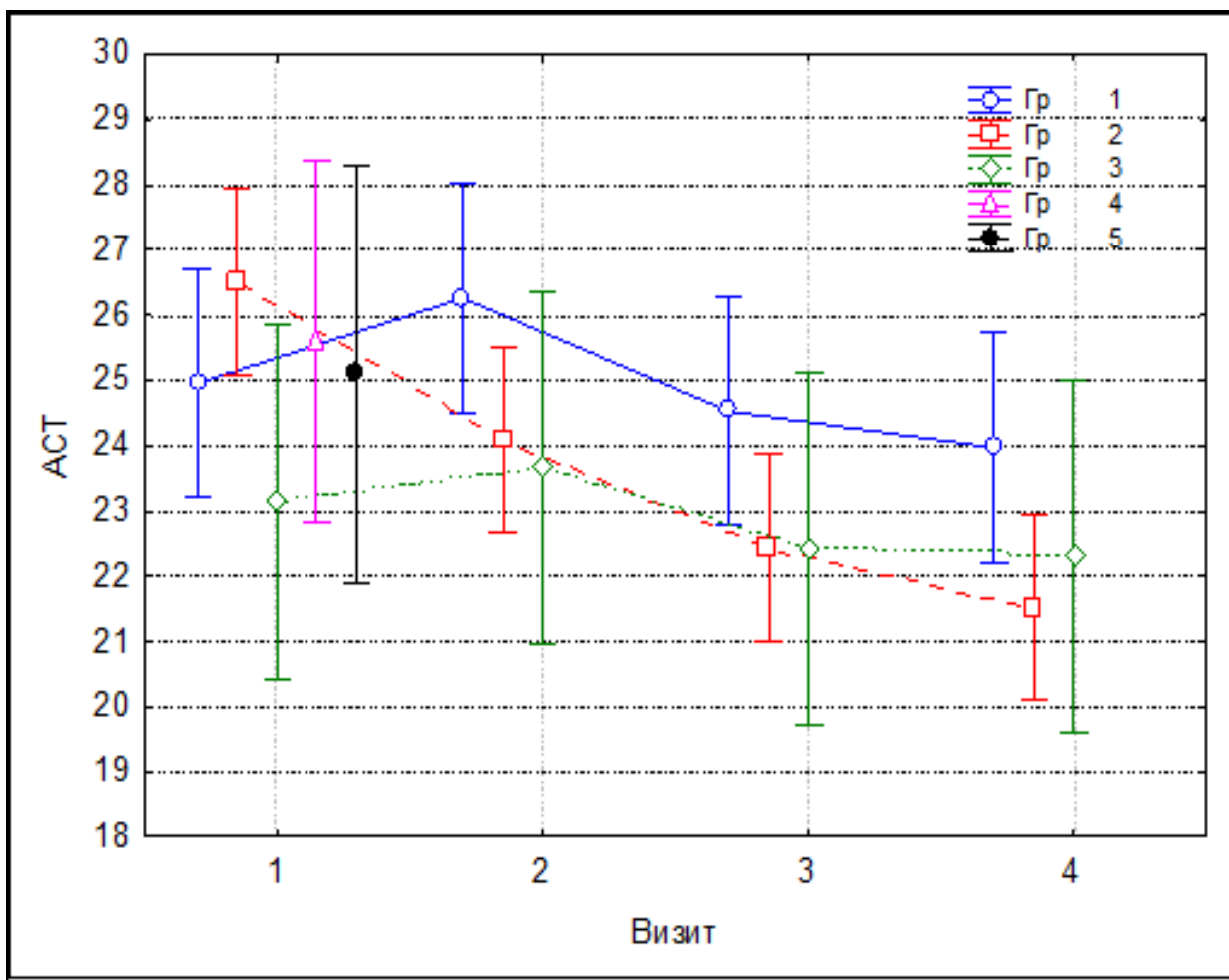


Рис. 28. Динамика АСТ (Ед/л) за период наблюдения.

Уровень содержания ГГТ (рис. 29) при первичном обследовании показал значимые ($p < 0,01$) различия при сравнении первой и третьей групп, продемонстрировав значения $15,0 \pm 0,75$ Ед/л и $11,1 \pm 0,75$ Ед/л. Значение ГГТ у больных второй группы оказалось промежуточным равным $13,0 \pm 0,61$ Ед/л. К последнему визиту разрыв между значениями ГГТ в первой группе $15,9 \pm 0,75$ Ед/л с одной стороны и второй $11,4 \pm 0,61$ Ед/л и третьей $11,0 \pm 0,75$ Ед/л с другой стороны увеличился ($p < 0,001$) за счет не значимого повышения в первой группе и не значимого снижения во второй.

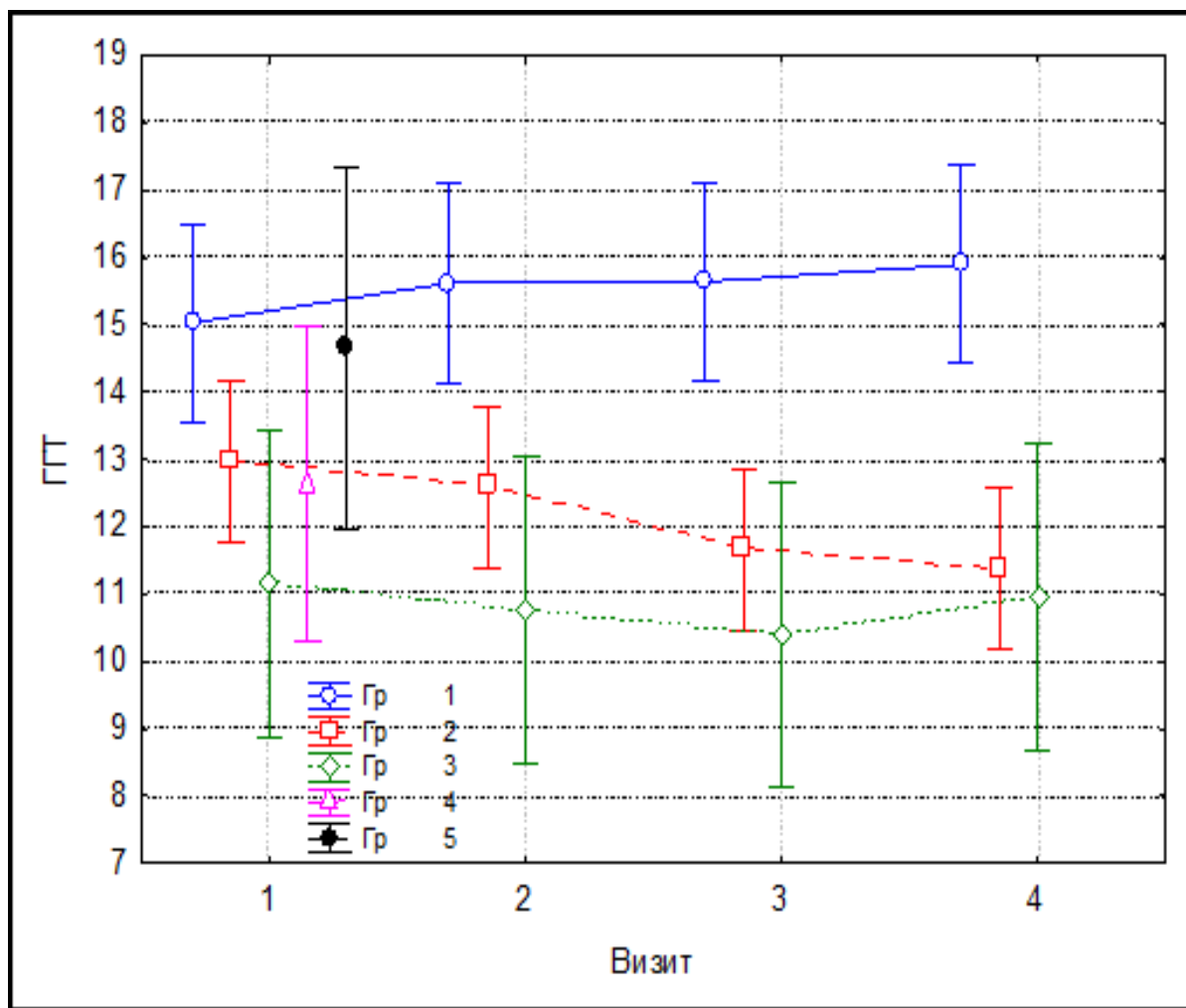


Рис. 29. Динамика ГГТ (Ед/л) за период наблюдения.

3.7 Динамика показателей жирового обмена

В отличие от данных литературных источников, демонстрирующих наличие нарушений жирового обмена при псориазе у взрослых (см. Главу 2), в результате проведенного настоящего исследования состояние жирового обмена при псориазе у детей нами установлено, что при первичном обследовании уровень холестерина в трех исследовательских группах (рис. 30), а также в группах контроля, статистически значимых различий не выявил, в пятой группе этот показатель составил $4,3 \pm 0,19$ ммоль/л и $4,0 \pm 0,09$ ммоль/л во второй группе, и $4,0 \pm 0,17$ ммоль/л в четвертой (группе сравнения с нормальным весом). Значимое ($p < 0,05$) снижение уровня холестерина наблюдалось во второй группе с $4,0 \pm 0,09$ ммоль/л до $3,7 \pm 0,09$ ммоль/л к четвертому визиту, что обеспечило ему значимые различия с первой ($4,2 \pm 0,11$) ммоль/л и третьей ($4,1 \pm 0,16$) ммоль/л группами. 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.

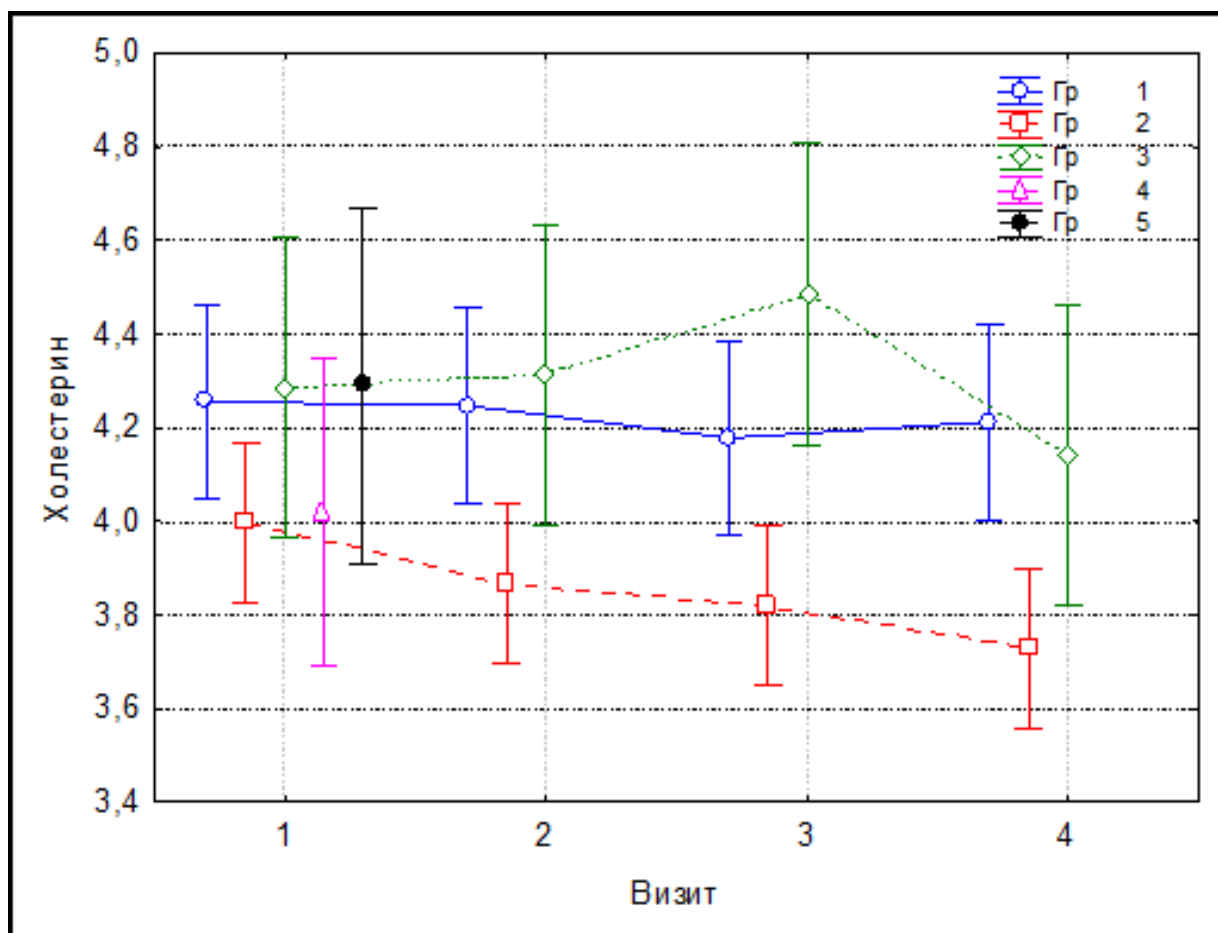


Рис. 30. Динамика уровня холестерина (ммоль/л) за период наблюдения.

В динамике уровня среднего содержания триглицеридов к последнему визиту значимых различий не оказалось (рис. 31). Наиболее выраженное снижение наблюдалось во второй группе и оказалось статистически значимым уже к третьему визиту по сравнению с данными первичного обследования. При первичном обследовании средний уровень содержания триглицеридов у пациентов второй группы составил $1,1 \pm 0,07$ ммоль/л, а к завершению срока наблюдения $0,8 \pm 0,07$ ммоль/л и эти различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). В других группах снижение оказалось не столь значимым и проявилось только в тенденции, не достигнув значимых различий. В тоже

время, 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.

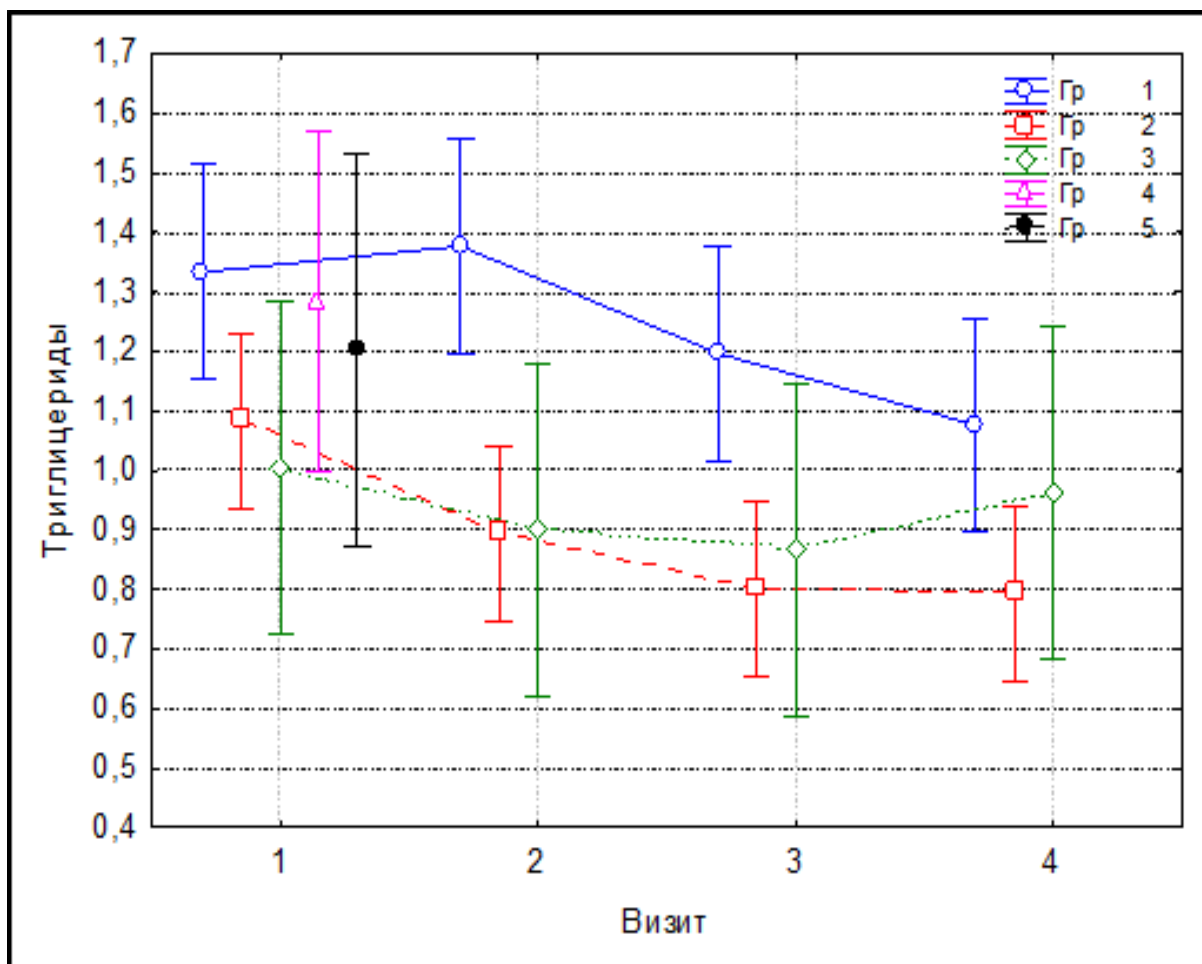


Рис. 31. Динамика уровня триглицеридов (ммоль/л) за период наблюдения.

ЛПВП также не претерпели существенной динамики во всех группах наблюдения (рис. 32), только продемонстрировали 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 у больных второй группы ($1,2 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,0 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно).

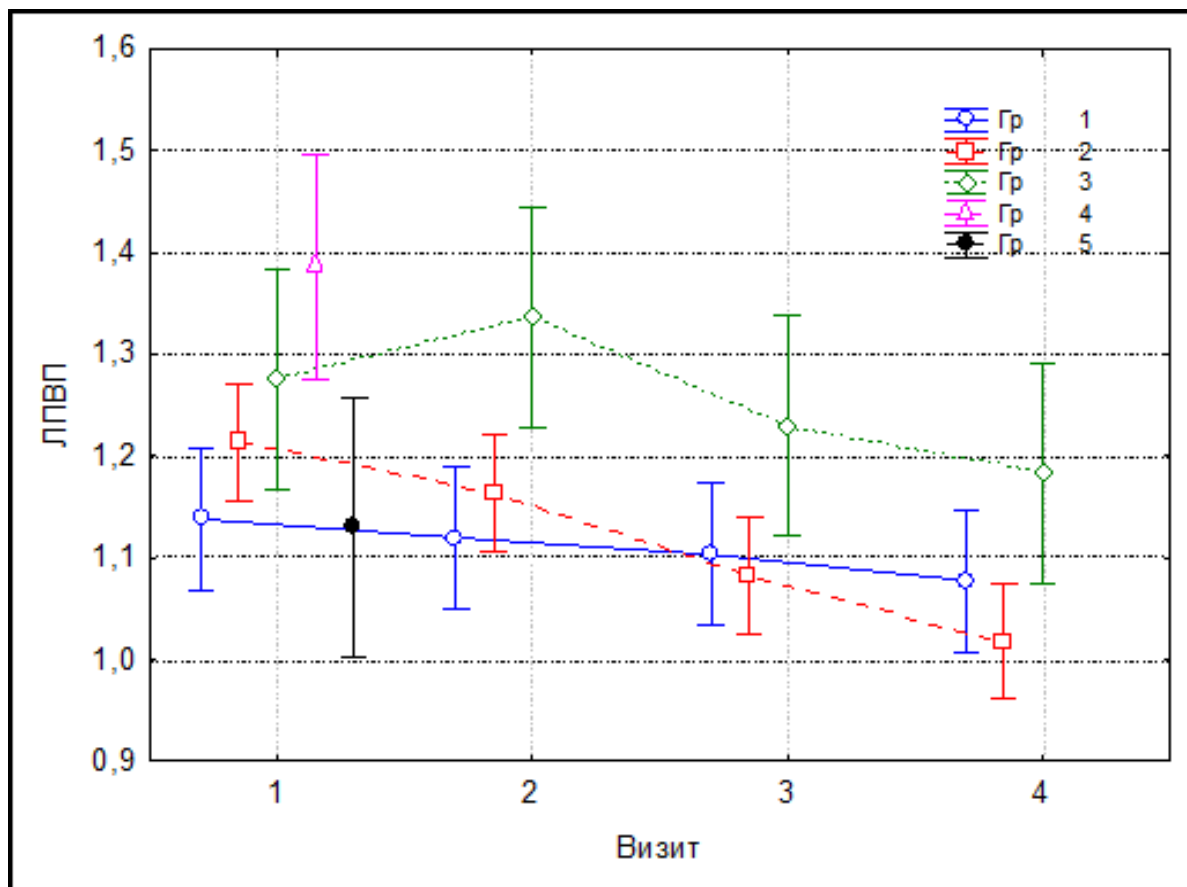


Рис. 32. Динамика уровня ЛПВП (ммоль/л) за период наблюдения.

ЛПНП в ответ на терапию и время наблюдения продемонстрировали лишь незначимую ($p > 0,05$) тенденцию к снижению уровня содержания во всех исследовательских группах (рис. 33). Можно только указать, что минимальное среднее значение ЛПНП при первичном обследовании составило $2,7 \pm 0,07$ ммоль/л и регистрировалось во второй группе, а максимальное – $2,8 \pm 0,09$ ммоль/л в первой группе. Через год наблюдения показатель ЛПНП также был максимальным в первой группе и равнялся $2,7 \pm 0,09$ ммоль/л, а минимальным в третьей группе – $2,5 \pm 0,13$ ммоль/л.

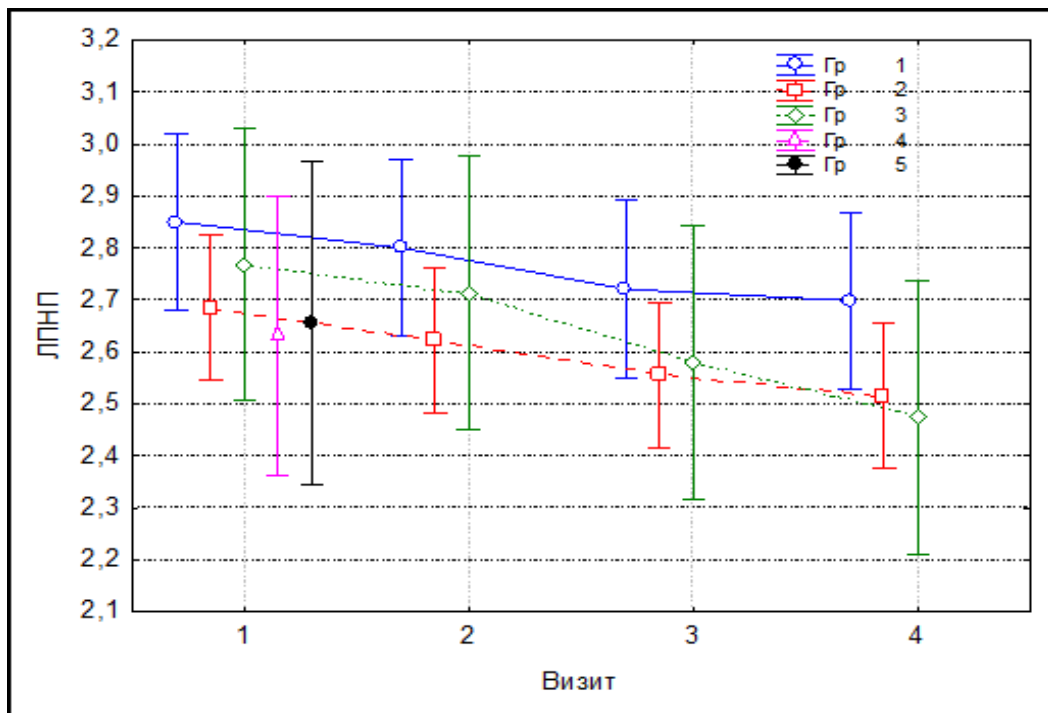


Рис. 33. Динамика уровня ЛПНП (ммоль/л) за период наблюдения.

3.8 Динамика индекса тяжести псориаза (PASI)

Одним из показателей в оценке состояния больного с диагнозом псориаз является индекс PASI, динамика которого представлена на рисунке 34.

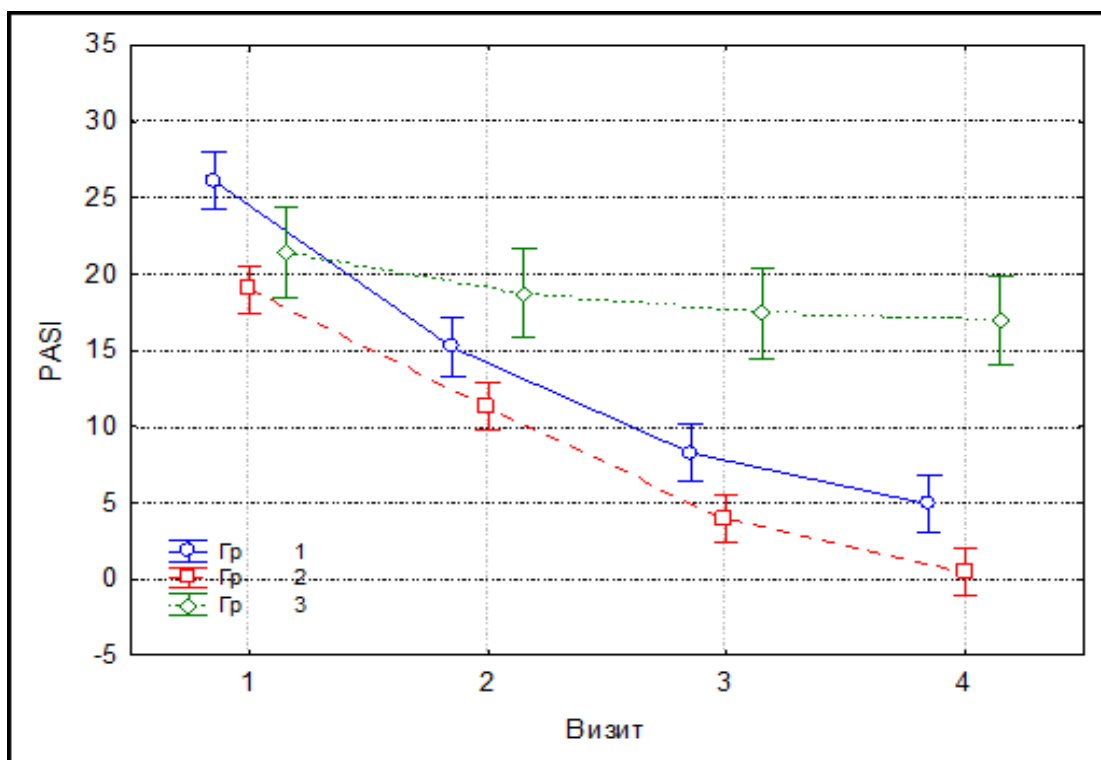


Рис. 34. Динамика значений индекса PASI за период наблюдения.

При первичном обследовании наибольшее его значение оказалось у больных первой группы $26,1 \pm 1,0$, что значимо ($p < 0,05$) превышало аналогичные данные у больных второй и третьей групп ($19,0 \pm 0,8$ и $21,4 \pm 1,5$). Через три месяца, ко второму визиту, во всех исследовательских группах произошло снижение PASI. В первой и второй группах оно оказалось статистически значимым ($p < 0,001$), показав значения $15,2 \pm 1,0$ и $11,3 \pm 0,8$ соответственно. В этих группах продолжалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение и к третьему и четвертому визиту, достигнув к завершению срока наблюдения следующих цифр: $4,9 \pm 1,0$ в первой группе (рис. 35, 36) и $0,4 \pm 0,8$ во второй группе (рис. 37).



Рис. 35. Пациент Б., 6 лет до и после лечения



Рис. 36. Пациент П. 15 лет до и после лечения



Рис. 37. Пациентка Э., 16 лет до и после лечения

Динамика PASI в третьей группе оказалась статистически не значимой ($p>0,05$). При первичном обследовании среднее значение показателя PASI равнялось $21,4\pm 1,5$, а к последнему, через год, – $17,0\pm 1,5$. Такая динамика PASI демонстрирует эффективность метотрексата у пациентов детского возраста.

3.9 Динамика параметров функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики

В исследовании изучались состояние и динамика показателей, характеризующих деятельность сердечно-сосудистой системы. Среднее значение систолического артериального давления (рис. 38) при первичном обследовании было максимальным, $113\pm 1,1$ мм.рт.ст., у больных первой группы, что оказалось статистически существенно ($p<0,05$) больше чем у пациентов второй $107\pm 0,9$ мм.рт.ст. и третьей $108\pm 1,7$ мм.рт.ст. групп. Статистически значимых изменений в динамике САД за весь срок исследования не наблюдалось ни в одной из исследовательских групп, за исключением не ярко выраженного тренда в сторону увеличения на 1-2 мм.рт.ст., что, возможно, обусловлено физиологическим ростом пациентов за период наблюдения.

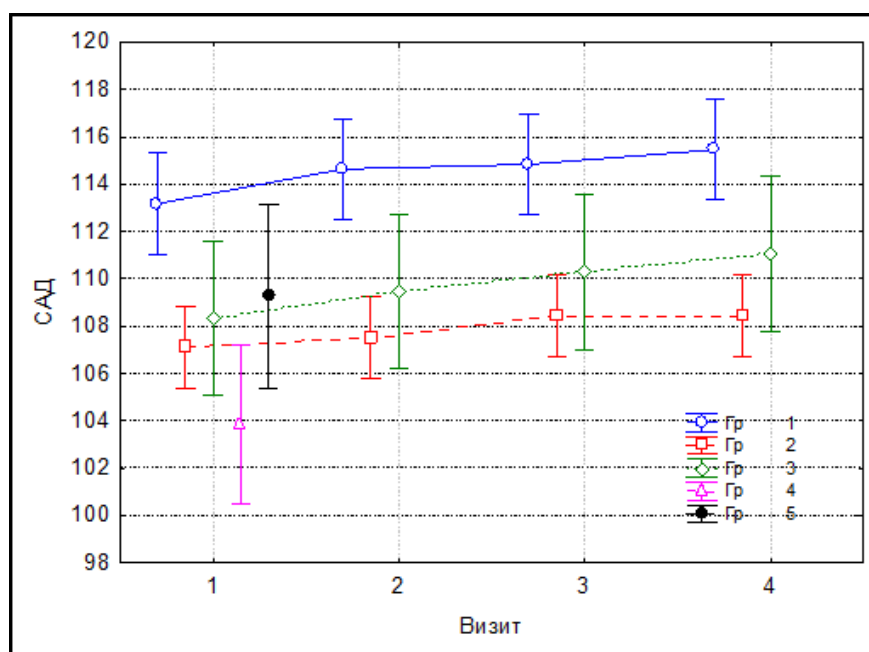


Рис. 38. Динамика значений САД (мм.рт.ст.) за период наблюдения.

Состояние и динамика диастолического артериального давления (рис. 39), показали статистически значимые ($p < 0,05$) различия средних значений у первой и второй групп на всем протяжении наблюдения начиная с первичного обследования. Диастолическое артериальное давление у больных третьей группы оказалось средним между показателями первой и третьей групп.

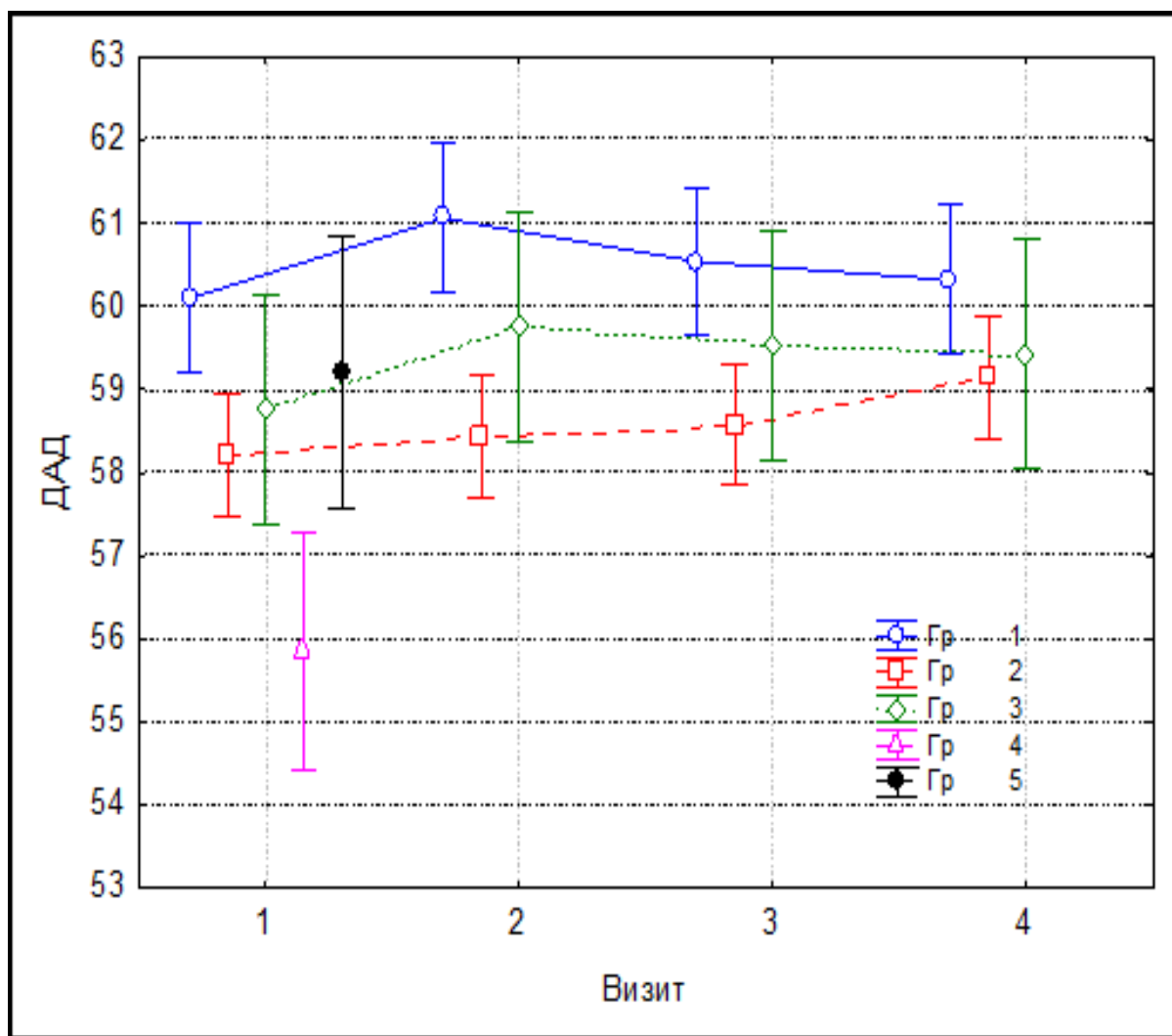


Рис. 39. Динамика значений ДАД (мм.рт.ст.) за период наблюдения.

Значения и динамика САД (рис. 40) повторили закономерности, выявленные при описании и анализе диастолического артериального давления, продемонстрировав стабильность в динамике на протяжении всего периода наблюдения и статистически значимые ($p < 0,05$) различия между первой и второй исследовательскими группами. Тем самым демонстрируя

негативное влияние повышенного ИМТ у больных псориазом на показатели центральной гемодинамики.

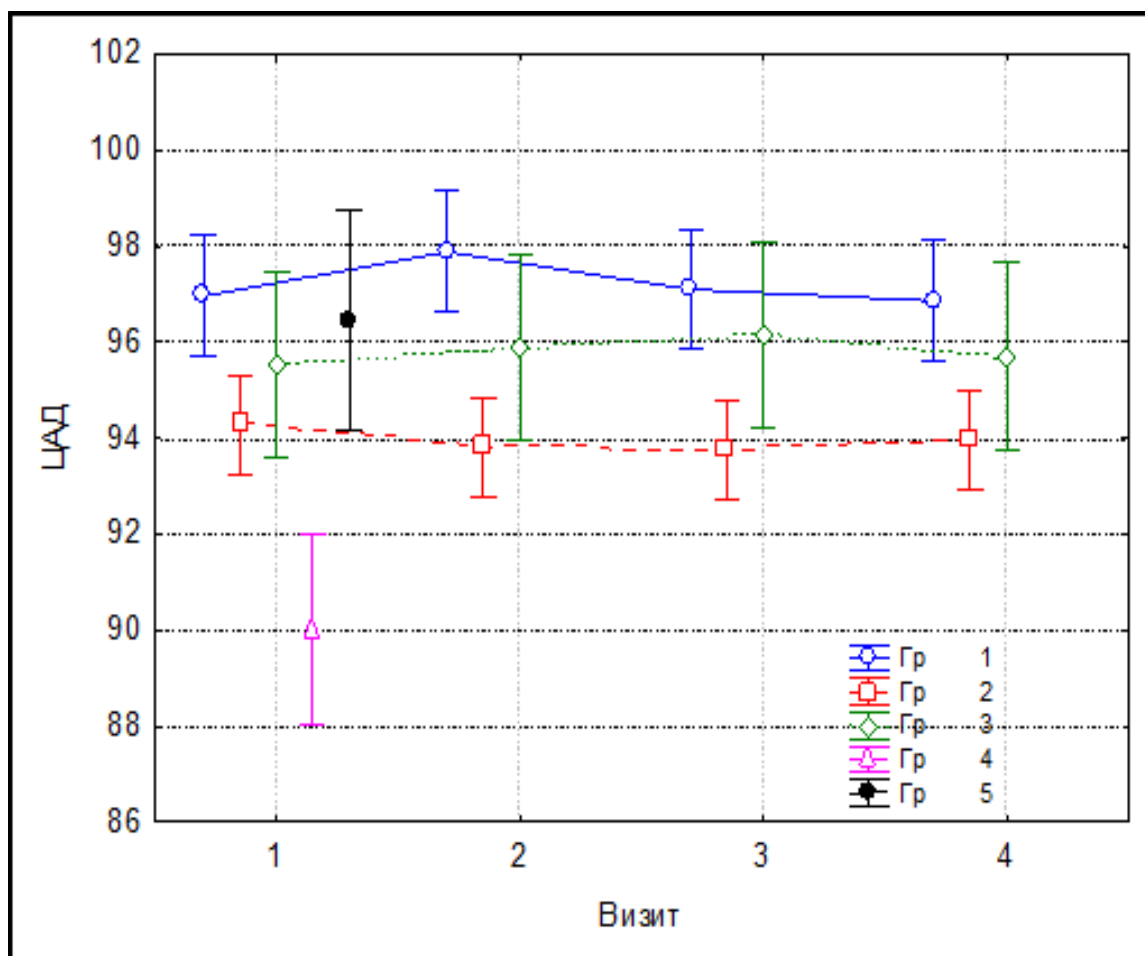


Рис. 40. Динамика значений ЦАД (мм.рт.ст.) за период наблюдения.

За время наблюдения наибольшую и статистически значимую ($p < 0,001$) от визита к визиту динамику ИА продемонстрировал в первой исследовательской группе. Так при первом визите его среднее арифметическое значение составило $-46,3 \pm 0,9$ %, ко второму визиту через 3 месяца – $-50,4 \pm 0,9$ %, через полгода – $-55,4 \pm 0,9$ %, а через год – $-59,9 \pm 0,9$ % (рис. 41). Существенную ($p < 0,05$) динамику к четвертому визиту по сравнению с первым обследованием показал ИА и во второй группе $-57,7 \pm 1,1$ % при первом визите и $-62,6 \pm 1,1$ % при визите через год). Динамика ИА 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.

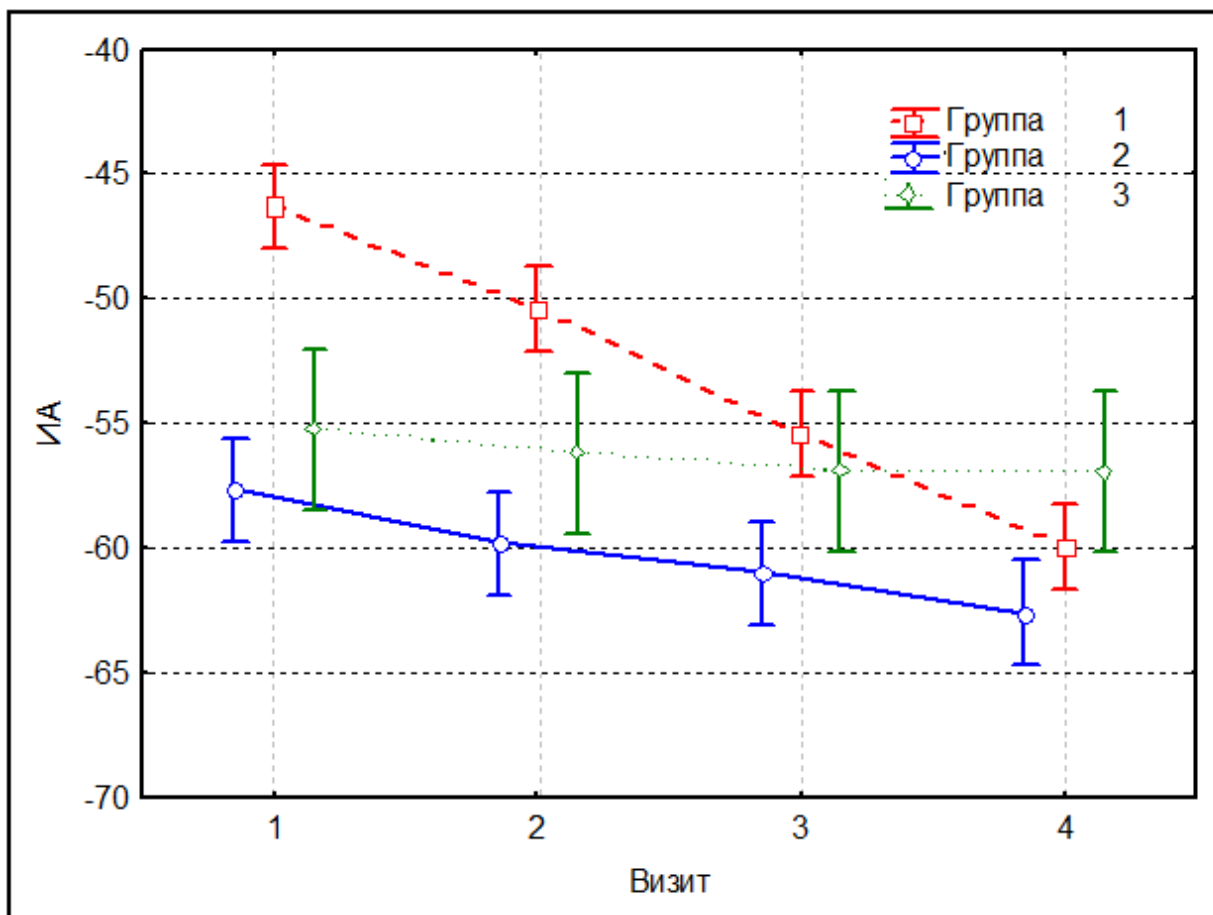


Рис. 41 Динамика значений ИА (%) за период наблюдения.

Показатель ПАД (рис. 42) показал статистически значимые ($p < 0,05$) различия его средних арифметических значений у больных первой группы по сравнению с этой же его характеристикой у больных второй и третьей групп, как при первичном обследовании, так и при повторных обращениях. Вторая и третья группа по показателю ПАД оказались однородными ($p > 0,05$). Значимой динамики изучаемый показатель ни в одной из групп не показал, лишь продемонстрировав незначительную тенденцию к положительному росту. Его средние арифметические значения за период наблюдения увеличились в первой группе с $53,1 \pm 0,8$ мм.рт.ст. до $55,2 \pm 0,8$ мм.рт.ст., а во второй – с

48,9±0,7 мм.рт.ст. до 49,3±0,7 мм.рт.ст. Значения в третьей группе занимали промежуточное значение.

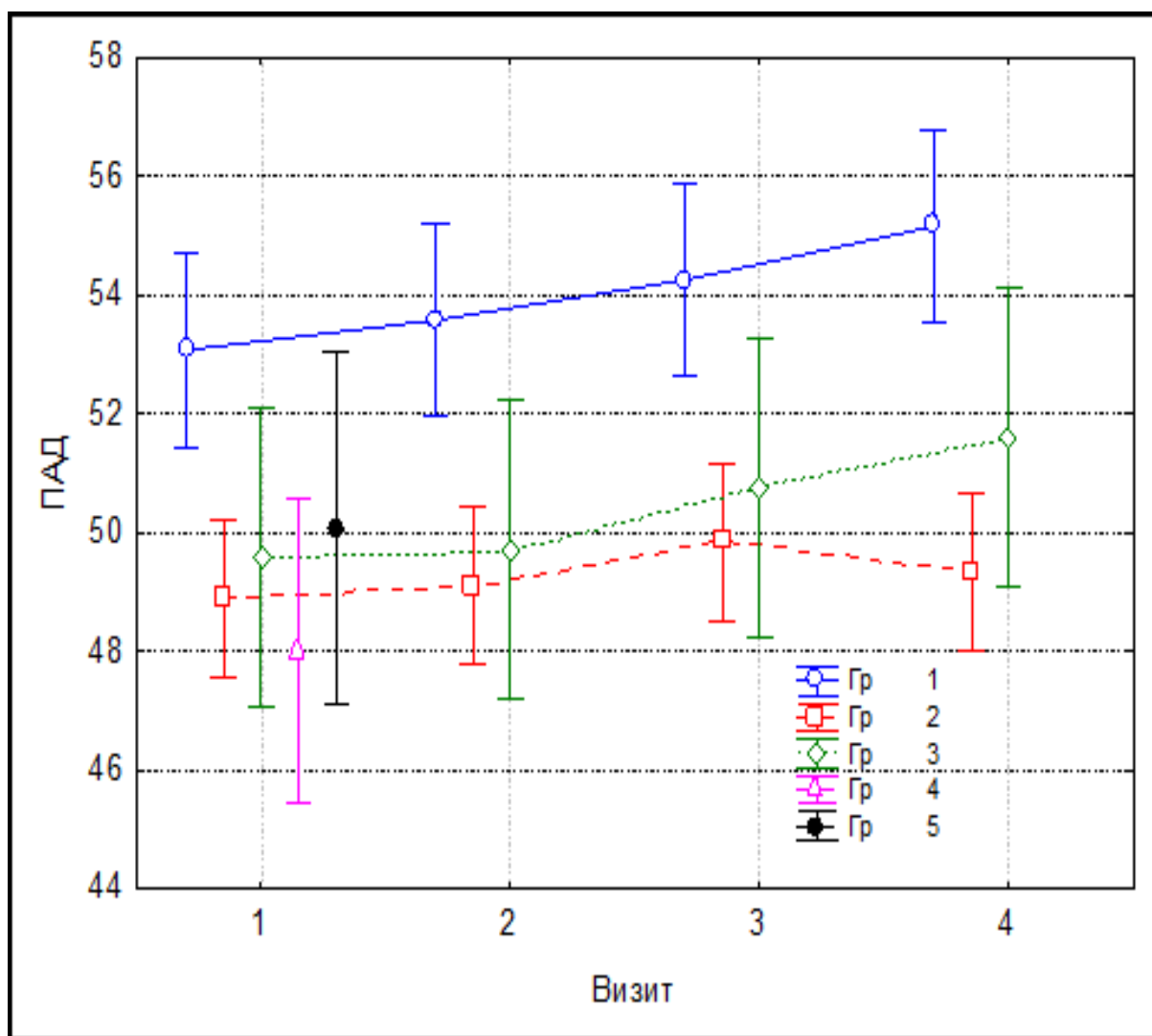


Рис. 42. Динамика значений ПАД (мм.рт.ст.) за период наблюдения.

Среднее значение СРПВ (рис. 43) у больных второй группы во время первичного обследования $5,8 \pm 0,08$ м/с оказалось достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у больных первой $6,6 \pm 0,1$ м/с и больных третьей групп $6,3 \pm 0,15$ м/с, при этом показатели находились в пределах возрастной нормы. Дальнейшее наблюдение показало существенное ($p < 0,05$) снижение СРПВ у больных второй группы к обследованию через год до $5,6 \pm 0,08$ м/с, что возможно обусловлено отсутствием такого триггерного фактора у таких пациентов, как повышенный ИМТ. В других группах существенной динамики не определялось.

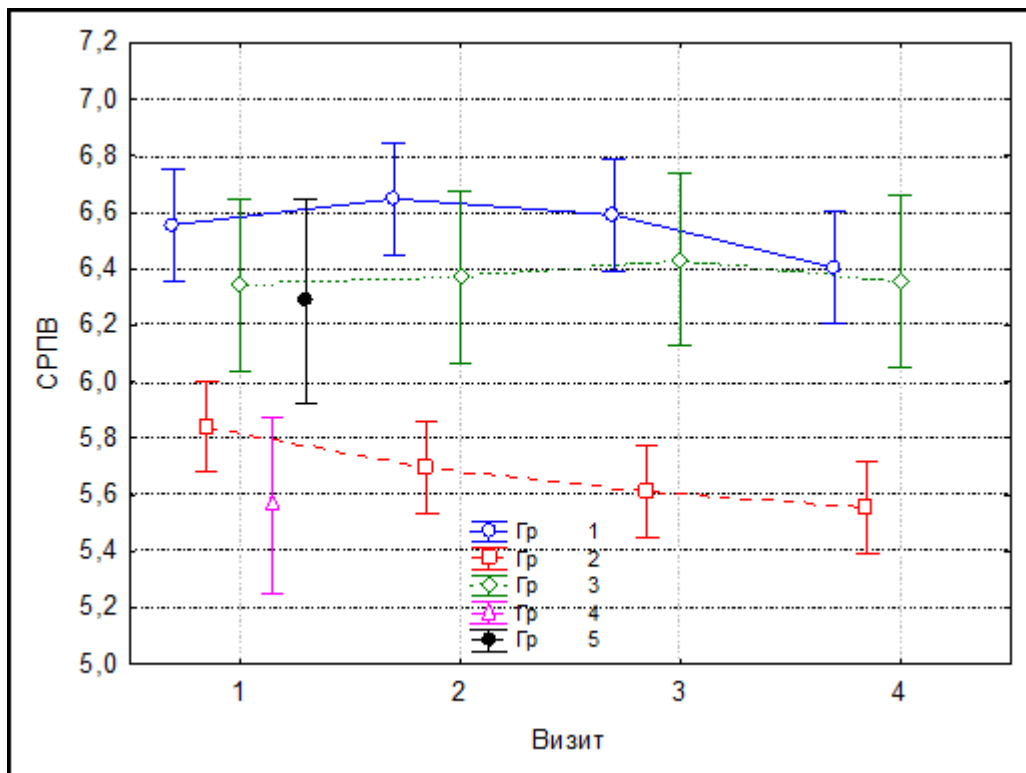


Рис. 43. Динамика значений СРПВ (м/с) за период наблюдения.

Таблица 18

Динамика значений СРПВ за период наблюдения

Группа	Визит	Среднее значение значений СРПВ (м/с)	Стандартная ошибка
1	1	6,6	0,10
1	2	6,6	0,10
1	3	6,6	0,10
1	4	6,4	0,10
2	1	5,8	0,08
2	2	5,7	0,08
2	3	5,6	0,08
2	4	5,6	0,08
3	1	6,3	0,15
3	2	6,4	0,15
3	3	6,4	0,15
3	4	6,4	0,15
4	1	5,6	0,16
5	1	6,3	0,18

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических кожных заболеваний, затрагивающих от 1 до 3% населения в целом. Общая распространенность псориаза у детей (0-11 лет) и подростков (12-18 лет) составляет приблизительно 0,7% [60].

В последние десятилетия многие исследования показывают, что больные псориазом часто имеют коморбидность с диабетом, гипертензией и дислипидемией [61].

Однако многие исследователи отмечают и другие коморбидные псориазу состояния, среди которых наибольшее клиническое значение, на наш взгляд, имеют метаболические нарушения и кардио-васкулярные заболевания [13, 105].

В данной работе представлены результаты исследования по оценке риска нарушения функции крупных артерий у детей с псориазом, нормальным и повышенным индексом массы тела.

Исследовательские группы формировались в соответствии с целью и задачами исследования. Всего сформировано 5 групп, три основные и две контрольные. В первую группу вошло 50 человек с диагнозом псориаз, имевшие ожирение и принимавшие метотрексат, вторую группу составили 75 человек с диагнозом псориаз, нормальным весом и принимавшие метотрексат, третья группа 21 человек – пациенты с псориазом, лечение которых проводилось без метотрексата. Контрольные группы: четвертая – 20 детей без псориаза и нормальным или пониженным весом, пятая – 20 человек без псориаза, но с ожирением.

Возрастной состав исследовательские группы характеризовались полной однородностью ($p > 0,05$). Дети были в возрасте от $10,0 \pm 3,7$ до $11,7 \pm 2,8$ лет.

Распределение исследуемых в группах в зависимости от показателей индекса массы тела, как и предполагалось, оказалось неоднородным и обусловлено задачами исследования. Близкими по значению ИМТ был у детей

первой и пятой групп, второй и четвертой, промежуточное – у детей третьей группы.

Пациенты первой группы (дети с псориазом и повышенным ИМТ) продемонстрировали более тяжелое течение псориаза, при этом среднее значения индекса PASI было равно $26,1 \pm 1,85$, что статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось от пациентов второй и третьей групп. Показатели функции центральной и периферической гемодинамики 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 данный показатель у второй, третьей и четвертой групп, уровень ДАД также имел статистически значимые различия ($p < 0,05$) от контрольных групп и составило $60,1 \pm 0,5$ мм.рт.ст. Аналогичную диастолическому артериальному давлению картину продемонстрировал показатель ЦАД и составил $97,0 \pm 3,9$ мм.рт.ст. Значение ИА при первичном обследовании оказалось также значимо ($p < 0,001$) выше и составило $-46,3 \pm 0,9\%$. 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. Полученные данные предполагают возможным негативное влияние таких факторов, как псориаз в сочетании с повышенным индексом массы тела на состояние центральной и периферической гемодинамики.

Пациенты второй группы, так же демонстрировали более высокие показатели функции крупных артерий, однако более низкие по сравнению с первой группой, так САД 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 четвертой группе, Значение ИА при первичном обследовании оказалось также с значимо ($p < 0,001$) выше и составило $-57,7 \pm 1,1\%$. Значение СПРВ у больных второй группы составляло $5,8 \pm 0,1$ м/с и значимо ($p < 0,05$) ниже значение СПРВ у первой группы, что возможно демонстрирует нежелательное влияние повышенного ИМТ на данный показатель. Значимую положительную тенденцию в показателях гемодинамики на фоне проведения

патогенетической терапии метотрексатом продемонстрировала так же 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, существенное ($p < 0,05$) снижение СРПВ у больных второй группы к обследованию через год снизилось до $5,6 \pm 0,08$ м/с, что возможно обусловлено отсутствием такого триггерного фактора у таких пациентов, как повышенный ИМТ.

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, $- 17,0 \pm 1,5$. Диастолическое артериальное давление у больных третьей группы оказалось средним 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. Динамика скорости пульсовой волны (СРПВ) в данной группе так же существенных изменений не показала, что доказывает положительное влияние патогенетической терапии метотрексатом на функцию крупных артерий.

Показатели жирового обмена и уровня трансаминаз клинически значимых показаний не продемонстрировали, так: Уровень содержания АЛТ в исследовательских группах показали, что средние значения находились в интервале от $14,7 \pm 1,2$ в третьей группе до $19,8 \pm 1,3$ в первой группе. Статистически значимые различия оказались статистически значимыми ($p < 0,01$) между первой группой с одной стороны и второй и третьей группами – с другой.

Уровень среднего значения АСТ в группах находился в интервале от $23,1 \pm 1,0$ (третья группа) до $26,5 \pm 1,1$ (вторая группа). При этом статистически значимых различий не оказалось ($p > 0,05$).

ГГТ статистически значимо ($p < 0,05$) различался в первых трех группах: $15,0 \pm 0,9$ в первой, $13,0 \pm 0,6$ во второй и $11,1 \pm 0,6$ в третьей группах. В пятой группе уровень содержания ГГТ соизмерим с его уровнем в первой группе, а в третьей с четвертой. Различия в содержании холестерина и триглицеридов в крови в исследовательских группах статистически не значимые ($p > 0,05$).

Липопротеиды высокой плотности продемонстрировали устойчивую и значимую связь с наличием избыточного веса. 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 группой сравнения – 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, содержание липопротеидов высокой плотности оказалось достоверно ($p < 0,001$) большим чем в названных группах и составило $1,39 \pm 0,05$. Изменения АЛТ за период наблюдения оказались не существенными во всех группах при сохраняющейся значимости различий между первой группой с одной стороны и второй и третьей группами – с другой ($p < 0,05$). Однородность второй и третьей групп по уровню содержания АЛТ сохранилась на протяжении всего наблюдения ($p > 0,05$).

Содержание АСТ у больных первой и третьей групп не значительно повысилось ко второму визиту с последующим умеренным снижением от визита к визиту. Снижение АСТ во второй группе произошло с $26,5 \pm 0,7$ до $21,5 \pm 0,7$ и оказалась статистически значимым ($p < 0,001$). Значимых различий между группами на различных сроках наблюдения не выявлено.

Уровень содержания ГГТ при первичном обследовании показал значимые ($p < 0,01$) различия при сравнении первой и третьей групп. К последнему визиту разрыв между значениями ГГТ в первой группе с одной стороны и второй и третьей с другой стороны увеличился ($p < 0,001$) за счет не значимого повышения в первой группе и не значимого снижения во второй.

При первичном обследовании уровень холестерина в трех исследовательских группах статистически значимых различий не выявил. 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 обеспечило ему значимые различия 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 значимым ($p < 0,05$) 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. 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.

ЛПВП не претерпели существенной динамики во всех группах наблюдения, только продемонстрировали 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 и время наблюдения продемонстрировали лишь не значимую ($p > 0,05$) тенденцию к снижению уровня содержания во всех исследовательских группах.

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 функций 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 повышении 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 артериографию.
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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.А., Буштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. – М.: Финансы и статистика, 1989. - 607 с.
2. Александров А.А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия) // Российский медицинский журнал. – 1997. – №9. – С. 559–565.
3. Кардиоваскулярная профилактика // Национальные рекомендации ВНОК (приложение 2) – М, 2011. – №10(6).
4. Кожевникова О. В. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – М. – 2016
5. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Логачёва О.С., Сюткина Е.В., Антонова Е.В., Абашидзе Э.А., Айсина В.А., Балабанов А.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К. Пульсовое артериальное давление и показатели ремоделирования сосудов: поиск ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 119-123
6. Критерии оценки физического развития детей // Рекомендации ВОЗ. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/index.html
7. Круглова Л.С., Пониц Е.С., Корчажкина Н.Б. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация, 2015. – 6. – С. 17–20.
8. Круглова Л.С., Пониц Е.С., Осина А.В., Грязева Н.В. Анализ эффективности различных схем применения метотрексата // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. – 13 (3). – С. 662–668.

9. Кубанова А.А., Кубанов А.А. Николас Дж.Ф., Пьюиг Л. Иммуные механизмы псориаза: Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. – 1. – С. 35–47.
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Кондрашова В.В. Индекс PASI (Psoriasis Area And Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 33-38.
11. Леонтьева И. В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертонии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – 1. – С. 38–39.
12. Мадаева И.М. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования / И.М. Мадаева, О.Н. Шавырталова, В.В. Долгих // Педиатрия (Приложение Consilium medicum). – 2009. – №3.
13. Мурашкин Н.Н. Современные особенности клинического полиморфизма, эпидемиологических и медико-социальных характеристик дерматозов с хроническим течением в детском возрасте (на примере Краснодарского края) М., 2011. – 254 с.
14. Мурашкин Н.Н., Кубанова А.А. Современные клинические особенности течения псориаза и псориазиформных состояний в детском возрасте // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 38-43.
15. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь М.: МДВ, 2014. – 264 с.
16. Руководство пользователя и программное обеспечение атериографа TensioClinic Type: TL1. - 35 С. [Электронный ресурс]. – Режим доступа <http://www.tensiomed.com/index.php/ru/2014-09-19-07-19-26/tensiomed>
17. Хидвеги Е., Ийеш М., Бенцур Б., Бочке Р. М., Радгебер Л., Леккеи Ж., Молнар Ф.Т., Цираки А. Референтные значения скорости распространения пульсовой волны по аорте у здоровых детей в возрасте

- от 3 до 18 лет // Педиатрическая фармакология. – 2013. – 10 (2). – С. 64–71.
18. Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the U.K // *Br J Dermatol.* – 2010. – 163. – P. 586-592.
19. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation.* – 2009. – 120. – P. 1640-1645.
20. Amy S. Paller, Anthony J. Mancini. Huewitz. *Clinical pediatric dermatology.* First edition. – P. 82.
21. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – 68. – P. 654-662.
22. Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis // *Exp Dermatol.* – 2011. – 20. – P. 544-9
23. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. The association between psoriasis and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *Nutr Diabetes.* – 2012. – 2. e54.
24. Asmar R. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. Complior study / R. Asmar, R. Asmara, J. Topouchiana, B. Panniera, A. Benetosa, M. Safarb // *Journal of Hypertension.* – 2001. – V.19. – P. 813–818.
25. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J., et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study /; Department of Dermatology, Northwestern University, 676 N St Clair, Ste 1600, Chicago, IL 60611, USA. URL: apaller@northwestern.edu

26. Au S.C., Goldminz A.M., Loo D.S., et al. Association between pediatric psoriasis and the metabolic syndrome // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – 66. – P. 1012-1013.
27. Augustin M., Glaeske G., Radtke M., Christophers E., Reich K., Schaefer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children // *Br J Dermatol.* – 2010. – 162. – P. 633–636.
28. Baker B.S. Recent advances in psoriasis: the role of the immune system // Imperial College Press. – 2000. – 180 p.
29. Benetos A. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications / A. Benetos, Waeber B, Izzo J, Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M. // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – V.15. – P. 1101-1108.
30. Benetos A., Rudnichi A., Safar M., Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects // *Hypertension.* – 1998. – 32. – P. 560–564.
31. Bilgic A., Bilgic O., Eskioglu F. et al. Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis // *Pediatr Dermatol* – 2010. – 27. – P. 614–617.
32. Blacher J. A., Staessen X., Girerd J. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – 160. – P. 1085–1089.
33. Boehncke S., Salgo R., Garbaraviciene J., et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – 25. – P. 1187-1193.
34. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis // *Lancet.* – 2015. – 386. – P. 983-94.
35. Bonifati C., Carducci M., Cordiali Fei P., Trento E., Sacerdoti G., Fazio M., et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids

- and sera of psoriatic patients-relationships with disease severity // *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – 19. – P. 383–7.
36. Bonigen J., Phan A., Hadj-Rabia S., et al. Impact de l'âge et du sexe sur les aspects cliniques et épidémiologiques du psoriasis de l'enfant. Données d'une étude transversale, multicentrique française // *Ann Dermatol Venerol.* – 2016. – 143. – P. 354-63.
37. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution // *Hum Reprod.* – 1997. – 12(Suppl 1). – P. 1-5.
38. Boutouyrie P. Measurement of arterial stiffness. In: Laurent S., Cockcroft / Boutouyrie P., Pannier B. // *J. Central aortic blood pressure.* – 2008. – P.41-47.
39. Brune A, Miller D.W., Lin P., Cotrim-Russi D., Paller A.S.. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients // *Pediatr Dermatol.* – 2007. – 24. – P. 76-80.
40. Burden-Teh, E., Thomas, K. S., Ratib, S., Grindlay, D., Adaji, E., & Murphy, R. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review // *British Journal of Dermatology.* – 2016. – 174(6). – P. 1242–1257. doi:10.1111/bjd.14507
41. Buysschaert M., Baeck M., Preumont V., et al. Improvement of psoriasis during GLP-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T cells number: A prospective case series study // *Br J Dermatol.* – 2014. – 171. – P. 155-161.
42. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology.* – 2012. – 142. – P. 1592–1609.
43. Chen Y-J, Shen J-L, Wu C-Y, Chang Y-T, Chen C-M, Lee F-Y. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an

- unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – 60. – P. 225-230.
44. Chiam L.Y., de Jager M.E., Giam Y.C., de Jong E.M., van de Kerkhof P.C., Seyger M.M. Juvenile psoriasis in European and Asian children: similarities and differences // *Br J Dermatol.* – 2011. – 164. – P. 1101–1103
45. Chodorowska G., Wojnowska D., Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and a2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2004. – 18. – P.180-183.
46. Cohn J.N. Techniques for studying arterial elastic properties / J. N. Cohn // *Hypertension.* – 2001. – V. 37. – P.15–22.
47. Consolaro A., Calandra S., Robbiano C., Ravelli A. Treating Juvenile Idiopathic Arthritis According to JADAS-Based Targets // *Ann Paediatr Rheum.* – 2014. – 3(1). – P. 4–10.
48. Cook S., Auinger P., Li C., Ford E.S. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 // *J Pediatr.* – 2008. – 152. – P. 165-170.
49. Crocker M.K., Yanovski J.A. Pediatric obesity: Etiology and treatment // *Pediatr Clin North Am.* – 2011. – 58. – P. 1217-1240.
50. Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J., et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions // *J Invest Dermatol.* – 2010. – 130. – P. 1785-1796.
51. Dhar S., Banerjee R., Agrawal N., Chatterjee S., Malakar R. Psoriasis in children: an insight // *Indian J Dermatol.* – 2011. – 56. – P. 262-265.
52. Dietz W.H. Critical periods in childhood for the development of obesity // *Am J Clin Nutr.* – 1994. – 59. – P. 955-959.
53. Dogra S., Kumar B. Epidemiology of Skin Diseases in School Children: A Study from Northern India // *Paed Dermatol.* – 2003. – 20. – P. 470-73.
54. Farber E.M., Mullen R.H., Jacobs A.H., Nall L. Infantile psoriasis: a follow-up study // *Pediatr Dermatol.* – 1986. – 3. – P. 237–43

55. Farber E.M., Nall M.L. The natural history of psoriasis in 5,600 patients // *Dermatologica*. – 1974. – 148. – P. 1-18.
56. Ferrándiz C., Pujol R.M., García-Patos V., et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain // *J Am Acad Dermatol*. – 2002. – 46. – P. 867-73.
57. Franklin S. S., Lopez V. A., Wong N. D., Mitchell G. F., Larson M. G., Vasan R. S., Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2009. – 119. – P. 243–250.
58. Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U. Adipokines and psoriasis // *Exp Dermatol*. – 2011. – 20. – P. 81-87.
59. Goldminz A.M., Buzney C.D., Kim N., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease // *Pediatr Dermatol*. – 2013. – 30. – P. 700-705.
60. Gooderham M, Debarre JM, Keddy-Grant J, Xu Z, Kurvits M, Goodfield M. Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12– 17 years of age // *Br J Dermatol*. – 2014. – 171. – P. 1470-1477
61. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities // *J Dermatolog Treat*. – 2008. – 19. – P. 5–21.
62. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome // *Circulation*. – 2005. – 112. – P. 2735–52.
63. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens*. – 2013. – 31(7). – P.1281–1357.
64. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – 94. – P. 4828-4834.

65. Gutmark-Little, I., & Shah, K. N. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis // *Clinics in Dermatology*. – 2015. – 33(3). – P. 305–315. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.006
66. Hayward C.S. Arterial pulse wave velocity and heart rate / Hayward CS, Avolio AP, O'Rourke M.F. // *Hypertension*. – 2002. – V.40. – P. 8-9.
67. High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization / L. E. Bryld, T. I. Sørensen, K.K. Andersen [et al.] // *Acta Derm.Venereol*. – 2010. – 90 (5). – P. 488–493. doi: 10.2340/00015555–0931.].
68. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence // *J Am Acad Dermatol*. – 2011. – 65. – P. 870-3.
69. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: A randomized clinical study // *JAMA Dermatol*. – 2013. – 149. – P. 795-801
70. Jiang X., Srinivasan S. R., Urbina E., Berenson G. S. Hyperdynamic circulation and cardiovascular risk in children and adolescent: The Bogalusa heart study // *Circulation*. – 1995. – 91. – P. 1101–1106.
71. Kapila S, Hong E, Fischer G. A comparative study of childhood psoriasis and atopic dermatitis and greater understanding of the overlapping condition, psoriasis-dermatitis // *Australas J Dermatol*. – 2012. – 53. – P. 98–105.
72. Kelly R., Tunin R., Kass D. Effect of reduced aortic compliance on left ventricular contractile function and energetics in vivo // *Circ. Res*. – 1992. – 71. – P. 490–502.
73. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India // *Int J Dermatol*. – 2004. – 43. – P. 654-8
74. Kutlu S, Ekmekci TR, Ucak S, Koslu A, Altuntas Y. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2011. – 77. – P. 193–4.

75. Kwa M, Silverberg JI. Association between inflammatory skin disease, cardiovascular and cerebrovascular comorbidities in US adults: analysis of Nationwide Inpatient Sample data // *Amer J Clin Derm.* – 2017
76. Lakatta E. G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: Aging arteries: a «Set Up» for vascular disease // *Circulation.* – 2003. – 107. – P. 139–146.
77. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. III. Cellular and molecular clues to heart and arterial aging // *Circulation.* – 2003. – V.107. – P.490-497.
78. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar // *Hypertension.* – 2001. – V. 37. – P.1236–1241.
79. Lysell J, Padyukov L, Kockum I, et al. Genetic association with ERAP1 in psoriasis is confined to disease onset after puberty and not dependent on HLA-C*06 // *J Invest Dermatol.* – 2013. – 133. – P. 411–17.
80. Lysell J, Tessma M, Nikamo P, et al. Clinical characterisation at onset of childhood psoriasis - a cross sectional study in Sweden // *Acta Derm Venereol* – 2015. – 95. – P. 457–61
81. Mahé E, Gnosike P, Sigal ML. Le psoriasis de l'enfant // *Arch Pediatr.* – 2014. – 21. – P. 778-86
82. Mahé E, Maccari F, Beauchet A, et al. Childhood onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities // *Br J Dermatol.* – 2013. – 169. – P. 889-95
83. Malhotra SK, Dhaliwal GS, Puri KJPS, Gambhir ML, Mahajan M. An insight into relationship between psoriasis and metabolic syndrome // *Egypt DermatolOnline J.* – 2011. – 7. – 5 p.
84. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – 54. – P. 614–21.

85. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, et al. Childhood psoriasis—an analysis of German health insurance data // *Pediatr Dermatol.* – 2014. – 31. – P. 8–13.
86. McEniery C. M., Spratt M., Munnery M., Yarnell J., Lowe G. D., Rumley A., Gallacher J., Ben-Shlomo Y., Cockcroft J. R., Wilkinson I. B. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study // *Hypertension.* – 2010. – 56. – P. 36–43.
87. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States // *Pediatr Dermatol.* – 2013. – 30. – P. 424-8.
88. Miele L, Vallone S, Cefalo C et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // *J. Hepatol.* – 2009. – 51. – P. 778–86.
89. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – 69. – P. 1014-1024.
90. Moebus S. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk cardiovascular disease of all 16 risk factor combination of the metabolic syndrome- A cross-sectional study / Moebus S., C.Balijepalli, C.Losch, L.Gores, B.Stritzky, P.Bramlage, J.Wasem, K-H.Jockel // *Cardiovascular Diabetology.* – 2010. – V.9 (34). – 12 p.
91. Nanda A, Al-Fouzan AS, El-Kashlan M, et al. Salient features and HLA markers of childhood psoriasis in Kuwait // *Clin Exp Dermatol.* – 2000. – 25. – P. 147–51.
92. Napolitano M., Megna M., Balato A., Ayala F., Lembo S., Villani A., Balato N. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2016. – 6 (2). – P. 125—42.
93. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2010. – 76. – P. 662–65.

94. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis // *Science*. – 2013. – 339. – P. 172-177.
95. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010 // *JAMA*. – 2012. – 307. – P. 483-490.
96. Oostveen AM, Bergboer JG, van de Kerkhof PC, et al. Genotype-phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: lack of correlation between HLA-C*06 and family history of psoriasis // *Acta Derm Venereol*. – 2014. – 94. – P. 667–71.
97. Ozer A, Murat A, Sezai S, Pinar C. Serum levels of TNF-[alpha], IFN-[gamma], IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity // *Mediat Inflamm*. – 2005. – 5. – P. 273–9.
98. Padhi T, Garima. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond. *Indian // J Dermatol*. – 2013. – 58. – P. 299–305.
99. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordero KM, Girolomoni G, Menter A, Tom WL, Mahoney AM, Oostveen AM, Seyger MM. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study // *JAMA Dermatol*. – 2013. – 149(2). – P. 166-76.
100. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J Invest Dermatol*. – 2013. – 133. – P. 377-385.
101. Pietrzak A, Grywalska E, Walankiewicz M, et al. Psoriasis and metabolic syndrome in children: current data // *Clin Exp Dermatol*. – 2017. – 42. – P. 131-136.

102. Pinedo-Vega JL, Castaceda-Lypez R, Dóvila-Rangel JI, Mireles-García F, Ramos-Martínez C, Lypez-Saucedo A. Skin cancer incidence in Zacatecas // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2014. – 52 (3). – P. 282–9.
103. Praveenkumar U, Ganguly S, Ray L, Nanda SK, Kuruvila S. Prevalence of Metabolic Syndrome in Psoriasis Patients and its Relation to Disease Duration: A Hospital Based Case-Control Study // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – 10. – WC01–5.
104. Sharma YK, Prakash N, Gupta A. Prevalence of metabolic syndrome as per the NCEP and IDF definitions vis-a-vis severity and duration of psoriasis in a semi-urban Maharashtrian population: A case control study // *Diabetes Metab Syndr.* – 2016. – 10(2 Suppl 1). – P. 72-6. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.033
105. Puig L. Obesity and psoriasis: Body weight and body mass index influence the response to biological treatment // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – 25. – P. 1007-1011
106. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – 70. – P. 512-516.
107. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – 26. – P. 3-11.
108. Richetta AG, Mattozzi C, Salvi M, Giancristoforo S. CD4+CD25+T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement // *European Journal of Dermatology.* – 2011. – 21 (3). – P. 344–348.
109. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis // *Br J Dermatol.* – 2004. – 150. – P. 917-928.
110. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis

- as a risk for cardiovascular disease // *Clin Chim Acta.* – 2001. – 303. – P. 33-39.
111. Rogers M. Childhood psoriasis // *Curr Opin Pediatr.* – 2002. – 14. – P. 404-9.
112. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization a randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // *Arthritis Rheum.* – 2004. – 50(7). – P. 2191–201. doi: 10.1002/art.20288.
113. Salonen J.T. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression / J.T. Salonen, R. Salonen // *Circulation.* – 1993. – V. 87. – P. 56-65.
114. Sharma YK, Prakash N, Gupta A. Prevalence of metabolic syndrome as per the NCEP and IDF definitions vis-a-vis severity and duration of psoriasis in a semi-urban Maharashtrian population: A case control study // *Diabetes Metab Syndr.* – 2016. – 10(2 Suppl 1). – P. 72-6. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.033. Epub 2016 Jan 16.
115. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update // *Ther Clin Risk Manag.* – 2009. – 5. – P. 849-856.
116. Staessen J. A., Gasowski J., Wang J. G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J. P., Coope J., Ekblom T., Gueyffier F., Liu L., Kerlikowske K., Pocock S., Fagard R.H. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet.* – 2000. – 355. – P. 865–872.
117. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review // *Br J Dermatol.* – 2007. – 157. – P. 649–55.
118. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update // *Physiol Rev.* – 2013. – 93. – P. 359-404.

119. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children / C., Koebnick M.H. Black, N. Smith [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – 159 (4). – P. 577–583. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.006. Epub 2011 Apr 27.
120. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children // *Pediatr Clin N Am.* – 2014. – 61. – P. 261–277
121. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – 62. – P. 979-87.
122. Troseid M, Seljeflot I, Arnesen H. The role of IL-18 in the metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol.* – 2010. – 9. – P. 11–8.
123. Tsuchikura S. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. / Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E. et al // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – V.17 (6). – P. 658–665.
124. Tukova J, Chladek J, Nemcova D, Chladkova J, Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* – 2009. – 27. – P. 1047–53.
125. Tula, E., Ergun, T., Seckin, D., Ozgen, Z., & Avsar, E. Psoriasis and the liver: problems, causes and course // *Australasian Journal of Dermatology.* – 2016. – 58(3). – P. 194–199. doi:10.1111/ajd.12460
126. Van Geel M.J., Oostveen A.M., Hoppenreijns E.P. et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: longterm daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry // *J Dermatol Treat.* – 2015. – 20. – P. 1—7.
127. Warren R. B., Chalmers R. J., Griffiths C. E., Menter A. Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy // *Clin Exp Dermatol* – 2008. – 33. – P. 551–4.
128. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? // *Ann N Y Acad Sci.* – 2013. – 1281. – P. 123-140.

129. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // N Engl J Med. – 2004. – 350. – P. 2362-2374.
130. Zachariah J. P., Graham D. A., de Ferranti S. D., Vasan R. S., Newburger J. W., Mitchell G. F. Temporal Trends in Pulse Pressure and Mean Arterial Pressure During the Rise of Pediatric Obesity in US Children // J. Am. Heart Assoc. – 2014. – 3: e000725 originally.
131. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report // *Pediatr Diabetes*. – 2007. – 8. – P. 299-306.