DOI: 10.15690/pf.v15i6.1982

Н.Н. Мурашкин[1, 2, 3], О.В. Кожевникова[1], А.И. Материкин[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[3] Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом

Контактная информация:
Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.**: +7 (499) 134-08-89, **e-mail**: m_nn2001@mail.ru
Статья поступила: 07.11.2018 г., **принята к печати**: 28.12.2018 г.

***Обоснование**. В последние годы утвердилось мнение об ассоциации кожных проявлений псориаза с поражением других органов и систем, а также о системности поражений при псориазе, в связи с чем в научной литературе все чаще применяется термин «псориатическая болезнь». Среди коморбидных псориазу состояний особое клиническое значение имеют метаболические нарушения и кардиоваскулярные заболевания. **Цель исследования** — изучить влияние системной цитостатической терапии метотрексатом на процессы ремоделирования крупных сосудов при псориазе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела. **Методы**. Сбор первичных данных осуществлялся путем выкопировки данных из историй болезней и карт динамического наблюдения. Последующие накопление, хранение, группировка и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Excel. Клиническая оценка тяжести течения псориаза и степени выраженности поражения кожного покрова оценивалась путем подсчета индекса PASI. Неинвазивная осциллометрическая артериография проводилась на портативном аппарате ArterioGraph (TensioMed Ltd, Венгрия). **Результаты**. Установлена прямая значимая корреляционная взаимосвязь выявленных нарушений состояния функции крупных артерий с показателями жирового обмена, тяжестью течения псориаза и индексом массы тела. На фоне проведения системной патогенетической цитостатической терапии метотрексатом выявлена значимая положительная динамика параметров функций крупных артерий у детей с псориазом как с нормальным, так и повышенным индексом массы тела. **Заключение**. В результате проведенных исследований установлено, что метотрексат является эффективным и безопасным средством для терапии псориаза у детей в возрасте от 3 до 18 лет, оказывает положительное влияние на функции крупных сосудов.*

***Ключевые слова**: дети, псориаз, метотрексат, индекс массы тела, гемодинамика.*

(***Для цитирования**:* Мурашкин Н.Н., Кожевникова О.В., Материкин А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (6): 447–454. doi: 10.15690/pf.v15i6.1982)

ОБОСНОВАНИЕ

По результатам последних научных данных о патогенезе псориаза, это заболевание представляется системным воспалительным процессом, связанным с многочисленными сопутствующими состояниями [1, 2]. Детский псориаз ассоциируется с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, включая ожирение, диабет, гипертонию и нарушения обмена липидов, а также аритмии и пороков сердца. Связь между псориазом, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена общей патогенетической основой, опосредованной Th-1 и Th-17 воспалением, изменениями ангиогенеза и эндотелиальной дисфункцией [3]. Обычно сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания начинают возникать с раннего возраста, достигая наибольшей частоты среди детей в возрасте от 10 до 17 лет. Степень выраженности сердечно-сосудистых факторов риска может отличаться у разных этнических групп с преобладанием в афроамериканской и латиноамериканской педиатрической популяции. Необходимо отметить, что для них характерен более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний даже при отсутствии псориаза [4]. Дети, болеющие псориазом, могут уменьшить эти риски во взрослом возрасте благодаря уже сформированной кардиоваскулярной настороженности, соблюдая правильный образ жизни, а также путем своевременного фармакологического лечения [5].

Механизм повышенного сердечно-сосудистого риска при детском псориазе не был тщательно изучен. Исследования у взрослых пациентов показали, что системные воспалительные реакции активируются как при легком, так и при тяжелом псориазе [6].

Ранние появления сердечно-сосудистых факторов риска могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний позже, в зрелом возрасте. В то же время 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 [7]. По результатам проведенных исследований, среди детского населения частота артериальной гипертензии составляла от 2 до 18%, причем у половины детей наблюдалось бессимптомное течение, что выраженно затрудняло ее диагностику и, соответственно, своевременное лечение [7].

Каждый третий ребенок в общей популяции, который имеет подъемы артериального давления, в последующем может сформировать артериальную гипертензию [8]. Обычно артериальную гипертензию впервые диагностируют уже во взрослом возрасте, при формировании осложнений, и профилактика данного состояния уже невозможна [9]. Таким образом, разработка новых методов диагностики и поиск ранних (доклинических) маркеров развития заболеваний сердечно-сосудистой системы для последующей их профилактики в детском возрасте остаются актуальными [10].

На сегодняшний день только у взрослых пациентов с псориазом изучена связь с неблагоприятными исходами заболеваний сердечно-сосудистой системы для таких показателей, как скорость распространения пульсовой волны [11], повышение систолического и диастолического артериального давления [12], изолированная систолическая артериальная гипертензия [13]. Сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов, напряжение аорты и ее крупных ветвей являются основными гемодинамическими факторами, определяющими уровень артериального давления, а пульсовое артериальное давление (ПАД) является результирующей взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы [12]. Повышение ПАД является независимым предиктором риска осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц мужского пола как при артериальной гипертензии, так и при ее отсутствии [11]. Такой параметр, как жесткость магистральных сосудов, играет важную роль в формировании повышенного ПАД [11]. Реальный возраст артерий, который зачастую не совпадает с биологическим возрастом человека, можно определить с помощью ПАД [10]. Так, в отдельных работах показана связь повышения пульсового артериального давления с массой тела в возрасте 8–18 лет [10], признаками синдрома инсулинорезистентности — факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [10].

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

МЕТОДЫ

Выполнено проспективное открытое нерандомизированное исследование (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет с установленным диагнозом псориаза, нормальным/повышенным индексом массы тела, в лечении которых использовался/не использовался метотрексат;
- наличие подписанного информированного согласия.

Участники исследования были распределены в группы следующим образом:

- в группу 1 вошли пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, (при наличии информированного согласия),

Nikolay N. Murashkin[1, 2, 3], Olga V. Kogevnikova[1], Alexander I. Materikin[1]

[1] National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[3] Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The Function of Large Vessels in Normal-Weight and Overweight Children With Psoriasis During Methotrexate Therapy

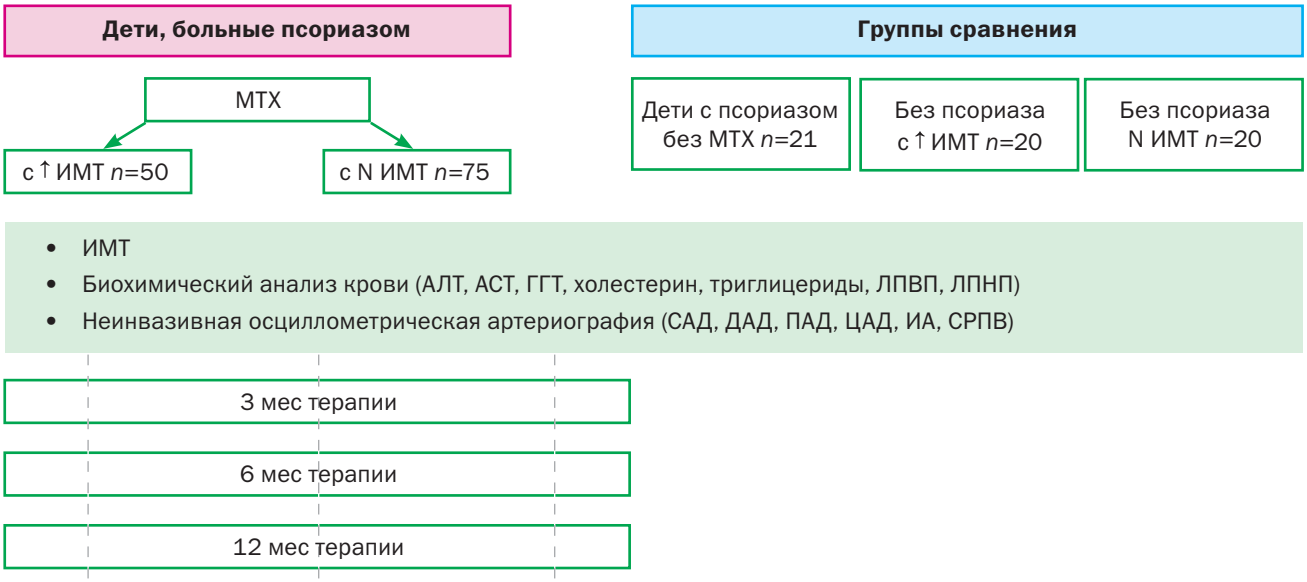
***Background**. In recent years, the opinion has been established that skin manifestations of psoriasis are associated with the damage of other organs and systems, and that psoriatic lesions have a systemic nature, and therefore the term 'psoriatic disease' is increasingly used in scientific literature. Among psoriasis comorbidities, metabolic disorders and cardiovascular diseases are of particular clinical importance. **Our aim was** to study the effect of systemic cytostatic therapy with methotrexate on the remodelling processes of large vessels in children with psoriasis who have normal and increased body mass index. **Methods**. The primary data was collected by extracting data from medical records and case follow-up records. The subsequent accumulation, storage, grouping and primary sorting of research data were carried out using a personal computer and Excel application package. Clinical evaluation of the severity of psoriasis and skin lesions was assessed by calculating the PASI index. Non-invasive oscillometric arteriography was performed on a portable ArterioGraph (TensioMed Ltd, Hungary). **Results**. A direct significant correlation has been established between the revealed impairments of the function of large arteries and the indicators of fat metabolism, the severity of psoriasis and body mass index. During the systemic pathogenetic cytostatic therapy with methotrexate, a significant positive dynamics of the function parameters of large arteries was revealed in children with psoriasis who have both normal and increased body mass index. **Conclusion**. The undertaken studies showed that methotrexate is an effective and safe agent for treating psoriasis in children aged from 3 to 18 years, has a positive effect on the function of large vessels.*

***Key words**: children, psoriasis, methotrexate, body mass index, hemodynamics.*

(***For citation**:* Murashkin Nikolay N., Kozhevnikova Olga V., Materikin Alexander I. The Function of Large Vessels in Normal-Weight and Overweight Children With Psoriasis During Methotrexate Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 447–454. doi: 10.15690/pf.v15i6.1982)

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



Примечание. МТХ — метотрексат, ИМТ — индекс массы тела, N — норма, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЛПВП/ЛПНП — липопротеины высокой/низкой плотности, САД/ДАД/ПАД — систолическое/диастолическое/пульсовое артериальное давление, ЦАД — центральное давление в аорте, ИА — индекс аугментации, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Note. MTX — methotrexate, BMI — body mass index, N — norm, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma-glutamyltransferase, HDL/LDL — high/low-density lipoproteins, SP/DP/PP — systolic/diastolic/pulse pressure, CAP — central aortic pressure, AI — augmentation index, PWV — pulse wave velocity.

с установленным диагнозом псориаза, повышенным ИМТ, принимающие метотрексат;

- в группу 2 — пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, подписавшие информированное согласие, с установленным диагнозом псориаза, нормальным ИМТ, принимающие метотрексат;
- в группу 3 — пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, подписавшие информированное согласие, с установленным диагнозом псориаза, лечение которых проводилось без применения метотрексата;
- в группу 4 — дети в возрасте 3–17 лет без псориаза, нормальным ИМТ, подписавшие информированное согласие;
- в группу 5 — дети в возрасте 3–17 лет без псориаза, с повышенным ИМТ, подписавшие информированное согласие.

У пациентов первых двух групп метотрексат применялся в виде подкожных инъекций из расчета 10–15 мг/м^2 в неделю в течение 12 мес.

Условия проведения

Комплексное клинико-лабораторное обследование выполнено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Продолжительность исследования

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 12 мес, клинико-лабораторные обследования выполнялись на первом визите, через 3; 6 и 12 мес.

Описание медицинского вмешательства

Измерение массы тела и роста проводилось в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения от 2007 г. [11]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался с помощью формулы: 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.

Проведение неинвазивной осциллометрической артериографии осуществлялось на портативном артериографе ArterioGraph (TensioMed Ltd., Венгрия). Прибор был валидирован в соответствии с международным протоколом Европейской ассоциации по артериальной гипертензии (2002). Метод основан на регистрации пульсовых колебаний плечевой артерии и отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны. Во время проведения процедуры для получения объективных данных пациент должен находиться в состоянии спокойного бодрствования; до проведения исследования допускался прием легкой пищи, но исключались физические нагрузки и употребление тонизирующих напитков. У пациента перед процедурой уточнялся статус табакокурения (активного, пассивного).

Полученные 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 яремной ямкой (fossa jugularis) и симфизом, которое 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, прогрессировании процесса ремоделирования стенки аорты [11];

- индекс аугментации (ИА, %) на плечевой артерии — показатель прироста давления — 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)×100. ИА 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) [11];
- центральное давление в аорте (ЦАД, мм рт. ст.) вычислялось также автоматически. ЦАД 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 [11];
- пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.) на плечевой артерии — разница систолического и диастолического артериального давления, измеренного на плечевой артерии. ПАД является величиной взаимодействия ударного объема сердца и факторов артериальной системы — общего периферического сопротивления сосудов, упругого напряжения аорты и ее крупных артерий [11].

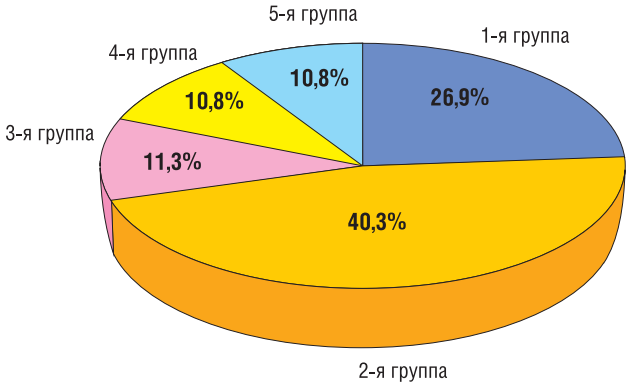
Клиническая оценка тяжести течения псориаза и степени выраженности поражения кожного покрова оценивалась путем подсчета индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — показателя распространенности и тяжести псориаза, представляющего собой систему оценки площади высыпаний на коже и выраженности основных симптомов псориаза [1].

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках плана НИР ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» «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 г. Все пациенты и их законные представители были информированы о характере и особенностях исследования и подписали информированные согласия.

Рис. 2. Распределение детей по исследовательским группам

Fig. 2. Distribution of children in study groups



Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

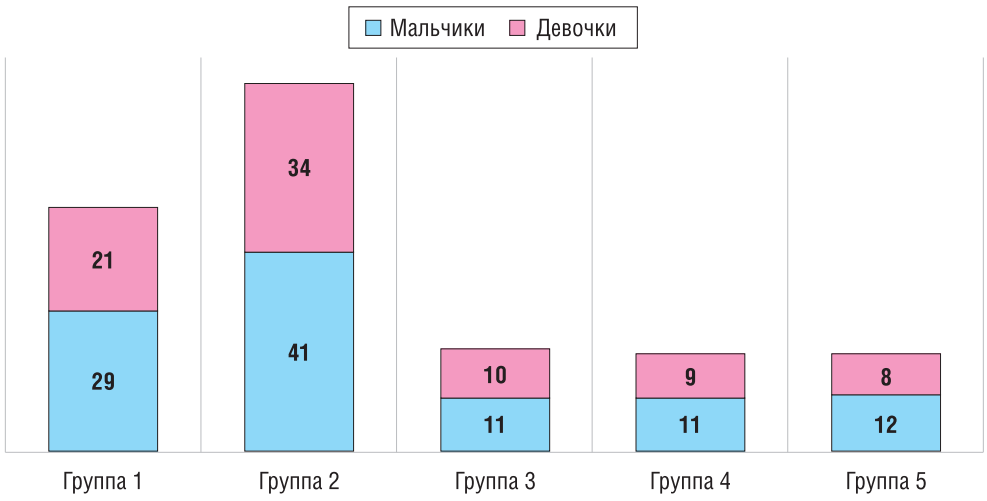
Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 186 пациентов, удовлетворяющих критериям включения. На рис. 2 представлено распределение детей по исследовательским группам: в 1-ю группу вошли 50 (26,9%) человек, во 2-ю — 75 (40,3%), в 3-ю — 21 (11,3%); в 4-й и 5-й группах было одинаковое число участников — по 20 человек (10,8%).

По возрасту исследовательские группы характеризовались полной однородностью (p>0,05) — от 10,0±3,7 до 11,7±2,8 года. По полу группы также были сопоставимы, при этом бóльшая доля приходилась на пациентов мужского пола (рис. 3).

Рис. 3. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Fig. 3. Sex distribution of patients in study groups



Сравнение ИМТ (рис. 4) продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий (p>0,05) между 1-й и 5-й, 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группами.

Динамика индекса тяжести псориаза (PASI)

Одним из показателей в оценке состояния больного с диагнозом псориаза является индекс PASI, динамика которого представлена на рис. 5.

При первичном обследовании наибольшее значение индекса PASI оказалось у больных группы 1 — 26,1±1,0, что значимо (p<0,05) превышало аналогичные данные у больных 2-й и 3-й групп — 19,0±0,8 и 21,4±1,5 соответственно. Ко времени второго визита (спустя 3 мес) во всех исследовательских группах произошло снижение показателя индекса PASI: в группах 1 и 2 снижение было статистически значимым (p<0,001) — 15,2±1,0 и 11,3±0,8 соответственно. В этих же группах статистически значимое (p<0,001) снижение продолжалось и к третьему, и четвертому визиту, достигнув к завершению срока наблюдения 4,9±1,0 в группе 1 (рис. 6) и 0,4±0,8 в группе 2 (рис. 7).

Динамика индекса PASI в группе пациентов, не получавших метотрексат, оказалась статистически незначимой (p>0,05). При первичном обследовании среднее значение показателя PASI равнялось 21,4±1,5, а к последнему (через год) — 17,0±1,5. Такая динамика PASI демонстрирует эффективность метотрексата у пациентов детского возраста.

Динамика параметров функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики

Среднее значение систолического артериального давления при первичном обследовании было максимальным (113±1,1 мм рт.ст.) у больных 1-й группы, что было статистически существенно (p<0,05) выше, чем у пациентов 2-й (107±0,9) и 3-й (108±1,7) групп. Статистически значимых изменений в динамике систолического артериального давления за весь срок исследования не наблюдалось ни в одной из исследовательских групп.

Состояние и динамика диастолического артериального давления показали статистически значимые (p<0,05) различия средних значений в 1-й и 2-й группах на всем протяжении наблюдения, начиная с первичного обследования, составив 60,1±0,5 и 58,2±0,3 мм рт.ст. соответственно. Диастолическое артериальное давление у больных 3-й группы оказалось срединным между

Рис. 4. Значения индекса массы тела (кг/м^2) в исследовательских группах при первом визите

Fig. 4. The values of body mass index (kg/m^2) in study groups at the first visit

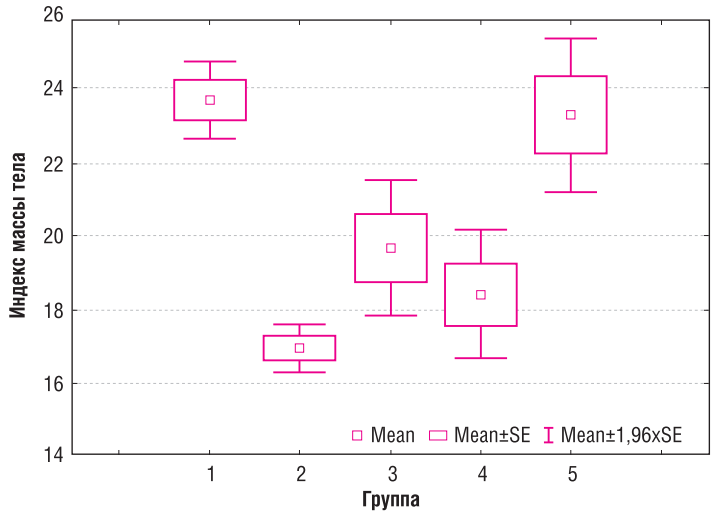


Рис. 5. Динамика значений PASI за период наблюдения

Fig. 5. Dynamics of the PASI values during the follow-up period

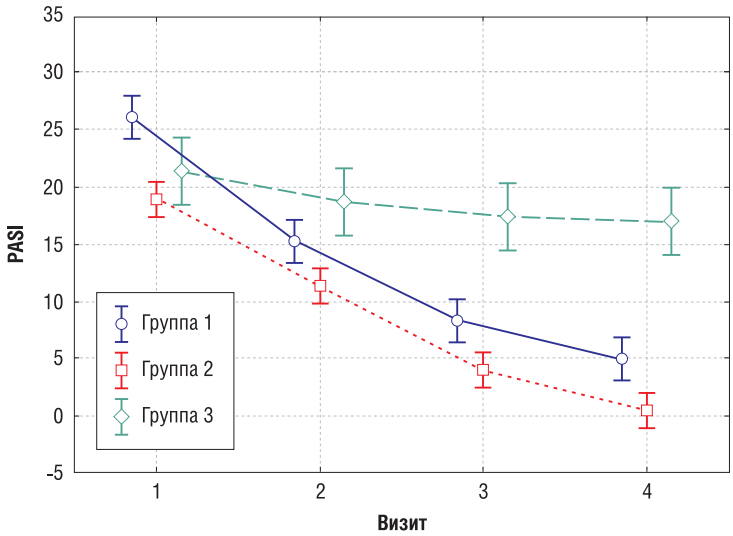


Рис. 6. Пациент Б., 6 лет, 1-я группа: до и через 12 мес лечения метотрексатом

Fig. 6. Patient B., 6 years old, Group 1: before and after 12 months of methotrexate therapy

Рис. 7. Пациентка Э., 16 лет, 2-я группа: до и через 12 мес лечения метотрексатом

Fig. 7. Patient E., 16 years old, Group 2: before and after 12 months of methotrexate therapy

показателями групп 1 и 2 — 108,3±1,68 мм рт.ст. при первичном обследовании.

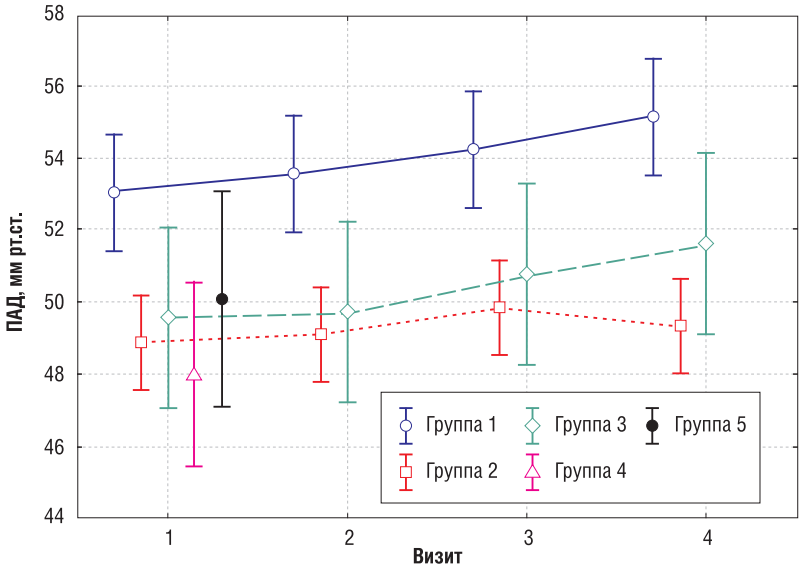
Значения и динамика центрального артериального давления повторили закономерности, выявленные при описании и анализе диастолического артериального давления, продемонстрировав стабильность в динамике на протяжении всего периода наблюдения и статистически значимые (p<0,05) различия между 1-й и 2-й исследовательскими группами, которые составляли 97,0±3,9 и 94,3±4,4 мм рт.ст. соответственно, в том числе негативное влияние повышенного ИМТ у больных псориазом на показатели центральной гемодинамики.

За время наблюдения индекс аугментации продемонстрировал наибольшую и статистически значимую (p<0,001) от визита к визиту динамику в 1-й исследовательской группе. Так, при первом визите его среднее арифметическое значение составило -46,3±0,9%, ко второму визиту (через 3 мес) — -50,4±0,9%, через полгода — -55,4±0,9%, а через 1 год — -59,9±0,9%. Существенную (p<0,05) динамику к четвертому визиту по сравнению с первым обследованием показал индекс аугментации и во 2-й группе — -57,7±1,1% при первом визите и -62,6±1,1% — через год. Динамика индекса аугментации у больных 3-й группы оказалась на уровне тенденции к увеличению с -55,2±1,6% при первом визите до -56,9±1,6% при последнем, что обусловлено отсутствием патогенетической терапии у данной группы пациентов.

Показатель пульсового артериального давления (рис. 8) показал статистически значимые (p<0,05) различия его средних арифметических значений у больных 1-й группы по сравнению с этой же его характеристикой у больных 2-й и 3-й групп как при первичном обследовании, так и при повторных обращениях. Группы 2 и 3 по показателю пульсового артериального давления оказались однородными (p>0,05). Значимой динамики изучаемый показатель ни в одной из групп не показал, лишь продемонстрировал незначительную тенденцию к положительному росту. Его средние арифметические значения за период наблюдения увеличились в 1-й группе с 53,1±0,8 до 55,2±0,8 мм рт.ст., а во 2-й — с 48,9±0,7

Рис. 8. Динамика значений пульсового артериального давления за весь период наблюдения

Fig. 8. Dynamics of the pulse pressure values over the entire follow-up period

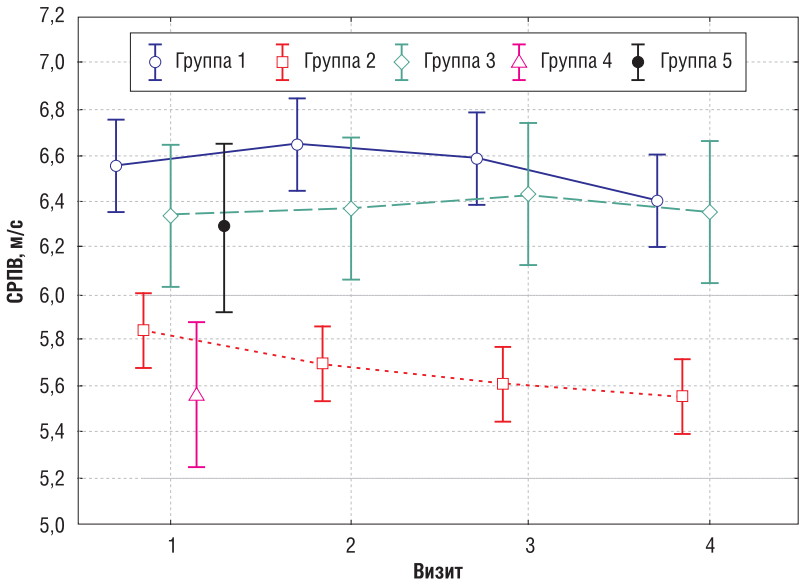


Примечание. ПАД — пульсовое артериальное давление.

Note. PP — pulse pressure.

Рис. 9. Динамика значений скорости распространения пульсовой волны за весь период наблюдения

Fig. 9. Dynamics of the pulse wave velocity values over the entire follow-up period



Примечание. СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Note. PWV — pulse wave velocity.

до 49,3±0,7. Значения в 3-й группе занимали промежуточное значение.

Среднее значение скорости распространения пульсовой волны у больных 2-й группы (5,8±0,08 м/с) во время первичного обследования оказалось достоверно (p<0,05) ниже, чем у больных 1-й (6,6±0,10) и 3-й (6,3±0,15) групп (рис. 9), при этом показатели находились в пределах возрастной нормы. Дальнейшее наблюдение показало существенное (p<0,05) снижение СРПВ у больных 2-й группы к обследованию через год до 5,6±0,08 м/с, что, возможно, обусловлено отсутствием такого триггерного фактора у данных пациентов, как повышенный ИМТ. В других группах существенной динамики не определялось.

Таким образом, в результате проведенного исследования более тяжелое течение заболевания продемонстрировано у пациентов 1-й группы (дети с псориазом и повышенным ИМТ), при этом среднее значение индекса PASI было равно 26,1±1,85, что статистически значимо (p<0,05) отличалось от показателей пациентов 2-й и 3-й групп.

Показатели функции центральной и периферической гемодинамики находились в пределах возрастных норм, но статистически значимо отличались от показателей других групп. Так, значение систолического артериального давления составило 113,2±1,11 мм рт.ст., что достоверно (p<0,05) превышало данные параметры во 2; 3 и 4-й группах; уровень диастолического артериального давления также имел статистически значимые различия (p<0,05) от контрольных групп — 60,1±0,5 мм рт.ст. Аналогичную картину продемонстрировал показатель центрального артериального давления — 97,0±3,9 мм рт.ст.

Значение индекса аугментации при первичном обследовании оказалось также значимо (p<0,001) выше контрольных значений и составило -46,3±0,9%. Значение СПРВ у больных 1-й группы составляло 6,6±0,1 м/с и значимо (p<0,05) превышало значение СПРВ у пациентов 4-й 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 2-й группы также демонстрировали более высокие показатели функции крупных артерий, однако более низкие по сравнению с группой 1: так, систолическое артериальное давление составляло 107,1±0,86 мм рт.ст., диастолическое — 58,2±0,3 мм рт.ст., центральное артериальное давление — 94,3±4,4 мм рт.ст., что значимо (p<0,05) превышало эти показатели в 4-й группе. Значение индекса аугментации при первичном обследовании оказалось также значимо (p<0,001) выше и составило -57,7±1,1%. Значение СПРВ у больных 2-й группы составляло 5,8±0,1 м/с и было значимо (p<0,05) ниже аналогичного показателя в 1-й группе, что, возможно, демонстрирует нежелательное влияние повышенного ИМТ.

Значимую положительную тенденцию в показателях гемодинамики на фоне проведения патогенетической терапии метотрексатом продемонстрировала также 2-я группа: так, существенную (p<0,05) динамику к четвертому визиту (62,6±1,1%) по сравнению с первым обследованием (-57,7±1,1%) продемонстрировал индекс аугментации; достоверное (p<0,05) снижение СРПВ у больных 2-й группы к обследованию через год снизилось до 5,6±0,08 м/с, что, возможно, обусловлено отсутствием такого триггерного фактора у этих пациентов, как повышенный ИМТ.

Пациенты 3-й 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±1,5, а к последнему, через год, — 17,0±1,5. Диастолическое артериальное давление у больных 3-й группы оказалось срединным между показателями пациентов 1-й и 2-й групп. Динамика индекса аугментации у больных 3-й группы оказалась на уровне тенденции к увеличению — с -55,2±1,6% при первом визите до -56,9±1,6% при последнем, что, возможно, обусловлено отсутствием патогенетической терапии у данной группы пациентов. Динамика СРПВ в данной группе также существенных изменений не показала, что доказывает положительное влияние патогенетической терапии метотрексатом на функцию крупных артерий.

На основании результатов, изложенных выше, можно сделать следующие выводы.

1. Значимая разница показателей функции крупных артерий у детей с псориазом и в группах сравнения демонстрирует негативное влияние псориаза на состояние центральной и периферической гемодинамики, формирующееся уже в детском возрасте на ранних этапах болезни.
2. Установлена прямая слабая корреляция выявленных нарушений состояния функции крупных артерий (ПАД, ИА, СРПВ), умеренная положительная корреляция ($r=0,3$, $p<0,05$) с индексом тяжести течения псориаза (PASI) и индексом массы тела ($r=0,5$, $p<0,05$).
3. 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, так и с повышенным индексом массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования, учитывая положительную динамику показателей функции крупных артерий у детей с псориазом при назначении системной патогенетической терапии метотрексатом, рекомендовано ее раннее начало пациентам со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза в детском возрасте. Пациентам со средней степенью тяжести псориаза необходимо проводить скрининг в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, их необходимо мотивировать на модификацию образа жизни. 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.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

А.И. Материкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

CONFLICT OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

Alexander I. Materikin — receiving research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Bioderma, Libriderm.

ORCID

Н.Н. Мурашкин
http:/orcid.org/0000-0003-2252-8570
О.В. Кожевникова
https://orcid.org/0000-0001-8562-6851
А.И. Материкин
http:/orcid.org/0000-0002-6034-8231

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурашкин Н.Н. *Современные особенности клинического полиморфизма, эпидемиологических и медико-социальных характеристик дерматозов с хроническим течением в детском возрасте (на примере Краснодарского края)*: Дис. … докт. мед. наук. — М.; 2011. — 254 с. [Murashkin N.N. *Sovremennye osobennosti klinicheskogo polimorfizma, jepidemiologicheskich i mediko-social'nych harakteristik dermatozov s hronicheskim techeniem v detskom vozraste (na primere Krasnodarskogo kraja)*. [dissertation] Moscow; 2011. 254 p. (In Russ).] Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01005084683. Ссылка активна на 14.09.2018.
2. Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, et al. 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:34. doi: 10.1186/1475-2840-9-34.
3. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 2:3–11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.
4. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, et al. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*. 2011;20(7):544–549. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x.
5. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
6. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):917–928. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x.
7. Chodorowska G, Wojnowska D, Juszkiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and a2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):180–183. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00863.x.
8. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, et al. 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(2):225–230. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.046.
9. 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;18(Issue 6):813–823. doi: 10.1007/s40257-017-0293-x.
10. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1101–1108. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03029-7.
11. Кожевникова О.В. *Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей*: Дис. … докт. мед. наук. — М.; 2016. — 311 с. [Kozhevnikova O.V. *Faktory riska i markery rannei diagnostiki serdechno-sosudistykh boleznei u detei*. [dissertation] Moscow; 2016. 311 p. (In Russ).] Доступно по: http://nczd.ru/wp-content/uploads/2018/04/diss-kojevnikova.pdf. Ссылка активна на 26.09.2018.
12. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum*. — 2009. — №3 — С. 114–116. [Madaeva IM, Shevyrtalova ON, Dolgikh VV. Arterial'naya gipertenziya i narusheniya dykhaniya vo vremya sna v pediatrii: rezul'taty pilotnogo issledovaniya. *Pediatrics*. 2009;(3):114–116. (In Russ).]
13. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Логачёва О.С., и др. 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. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Logachyova OS, et al. Pul'sovoe arterial'noe davlenie i pokazateli remodelirovaniya sosudov: poisk rannikh priznakov razvitiya serdechno-sosudistoi patologii u detei. *Current Pediatrics*. 2015;14(1):119–123. (In Russ).]