Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На правах рукописи

Хотко Алкес Асланчериевич

Научное обоснование и эффективность новых технологий прогнозирования течения псориаза у детей

14.01.08 - педиатрия
14.01.10 - кожные и венерические болезни

Диссертация
на соискании ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, Мурашкин Н.Н.

Доктор медицинских наук, профессор Бакулев А.Л.

Москва - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....4

ГЛАВА I.

Обзор литературы……..…9

1.1. Эпидемиология псориаза. Особенности современного течения заболевания……..... 9
1.2. Этиология и патогенез псориаза…….……11
1.3. Биологическая роль матриксных металлопротеиназ в организме и их патогенетическое значение в развитии псориаза……....12
1.4. Сосудистый эндотелиальный фактор роста как ключевой регулятор процессов ангиогенеза и его роль в развитии псориаза……..….16
1.5. Псориаз и его коморбидные состояния……..…...18
1.6 Анатомо-физиологические особенности детей подросткового возраста…….....23
1.7. Лечение псориаза в детском возрасте……...….25

ГЛАВА II. Материалы и методы исследования…….....36

ГЛАВА III. Результаты собственных исследований и их обсуждение....45

3.1. Клиническая характеристика групп наблюдения……45
3.2.Анализ состояния обмена матриксных металлопротеиназ при псориазе и коморбидных состояниях в подростковом возрасте…….55
3.3. Анализ показателей уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при псориазе и ассоциированных с ним заболеваниях……...61
3.4.Анализ клинико-лабораторных взаимосвязей у пациентов с псориазом и коморбидной патологией……..…64

ГЛАВА IV. Решение задачи прогноза варианта течения псориаза в десятилетней перспективе……..68

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……....78

ВЫВОДЫ……....82

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...…84

Список сокращений

ММП	матриксные металлопротеиназы
СПВ	скорости пульсовой волны
МС	метаболический синдром
ИЛ	Интерлейкин
НАСГ	неалкогольный стеатогепатит
СПВ	скорость пульсовой волны
ММ	межклеточный матрикс
ЛДФ	линейная дискриминантная функция
ЛКФ	линейная классификационная функция
ФНО (α и γ)	фактор некроза опухали (α и γ)
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
TGFα	трансформирующий фактор роста альфа
IL 23R	рецептор интерлейкина 23
IL12B	ген интерлейкина 12
IL	Интерлейкин
TNF(α и γ)	фактор некроза опухали (α и γ)

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – аутоиммунный/аутовоспалительный генетически детерминированный дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся повышенной пролиферативной активностью кератиноцитов. Несмотря на то, что это заболевание известно с древних времен и за годы его изучения накоплен громадный багаж знаний, касающийся этиологии и патогенеза этого недуга, причины возникновения псориаза остаются точно не установленными, а многие особенности патогенеза изучены не в полном объеме. Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, которым в среднем страдают от 2 до 7% жителей Земного шара [7].

Особенность течения псориаза в последнее время связана не только с неуклонным ростом заболеваемости, но и со снижением эффективности лечения, отмечаемой многими исследователями [12], уменьшением сроков ремиссии, затяжными обострениями. Многие авторы связывают этот факт с участившимися в последнее время коморбидными ассоциациями болезни [89].

Зачастую для псориаза характерны такие коморбидные состояния, как метаболический синдром, кардиоваскулярные осложнения, онкологические заболевания [68]. Так по данным учёных из University of Washington (Seattle), в период с 1994 по 2000 гг. частота встречаемости метаболического синдрома среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 %. Распространённость метаболического синдрома в два раза превышает распространённость сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [10]. Учитывая колоссальную пораженность населения планеты этим недугом, агрессивностью течения, неясность этиологии и сложность патогенеза, изучение псориаза остается одной из самых актуальных проблем современной дерматологии [67].

Конечной целью всех исследований является выявление новых патогенетически значимых процессов для таргетного медикаментозного воздействия [108].

Анализ литературных источников последнего времени показывает внимание исследователей к изучению роли матриксных металлопротеиназ при различных патологических процессах [146]. Роль металлопротеиназ в патогенезе псориаза освещена лишь в единичных работах, а их патогенетическая значимость требует дальнейшего изучения и научного осмысления.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. ММП играют важную роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей [79, 97]**.** ММП задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [154]. ММП синтезируются в виде неактивных проферментов и активируются после отщепления пропептида. Активность ММП в клетке регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ [11].

К настоящему времени описано около 30 ММП. Традиционно ММП классифицируются по субстратной специфичности.

ММП секреторного типа (классические, свободные, растворимые): коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13); желатиназы (ММП-2, ММП-9, ММП-14); стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15); матрилизины (ММП-7). ММП, связанные с клеточными мембранами (мембранный тип МТ-ММП-14, -15, -16, -17).

ММП не классифицированные, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7, -12, -19, -20). [31]

Деятельность металлопротеиназ при псориазе связана с ремоделированием эпидермиса (повышенной пролиферацией, измененной дифференцировкой кератиноцитов, ускоренным ангиогенезом, привлечением макрофагов и лейкоцитов в зону псориатической бляшки). Кроме того, металлопротеазы участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя анти-

микробные белки - продефензины [127], регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, а также регулируя активность воспалительных медиаторов - цитокинов и хемокинов [95]. В связи с вышеизложенным, определение активности ММП, необходимо для понимания их роли в инициации активности процесса, а изучение их концентрации в зависимости от конституциональных особенностей, возраста, тяжести и распространенности процесса, даст возможность подбора адекватной патогенетической терапии.

Цель исследования.

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

Задачи исследования.

1. Изучить состояние интерстициального обмена у подростков, больных псориазом на основании исследования уровня экспрессии ММП, подсемейства желатиназ (ММП -2, 9).
2. Изучить влияние ММП на процессы ангиогенеза при псориазе в подростковом возрасте на основании изучения уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и выявления корреляции с уровнем экспрессии ММП.
3. Установить взаимосвязь выявленных нарушений ангиогенеза и интерстициального обмена с активностью псориатического процесса и тяжестью течения заболевания.
4. Выявить взаимосвязь выявленных нарушений обмена ММП и ангиогенеза у подростков, больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом.
5. Выявить биохимические предикторы прогноза течения заболевания.
6. С учетом полученных данных о нарушениях ангиогенеза и интерстициального обмена, разработать алгоритм ведения подростков, больных псориазом.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что в нем впервые:

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

2. Изучено влияние ММП (подсемейства желатиназ) на процессы ангиогенеза при псориазе у пациентов подросткового возраста.

3. Изучена взаимосвязь выявленных нарушений обмена желатиназ и маркеров ангиогенеза с тяжестью и активностью заболевания.

4. Установлена взаимосвязь нарушений обмена ММП - 2, 9, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и сопутствующих заболеваний: метаболического синдрома и сахарного диабета у подростков, больных псориазом.

5. На основании изучения уровня экспрессии ММП и VEGF выявлены предикторы прогноза течения заболевания.

6. Дано научное обоснование тактике ведения подростков, больных псориазом, с учетом выявленных нарушений в обмене ММП и VEGF.

Практическая значимость работы.

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

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

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

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология псориаза.
Особенности современного течения заболевания.

Псориаз – хронический, тяжелый, генетически детерминированный дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся повышенной пролиферативной активностью кератиноцитов, индуцированной Т-клеточными иммунными реакциями, поддерживаемыми воспалением дермы [13].

Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, которым в среднем страдают согласно современным статистическим данным от 2 до 7% жителей Земного шара [67].

Распространенность псориаза в зависимости от географических особенностей региона варьирует в широких от 0,1 до 10% пределах [3]. В климатических зонах с преобладанием низких температур и высокой влажности воздуха он встречается чаще, чем в тропических регионах. Серия исследований, проведенных в Европе, Северной Америке и Австралии, подтвердила, что у представителей белой расы это заболевание более распространено, чем у представителей других рас, при этом реже всего болеет псориазом местное население азиатских, африканских и латиноамериканских стран (от 0,3 до 0,9%) [63].

Псориаз встречается приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин [4]. Лишь отдельные авторы указывают на некоторое превалирование среди больных псориазом мужчин. Псориаз может возникнуть в любом возрасте. Время его начала рассматривается как важный показатель влияния средовых (в том числе климатогеографических) и генетических факторов на заболеваемость псориазом [156]. В детском возрасте отмечается два пика заболеваемости псориазом, первый - в возрасте 6-7 лет и наибольший в 14-16 лет, что совпадает с периодами физиологического вытягивания детского организма, гормональной нестабильностью, социально обусловленными психоэмоциональными перегрузками [51]. Согласно данным некоторых иссле-

дователей, 14,8% всех случаев псориаза дебютируют до 15 лет, частота встречаемости болезни увеличивается с возрастом от 0,2% у детей до года и 1,2 % у подростков [6]. Таким образом, псориаз находится на втором месте по частоте встречаемости среди дерматозом с хроническим течением у детей и подростков, после атопического дерматита. У 30% подростков отягощен наследственный анамнез по псориазу. У взрослых последние 10-15 лет отмечается тенденция к «омоложению» псориаза, заболевание стало возникать в более молодом возрасте, в частности, начало заболевания отмечается у 75% пациентов до наступления 40 лет [2].

Более низкая частота псориаза у детей, по сравнению со взрослыми, объясняется его низким учетом из-за того, что педиатры и дерматологи все еще редко отличают его в этом возрасте от других дерматозов [32]. Точности учета псориаза у детей препятствует и спонтанный регресс псориатических высыпаний, который нередко происходит вскоре после рождения ребенка. При этом заболевание может не рецидивировать на протяжении целого ряда лет.

На сегодняшний день существуют различные клинические формы псориаза: себорейный, экссудативный, интертригинозный, псориаз ладоней и подошв, пустулезный псориаз, руписидный псориаз, каплевидный, псориаз ногтевых пластин, псориаз слизистых оболочек. Его возникновению способствуют пусковые (триггерные) факторы [9]. На сегодняшний день их известно более 100 - это травма, инфекции, эндокринные факторы, инсоляция, некоторые медикаменты, психогенные факторы, алкоголь, ВИЧ – инфекция и другие [8]. Особое значение в развитии псориаза в детском возрасте имеют инфекции, связанные с инфекциями β – гемолитического стрептококка, токсины которого в качестве «суперантигена» активируют Т-клетки, определяющие патогенетические процессы при псориазе [5].

Нарастает и частота тяжелых, приводящих к инвалидности форм заболевания: псориатической эритродермии, псориатического артрита, пусту-

лезного псориаза [27], не исключением для данных форм болезни является и детский возраст пациентов.

1.2. Этиология и патогенез псориаза.

По современным представлениям псориаз расценивается как аутоиммунный генетически детерминированный дерматоз мультифакторной природы**.** Достоверно определенны 9 генных локусов на различных хромосомах, влияющие на развитие псориаза, «гены предрасположенности к псориазу» (psoriasis susceptibility genes, PSORS) и порядковыми номерами от 1 до 9 (PSORS1 — PSORS9). Внутри локусов находятся другие гены, которые отвечают за возникновение псориаза. Большая часть этих генов, участвуют в развитии ревматических и аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваний.

Основываясь на современных знаниях об этиологии псориаза, дальнейшие ассоциации развития болезни обнаружены с геном рецептора интерлейкина 23 (IL 23R), с геном интерлейкина 12 (IL12B), геном CDKAL1 и некоторыми другими генами.

Как упоминалось выше, инициация псориаза происходит в результате воздействия множества триггерных факторов[105], в результате этого формируются многочисленные нарушения, связанные с дисбалансом в системе Th1/Th2 - цитокинов. Активация Th1- CD4+ лимфоцитов – результат их обучения антиген-представляющими клетками собственного организма в ответ на антиген, природа которого пока неизвестна. Образованный пул цитотоксических лимфоцитов, CTL, атакует кератиноциты кожи человека, вызывая их преждевременный апоптоз, образуется локальное воспаление с активацией Th1-цитокинов (IL-1, IL-2, TNF-a), хемокинов (IL-8), активаторов транскрипции (NF-kb), матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9, MMP-14), которые все вместе стимулируют ангиогенез с повышенной экспрессией факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), - все это формирует сочетание классических признаков псориаза, которое морфологически приобретает

форму так называемой “псориатической бляшки” с триадой признаков: шелушение, возвышение над кожей, кровоснабжение.

1.3. Биологическая роль матриксных металлопротеиназ в организме и их патогенетическое значение в развитии псориаза.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. ММП играют важную роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей [64]. ММП участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя антимикробные белки – про – α - дефензины [143], регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, а также регулируя активность воспалительных медиаторов - цитокинов и хемокинов [73]. ММП задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [150]. ММП синтезируются в виде неактивных проферментов и активируются после отщепления пропептида. Активность ММП в клетке регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ. К настоящему времени описано около 30 ММП[139]. Традиционно ММП классифицируются по субстратной специфичности. ММП секреторного типа (классические, свободные, растворимые): коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13); желатиназы (ММП-2, ММП-9, ММП-14); стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15); матрилизины (ММП-7). ММП, связанные с клеточными мембранами (мембранный тип МТ-ММП-14, -15, -16, -17). ММП неклассифицированные, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7, -12, -19, -20). Активность ферментов зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и ингибиторов. ММП относят к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых подчиняется целому ряду факторов (стероидные и тирео-

идные гормоны, цитокины, факторы роста, химические агенты и др.). Исключение составляет ММП-2, экспрессия, которой происходит по конститутивному пути [48].

Эти различия в регуляции транскрипции объясняются, в частности, различиями в строении промоторов ММП. Экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется цитокинами, такими как ФНО-α, ФНО-γ и ИЛ-1β, бактериальными липополисахаридами. Регуляция активности ферментов на посттрансляционном уровне осуществляется активацией зимогенов или взаимодействием с тканевыми ингибиторами ММП [158].

Предшественники ММП активируются в межклеточной среде преимущественно плазмином и другими протеиназами, в том числе и ММП, а также тиолмодифицирующими агентами (4-аминофенилмеркуриевый ацетат, HgCl2 и N-этималеимид)[34]. Низкая pH, гипертермия и перекисное окисление липидов также могут активировать металлопротеазы.

Основная биологическая функция ММП заключается в удалении компонентов внеклеточного матрикса. Металлопротеазы регулируют действие ростовых факторов: сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептора фактора роста фибробластов, эпителиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста. ММП-2, -3, -7, -9 способствуют активации трансформирующего фактора роста β, являющегося хемоатрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса. Отщепление CD44, опосредованное МТ1-ММП, ассоциировано с клеточной миграцией. Под воздействием протеолиза ММП некоторые компоненты внеклеточного матрикса начинают демонстрировать скрытые биологические функции: так деградация коллагена 1-го типа коллагеназами ассоциирована с активизацией остеокластов.

Металлопротеиназы продуцируются нормальными или трансформированными клетками: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, остеокластами, хондроцитами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Мышиная модель дефицита ММП-9 показала, что

фермент является ключевым регулятором ангиогенеза и апоптоза гипертрофированных хондроцитов.

Деградация межклеточного матрикса (ММ) необходима для протекания многих физиологических процессов: эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции, адгезии и др. Нарушение регулируемой деградации ММ может приводить к развитию многих патологических состояний. Установлена корреляция между изменением баланса протеолитической активности ММП и активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ и накоплением внеклеточного матрикса.

Металлопротеиназы участвуют в деструкции суставов при артрите. Обнаружено значительное повышение активности ММП в плазме крови больных ревматоидным артритом. Выявлена гиперэкспрессия мРНК для ММП-1, -3 в воспаленном синовии. Уровень их ферментной активности в хряще коррелирует с тяжестью поражения суставов. Низкая активность ММП в сыворотке крови создает опасность формирования избыточных пролиферативных процессов с развитием стойких фиброзных деформаций и контрактур пораженных суставов.

Высокие концентрации глюкозы снижают секрецию ММП и подавляют их протеолитическую активность при диабете. Снижение активности ферментов приводит к пролиферации мезангиальных клеток, накоплению белков ММ, утолщению базальных мембран и облитерации капилляров клубочков. Эти нарушения влияют на фильтрационную способность и гемодинамику клубочков у пациентов с диабетической нефропатией.

Высокая активность ММП наблюдается в атеросклеротическом очаге. Макрофаги атеросклеротических бляшек продуцируют значительное количество ММП. Протеазы инициируют процесс разрушения структуры атеромы, увеличивают ее подвижность, вероятность отрыва от сосудистой стенки и появление эмбола, способного вызвать закупорку сосуда. Метаболический синдром при псориазе, представляет собой сочетание обменных нарушений, включая ожирение, атерогенную дислипидемию, повышенное кровяное дав-

ление, инсулиновую резистентность или отсутствие толерантности к глюкозе, изменение показателей протромбина и пр. По данным литературы, диабет при псориазе встречается в 2,48 раза чаще, гипертония в 3,27 раза, гиперлипидемия в 2,9 раза и коронарная сердечная недостаточность в 1,45 раза чаще, чем в популяции [36]. Как следствие, больные с этим синдромом обладают повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. У больных псориазом инфаркт миокарда наблюдается на 23% чаще, чем у здоровых людей [24].

Участие ММП в опухолевой трансформации, а также в процессах инвазии и метастазирования доказано in vitro и in vivo. Металлопротеbуазы участвуют в процессах канцерогенеза, воздействуя на различные пути передачи сигнала в клетке, основные компоненты ММ, на межклеточные взаимодействия, а также продуцируя различные биологически активные молекулы. У больных с бронхоальвеолярной карциномой выявлен значительный уровень экспрессии ММП-2, -9 опухолевыми клетками, что обусловливает высокую инвазивность и подвижность опухоли. Высокая активность ММП-9 обнаружена при раке желудка и находится в строгой зависимости со степенью опухолевой прогрессии, сопутствующего ангиогенеза и малигнизации. Кроме ММП-9 опухолевые клетки желудка экспрессируют ММП-2, которая вообще не определяется в нормальной ткани. Более того, уровень мРНК ММП-2 при высокодифференцированных формах рака значительно ниже, чем при низкодифференцированных формах, а также при метастазировании.

Деятельность металлопротеиназ при псориазе связана с ремоделированием эпидермиса (повышенной пролиферацией, измененной дифференцировкой кератиноцитов, ускоренным ангиогенезом, привлечением макрофагов и лейкоцитов в зону псориатической бляшки). Кроме того, металлопротеазы участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя антимикробные белки - продефензины, регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, а также регулируя активность воспалительных медиаторов - цитокинов и хемокинов.

1.4. Сосудистый эндотелиальный фактор роста как ключевой регулятор процессов ангиогенеза и его роль в развитии псориаза.

Для нарушения ангиогенеза при псориазе характерно образование новых кровеносных сосудов из уже существующих[159]. Этот процесс регулируется балансом между проангиогенными и антиангиогенными посредниками. Несколько проангиогенных посредников, как было показано, в большом числе находятся в псориатических дермальных поражениях, такие как, факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), гипоксия-индуцируемый фактор, ангиопоэтин, ФНО-α, IL-8 и IL-17. Кератиноциты, изолированные от псориатической кожи, продемонстрировали снижение экспрессии тромбоспондина-1, эндогенного ингибитора ангиогенеза [47]. Папиллярные дермальные микрососуды при псориазе, расширены, удлинены и извилисты, с увеличенным кровотоком и проницаемостью. Эти морфологические изменения происходят до видимой эпидермальной гиперплазии и исчезают с ремиссией еще до нормализации эпидермальной структуры. Кроме того, дермальные капилляры показали повышенную экспрессию молекул адгезии, связанных с воспалением. Такая повышенная экспрессия обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелию, их последующую экстравазацию и создание воспалительного ответа.

Фактор роста эндотелия сосудов - сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования ангиогенеза.

Наиболее важную роль в организме человека играет белок семейства VEGF, называемый VEGF-A. В данное семейство также входят плацентарный фактор роста (PGF) и белки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Все они были обнаружены позже, чем VEGF-A (до их обнаружения белок VEGF-A назывался просто VEGF). Наряду с перечисленными были открыты белок VEGF, кодируемый вирусами (VEGF-E), и белок VEGF, содержащийся в яде некоторых змей (VEGF-F).

VEGF-A, представленный 5 изоформами, состоящими из 121, 145, 165, 189 и 206 аминокислот, был идентифицирован первым, и изоформы VEGF-121 и VEGF-165 изучены наиболее хорошо, как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях[101]. VEGF-A способен увеличивать проницаемость сосудов в 1000 раз сильнее гистамина. VEGF играет существенную роль в формировании просветов сосудов. VEGF121 и VEGF165 увеличивают, тогда как VEGF189 снижает диаметр просвета сосудов. VEGF-165 является доминирующей изоформой.

Разные изоформы отличаются по митогенному потенциалу, хемотактическим свойствам, переносу белка, сигнальной трансдукции, взаимодействию с фактором роста, по характеристикам связывания рецепторов и тканеспецифичности экспрессии. [137] Необходимо отметить, что VEGF121 обладают в 100 раз меньшим митогенным потенциалом для эндотелиальных клеток, чем VEGF165 [93]. Так же VEGF-A участвует в процессе пролиферации, миграции и предотвращает апоптоз циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток.

Все члены семейства белков VEGF стимулируют клеточный отклик, связываясь с рецепторами тирозинкиназы (VEGF - R) на поверхности клетки и принуждая их к димеризации; активизация данных белков происходит путём их трансфосфорилирования (проходящего, однако, в различных местах, времени и степени) [35]. Все VEGF-рецепторы имеют внеклеточную часть, состоящую из 7 иммуноглобулин-подобных областей, один трансмембранный регион и внутриклеточную часть, содержащую область расщепления тирозинкиназы [129].

Патоморфологическое исследование биоптата кожи больных псориазом даже на ранних стадиях развития болезни в отсутствие пролиферативных процессов в эпидермисе выявляет вазодилатацию, сопровождающуюся отеком сосочкового слоя дермы, периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом[23]. Этот процесс обусловлен Т-клеточно опосредованной активацией

различных индукторов ангиогенеза [62]. Псориатический процесс сопровождается повышением уровня VEGF в плазме крови и коже, в результате этого по механизму аутокринной регуляции усиливается хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, а также выработка других проангиогенных и провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ) 8 или хемокин CXCL8, фактор некроза опухоли (ФНО)α и трансформирующий фактор роста (TGFα) [26].

1.5. Псориаз и коморбидные состояния.

Зачастую для псориаза характерны такие коморбидные состояния, как: метаболический синдром, сахарный диабет, кардиоваскулярные и онкологические заболевания.

Метаболический синдром (МС) (Синонимы: метаболический синдром X, синдром Reaven, синдром резистентности к инсулину) — увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также артериальная гипертензия.

Под метаболическим синдромом понимают сочетание, по крайней мере, двух из пяти нарушений: резистентность к инсулину со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией [96]; дислипопротеинемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности; склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена; артериальная гипертензия на фоне повышенной активности симпатической нервной системы; генерализованное ожирение с повышенной секрецией свободных жирных кислот в портальную вену**.**

Согласно данным ВОЗ, число больных с инсулинорезистентным синдромом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа составляет в Европе 40—60 миллионов человек. В индустриальных странах

распространённость метаболического синдрома среди лиц старше 30 лет составляет 10—20 %, в США — 25 %. Считалось, что метаболический синдром — болезнь людей среднего возраста и, преимущественно, женщин. Однако проведенное под эгидой Американской ассоциации диабета обследование свидетельствует о том, что данный синдром демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодёжи.

Так, по данным учёных из University of Washington (Seattle) в период с 1994 по 2000 гг. частота встречаемости метаболического синдрома среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 %. Распространённость метаболического синдрома в два раза превышает распространённость сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [38]. До сих пор точно неизвестны причины возникновения метаболического синдрома, в развитии которой большую роль играет сложное взаимодействие наследственных и средовых факторов [42]. С недавнего времени всё больше внимания исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов развития метаболического синдрома, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявленные этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома подтверждают роль генетических факторов [121]. Имеются сообщения об ассоциации метаболического синдрома с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный метаболизм, но вклад их в возникновение инсулинорезистентности требует дальнейшего изучения [110]. Причины инсулинорезистентности гетерогенны, и в основе генетической составляющей синдрома лежит сочетанный характер полиморфизма целого ряда генов [57]. Более того, мутации генов в сочетании с резистентностью к инсулину неодинаково проявляют себя в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности их носителей [46]. Такая гетерогенность проявлений метаболического синдрома может быть следствием и того обстоятельства, что многие факторы риска сер-

дечно-сосудистых заболеваний - компоненты синдрома - отчасти могут регулироваться независимо от инсулинорезистентности[17]. Генетические различия в любом из этих генов могут изменять черты метаболического синдрома [20].

Ранние, в ряде случаев обратимые, нарушения, объединённые понятием синдрома инсулинорезистентности, длительное время протекают бессимптомно, и нередко начинают формироваться задолго до клинической манифестации сахарного диабета типа 2, ИБС, инсульта [53]. Имеющиеся на сегодня данные позволяют рассматривать нарушение эндотелиальной функции, возникающее задолго до клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклеротическим процессом, в качестве первого звена атеросклероза, ассоциируемого с инсулинорезистентностью [97].

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома: абдоминальновисцеральное ожирение; инсулинорезистентность и гиперинсулинемия; дислипидемия (липидная триада); артериальная гипертензия; нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2го типа; ранний атеросклероз/ИБС; нарушения гемостаза; гиперурикемия и подагра; микроальбуминурия; гиперандрогения [111].

Согласно современным представлениям, в основе всех проявлений метаболического синдрома лежит первичная инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия [144].

Метаболический синдром чаще встречается у мужчин. У женщин частота возрастает в менопаузе [148]. Данный синдром генетически детерминирован, его развитию способствуют избыточное, калорийное питание, гиподинамия, некоторые заболевания или приём препаратов-антагонистов инсулина. Среди лиц с превышением идеальной массы тела на 40 % утилизация глюкозы снижается на 30—40 %.

Выделяется 2 типа ожирения: андроидный и гиноидный [37]. Андроидный проявляется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища, на животе и увеличения количества висцерального (внутреннего) жира [54]. На конечностях и ягодицах жира мало. Такое ожирение называют абдоминальным.

Андроидный тип ожирения — главный фактор риска развития артериальной гипертензии, атеросклероза и сахарного диабета второго типа. При висцеральном (внутреннем) ожирении в кровоток через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот (увеличение в 20—30 раз по сравнению с нормой). В результате печень подвергается мощному и постоянному воздействию свободных жирных кислот, что приводит к ряду метаболических нарушений (гипергликемия, увеличение липопротеинов низкой плотности, обогащённых триглицеридами, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия). Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют развитию артериальной гипертензии [60].

Через 10—20 лет после начала метаболического синдрома развивается и прогрессирует атеросклероз — в дальнейшем возможны осложнения: инфаркт и инсульт [59].

Метаболический синдром включает гипертоническую болезнь, нарушения обмена глюкозы, дислипидемию (повышение уровней триглицеридов, снижение уровней HDL и повышение уровней LDL). Частота его среди больных псориазом высока. Чем тяжелее протекает псориаз, тем чаще он сопровождается метаболическим синдромом, и тем тяжелее и течение этого синдрома. [154] В 1995 году Henseler и соавт. провели анализ данных о 40,000 больных, страдающих различными заболеваниями кожи. Исследователи сообщают о явной связи между псориазом и ожирением, сахарным диабетом, гипертонической болезнью и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Было найдено, что у больных псориазом намного чаще наблюдаются случаи ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни, гиперлипидемии и коронарной болезни сердца [152]. Одновременно сообщалось, что среди больных псориазом более высока частота летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Выяснилось, что частота смертности больных тяжелой формой псориаза, которые хотя бы один раз нуждались в стационарном лечении, была на 50% выше по сравнению с больными псориазом, которые ни разу не нуждались в госпитализации [91].

Помимо этого, развитие псориаза в молодом возрасте является дополнительным фактором риска. Дополнительным индексом, отражающим сердечно-сосудистую заболеваемость, является толщина интимы сонной артерии. Обнаружено, что у больных, страдающих псориазом, толщина интимы существенно больше, чем у здоровых, даже после нейтрализации других сердечно-сосудистых факторов [33].

Длительность жизни страдающих тяжелой формой псориаза также изменяется, по существу, она укорачивается.

Согласно исследованиям, длительность жизни мужчин, больных псориазом, укорачивается в среднем на 3.5 года, у женщин, больных псориазом, длительность жизни сокращается в среднем на 4,4 года [108]. Укорочение длительности жизни в значительной степени является следствием раннего возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Обращает на себя внимание наличие ассоциации кардиоваскулярных осложнений с увеличением сывороточного уровня многих медиаторов, традиционно использующихся для оценки активности воспалительного процесса, прежде всего, СРБ [36].

Известно, что медиаторы воспаления вырабатываются в основном Т-лимфоцитами и макрофагами, как и жировой тканью [54]. Последняя продуцирует более 50 цитокинов (или адипокинов), влияющих на различные патологические процессы, включая иммунопатологию и воспаление. Лептин - ци-

токиноподобный гормон, продуцируется исключительно адипоцитами [108]. Также жировая ткань экспрессирует и целый ряд провоспалительных пептидов, в том числе ФНО-α, ИЛ-1 и других ключевых факторов, инициирующих каскад воспалительных реакций при псориазе [145].

1.6 Анатомо-физиологические особенности детей подросткового возраста.

У детей в отличие от взрослых имеется ряд особенностей обмена веществ:

1) преобладание процессов усвоения над процессами распада;

2) повышенный основной обмен;

3) повышенные энергетические затраты, идущие на построение новых тканей (основной обмен и энергетические расходы тем больше, чем меньше ребенок);

4) соответственно этому более высокая (в 2—2,5 раза), чем у взрослых, потребность в белках, жирах и углеводах.

Ввиду относительной незрелости и некоторого функционального несовершенства детского организма, в частности его нервной системы, у детей имеются характерные особенности регуляции обмена веществ [138].

Вследствие роста организма ребенка, обмен веществ более интенсивен, но в результате возрастых особенностей функционирования нервной системы и недостаточной еще продукции ряда гормонов его регуляция чрезвычайно неустойчива [82]. Поэтому в детском возрасте так легко возникают нарушения обмена веществ, причем они тем легче вызываются, чем моложе ребенок. Особенно легко вызвать изменения в обменных процессах ребенка в период наиболее интенсивного роста его организма. Детские врачи называют эти периоды «вытягиваниями», первое из которых приходится на 7-8 лет и второе

— на 12—15 лет. Обусловлены такие пики роста особенностями развития эндокринных желез, которые и у мальчиков, и у девочек до 7 – 8 - летнего возраста практически выделяют одинаковое количество половых. С 7 - 8 - летнего возраста начинается постепенно нарастающая продукция половых гормонов, которые обладают способностью усиливать синтез белка, построение из него новых клеток, а, следовательно, рост ребенка. Затем в организме устанавливается относительное гормональное равновесие, вслед за которым, в пубертатном периоде развития, следует еще один пик, обусловленный очередным значительным увеличением секреции гормонов, вырабатываемых надпочечными железами и гипофизом. Большие изменения происходят в эндокринной системе, что приводит к быстрому и непропорциональному росту массы и длины тела и развитию вторичных половых признаков [50].Сложные процессы структурных и функциональных изменений происходят в центральной нервной системе и внутренних структурах головного мозга, что влечет за собой повышенную возбудимость нервных центров коры головного мозга и ослабление процессов внутреннего торможения. Значительные изменения наблюдаются в органах дыхания и сердечно сосудистой системе, что может привести к различным функциональным расстройствам (утомляемость, обмороки). Активно развивается костно-мышечная система: завершается формирование костной ткани, увеличение мышечной массы, поэтому в подростковом возрасте особенно важно правильное рационально питание. Завершается развитие пищеварительной системы: органы пищеварения крайне «ранимы» ввиду постоянного эмоционального и физического напряжения. Дисгармония функционирования всех систем органов оказывает влияние на нарушение психическое состояние подростков ведущих в свою очередь к различного рода нарушениям [88].

В подростковом возрасте ребенок интенсивно растет; прибавка в весе не соответствует увеличению роста, поэтому трата энергии на рост не ком-

пенсируется увеличением веса. Рост костной ткани происходит быстрее мышечной, отмечается быстрая утомляемость.

В пубертатный период отмечается увеличение деятельности гипофиза, активацию деятельности щитовидной железы, которая в свою очередь, действует на половые железы, что и влечет за собой повышенную возбудимость и раздражительность. Объем сердца увеличивается, а сосуды сохраняют прежний объем; увеличивается кровяное давление, возможны частые головокружения, меняется состав крови, наблюдается бледность [153]. Уменьшается жизненная емкость легких; грудная клетка удлиняется, становиться более узкой и плоской, окружность груди становиться меньше половины роста, все это снижает сопротивление организма. Перестройка нейрогуморальных соотношений часто является причиной неуравновешенного здоровья, двигательной активности, вялости, апатии. В мозгу идет усиленное развитие дендритов, их разветвлений и соединительных связей между нейронами ассоциативных волокон, это способствует возможности абстрактного мышления [131]. Именно второй «период физиологического вытягивания» приходится на подростковый возраст, в этот период в организме подростка увеличивается концентрация различных факторов роста – факторов роста сосудистого эндотелия, фибробластов, нейронов и т.д., повышается активность матриксных металлопротеиназ, что является физиологичным для этого возраста, но воздействие различных триггерных факторов может запустить каскад патологических процессов в организме, при которых отмечается увеличение концентрации указанных факторов, как часть патогенетического процесса болезни, что мы наглядно демонстрируется на примере псориаза [128].

1.7. Лечение псориаза в детском возрасте.

Псориаз является хроническим заболеванием, течение которого сопровождается периодами ремиссии и обострения, и лечение может быть сложной задачей. В лечении необходимо принимать во внимание тип, тяжесть и

локализацию псориаза, безопасность и доступность лечения. Местное лечение препаратами первого выбора, используемых при псориазе у детей или подростков в дебюте болезни, часто достаточно, чтобы контролировать заболевание [25]. Терапия псориаза в детском и подростковом возрасте в зависимости от стадии процесса и возраста ребенка складывается из наружного и системного воздействия. Наружная терапия в свою очередь состоит из нескольких этапов. На первом этапе применяются кератолитические средства (3-5 дней), на втором этапе - противовоспалительные (10-14 дней), третий этап наружной терапии (4-8 недель) включает в себя антипролиферативные препараты [84].

Кератолитические средства - лекарственные средства для наружного применения, используемые с целью размягчения, отторжения рогового слоя эпидермиса. В качестве кератолитика применяют 2% салициловую мазь. Размягчая, а затем и растворяя кератин эпидермиса, она обеспечивает удаление избыточных роговых масс с пораженных участков кожи. Для отслоения гиперкератотических очагов используют окклюзионные повязки 5% салициловой мази.

В качестве противовоспалительной терапии используются топические глюкокортикоиды. Препараты данной группы обладают активным противовоспалительным, иммуносупрессивным и противоаллергическим действием. Однако при назначении глюкокортикоидов при псориазе необходимо помнить, что нерациональное их применение, особенно препаратов, относящихся к группе «очень сильных кортикостероидов», сопровождается повышенным риском развития системных и местных побочных эффектов. В настоящее время существует ряд глюкокортикостероидов для местного применения, позволяющих получить выраженный клинический эффект при минимальных побочных реакциях. Высокая активность данных препаратов обусловлена структурой их молекул. Сила топического стероида определяется его способностью оказывать вазоконстрикторое действие [157].

Наружная антипролиферативная терапия направлена на подавление избыточной пролиферации различных клеток. Механизм действия различен и зависит от конкретного препарата и типа клеток, на которые это действие направлено. В частности, механизм данного действия может быть связан с оказанием модулирующего влияния на синтез некоторых генов, приводящее к нормализации трансформации клеток и ингибированию их роста. К препаратам, относящимся к антипролиферативным кроме глюкокортикоидов относятся аналоги витамина D – кальципотриол, дитранол и топический ретиноид - тазаротен. Механизм действия данного препарата основан на стимуляции морфологической дифференцировки и подавлении пролиферации кератиноцитов, что лежит в основе его лечебного эффекта при псориазе.

Аналоги витамина D и топические ретиноиды являются альтернативой кортикостероидам для лечения псориаза, и часто используется вместо стероидных щадящих агентов [28]. Если кальципотриол оказывают свое действие через дифференциацию кератиноцитов и подавления их пролиферации, то механизм действия тазаротена основан на восстановлении нормальной дифференцировки эпидермальных клеток и их пролиферации, в дополнение, уменьшая воспаления эпидермиса [116].

При локализации кожного патологического процесса на лице и в интертригинозных участках местно можно применять также такролимус (детям от 2-15 лет 0,03%, старше 15 лет - 0,1%). При применении такролимуса происходит снижение уровня мРНК, ИЛ-8 в очагах псориатического поражения [124].

В случаях диффузных или тяжелых форм псориаза показаны более агрессивные системные препараты, такие как ретиноиды, циклоспорин, метотрексат или ПУВА-терапия. Новые более целенаправленные биологические методы лечения, в частности, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ингибиторы, TNF-α) и ингибиторы некоторых провоспалительных интерлейкинов, которые также набирают популярность в лечении агрессивных форм псориаза [18]. Существуют различные новые методы лечения, но недо-

статочно клинических испытаний, чтобы иметь возможность использовать эти методы у детей [107**].**

Системная терапия.

У детей, псориаз обычно имеет доброкачественное течение и успешно лечится местно. Тем не менее, в молниеносных или тяжелых формах заболевания показаны более агрессивные системных препараты, такие как ретиноиды, циклоспорин, или метотрексат [29].

Ретиноиды

Ретиноиды, такие как ацитретин или изотретиноин, наиболее часто используются перорально при лечении псориаза. Эти препараты являются производными витамина А и осуществляют свои физиологические эффекты, изменяя клеточный метаболизм, эпидермальную дифференцировку и апоптоз. Несколько недавних клинических случаев документально подтвердили эффективность этих препаратов в лечении рефрактерной формы псориаза. У ребенка в возрасте 2,5 месяца с широко распространенной формой младенческого пустулезного псориаза была отмечена быстрая положительная реакция на ацитретин 10 мг два раза в неделю в сочетании с ежедневным преднизолоном (0,3 мг / кг), регресс сыпи в течение 4 месяцев. Кроме того, 16-летняя девочка из Саудовской Аравии со вспышкой генерализованного пустулезного псориаза типа Цумбуша, который было начато лечение изотретиноином 40 мг/сут (0,75 мг/кг/день) после нескольких курсов метотрексата. Тактику лечения успешно контролировали в зависимости от течения болезни. Наиболее важные побочные эффекты при длительном (> 6 месяцев) применении ретиноидов являются поражения костей, кальцификации сухожилий и связок, и преждевременное закрытие эпифизов. Это не наблюдалось ни в одном из двух представленных примеров. Тем не менее, тщательный мониторинг параметров роста и ежегодное радиологическое исследования скелета рекомен-

дуется и после проведенного курса ретиноидов. Еще один важный побочный эффект изотретиноина и ацитретина является мощная тератогенность препаратов. Из-за проблем, касающихся этого серьезного побочного эффекта, надежные методы контрацепции требуются у женщин детородного возраста во время курса лечения, а также в течение 4 недель после прекращения лечения изотретионином и в течение 3 лет после прекращения лечения ацитретина. Быстрое время вывода из организма изотретиноина делает его более предпочтительным для женщин детородного возраста. Другим частым побочным эффектом ретиноидов является повышение уровня липидов сыворотки крови, в частности, триглицеридов и холестерина. Рост липидов наблюдается при младенческих пустулезных формах псориаза, нормализующихся в течение месяца после прекращения лечения и не оставляющих вредных последствий. Другие распространенные побочные эффекты, связанные с использованием ретинола у детей включают в себя повышение уровня ферментов печени, а также поражение кожи и слизистых, такие как хейлит, носовое кровотечение, и блефароконьюктивит [72].

Циклоспорин

Циклоспорин является одной из альтернатив для системного лечения псориаза у детей. Его иммуносупрессивный механизм опосредуется через ингибирование Т-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-2 и интерферона - γ [113]. Его успех в лечении тяжелого бляшечного и пустулезного псориаза был доказан при лечении 6 детей в возрасте от 11 месяцев до 13 лет. Заметное улучшение поражений наблюдалось у 3 из 6 детей после 2-3 месяцев терапии с дозами 2-4 мг/кг/день [102]. Эти дети оставались в ремиссии 1 год наблюдения. У других троих детей отмечалось заметное улучшение на фоне терапии циклоспорином, но быстро возник рецидив, когда доза препарата была снижена [123]. В итоге этим детям провели терапию, сочетающую циклоспорин и ацитретин, при которой наблюдалась положительная динамика в течение 6 месяцев наблюдения. Циклоспорин имеет серьезные побочные эффекты, связанные с долгосрочным исполь-

зования, такие как нефротоксичность и гипертензия [126]. Эти побочные эффекты зависят от дозы, и почти во всех случаях являются обратимыми после прекращения терапии. Ни один из пациентов из выборки не испытывал почечной дисфункции, повышения артериального давления или других симптомов, таких, как тошнота, диарея, боли в суставах, мышечные боли, тремор или головные боли на протяжении всего курса лечения (в среднем 54 недели) [81]. Из этих наблюдений можно уверенно утверждать, что циклоспорин чрезвычайно эффективный препарат, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [19]. При условии, что пациенты будут наблюдаться по поводу побочных эффектов, лечение циклоспорином может быть продолжено безопасно до 2 лет [106].

Метотрексат

Метотрексат – антиметаболит, аналог фолиевой кислоты используемый при лечении различных злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз. Механизм его действия опосредуется через конкурентное ингибирование дигидрофолиевой кислоты редуктазы, что приводит к нарушению синтеза ДНК, что приводит к снижению клеток эпидермиса и распространения лимфоцитов [99]. Некоторые исследования показали эффективность и ограниченные побочные эффекты с использованием метотрексата в лечении псориаза у детей. Collin и др. провели ретроспективное исследование, проведя обзор 13 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет с тяжелой формой псориаза, которые лечились метотрексатом в дозирующим диапазоне 0,1-0,41 мг/кг один раз в неделю в течение в среднем 71 недели. Одиннадцать пациентов положительно отреагировали регрессом заболевания до минимальных остаточных явлений. Пять из этих детей требует постоянного лечения для того, чтобы поддерживать регресс проявлений заболевания и еще четырём необходимо повторное введение метотрексата вследствие рецидива. Из 2 пациентов, которые не отвечают на лечение, одному показано пре-

кратить лечение после 6 недель, а другому был отменен препарат из-за значительного повышения уровня ферментов печени [58].

Другой ретроспективный обзор, проведенный Kalb R.E., проанализировали курс лечения 24 пациентов из Индии в возрасте от 2,5 до 14 лет с молниеносным псориазом и распространенным гнойничковым псориазом. Дозы метотрексата приведены в диапазоне от 0,2 до 0,4 мг / кг один раз в неделю. Отличный ответ на терапию объективно оценивается как более 75% снижение по сравнению с исходным PASI. В целом, 22 пациента достигли хорошего результата и у оставшихся 2 результаты были скромными. Среднее время регресса кожного патологического процесса колебалось от 3 до 10 недель, с ремиссиями на различные периоды от 1,5 до 3 лет. Последующие рецидивы удалось лечить местно, так как никто не считали их достаточно серьезными, чтобы оправдать повторный курс метотрексата. Несмотря на очень эффективное лечение, побочные эффекты этой терапии позволяют говорить о неблагоприятном прогнозе в детской возрастной группе [78]. Наиболее важным следствием является потенциально обратимым фиброз печени. В настоящее время существует нехватка неинвазивных скрининг - или мониторинг - тестов, чтобы обнаружить наличие и выраженность фиброза печени, и, к сожалению, биопсия печени остается единственным надежным диагностическим тестом [89].

Повышение активности печеночных ферментов является еще одним важным следствием терапии метотрексатом. Colline и соавт. отмечено, что у 9 из 13 пациентов наблюдались временные подъемы уровня ферментов печени на использование метотрексата; у большинства из них очень минимальные подъёмы. Однако, у одного ребенка с ожирением были крайне высокие показатели (АСТ = 383, АЛТ = 516) после 6 недель лечения. После биопсии печени не выявлено фиброза, но есть доказательства жировых инфильтратов, которые могут указывать на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Этот основополагающий факт о метаболическом состоянии даёт понять о гепатотоксичности метотрексата [39]. Учитывая распространенность НАСГ, терапия

должна использоваться с осторожностью у детей, страдающих ожирением. Токсическое действие на костный мозг и другие, серьезные и потенциально опасные для жизни побочные эффекты, связанные с использованием метотрексата могут произойти в течение первых 4-х до 6 недель лечения. Пациенты, получающие метотрексат в комбинации с фолиевой кислотой лучше переносят терапию и у них существенно ниже риск панцитопении без изменения эффективности. Другие распространенные побочные эффекты, связанные с метотрексатом включают стоматит, тошноту и рвоту. И Kalb R.E . и Collin с соавт., сообщили о большом количестве пациентов, которые испытывают эти слабые нежелательные эффекты (38% и 46% соответственно). Эти симптомы было легко контролировать либо с помощью противорвотных средств, путем изменения пути введения препарата или путем комбинации с фолиевой кислотой [45]. Три наиболее часто используемых системных метода лечения псориаза у детей и взрослых, являются ацитретин, циклоспорин, метотрексат. Рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффективность и безопасность этой системной терапии у детей отсутствуют. Вместе с тем, также существуют данные по ограничению их использования, которые, однако, основаны на низком уровне доказательств. Тем не менее, данные литературных источников последних 5 лет, указывают на достаточно высокий уровень согласия относительно эффективности и безопасности всех 3 препаратов в терапии тяжелых форм псориаза в детском возрасте, если осторожно следовать и мониторировать побочные эффекты 141].

Биопрепараты

Биологические агенты были открыты в конце 1990-х годов для лечения ревматоидного артрита [44]. У пациентов с псориазом, иммунная система запускает реакцию цитокинов, что создают воспалительные реакции и приводит это к эпидермальной гиперпролиферации и хронизации заболевания. Биологические агенты, такие как этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и

TNF-антагонистов, содержат в себе потенциал, чтобы положить конец воспалительным путям активности при псориазе[79]. Наиболее изученным препаратом для лечения детей при псориазе на сегодняшний день (уровень доказательности (1b) является этанерсепт [61].

Также в литературе приводятся данные о применении биопрепаратов для терапии детского псориаза, которые представляют собой исследование, в котором оценивается эффективность и безопасность этанерсепта у больных детей с умеренной или тяжелой бляшечной формой псориаза, и представляет собой лучшее свидетельство в этой категории лечения [87,120]. Подкожные инъекции, проводимые один раз в неделю - этанерцепт в дозе 0,8 мг / кг по сравнению с плацебо. После 12 недель больные, получавшие этанерцепт достигли уменьшение уровня индекса PASI почти на 75%, а ещё более существенная разница была отмечена в течение последующих 4 недель наблюдения [61]. Биопрепараты относительно новые препараты. Большинство проблем, касающихся их использования из-за их долгосрочной безопасности. Возможные побочные эффекты этих лекарств, ограничивают использование больным детям. Серьезную озабоченность вызывает вопрос относительной возможности развития лимфом вторично, и зависимость возникновения от их использования [135].

Фототерапия

Три исследования были проведены с использованием фототерапии для детей, больных псориазом [66,119,130].

Первое исследование с использованием узкополосной фототерапии у 20 пациентов с псориазом, у которых имело место поражение более 20% от общей площади поверхности тела (у 18 - бляшечный псориаз и у 2х- каплевидный). Фототерапия была начата в дозе 50 мДж два раза в неделю и была увеличена на 10% с каждой процедурой, если не было никаких следов эрите-

мы. Оценка индекса PASI проводилась в начале исследования, и далее через 4, 8 и 12 недель лечения. Двум пациентам терапия была прервана из-за невозможности дальнейшего применения фототерапии. Кумулятивная доза в среднем составляла 4286,5 +/- 1522,1 мДж / см2. Количество процедур, составило от 17 до 30 (в среднем 24,2 +/-3.7). К концу 12-й недели терапии, 12 пациентов имели превосходный результат (снижение индекса PASI более чем на 90%), трое имели хорошие результаты (снижение индекса PASI более чем на 70-90%), у одного пациента отмечались умеренные результаты (снижение индекса PASI на 50-70%) и у двоих не было никакого ответа (снижение индекса PASI менее чем на 50%). Только у 1 пациента был отмечен рецидив через 5 месяцев после проведенной фототерапии, что потребовало повторного курса фототерапии, у остальных пациентов рецидив во время 6-месячного наблюдения отмечен не был. В качестве побочных эффектов была отмечена эритема у 2 больных. Авторы делают вывод о том, что узкополосная фототерапия является эффективным и безопасным методом лечения для детей младшего возраста с псориазом, и предполагают, что его следует рассматривать в первую очередь в отличие от токсичной системной терапии [66].

Другие авторы представили ретроспективный обзор, показавший эффективность фототерапии детских дерматозов у 113 пациентов в возрасте 17 лет и младше, из которых у 68 пациентов был диагностирован псориаз. Псориаз является наиболее частым показанием к узкополосной фототерапии, и средний возраст больных псориазом, получавших фототерапию был 12 лет (диапазон 5-17 лет). Параметры фототерапии, используемые для этих пациентов были: селективная фототерапия (n = 30, 44,1%), узкополосная UVB (n = 28, 41,2%), PUVA (n = 7, 10,3%), UVA (n = 2, 2,9%) и местно UVA (п = 1, 1,5%). Большинство пациентов, получавших фототерапию страдали каплевидной формой псориаза (n = 59, 88,8%). Улучшение течения кожного патологического процесса было отмечено более чем у 75%; у 92,9% пациентов, получавших узкополосную UVB терапию, 83,3% пациентов получавших

PUVA и 93,3% пациентов получавших UVB. Среднее количество процедур, необходимых для достижения эффекта (среднее число процедур для PUVA - 28, для UVB - 18,5 и для узкополосной UVB - 16) [119].

Также, одной из современных публикаций о лечении псориаза фототерапией является проспективное, исследование, в котором определяли использование минерального масла до облучения NB-UVB, выяснялось, усиливает ли оно действие фототерапии. Двадцать детей в возрасте от 5 до 14 были включены, но только 18 завершили исследование. Пациенты имели распространённый симметричный псориаз с площадью поражении тела 20%, 4 тип кожи [130]. Минеральное масло наносили на половину тела за 5 минут до лечения, которое состояло из двух сеансов в неделю NB-UVB в начальной дозе 50 мДж / см2, интенсивность излучения увеличивалась на 10% при каждом сеансе. Врачи оценивали всех пациентов, и был отмечен лучший эффект на стороне туловища, на которую наносили минеральное масло. Оценивались следующие параметры: эритема, площадь поражения. Выводы этого исследования в том, что использование минерального масла является оптимальным смягчающим средством использования с NB UVB, так как это повышает эффективность и результаты в более короткие сроки лечения и в более низких суммарных дозах[16].

Сложность терапии псориаза в детском возрасте заключается в возможной токсичности используемых препаратов с одной стороны и необходимостью своевременного назначения супрессивной терапии с целью профилактики ранней инвалидности – с другой стороны. Выработка оптимальных подходов к терапии псориаза, выявление предикторов прогноза течения болезни с целью оптимизации лечебной тактики в детском возрасте является актуальной проблемой, активно обсуждаемой исследователями в публикациях последних лет [113].

ГЛАВА II.

Материалы и методы исследования.

На базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края и клиники кожных и венерических болезней Саратовского Государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 98 пациентов, в возрасте 15 – 17 лет, больных вульгарным псориазом. В процессе обследования пациенты были распределены в группы следующим образом:

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

Тяжесть течения псориаза оценивалась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index) - инструмент измерения тяжести и активности псориатического процесса. В PASI комбинируются количественные оценки степени выраженности основных клинических проявлений (инфильтрация, зуд, утолщение кожи, отек, гиперемия, шелушение) с оценкой площади поражения по простой линейной шкале. Значения PASI от 0 (нет кожных проявлений болезни) до 10 баллов, расценивалось как легкое течение заболевания; до 20-30 баллов – средняя тяжесть процесса; от 30 баллов до 72 (максимально выраженные кожные проявления) – тяжелое течение псориаза.

Для подсчета показателей индекса PASI тело пациента условно разделялось на четыре области (ноги – 40% от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30% поверхности кожи, руки – 20% и голова – 10%). Каждая из этих четырех областей оценивалась отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения. Далее оценивалась интенсивность каждого из трех клинических признаков – эритемы, интенсивности шелушения и инфильтрации – для каждой области тела отдельно. Интенсивность оценивалась от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления). После этого для каждой области определялся свой индекс по формуле: (эритема + шелушение + инфильтрация) х степень поражения х весовой коэффициент области. Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0,4 – ноги, 0,3 – туловище, 0,2 – руки, 0,1 – голова. После подсчета индекса для каждой их четырех областей суммировали полученные показатели и получали общий суммарный индекс PASI

Распространенность кожного процесса оценивалась по индексу BSA (Body Surface Area).

Метаболический синдром (МС) диагностировался в соответствии с рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009 г.), согласно которым, основным признаком МС является**:** центральный (абдоминальный) тип ожирения - окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Также принимались во внимание дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.)
- повышение уровня триглицеридов (≥ 1,7 ммоль/л)
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин)

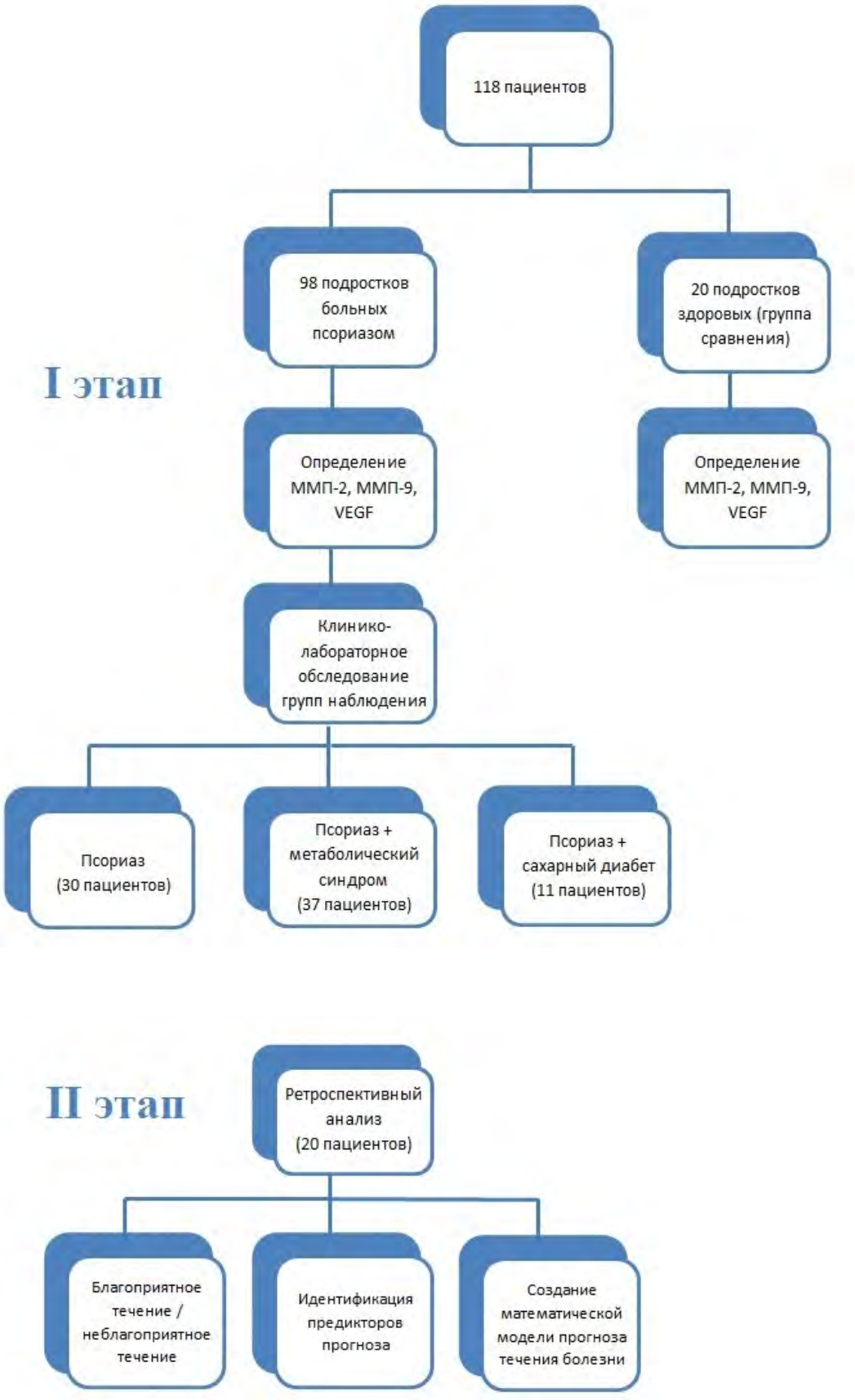
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л)
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л)

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования метаболического синдрома.

Диагностика сахарного диабета осуществлялась специалистами – эндокринологами в соответствии с действующими стандартами диагностики заболевания [40].

Отдельную группу наблюдения составили подростки в возрасте от 15 до 17 лет в количестве 20 человек, с первичным эпизодом псориаза, которые были взяты под диспансерное наблюдение. Особенности течения псориазу у этой категории пациентов были прослежены во временном аспекте в течение 10 летнего наблюдения. При этом, помимо индекса PASI и BSA в качестве критериев описательной клинической оценки учитывались характер течения заболевания – количество обострений в течение года и наличие характерной сезонности, присутствие экссудативного компонента высыпаний, формирование псориатического артрита или отсутствие такового, оценивался характер и эффективность проводимой ранее терапии [74]. Всем пациентам вышеуказанных групп было проведено исследование уровня экспрессии ММП-2, ММП-9 и VEGF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Freedom EVO Clinical/EVOlyzer, производства TECAN, Швейцария, с использованием стандартных диагностических наборов компании R&D Systems, Inc.,USA[22].

Дизайн исследования наглядно представлен на схеме:


I этап
118 пациентов
98 подростков больных псориазом
20 подростков здоровых (группа сравнения)
Определение ММП-2, ММП-9, VEGF
Определение ММП-2, ММП-9, VEGF
Клинико-лабораторное обследование групп наблюдения
Псориаз (30 пациентов)
Псориаз + метаболический синдром (37 пациентов)
Псориаз + сахарный диабет (11 пациентов)
II этап
Ретроспективный анализ (20 пациентов)
Благоприятное течение / неблагоприятное течение
Идентификация предикторов прогноза
Создание математической модели прогноза течения болезни



Для решения задач исследования нами создана матрица исходных данных, включающая результаты определения показателей ММП-2, ММП-9, VEGF, PASI и BSA, в группах больных псориазом и с различными сочетаниями псориаза с другими заболеваниями. Ниже приведен перечень патологических состояний, диагностированных в исследовательских группах:

1. Псориаз;

2. Псориаз + метаболический синдром;

3. Псориаз +сахарный диабет.

Диагноз «псориаз» устанавливался в результате данных клинического осмотра на основании типичной клинической картины и характерных признаков «псориатической триады» в условиях ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края, наличие сопутствующей патологии у подростков с выявленным псориазом устанавливалось профильными специалистами ГБУЗ «Детская клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края. В качестве группы сравнения в исследование включены здоровые пациенты. Следует отметить, что в этой группе не исследовались два показателя: PASI и BSA.

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и ППП Excel [146].

В диссертации использованы две группы математико-статистических методов – описательные (descriptive) и доказательные (inferential). Для изучения различий между группами, связей между переменными, оценки перспек-

тивности использования признаков в диагностических системах применялись одномерные и многомерные методы [115]. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Математико-статистическая обработка проводилась по этапам:

– математико-статистическое описание объекта исследования (выборочной совокупности);

– оценка значимости различия средних значений признаков в группах больных с различными диагнозами;

– изучение связей между признаками;

– определение детерминант диагностических групп.

Описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных в медицинских исследованиях методов [86] расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы);

– определение характеристик колебания признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);

– вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов;

– оценка законов распределения показателей;

– графическое представление результатов.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического критерия t-Стьюдента [30] и дисперсионного анализа [1].

Связь между признаками оценивалась с помощью параметрического коэффициента корреляции Пирсона[15].

Значимые детерминанты диагностических групп определялись посредством дискриминантного и дисперсионного анализа.

При построении диагностических систем учитывались положения комитета STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) о надёжности

исследований диагностических тестов. В исследовании альфа-уровень принимался равным 1%[14].

Алгоритм дисперсионного анализа обеспечил:

– оценку линейных эффектов и эффектов взаимодействия факторов на выходной параметр; на основе этих данных рассчитывалась степень влияния факторов;

– расчет средних значений исследуемого параметра для различных уровней факторов и их сочетаний; на основе этих данных были получены графики средних значений с указанием 95%-х доверительных интервалов;

– оценку значимости различия средних значений каждого параметра для различных уровней факторов по критериям LSD, Дункана, Шеффе, Тьюки и др.

Степень влияния контролируемых факторов на изучаемый выходной параметр рассчитывалсяся по величине сумм квадратов отклонений этого параметра от средних значений:

$$K_j = \frac{100 \times SS_j}{\sum SS_j}$$

где K_j – степень влияния j-го фактора на параметр Y, в %;

SS_j – сумма квадратов отклонений параметра от среднего значения вследствие влияния на него j-го фактора;

SS – общая сумма квадратов отклонений параметра от среднего значения вследствие влияния на него всех контролируемых, неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерения.

Значимость влияния факторов на параметр оценивалась по F-критерию Фишера. Значимыми считали эффекты, вероятность которых равна или более 0,95 (при уровне значимости $p \leq 0,05$).

Проведенный дискриминантный анализ, как метод многомерной статистики, применялся для решения задач классификации (распознавания образов), что позволило относить объект с определенным набором признаков

(симптомов) к одному из известных классов. Это позволило решить задачу по прогнозированию течения псориаза в зависимости от набора клинико-лабораторных характеристик, полученных у пациентов подросткового возраста при первичном эпизоде болезни [122]. Перечисленные выше задачи выполнялись по решающим правилам, представляющим собой линейные классификационные функции в виде линейных уравнений, выработанных методами дискриминантного анализа на основе обучающей информации [75].

Обучающая информация была сформирована по результатам обследования пациентов, характеризующихся множеством признаков (симптомов) и достоверно установленным фактом принадлежности к одному из дифференцируемых состояний. Она представляет собой матрицу наблюдений размером $n\times(k+1)$, где n – число строк равных числу обследованных объектов (больных) с достоверно установленным состоянием (диагнозом определенного заболевания); k+1 - число столбцов, состоящих из k диагностических признаков (симптомов заболеваний) и 1 – группировочного признака G1, содержащего коды классов состояний (диагностируемых заболеваний) в виде чисел натурального ряда 1, 2 и т.д.

Отнесение объекта (больного) к определенному классу выполнялось по набору его симптомов на основе расчета линейных дискриминантных функций (ЛДФ).

Надежность применения дискриминантного анализа обеспечивается достоверностью обучающей информации и достаточным количеством объектов в матрице наблюдений по каждому классу состояний от нескольких десятков до нескольких сотен. Признаки, включенные в матрицу наблюдений, были как количественными, так и качественными, но при этом все они оценивались количественно или в баллах по степени их выраженности. Коды степени проявления всех качественных признаков давались однотипно по возрастанию их выраженности. Таким образом, анализ полученных данных с применением дискриминантного анализа была выполнена в три этапа [117].

На первом этапе была сформирована так называемая обучающая информация. Определены виды заболеваний и коморбидных псориазу состояний для диагностики. Отбор объектов в матрицу наблюдений производился из историй болезни и специально разработанного для этой цели первичного учетного документа. Из историй болезни брались количественные значения признаков (в натуральных единицах измерения или баллах).

На втором этапе были выработаны решающие правила и была дана оценка их информативности. Модуль Discriminant Analysis ППП Statistica обеспечил пошаговый отбор информативных признаков, и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ). Качество выработанных правил оценивалось по ее статистической значимости (не менее 95%), классификационной способности (не менее 70% в зависимости от моделируемого объекта исследования, при этом с достаточной чувствительностью по каждой классифицированной группе) и наконец – сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице. Следует отметить, что с целью максимального увеличения достоверности интерпретации полученных результатов, в качестве предикторов в многофакторные математико-статистические модели нами были включены признаки с уровнем значимости не менее 70% ($p<0,3$). Хотя в итоговую модель могут быть включены признаки и с меньшим уровнем значимости, поскольку их вклад уточняется после каждого шага по включению в модель очередного признака[85]. Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение[114].

ГЛАВА III.

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

3.1 Клиническая характеристика групп наблюдения.

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

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

Несмотря на то, что в большинстве случаев ультрафиолет благоприятно влияет на течение псориаза, в структуре факторов, являющихся триггерами кожного патологического процесса обращает на себя внимания факт инициации псориаза после активной инсоляции (2% наблюдений). На рис. № 1, 2 представлены случаи заболевания, возникшие после пребывания на солнце.

Важной клинической особенностью течения заболевания является поражение открытых участков кожного покрова, в частности – лица, что создает неблагоприятный психо - эмоциональный фон у подростков и значительно нарушает качество жизни данной категории пациентов. Указанный тип заболевания представляет собой наглядную демонстрацию феномена Кебнера, как результат ирритантного воздействия на кожный покров, находящийся в преморбидном состоянии.





Рис. 1. Больной Р., 15лет **Рис. 2. Больной К., 17 лет**

У 25% пациентов не удалось установить причинно-следственной связи возникновения заболевания с каким – либо триггерным фактором.

Пациенты, вошедшие в группу наблюдения имели проявления бляшечной формы вульгарного псориаза. Кожный патологический процесс носил распространенный, симметричный характер, в этом возрасте он мало отличался от течения заболевания, характерного для взрослых и был представлен инфильтрированными бляшками, с четкими границами, покрытыми серебристо-белыми чешуйками. В отличие от детей более ранних возрастных групп, высыпания более инфильтрированы, очаги поражения локализуются в зонах типичной локализации, ни у одного пациента не было зафиксировано случаев инвертированнй формы заболевания.

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

Как известно, зачастую для псориаза характерны коморбидные состояния. Группа наблюдения за пациентами с псориазом, страдающими метаболическим синдромом, составила 37 человек, из них юношей – 26 человека, девушек – 11, что наглядно демонстрирует большую подверженность юношей-подростков развитию метаболического синдрома, чем девушек.

Также обращает на себя внимание тот факт, что наследственная отягощенность по псориазу в группе подростков с метаболическим синдромом была достоверно меньше ($p<0,05$), чем в группе детей с псориазом без сопутствующей патологии, и составила 24,3% (n = 9) и 36,7% (n = 11) соответственно.

Все подростки указанной группы имели абдоминальный тип ожирения (рис № 3, 4). У 22 пациентов (59,5%) имела место вегетососудистая дистония и синдром артериальной гипертензии.



Рис. № 3. Больной А., 15лет



Рис. № 4. Больной А., 15 лет

Дислипидемия наблюдалась у 26 подростков (70%), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л) – у 1 человека, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа

после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л) – у 4 пациентов. При анализе средних арифметических показателей липидограммы пациентов была выявлена достоверная ($p<0,05$) тенденция к повышению уровня холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и индекса атерогенности.

Характерной особенностью пациентов данной группы является, тот факт, что ожирение у них в подавляющем большинстве случаев - 75,7% (28 человек) началось в период пубертата. При этом у всех пациентов исследуемой группы ожирение предшествовало появлению псориаза.

Также установлено, что в группе пациентов с метаболическим синдромом достоверно ($p<0,05$) преобладали подростки, которые в более ранних периодах детства относились к «часто болеющим» - 70, 3% (26 человек). В анамнезе у данных пациентов отмечались частые ОРВИ, длительные субфебрилитеты, у 30% пациентов имели место пневмонии на первом году жизни, частые обострения хронического тонзиллита, что указывает на снижение общей иммунологической реактивности пациентов данной группы. Анализ характера проводимой терапии такой категории детей показал, что в связи с частым болезнями, 100% пациентов получали многократные курсы иммуномодуляторов с не полностью изученными механизмами действия – таких как эхинацея, полиоксидоний, имунофан и др., антибактериальных препаратов, преимущественно пенициллинового ряда. 92% пациентов имели в анамнезе отводы от прививок по медицинским показаниям, 15% пациентам профилактические прививки согласно «календарю прививок» были выполнены не в полном объеме на момент взятия под наблюдение.

Именно в этой группе больных подросткового возраста преобладали пациенты с внесезонным течением псориаза – 72,9% ($n = 27$), наличием экссудативных форм процесса (рис. 5, 6), сопровождающихся достоверно большей тяжестью течения заболевания.

Анализ терапии, проводимой пациентам групп наблюдения показал, что эффективность терапевтических возможностей в лечении псориаза у подростков с сопутствующим ожирением и метаболическим синдром значи-

тельно сужается. Так у пациентов, имеющих проявления вегетососудистой дистонии и синдрома артериальной гипертензии становится невозможным назначение фототерапии, проведение которой, в этих случаях противопоказано. В то же время, коррекция артериальной гипертензии у данной категории больных также имеет ограничение в виду невозможности назначения β-адреноблокаторов, вызывающих обострение псориаза.



Рис. № 5. Больная Н. 15 лет.



Рис № 6. Больная Н., 17 лет

Сахарный диабет, как частое коморбидное состояние псориаза был зарегистрирован у 11 детей, взятых под наблюдение. При этом все пациенты указанной группы имели 1 тип сахарного диабета и стаж болезни 5,3±3,6 года до момента взятия под наблюдение. Заслуживающей внимания клинической особенностью течения сахарного диабета у этих детей было отсутствие склонности к кожным инфекционным процессам, что, по всей видимости, можно объяснить высокой концентрацией антимикробных пептидов в коже, характерной для псориаза. Вместе с тем, псориатический процесс у указанной категории пациентов протекал достаточно агрессивно, характеризовался преобладанием экссудативных проявлений (рис. № 7).

Пациентам с сахарным диабетом возможно назначение наружных кортикостероидных средств только слабой потенции и на ограниченные участки кожного покрова, ввиду риска резорбции и декомпенсации диабета.

Анализ тяжести и распространенности течения кожного патологического процесса оценивался по данным индекса PASI и BSA в указанных группах наблюдения (табл. 1). Минимальное значение оказалось в группе больных, страдающих только псориазом (8,05±0,15), что оказалось достоверно ($p<0,001$) ниже, чем в других группах. В группах больных с коморбидными состояниями значения этого показателя оказались в пределах от 14,15±0,52 до 17,10±0,62 (рис. 8).



Рис. № 7. Больная Л., 16 лет.

При этом различия между средними значениями в группах больных псориазом + метаболический синдром (14,15±0,52) и псориазом + сахарный диабет (17,10±0,62) оказались статистически значимыми ($p<0,001$). Конкретные значения уровня значимости различия приведены в таблице 2.

Дисперсия показателя PASI объясняемая диагнозом составляет 69,0%.

Таблица 1

Статистические характеристики PASI у больных псориазом и коморбидными состояниями (p<0,05).

Диагноз	Среднее арифм. значение	Станд. ошибка	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
Псориаз	8,05	0,15	7,00	9,00	8,00	8,00	8,50
Псориаз + метаболический синдром	14,15	0,52	13,00	20,00	14,00	17,00	18,50
Псориаз + сахарный диабет	17,10	0,62	13,00	22,00	15,00	17,00	19,50

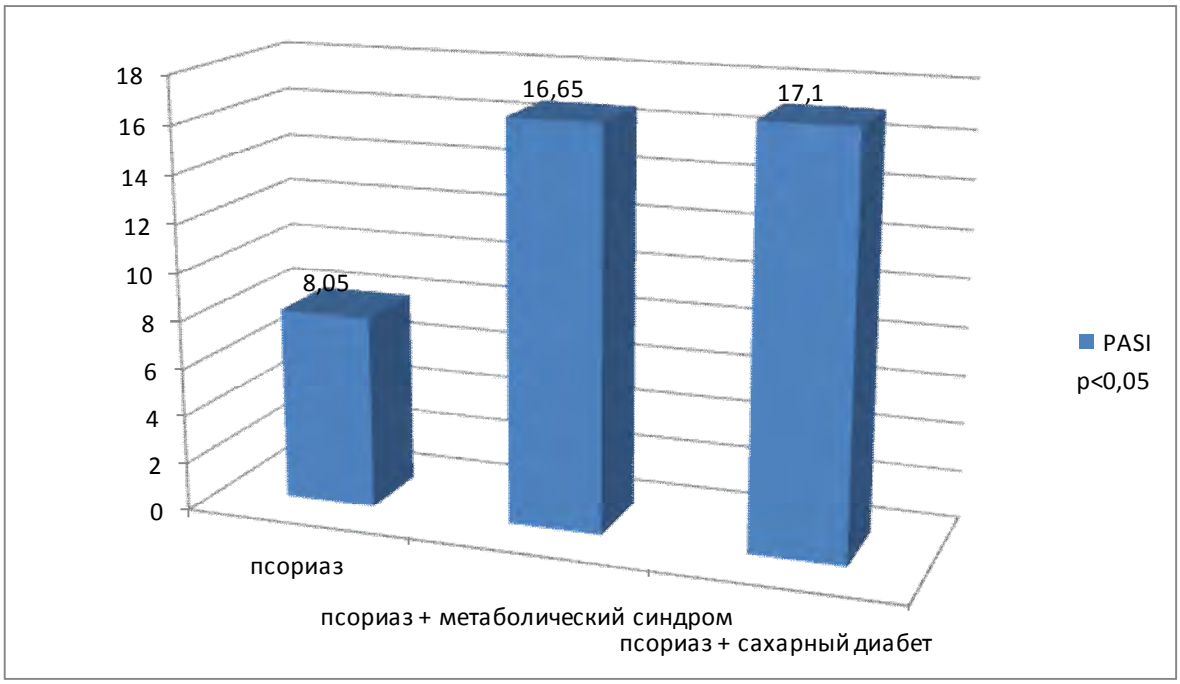


Рис. 8. Средние арифметические значения с 95% доверительными интервалами показателя PASI у больных псориазом и коморбидными состояниями.

Таблица 2

Уровни значимости различия (p) средних арифметических значений показателя PASI в исследуемых группах (p<0,05)

Диагноз	Псориаз	Псориаз + метаболический синдром	Псориаз + сахарный диабет
Псориаз + метаболический синдром	0,000	-	0,000
Псориаз + сахарный диабет	0,000	0,53	-

Большой разброс средних арифметических значений в исследуемых группах продемонстрировал показатель BSA (табл. 3), который по примеру показателя PASI, исследовался только в группах больных. Минимальное среднее значение оказалось в группе с диагнозом псориаз, составив 6,5±0,17, что достоверно (p<0,001) ниже, чем в других группах больных. В этой группе оказался также минимальный размах значений: минимальное – 5,0, максимальное – 7,0. Следующей группой по величине среднего арифметического значения оказалась группа псориаз + метаболический синдром (57,2±1,24) и псориаз + сахарный диабет (55,9±1,11), которые оказались однородными (p>0,05) по этому показателю. Следует отметить существенные колебания показателя в этих группах, которая составляет от 15 до 31 единицы.

На рисунке 9 представлена графическая интерпретация средних арифметических значений с их 95% доверительными интервалами во всех исследуемых группах. Показатели уровня достоверности различий средних значений в группах приведены в таблице 4.

Доля дисперсии показателя, обеспеченная клиническими формами, составляет 93,9%.

Таблица 3

Статистические характеристики BSA у больных псориазом и коморбидными состояниями(p<0,05).

Диагноз	Среднее арифм. значение	Станд. ошибка	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
Псориаз	6,5	0,17	5,0	7,0	6,0	7,0	7,0
Псориаз + метаболический синдром	57,2	1,24	45,0	65,0	52,5	58,5	62,0
Псориаз + сахарный диабет	55,9	1,11	45,0	61,0	54,0	57,5	59,5



Рис. 9. Средние арифметические значения с 95% доверительными интервалами показателя BSA у больных псориазом и коморбидными состояниями.

Таблица 4

Уровни значимости различия (p) средних арифметических значений показателя BSA в исследуемых группах

Диагноз	Псориаз	Псориаз + метаболический синдром	Псориаз + сахарный диабет
Псориаз + метаболический синдром	0,000	-	0,000
Псориаз + сахарный диабет	0,000	0,44	-

Таким образом, изучение статистических характеристик показателей PASI и BSA позволяет сделать следующее заключение: средние арифметические значения всех показателей у больных псориазом в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом оказались значимо ($p<0,05$) большими. Дисперсия всех показателей в значительной степени определялась изучаемыми патологическими состояниями. PASI – на 69% и BSA – на 93,9%.

Иными словами, следует сделать вывод о том, что в клинической практике у пациентов, имеющих проявления метаболического синдрома и страдающих сахарным диабетом, течение псориаза имеет более агрессивный характер уже в дебюте болезни.

3.2. Анализ состояния обмена матриксных металлопротеиназ при псориазе и коморбидных состояниях в подростковом возрасте.

С целью изучения состояние интерстициального обмена у пациентов были подвергнуты анализу результаты исследования уровня экспрессии ММП, подсемейства желатиназ (ММП -2, 9) в сыворотке крови больных псориазом, а также псориазом в сочетании с другими коморбидностями. Было установлено, что в группе больных псориазом уровень экспрессии ММП – 2 в 3,5 раза выше в сравнении со здоровыми подростками, а в группе больных псориазом + метаболический синдром, псориазом + сахарный диабет средние значения изучаемого показателя более чем в 4 раза, превышают его значения в контрольной группе.

Сводные данные расчета статистических характеристик наглядно отображены в таблице 5.

Наибольшие колебания анализируемый признак продемонстрировал в контрольной группе, размах вариационного ряда составил 101 нг/мл. При этом минимальное значение составило 55 нг/мл, а максимальное – 156 нг/мл. Минимальный размах наблюдался в группе больных псориаз + метаболический синдром и составил 72 нг/мл. Мода по своему значению оказалась близкой среднему арифметическому значению во всех исследовательских группах, что свидетельствует в пользу нормальности распределения показателя ММП-2. Кроме этого в пользу нормального закона говорят показатели асимметрии (-0,16) и эксцесса (1,0) [133].

Указанные характеристики демонстрируют важное значение ММП - 2 в патогенезе псориаза и коморбидных состояний, что в клиническом аспекте может выражаться в явлениях системного воспаления с вовлечением интерстициальных обменных нарушений и сосудистых дермальных патологических изменений.

Таблица 5

Статистические характеристики показателей ММП-2 (нг/мл) у больных псориазом и коморбидными состояниями (p<0,05).

Диагноз	Среднее арифм. значение	Станд. ошибка	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
Псориаз	375,7	5,5	331,0	412,0	359,5	376,5	398,5
Псориаз + метаболический синдром	415,7	5,4	380,0	452,0	395,0	411,0	438,0
Псориаз + сахарный диабет	418,7	6,0	374,0	462,0	396,5	415,0	442,0
Группа сравнения (здоровые)	101,1	6,3	55,0	156,0	80,5	105,5	117,0

Конкретные значения уровней значимости различия (p) средних значений показателя ММП-2 в исследуемых группах, демонстрируют значимые (p<0,001) его различия в группе контроля по сравнению с больными. Исследуемые группы по показателю ММП-2 (p>0,05) оказались однородными.

Наглядно график средних значений показателя ММП-2 с 95% доверительным интервалом приведен на рисунке 10, который подтверждает приведенные закономерности.

Следует отдельно акцентировать внимание на том факте, что дисперсия показателя ММП-2 на 95,0% объясняется группировкой пациентов, включенных в исследуемую выборку, в соответствии с их диагнозом.

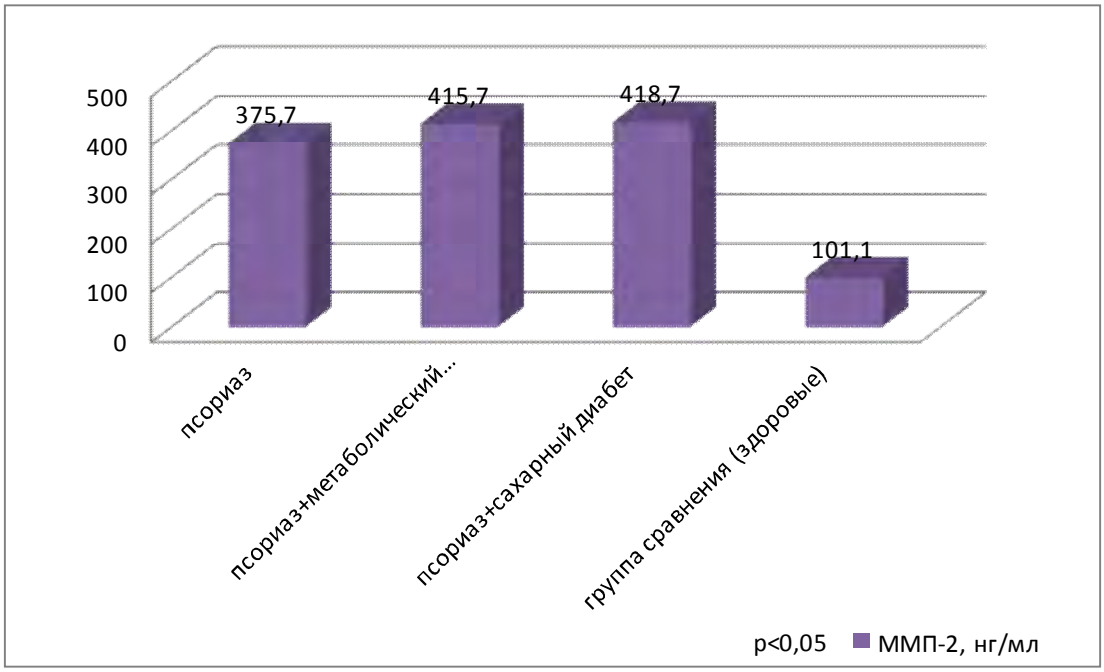


Рис. 10. Средние арифметические значения с 95% доверительными интервалами показателя ММП-2 у больных псориазом, различными вариантами коморбидности псориаза и в контрольной группе

При анализе данных статистического описания показателя ММП-9, представленных в таблице 6, выявились определенные закономерности.

Таблица 6

Статистические характеристики ММП-9 у больных псориазом с различными сопутствующими заболеваниями(p<0,05).

Диагноз	Среднее арифм. значение	Станд. ошибка	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
Псориаз	83,4	2,90	57,0	102,0	79,5	83,0	94,0
Псориаз + метаболический синдром	110,6	4,39	80,0	139,0	98,0	107,5	127,0
Псориаз + сахарный диабет	105,1	4,76	75,0	138,0	91,0	111,0	131,0
Группа сравнения (здоровые)	50,2	4,58	15,0	92,0	38,0	51,5	61,5

У больных псориазом, как в случае только псориаза, так и в случае его сочетания с другими патологическими состояниями наблюдается более высокий уровень содержания ММП-9, чем в контрольной группе (50,2±4,58). У больных только с псориазом показания ММП-9 оказались значимо ($p<0,001$) выше, чем у здоровых, и ниже, чем у больных других групп и составили 83,4±2,9. Группы больных с диагнозом псориаз + метаболический синдром, псориаз + сахарный диабет по уровню показателя ММП-9 оказались практически однородными, его средние арифметические значения оказались следующими: 110,6±4,4 и 105,1±4,8 – соответственно. Вместе с тем, следует отметить, что показатели уровня экспрессии ММП-9 в группе пациентов, больных псориазом и сахарным диабетом достоверно ниже ($p<0,001$) в сравнении с аналогичными показателями группы пациентов с метаболическим синдромом. Этот факт объясняется тем, что высокие концентрации глюкозы снижают секрецию ММП-9 и подавляют её протеолитическую активность при диабете. Известно, что снижение активности ММП приводит к пролиферации мезангиальных клеток, накоплению матриксных белков и, как следствие, - утолщению базальных мембран и облитерации капилляров почечных клубочков. Этот факт, в частности объясняет влияние нарушений обмена ММП на фильтрационную способность и гемодинамику клубочков у пациентов с диабетической нефропатией.

Сопоставимость данных лабораторных показателей ММП-9 в группе больных, страдающих псориазом без сопутствующей патологии объясняются превалированием экссудативных форм болезни в группе наблюдения и общей системной воспалительной реакцией, происходящей в организме при псориатическом процессе. По всей видимости в данном варианте течения будет отмечаться имбибиция ММП-9 в тканях (в частности кожи), в отличие от показателей сыворотки крови [94].

Наглядно средние арифметические анализируемого показателя с 95% доверительными интервалами представлены на рисунке 11, а конкретные значения уровня значимости различия (p) средних значений – в таблице 7.

По результатам дисперсионного анализа доказано, что дисперсия показателя ММП-9 на 77,2% объясняется диагнозом заболевания, а на 22,8% другими, не учтенными и не анализируемыми нами факторами.

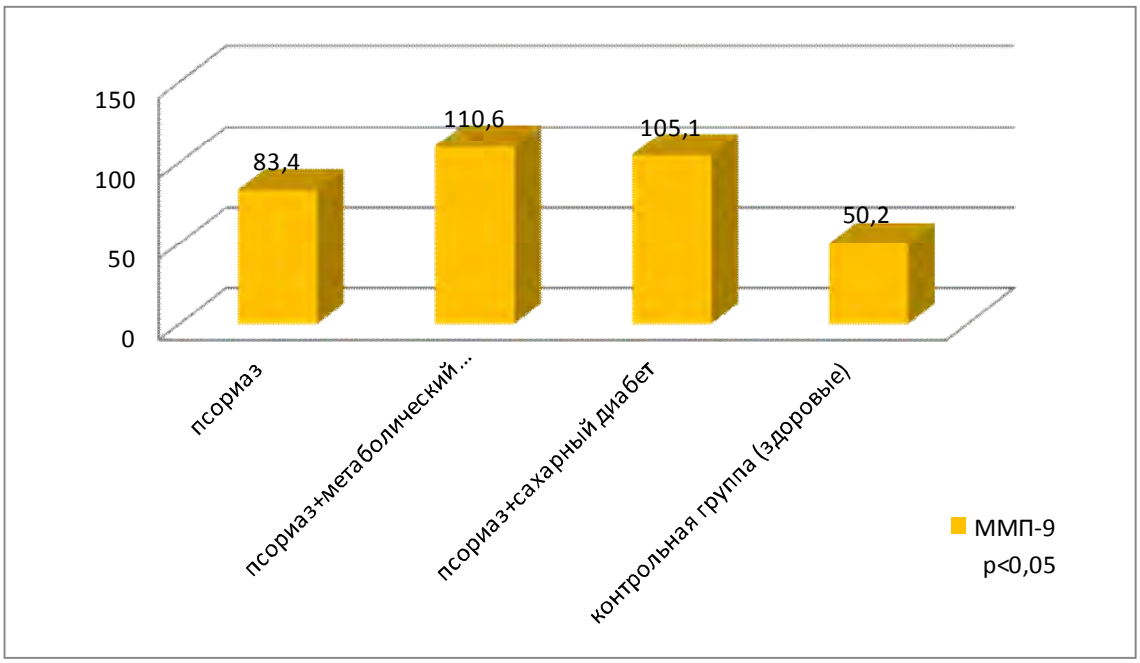


Рис. 11. Средние арифметические значения с 95% доверительными интервалами показателя ММП-9 у больных псориазом, различными вариантами коморбидности псориаза и в контрольной группе

Таблица 7

Уровни значимости различия (p) средних арифметических значений показателя ММП-9 в исследуемых группах

Диагноз	Псориаз	Псориаз + метаболический синдром	Псориаз + сахарный диабет
Псориаз + метаболический синдром	0,000	-	0,49
Псориаз + сахарный диабет	0,000	0,93	-
Группа сравнения (здоровые)	0,000	0,000	0,000

3.3. Анализ показателей уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при псориазе и ассоциированных с ним заболеваниях.

Для решения задачи оценки влияния ММП на процессы ангиогенеза проанализированы показатели уровня экспрессии показателя VEGF в исследованных группах, которые представленны в таблице 8. Из таблицы следует, что средний уровень VEGF у больных псориазом во всех его формах и проявлениях, имеется в виду наличие коморбидных заболеваний, достоверно ($p<0,001$) в 3-5 раз превышает уровень VEGF в контрольной группе – у здоровых, у которых этот показатель составил 93,9±6,2. У больных его среднее арифметическое значение составило: 310,3±4,9 при псориазе; 358,5±5,8 при псориазе + метаболический синдром и 490,8±6,7 при псориазе + сахарный диабет. При этом среднее значение показателя VEGF в группе больных с сахарным диабетом оказалось достоверно ($p<0,001$) выше, чем в группах больных с псориазом и с псориазом + метаболический синдром. Значимыми ($p<0,001$) оказались также различия средних значений показателя для групп больных с псориазом и с псориазом + метаболический синдром.

Наглядным подтверждением сказанному является рисунок 12. Конкретные значения уровня значимости различия средних арифметических значений в исследуемых группах приведены в таблице 9. Доля дисперсии показателя VEGF, обусловленная патологическим процессом и рассчитанная с помощью дисперсионного анализа, составила 97,0%.

Таблица 8

Статистические характеристики VEGF у больных псориазом с различными сопутствующими заболеваниями($p<0,05$)

Диагноз	Среднее арифм. значение	Станд. ошибка	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
Псориаз	310,3	4,9	264,0	351,0	295,5	309,0	325,0
Псориаз + ме-	358,5	5,8	310,0	401,0	340,0	353,5	377,5

Диагноз	Среднее арифм. значение	Станд. ошибка	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
таболический синдром							
Псориаз + сахарный диабет	490,8	6,7	444,0	560,0	468,5	490,5	500,0
Группа сравнения (здоровые)	93,9	6,2	50,0	141,0	71,0	99,5	110,5

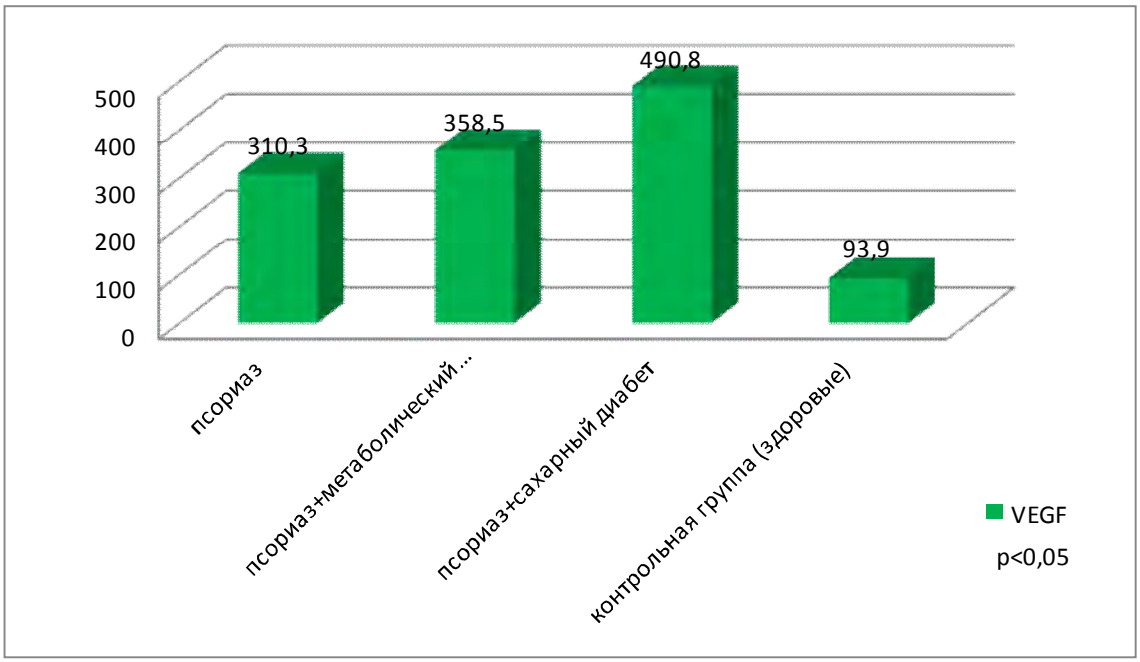


Рис. 12. Средние арифметические значения с 95% доверительными интервалами показателя VEGF у больных псориазом, различными вариантами коморбидности псориаза и в контрольной группе

Таблица 9

Уровни значимости различия (p) средних арифметических значений показателя VEGF в исследовательских группах

Диагноз	Псориаз	Псориаз + метаболический синдром	Псориаз + сахарный диабет
Псориаз + метаболический синдром	0,000	-	-
Псориаз + метаболический синдром + сахарный диабет	0,000	0,000	-
Контрольная группа (здоровые)	0,000	0,000	0,000

3.4.Анализ клинико-лабораторных взаимосвязей у пациентов с псориазом и коморбидной патологией.

Следующей задачей, решаемой в исследовании, стало изучение связи между признаками при псориазе и различных формах коморбидных с псориазом патологий. Из таблицы 10 следует, что у больных псориазом показатель ММП-2 тесно (r>0,7) статистически значимо (p<0,001) связан с показателями ММП-9, VEGF и PASI, а также умеренно (0,7<r>0,3) и статистически значимо (p=0,001) с показателем BSA. ММП-9 тесно (r>0,7) и статистически значимо (p<0,001) связан с VEGF, PASI, BSA. Показатель VEGF тесно (r=0,75) связан с PASI и умеренно (r=0,69) – с BSA. PASI в свою очередь демонстрирует сильную (r=0,76) связь с BSA. При этом связь статистически значимая. Что отображает важную патогенетическую роль ММП, VEGF и взаимосвязь интерстициальных матриксных обменных нарушений и нарушений ангиогенеза при псориазе. Вместе с тем, эти изменения имеют ряд особенностей при различной коморбидной патологии.

Таблица 10

Характеристика связи клинико-лабораторных показателей в группе больных псориазом

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

Количественная оценка связи исследованных показателей в группе больных псориазом + метаболический синдром (табл. 11) показывает, что все признаки демонстрируют сильную, на уровне r>0,9, статистически значимую (p<0,001) связь друг с другом.

Таблица 11

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

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

В таблице 12 приведены значения коэффициентов корреляции и уровня их статистической значимости между клинико-лабораторными показателями в группе больных псориазом + сахарный диабет. Данные, представленные в этой таблице, показали слабую ($r<0,3$), статистически незначимую ($p>0,05$) связь показателя VEGF с другими показателями: ММП-2, ММП-9, PASI, BSA, связь между которыми оказалась сильной ($r>0,78$) и статистически значимой ($p<0,001$). Отсутствие корреляции показателя VEGF с другими исследуемыми данными в этой группе, объясняется, по всей видимости, происходящими в организме данной категории пациентов, процессами диабетической микроангиопатии и имеющимися в связи с этим, нарушениями регуляции ангиогенеза, важное значение при этом отводится роли VEGF.

Таблица 12

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

Показатели		ММП-9	VEGF	PASI	BSA
ММП-2	коэффициент корреляции	0,99	0,22	0,91	0,78
	уровень значимости, p	p=,000	p=,356	p=,000	p=,000
ММП-9	коэффициент корреляции		0,23	0,90	0,80
	уровень значимости, p		p=,337	p=,000	p=,000
VEGF	коэффициент корреляции			0,08	0,04
	уровень значимости, p			p=,726	p=,875
PASI	коэффициент корреляции				0,88
	уровень значимости, p				p=,000

В группе сравнения исследовались только три показателя (ММП-2, ММП-9, VEGF), которые продемонстрировали сильную, близкую к функциональной, связь друг с другом ($r>0,97$). Естественно, что при таком значении коэффициента корреляции связь оказалась и статистически значимой ($p<0,001$). Результаты расчетов приведены в таблице 13.

Таблица 13

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

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

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

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

ГЛАВА IV.

Решение задачи прогноза варианта течения псориаза в десятилетней перспективе.

С целью выработки модели прогноза характера течения псориаза в течение десятилетнего наблюдения произведено выборочное проспективное исследование. При первичном обследовании в период 2000 – 2003гг. у подростков в возрасте от 15 до 17 лет с первичным эпизодом псориаза были изучены количественные показатели уровня экспрессии ММП-2, ММП-9, VEGF в сыворотке крови, а также индексы PASI и BSA, характеризующие распространенность и тяжесть дебюта болезни и в период 10 летнего наблюдения, а также качественные признаки: пол, наличие сопутствующей патологии, наличие псориатического артрита, время сезонных обострений, наличие экссудативных проявлений, учитывался также характер проводимой терапии. Принимался во внимание характер лечебных мероприятий с использованием методик супрессивного и несупрессивного воздействия на псориатический процесс в подростковом периоде. Критерием ведения пациента с использованием супрессивной терапии в частности являлось применение метотрексата.

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

На первом этапе нами изучен характер связи между количественными показателями (табл. 14). Исследование показало, что у подростков с первичным эпизодом псориаза между показателями уровня экспрессии в сыворотке крови ММП2, VEGF и индексом тяжести течения псориаза, а в данном случае, - индекса демонстрирующего тяжесть дебюта болезни, - PASI существует значимая корреляционная зависимость. Между VEGF и PASI - связь сильная ($r>0,89$), а между другими показателями умеренная ($r>0,89$) статистически значимая ($p<0,05$).

Таблица 14

Характеристика связи между признаками, характеризующими дебют псориаза в подростковом возрате.

Показатели		ММП-2	ММП-9	VEGF	PASI
ММП-9	коэф. корреляции	0,66			
	уровень значимости	p=,000			
VEGF	коэф. корреляции	0,92	0,66		
	уровень значимости	p=,000	p=,000		
PASI	коэф. корреляции	0,89	0,69	0,89	
	уровень значимости	p=,000	p=,000	p=,000	
BSA	коэф. корреляции	0,62	0,51	0,55	0,59
	уровень значимости	p=,000	p=,004	p=,002	p=,001

В таблице 15 приведены средние значения количественных признаков и уровень значимости их различия в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Средние арифметические значения всех изученных показателей оказались значимо ($p<0,05$) большими в группе больных с неблагоприятным течением. Приведенные данные демонстрируют тот факт, что уже при первичном обследовании ребенка с диагнозом псориаз есть реальная возможность прогнозировать характер течения заболевания в последующем.

Таблица 15

Средние значения количественных показателей и оценка уровня значимости их различия в зависимости с последующим характером течения заболевания (M±m)

Признаки и единицы измерения	Характер течения		Уровень значимости, p
	благоприятное	неблагоприятное	
ММП-2	382,9±11,0	458,0±10,3	0,000
ММП-9	146,2±3,2	162,2±3,8	0,002
VEGF	379,6±10,8	475,5±12,0	0,000
PASI	13,5±0,4	16,5±0,4	0,000
BSA	51,6±2,1	58,7±1,9	0,020

При рассмотрении связи характера течения заболевания с различными предикторами, сопровождающими псориаз, нами установлено, что связь характера течения с полом ребенка и наличием псориатического артрита статистически не значима ($p>0,05$). Статистически значимая ($p<0,001$) связь характера течения установлена с сезонностью обострения заболевания, наличием экссудативной формы течения заболевания, наличием у подростка метаболического синдрома и фактами применения метотрексата. Именно эти три последних фактора могут стать основой для разработки дискриминантной модели прогноза характера течения псориаза у ребенка в течение последующих десяти лет.

Таблица 16
Оценка связи характера течения заболевания с различными показателями, характеризующими состояние пациентов

Исследуемые признаки	Группы	Характер течения				Уровень значимости связи, p
		благоприятное		Неблагоприятное		
		абс.	%	абс.	%	
Пол	девочки	8	66,6%	4	33,4%	0,27
	мальчики	5	62,5%	3	37,5%	
Метаболический синдром	есть	0	0%	10	100%	0,0036
	нет	7	70%	3	30%	
Псориатический артрит	есть	3	37,5%	5	62,5%	0,96
	нет	7	58,3%	5	41,6%	
Сезонность	внесезонная	1	11,1%	8	88,9%	0,0007
	летняя	1	50,0%	1	50,0%	
	зимняя	9	100%	0	0%	
Экссудативная форма	есть	7	70%	3	30%	0,0007
	нет	2	20%	13	65,0%	
Метотрексат	да	9	40,9%	8	80%	0,004
	нет	5	100%	0	0%	
Несупрессивная терапия	да	3	100%	0	0%	0,11
	нет	9	52,9%	8	47,1%	

Анализируя данные использования метотрексата в подростковом возрасте, обратил на себя внимание факт благоприятного течения заболевания

при использовании метотрексата лишь в случаях повышения показателей уровня экспрессии ММП2 > 368,3±2,1; и VEGF > 325,0±4,9. В данных клинических ситуациях применение метотрексата в качестве средства базисной терапии псориаза достоверно уменьшает частоту развития псориатического артрита в ближайшие 10 лет ($p<0,05$). В остальных случаях использование методов супрессивной терапии у пациентов подросткового возраста нецелесообразно.

Так в результате проведенного 10 – летнего динамического наблюдения не удалось выявить достоверных объективных клинических признаков влияния раннего использования метотрексата на такие проспективные показатели как – снижение частоты рецидивов заболевания, его влияние на сезонность течения процесса, тяжесть клинических проявлений при очередном рецидиве болезни, площадь поражения, частоту встречаемости экссудативных форм высыпных элементов, частоту развития псориатической ониходистрофии, псоратического артрита (в случае умеренного повышения уровня экспрессии ММП2 и VEGF).

Особо следует выделить абсолютный показатель неблагоприятного прогноза течения псориаза, зарегистрированный в 100% случаев - наличие в подростковом возрасте метаболического синдрома. Именно в этой группе больных подросткового возраста в последующем преобладали пациенты с внесезонным течением заболевания, наличием экссудативных форм процесса, сопровождающихся достоверно ($p<0,05$) большей тяжестью течения псориаза (оцениваемого по индексу PASI) и распространенностью процесса (оцениваемого по индексу BSA), а также развитием суставного синдрома и псориаза ногтей. Этот клинический признак сопровождается также сильными корреляционными зависимостями от показателей ММП2 ($r = 0,82$), VEGF ($r = 0,78$) и клиническими признаками неблагоприятного течения болезни – экссудацией, пустулизацией, псориатической ониходистрофией, внесезонным характером течения заболевания.

Вместе с тем, при решении вопроса разработки модели прогноза характера течения заболевания на основе количественных предикторов, мы столкнулись с проблемой, обусловленной сильной или умеренно близкой к сильной корреляцией между этими показателями. Математический анализ клинико-лабораторных данных позволил выявить ряд показателей, которые в состоянии обеспечить статистически значимую и в достаточной степени классификационно-способную модель прогноза. К примеру, представим к рассмотрению модель, (где ЛДФ – это линейная дискриминантная функция) построенную с использованием данных уровня экспрессии ММП-2 в сыворотке крови, решающие правила которой имеют вид:

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 45,0 + 0,23 × ММП-2,
ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –64,5 + 0,28 × ММП-2.

Оценка классификационной способности модели приведена в таблице 4, из которой следует, что общая классификационная способность модели составляет 76,7%. При этом следует заметить достаточную чувствительность модели и в отношении прогнозируемых групп: 76,5% для благоприятного течения и 76,9% для неблагоприятного течения.

Таблица 17
Матрица оценки чувствительности решающих правил

Распределение больных в опыте	% совпадения	Распределение больных по модели		Всего
		благоприятное течение	неблагоприятное течение	
Благоприятное течение	76,5	10	3	13
Неблагоприятное течение	76,9	2	5	7
Всего	76,7	12	8	20

Для решения задачи прогноза в уравнения подставляются конкретные значения показателя ММП-2, полученные у конкретного больного и произ-

водится расчет. Больного следует отнести в ту группу, для которой получено большее значение – с учетом знака.

В качестве примера использования прогностической модели приводим историю болезни пациента К., 1988 г.р. при обращении к дерматологу в 2003 году в возрасте 15 лет, был установлен диагноз: распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, впервые выявленный.



Рис.13 Пациент К., 13 лет



Рис.14 Пациент К.. 25 лет (фото через 10 лет)

Из анамнеза: заболел впервые, без видимых причин появились множественные папулы, наследственность по псориазу не отягощена.

В 2003 году при первичном обращении индекс PASI у пациента составил – 12, BSA-53, были выполнены исследования уровней экспрессии матриксных металлопротеиназ и сосудистого эндотелиального фактора роста, показатели которых составили: ММП-2-356 нг/мл, VEGF-358 нг/мл.

Так у больного К., в подростковом возрасте при дебюте псориаза было определено значение ММП-2 равное 356.

Подставим это значение в формулу и решим ее.

ЛДФ1 (благополучное течение) = – 45,0 + 0,23 × 356 = 36,9

ЛДФ1 (неблагополучное течение) = –64,5 + 0,28 × 356 = 35,2.

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

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

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 40,4 + 0,21 × VEGF,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –63,4 + 0,26 × VEGF.

Оценка классификационной способности модели приведена в таблице 18, из которой следует, что общая классификационная способность модели составляет 85,3%. При этом следует заметить достаточную чувствительность модели и в отношении прогнозируемых групп: 81,8% для благоприятного течения и 88,8% для неблагоприятного течения.

Таблица 18
Матрица оценки чувствительности решающих правил

Распределение больных в опыте	% совпадения	Распределение больных по модели		Всего
		благоприятное течение	неблагоприятное течение	
Благоприятное течение	81,8	9	2	11
Неблагоприятное течение	88,8	1	8	9
Всего	85,3	10	10	20

Если решить задачу прогноза течения заболевания у этого же больного К по результатам VEGF

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 40,4 + 0,21 × 358 = 34,8,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –63,4 + 0,26 × 358 = 29,7.

И по этому показателю больного также следует отнести в группу с благоприятным течением псориаза, не требующим проведения супрессивной терапии.

Оценив характер проводимой терапии и клиническую картину заболевания, мы обнаружили подтверждение данного 10 годами ранее прогноза течения заболевания.

Другой пример – пациент Р., 1986 г.р., в 2002 году, в возрасте 16 лет обратился к дерматологу с жалобами на распространенные высыпания:



Рис. 15. Пациент Р., 16 лет



Рис. 16. Пациент Р., 26 лет (фото через 10 лет)

Был установлен диагноз: распространенный псориаз, прогрессирующая стадия, впервые выявленный.

Из анамнеза: впервые высыпания появились после перенесенного стресса, наследственность по псориазу отягощена - псориаз у старшего брата и отца.

Клиническая картина представлена бляшками, местами, выполняющими всю анатомическую область. При обращении индекс PASI составил – 17, BSA-60, показатели уровня экспрессии ММП-2-461нг/мл и VEGF-396нг/мл.

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

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 45,0 + 0,23 × ММП-2,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –64,5 + 0,28 × ММП-2,

получаем:

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 45,0 + 0,23 ×461=61,03,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –64,5 + 0,28 × 461=64,28,

Далее подставляем значения VEGF:

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 40,4 + 0,21 × VEGF,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –63,4 + 0,26 × VEGF,

получаем:

ЛДФ1 (благоприятное течение) = – 40,4 + 0,21 × 480=60,4,

ЛДФ1 (неблагоприятное течение) = –63,4 + 0,26 × 480=61,4

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

Использование терапевтической модели прогноза развития псориаза в выборе тактике ведения пациентов с псориазом в течение 3-х летнего последующего наблюдения показало ее эффективность. Результатом ведения пациентов явилось отсутствие развития неблагоприятных форм течения заболевания у подростков наблюдаемой группы.

Таким образом, нам удалось построить статистически значимые ($p<0,001$), в достаточной степени информационно способные (не менее

76,7%) модели прогноза вариантов течения псориаза у детей при их первичном обследовании. В качестве предикторов выступили показатели ММП – 2 и VEGF.

Заключение

Псориаз аутоиммунный/аутовоспалительный генетически детерминированный дерматоз мультифакторной природы, характеризующийся повышенной пролиферативной активностью кератиноцитов. Количество пациентов на сегодняшний день по данным различных источников, составляет в среднем от 2 до 7% жителей Земного шара, немалое количество из которых дети. Существуют различные формы, иногда переходящие друг в друга, стадии и степени тяжести псориаза. Несмотря на множественные исследования и имеющийся опыт, этиология и патогенез псориаза остаются до конца не выясненными, а выбор тактики ведения пациентов детского и подросткового возраста, зачастую является предметом научных дискуссий.

В данной работе представлены результаты исследования обмена матриксных металлопротеиназ и сосудистого эндотелиального фактора у подростков, больных псориазом, дается анализ выявленных нарушений с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, являющимися частыми коморбидными состояниями при псориазе. На основании полученных данных представлена разработанная модель прогноза течения болезни, позволившая представить патогенетически обоснованную тактику ведения пациентов.

В основу данного исследования положены результаты динамического наблюдения за 84 детьми в возрасте 15 – 17 лет, больных вульгарным псориазом. В процессе обследования пациенты в зависимости от выявленных коморбидных состояний были распределены в группы следующим образом:

1. Пациенты больные псориазом без сопутствующей патологии (23 человека).
2. Больные псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом (30 человек).
3. Больные псориазом, сопутствующим сахарным диабетом (11 человек)

4. Больные псориазом, взятые под наблюдение в подростковом возрасте, подвергнутые ретроспективному анализу в разрезе 10 – летнего наблюдения (20 человек).

Тяжесть течения псориаза оценивалась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index)**,** распространенность - по индексу BSA (Body Surface Area).

Псориаз может возникнуть в любом возрасте. Время его начала рассматривается как важный показатель влияния на заболеваемость средовых (в том числе климатогеографических) и генетических факторов. В детском возрасте отмечается два пика заболеваемости псориазом, первый - в возрасте 6-7 лет и наибольший в 14-16 лет, что совпадает с периодами физиологического вытягивания детского организма, гормональной нестабильностью, социально обусловленными психоэмоциональными перегрузками. Согласно данным некоторых исследователей 14,8% всех случаев псориаза дебютируют до 15 лет, частота встречаемости болезни увеличивается с возрастом от 0,2% у детей до года и 1,2 % у подростков. Таким образом, псориаз находится на втором месте по частоте встречаемости дерматозом с хроническим течением у детей и подростков, после атопического дерматита. У 30% подростков отягощен наследственный анамнез по псориазу. У взрослых последние 10-15 лет отмечается тенденция к «омоложению» псориаза, заболевание стало возникать в более молодом возрасте, в частности, по данным некоторых авторов начало заболевания отмечается у 75% пациентов до наступления 40 лет [125].

Более низкая частота псориаза у детей, по сравнению со взрослыми, объясняется его низким учетом из-за того, что педиатры и дерматологи все еще редко отличают его в этом возрасте от других дерматозов. Точности учета псориаза у детей препятствует и спонтанный регресс псориатических высыпаний, который нередко происходит вскоре после рождения ребенка. При

этом заболевание может не рецидивировать на протяжении целого ряда лет. Все пациенты согласно анамнезу болеют псориазом от 1 нед до 10 лет.

На сегодняшний день выделяют различные клинические формы псориаза: себорейный, экссудативный, интертригинозный, псориаз ладоней и подошв, пустулезный псориаз, рупиоидный псориаз, каплевидный, псориаз ногтевых пластин, псориаз слизистых оболочек. Его возникновению способствуют пусковые (триггерные) факторы, их известно более 100 [13] - это травмы, инфекции, эндокринные факторы, инсоляция, некоторые медикаменты, психогенные факторы, алкоголь, ВИЧ – инфекция и другие. Особое значение в развитии псориаза в детском возрасте имеют инфекции, связанные с инфекциями β – гемолитического стрептококка, токсины которого в качестве «суперантигена» активируют Т-клетки, определяющие патогенетические процессы при псориазе.

Нарастает и частота тяжелых, приводящих к инвалидности форм заболевания: псориатической эритродермии, псориатического артрита, пустулезного [12].

Как известно, деятельность металлопротеиназ при псориазе связана с ремоделированием эпидермиса (повышенной пролиферацией, измененной дифференцировкой кератиноцитов, ускоренным ангиогенезом, привлечением макрофагов и лейкоцитов в зону псориатической бляшки). Кроме того, металлопротеазы участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя антимикробные белки - продефензины, регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов. Изучение статистических характеристик показателей уровня экспрессии МПП-2, МПП-9 в сыворотке крови и показателей тяжести течения псориаза PASI и BSA позволяет сделать следующее заключение: средние арифметические значения всех показателей у больных псориазом и его сочетаниях с другими патологическими процессами оказались значимо ($p<0,05$) большими, чем в контрольной группе. У больных с чистой формой псориаза эти показатели, за исключением по-

казателя ММП-2 значимо ($p<0,05$) ниже, чем у больных псориазом в сочетании с другими коморбидными состояниями. Дисперсия всех показателей в значительной степени определялась, изучаемыми патологическими состояниями.

В данной работе нами выявлена достоверная ($p<0,001$) корреляция ($r>0,7$) показателей интерстициального обмена ММП-2 и ММП-9 с показателями ангиогенеза VEGF, что отображает важную патогенетическую роль ММП, VEGF и взаимосвязь интерстициальных матриксных обменных нарушений и нарушений ангиогенеза при псориазе.

Определено, что у подростков, больных псориазом показатель ММП-2 тесно ($r>0,7$) статистически значимо ($p<0,001$) связан с показателями ММП-9, VEGF и PASI, а также умеренно ($0,7<r>0,3$) и статистически значимо ($p=0,001$) с показателем BSA. ММП-9 тесно ($r>0,7$) и статистически значимо ($p<0,001$) связан с VEGF, PASI, BSA. Показатель VEGF тесно ($r=0,75$) связан с PASI и умеренно ($r=0,69$) – с BSA. PASI в свою очередь демонстрирует сильную ($r=0,76$) связь с BSA. При этом связь статистически значимая. Что отображает важную патогенетическую роль ММП и VEGF в активности псориатического процесса и тяжести течения заболевания.

Связь показателей МПП-2, МПП-9, VEGF, PASI и BSA во всех группах патологических состояний, как и в группе сравнения, оказалась сильной, или близкой к сильной ($r>0,67$) и статистически значимой ($p<0,05$). Таким образом, проанализированные показатели характеризуют близкие по природе патогенетические процессы, сопровождающие псориаз у детей.

Были разработанные статистически значимые ($p<0,001$), в достаточной степени информационно способные (не менее 76,7%) модели прогноза вариантов течения псориаза у подростков, исследование которых при их первичном обследовании можно использовать для индивидуализации лечебных программ для больных псориазом. В качестве предикторов выступили показатели ММП – 2 и VEGF.

ВЫВОДЫ

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

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

3. У подростков, больных псориазом и ассоциированными коморбидными состояниями, по мере повышения уровней экспрессии ММП и VEGF в сыворотке крови, констатировали статистически значимое увеличение распространенности и тяжести псориатического процесса на коже, что подтверждалось выявленными корреляционными связями между показателями индексов BSA, PASI и абсолютными значениями ММП и VEGF.

4. Связь показателей ММП-2, ММП-9, VEGF, PASI и BSA во всех группах коморбидных состояний, как и в контрольной группе, оказалась сильной, или близкой к сильной ($r>0,67$) и статистически значимой ($p<0,05$), что демонстрирует нарушения близких по природе патологических процессов в интерстициальном обмене и ангиогенезе, сопровождающие псориаз у подростков.

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

6. Разработаны статистически значимые ($p<0,001$) и в достаточной степени информационно способные (не менее 76,7%) модели прогноза вариантов течения псориаза у детей подросткового возраста, в дебюте псориаза при первичном обращении, что может использоваться в интересах индивидуализации лечебных программ для больных псориазом.

Практические рекомендации

1. Определение уровня экспресси ММП-2, VEGF в сыворотке крови подростков, при первичном эпизоде псориаза являются интегративными и высокочувствительными предикторами благоприятного либо неблагоприятного прогноза течения псориаза у детей подросткового возраста с сопутствующими коморбидными состояниями. При использовании квалификационно-способные моделей прогноза у конкретного пациента, построенных с использованием абсолютных значений уровней экспрессии ММП – 2 и VEGF, математическим путем можно получить достоверное заключение о характере дальнейшего течения дерматоза (благопрятное/неблагопрятное).
2. В случае прогнозируемого неблагоприятного течения псориаза рекомендуется раннее активное использование супрессивных методов терапии с целью предупреждения раннего развития инвалидизирующих форм заболевания.
3. В случае прогнозируемого благоприятного течения заболевания рекомендуется использовать средства наружной и симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян, С.А. Прикладная статистика / С. А. Айвазян, В. М. Буштабер, И. С.Енюков, Л. Д. Мешалкин. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.
2. Бобынцев И.И., Левшин Р.Н., Силина Л.В Современные представления о иммунопатогенезе псориатической болезни/.// Курск. науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье".– 2007. - № 1.– С. 72–79.
3. Гришко, Т. Н. Клинические особенности псориаза у детей //Вестн. дерматологии и венерологии. –1998. -№8. С. 53-56.
4. Гришко, Т. Н. Особенности клиники и иммунокорригирующая терапия псориаза у детей : дис. … канд. мед.наук. - М,1989. – 107 с.
5. Довжанский, С. И. Псориаз или псориатическая болезнь : В 2 ч. - Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1992.
   докл. девятого Всесоюзн. съезда дермато-венерологов. – М. , 1991. - С.
6. Закиев, Р. З. Социально-гигиеническое исследование хронических дерматозов у детей и путисовершенствования управления их профилактикой : дис. … д-рамед.наук. - Казань, 1998. – 306 с.
7. Молочков,В. А. Псориаз и псориатический артрит / В. А.Молочков, В. В. Бадокин, В. И. Альбанова, В. А. Волнухин. - М., 2007. – 240 с.
8. Мордовцев, В. Н. Псориаз:патогенез, клиника, лечение / В. Н. Мордовцев, Г. В. Мушет, В. И. Альбанова ; отв. ред. Л. Г. Богачёва. - Кишинев : Штиинца, 1991. - 186 с.
9. Пирятинская В.А., Данилов С.И., Грибанова Т.В., Лалаева А.М., Карякина Л.А. Оценка качества жизни больных псориазом: Докл.[6 Конференция "Психиатрия консультирования и взаимодействия", Санкт-Петербург, 2006]/// Учен. зап. СПбГМУ.– 2006.– 13, № 1.– С. 118.
10. Пухова, И. В. Новые данные о нарушении углеводного обмена у детей больных псориазом и методы коррекции // Тез.докл. 6 Всерос. съеда дерматологов и венерологов. – М., 1989. - Ч. 2. - С. 287-288.

11. Саутин М.Е., Соболева А.Г., Золотаренко А.Д. и соавт. Экспрессия матриксных металлопротеаз при псориазе и атеросклерозе/ В.// Рос. ж. кож. и венер. болезней.– 2013, №1.– С. 27–30.
12. Смольникова М. В., Смирнова С. В.Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита // Мед. иммунол. – 2014.– Т.16 - № 3.– С. 211-220.
13. Федорова, Н. М. Особенности клиники псориаза у детей // Тез.докл. девятого Всесоюзн. съезда дермато-венерологов. – М. , 1991. - С.358
14. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – СПБ.: ВМедА, 2011. – 318 с.
15. Юнкеров, В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. – СПб.: ВМедА, 2000. – 140 с.
16. Ahn S. J. A case of infantile psoriasis with pseudoainhum successfully treated with topical pimecrolimus and low-dose narrowband UVB phototherapy /S. J. Ahn [et al.] // JEADV. – 2006. – 20, N 10. – P.1332–1334.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059–1062.
18. Al-Fouzan A. S. UVB phototherapy in childhood psoriasis /A. S. Al-Fouzan, A. Nanda // PediatrDermatol. – 1995. – Vol. 12, N 1. – P.66.
19. Alli, N. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis /N. Alli [et al.] // Br. J.Dermatol. – 1998. – Vol. 139. - N 4. – P.754–755.
20. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. J.Dermatol. 2010;37(2):146–155
21. Al-Shobaili, H. Childhood generalized pustular psoriasis: successful treatment with isotretinoin / H.Al-Shobaili, Al-Khenaizan S. //Pediatr. Dermatol. – 2007. – Vol. 24, N 5. – P.563–564.

22. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream // JEADV. – 2004. – Vol. 18, N 6. – P. 742–743.
23. Armstrong, A. W. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies /A. W. Armstrong, C. T.Harskamp, E. J. Armstrong // J. Am. Acad.Dermatol. – 2013. Vol.68, N 4. – P.654–662.
24. Armstrong, A. W. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong // J. Am. Acad.Dermatol. – 2013. – Vol. 68. – P. 654–662.
25. Augustin, M. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children /M. Augustin [et al.] // Br. J.Dermatol. – 2010. – Vol. 162, N 3. – P.633–636.
26. Barker, J. N. The pathophysiology of psoriasis //Lancet. -1991. – Vol. 338(8761). – P.227–230.
27. Bhutan, T. Management of pediatric psoriasis /T.Bhutani, F.Kamangar, K. M. Cordoro // Pediatr. Ann.- 2012. – Vol. 41, N1. – P.1–7.
28. Bilgic, A.Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis /A. Bilgic [et al.]// Pediatr.Derm.– 2010. – Vol. 27. - N 6. – P.614–617.
29. Borska, L. Immunologic changes in TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, and IL-8 in pediatric patients treated for psoriasis with the Goeckerman regimen /L. Borska [et al.] // Pediatr.Dermatol.– 2007. – Vol. 24, N 6. – P.607–612.
30. Borska, L.Genotoxic hazard and cellular stress in pediatric patients treated for psoriasis with the Goeckerman regimen /L. Borska [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2009. – Vol. 26, N1. – P. 23–27.
31. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. Am Heart. 2006;151:1101.e1–1101.e8.
32. Chandran, V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis //Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 14, N 2. – P.149–156.

33. Channual, J. Effects of tumor necrosis factor-α blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis /J.Channual, J. J.Wu, F. J. Dann // Dermatol.Ther. – 2009. – Vol.22. – P.61–7374.
34. Choi, Y.J. Infantile psoriasis: successful treatment with topical calcipotriol /Y.J. Choi [et al.] // Pediatr Dermatol. – 2000. – Vol. 17, N3. – P.242–244.
35. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26:314–320.
36. Christophers, E. Comorbidities in psoriasis //JEADV. -2006. – Vol.20, suppl 2. – P.52–55.
37. Christophers, E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum // Clin. Exp.Dermatol. – 2001. – Vol.26, N 4. – P.314–332.
38. Coimbra, S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis /S. Coimbra [et al.]// Int. J.Dermatol. – 2012. – Vol.51, N 4. – P.389–395.
39. Collin B. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis /B. Collin [et al.] // Clin. Exp.Dermatol. – 2009. – Vol. 34, N 3. – P.295–298.
40. Cordoro, K. M. Management of childhood psoriasis // Adv. Dermatol. – 2008. – Vol. 24. – P.125–169.
41. Darley, C. R. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris /C. R. Darley [et al.] // Br. J.Dermatol. – 1996. – Vol. 135, N 3. – P.390–393.
42. Detmar, M. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis /M. Detmar [et al.] // J. Exp. Med.-1994. – Vor. 180, N 3. – P. 1141–1146.
43. Diluvio, L. Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05% /L. Diluvio [et al.] //Pediatr.Dermatol.– 2007. – Vol. 24, N 3. – P. 332–333.
44. Dogra, S. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child /S.Dogra [et al.] // Pediatr.Dermatol.– 2005. – Vol. 22, N 1. – P. 85–86.
45. Dogra, S. Methotrexate in severe childhood psoriasis /S.Dogra, S.Handa, A. J. Kanwar // Pediatr.Dermatol.– 2004. – Vol. 21, N3. – P.283–284.

46. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2010;375(9710):181–183.
47. Elbayoumi, T.A. Current Trends in Liposome Research / T.A.Elbayoumi, V.P.Torchilin // Methods Mol. Biol. – 2010. – Vol. 605. – P. 1–27.
48. Endo K, Takino T, Miyamori H, Kinsen H, Yoshizaki T, Furukawa M, Sato H. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. J Biol Chem. 2003;278:40764–40770.
49. Fabrizi, G. Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept /G.Fabrizi, C.Guerriero, C. Pagliarello // Eur. J.Dermatol. – 2007. – Vol. 17, N 3. – P.245.
50. Fan, X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China / X. Fan [et al.] // JEADV. – 2007. – Vol. 21, N 6. – P.762–765.
51. Farber, E. M. The natural history of psoriasis in 5,600 patients /E. M. Farber, M. L. Nall // Dermatologica. – 1974. – Vol. 148, N 1. – P.1–18.
52. Farnsworth, N. N. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient /N. N. Farnsworth, S. J. George, S. Hsu // Dermatol.Online J. – 2005. – Vol. 11, N 3. – P.11.
53. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrila D, Segura-Fragoso A, Lozano L, Marrugat J. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risc associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. Rev Esp Cardiol. 2012;65:241–248. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.015.
54. Fernández-Torres R, Pita-Fernández S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013
55. Ferrandiz, C. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spai /C. Ferrandiz[et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. - 2002. – Vol.46, N 6. – P.867–873.

56. Ferraz-Amaro, I. Systemic blockade of TNF-α does not improve insulin resistance in humans /I. Ferraz-Amaro[et al.]// Horm. Metab.Res. – 2011. – Vol.43. – P.801–808.
57. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. Cardiovasc.Diabetol. 2003;2:11
58. Gelfand, J. M. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting /J. M. Gelfand [et al.] // Arch.Dermatol. – 2012. – Vol. 148, N 4. – P. 487–494.
59. Gisondi, P. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis /P. Gisondi [et al.] // J.Hepatol. – 2009. – Vol. 51. - P.758–6410.
60. Gisondi, P. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study /P. Gisondi [et al.] // Br. J.Dermatol. – 2007. – Vol. 157. – P.68–7310.
61. Gottlieb, A. B. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis /A. B. Gottlieb [et al.] // Br. J.Dermatol. – 2011. – Vol. 165, N 3. – P.652–660.
62. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis /C. E.Griffiths, J. N. Barker //Lancet. – 2007. – Vol. 370(9583). – P.263–271.
63. Gunaeardena, D. A. Psoriasis in Sri-Lanka--a computer analysis of 1366 cases / D. A.Gunaeardena [et al.] // Br. J.Dermatol. – 1978. - Vol.98, N 1. – P.85-96
64. Hadler-Olsen E, Winberg JO, Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. Tumour Biol. 2013;34:2041–2051
65. Hashkes, P. J. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis /P. J.Hashkes, Y.Uziel, R. M.Laxer // Nat. Rev.Rheumatol. – 2010. – Vol. 6, N 10. – P. 561–571.

66. Hawrot, A. C. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients /A. C. Hawrot [et al.] // Pediatr.Dermatol. – 2006. - 23. - N 1. – P. 67–71.

67. Hellgren,L. Treatment of psoriasis pustulosa and pustulosispalmo-plantarisrecidivans with gestagen// Dermatol. Wochenschr. – 1967. – T.153, N 2. P.33-37

68. Henseler, T. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris /T.Henseler, E. Christophers // J. Am. Acad.Dermtol. – 1985. – Vol. 13, N 3. – P. 450–456.

69. Henseler, T. The genetics of psoriasis // J. Am. Acad.Dermatol. – 1997. – Vol.37, N 2, Pt 3. – P.1–11.

70. Hiremath, G. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease /G.Hiremath, L.Duffy, I. Leibowitz // J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 52, N 2. – P.230–232.

71. Howard, R. Adult skin disease in the pediatric patient /R.Howard, A.Tsuchiya // Dermatol. Clin. – 1998. – Vol. 16, N 3. – P.593–608.

72. Hutton, K. P. Childhood psoriasis /K. P.Hutton, E. K. Orenberg, A. H. Jacobs // Cutis.-1987. – Vol. 39, N 1. – P. 26–27.

73. Itoh Y, Seiki M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment. J Cell Physiol. 2006;206. P.1–8.

74. Jager M. E. de Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review /M. E. de Jager [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. – 2010. –Vol.62, N 6. – P.1013–1030.

75. Jain, V. K. Narrow-band UV-B phototherapyin childhood psoriasis /V. K. Jain [et al.] // Int. J.Dermatol. – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 320–322.

76. Juanqin, G. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases /G.Juanqin, C.Zhiqiang, H. Zijia // Pediatr. Dermatol. – 1998. – Vol. 15, N 2. – P.144–146.

77. Judge, M. R. Pustular psoriasis in childhood /M. R.Judge, A.McDonald, M. M. Black // Clin. Exp.Dermatol. – 1993. – Vol. 18, N 2. – P.97–99.

78. Kalb, R. E. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference /R. E. Kalb [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. – 2009. – Vol. 60, N 5. – P.824–837.

79. Kaur, I Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India /I. Kaur [et al.] //Pediatr.Dermatol. – 2008. – Vol. 25, N 2. – P.184–188.

80. Kessenbrock, K. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment /K.Kessenbrock, V. Plaks, Z. Werb // Cell.-2010. - Vol.141, N 1. – P.52-67.

81. Kim, H. S. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy /H. S.Kim, G. M.Kim, S. Y. Kim //Pediatr.Dermatol.– 2006. – Vol. 23. - N 3. – P.306–308.

82. Kimball AB, Robinson Jr. D, Wu Y, Guzzo C, Yeilding N, Paramore C, et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. Dermatology. 2008;217:27–37

83. Kishimoto, S.Psoriasiform skin lesion and suppurativeacrodermatitis associated with Kawasaki disease followed by the treatment with infliximab: a case report /S.Kishimoto[et al.] // ActaPaediatr. – 2010. – Vol. 99, N 7. – P.1102–1104.

84. Koebnick, C.The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children /C. Koebnick [et al.] // J.Pediatr. -2011. – Vol. 159, N 4. – P.577–583.

85. Kopp T. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type /T. Kopp [et al.] // Br. J.Dermatol. – 2004. – Vol. 151, N 4. – P.912–916.

86. Kortuem, K. R. Results of Goeckerman treatment for psoriasis in children: a 21-year retrospective review /K. R.Kortuem [et al.] // Pediatr.Dermatol. – 2010. – Vol. 27. - N 5. – P.518–524.

87. Kress D. W. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis // J. Am. Acad.Dermatol. – 2006. – Vol. 54, N 3, Suppl. 2. – P.126 – 128.
88. Kumar, B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India /B. Kumar [et al.] // Int. J.Dermatol. – 2004. – Vol. 43. - N 9. – P.654–658.
89. Kumar, B. Methotrexate in childhood psoriasis / B. Kumar [et al.] // Pediatr.Dermatol.– 1994. – Vol. 11, N 3. – P.271–273.
90. Kwon H. H. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic /H. H.Kwon, S. J.Na, S. J. Jo [et al.] // J.Dermatol. – 2012, - Vol. 39, N 3. – P.260–264.
91. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J.Invest Dermatol. 2012;132(3 Pt 1):556–562.
92. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J Invest. Dermatol. 2012. – P. 36 – 41.
93. Li, W. Targeting VEGF/VEGFR in the treatment of psoriasis / W.Li [et al.] // Discov. Med.– 2014. – Vol.18(98). – P.97-104.
94. Liao, P. B. Annular pustular psoriasis: most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature /P. B. Liao [et al.] // Pediatr.Dermatol.-2002. – Vol. 19. - N 1. – P.19–25.
95. Liuzzi GM, Mastroianni CM, Santacroce MP, Fanelli M, D'Agostino C, Vullo V, et al. Increased activity of matrix metalloproteinases in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated neurological diseases. J Neurovirol. 2000;6:156–63.
96. Lowes, M. A. Pathogenesis and therapy of psoriasis /M. A.Lowes, A. M.Bowcock, J. G. Krueger// Nature. -2007. – Vol.445(7130). – P.866–873.

97. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. Br J Dermatol. 2007;

98. Lynch,C. C. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication / C. C.Lynch, L. M.Matrisian // Differentiation. – 2002. – Vol.70, N 9-10. – P. 561-573.

99. Mahe, E. Cyclosporine in childhood psoriasis /E. Mahe [et al.]// Arch.Dermatol. – 2001. – Vol. 137. - N 11. – P.1532–1533.

100. Marji, J. S. Use of biologic agents in pediatric psoriasis /J. S. Marji [et al.] // J. Drugs Dermatol. – 2010. – Vol. 9, N 8. – P.975–986.

101. Menasché, P. Cardiac reparation: fixing the heart with cells, new vessels and genes / P.Menasché, M. Desnos // Eur. Heart J. – 2002. – N 4. – P. D73–D81

102. Menter, M. A. Resistant childhood psoriasis: an analysis of patients seen in a day-care center / M. A.Menter, D. A.Whiting, J.McWilliams // Pedatr.Dermatol. – 1984. – Vol. 2, N 1. - P.8–12.

103. Menter, M. A. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab/ M. A. Menter, J. M. Cush // Pediatr.Dermatol.– 2004. – Vol. 21, N 1. – P. 87–88.

104. Morris, A. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases /Morris A. [et al.] //Pediatr. Dermatol. –2001. – Vol. 18, N 3. – C. 188–198.

105. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. Mol Aspects Med. 2008;29:290–308

106. Nakamura, S. Childhood generalized pustular psoriasis treated by prepran-dialciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease /S. Nakamura [et al.] //Clin. Exp.Dermatol. – 2009. - Vol. 34. - N 8. – P.1023–1024.

107. Nanda A. [et al.] Childhood psoriasis: an epidemiologic survey of 112 patients / Nanda A. [et al.] //PediatrDermatol. – 1990. – Vol. 7, N 1. – P. 19–21.

108. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;55:829–835.

109. Neville, E. A. Psoriasiform napkin dermatitis: a followup study /E. A.Neville, O. A. Finn // Br. J.Dermatol. – 1975. – Vol. 92. - N3. – P.279–285.

110. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. Clin.Cosmet.Investig.Dermatol. 2014;7:119–132

111. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. Indian J Dematol Venereol Leprol. 2010;

112. Nyfors A. Psoriasis in children: a short review and a survey of 245 cases /A. Nyfors, K. Lemholt // Br. J.Dermatol. – 1975. – Vol. 92, N 4. – P. 437–442.

113. Nyfors A. Psoriasis in children: characteristics, prognosis and therapy: a review // Acta Derm.Venerol. - 1981. - Vol. 95. – P. 47–53.

114. Oliveira, S. T. Generalized pustular psoriasis in childhood /S. T. de Oliveira [et al.] // Pediatr.Dermatol. – 2010. – Vol. 27, N 4. – P. 349–354.

115. Oranje, A. P. Topical calcipotriol in childhood psoriasis /A. P. Oranje [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. – 1997. – Vol. 36. - N 2. - Pt 1. – P. 203–208.

116. Ozden, M. G. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study /M. G. Ozden [et al.] // Pediatr.Dermatol.– 2011. – Vol. 28. - N 3. – P. 306–312.

117. Pahlajani, N. Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children: a pilot study /N. Pahlajani [et al.] //Pediatr.Dermatol. – 2005. –Vol.22, N 2. – P.161–165.

118. Paller A. S.[et al.]Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis /A. S. Paller [et al.] / J. Am. Acad.Dermatol. –2010. – Vol. 63, N 5. – P. 762–768.

119. Paller, A. S.Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis /A. S. Paller [et al.] // New. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, N 3. – P.241–251.

120. Papoutsaki, M. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis /M. Papoutsaki [et al.] // Br. J.Dermatol. – 2006. – Vol. 154, N 1. – P.181–183.

121. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J.Invest Dermatol. 2013;133(2):377–385

122. Pavlovsky, M. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? /M. Pavlovsky [et al.] // JEADV. – 2011. –Vol.25, N 6. – P.727–729.

123. Pereira, T. M.Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis /T. M. Pereira [et al.] // JEADV. – 2006. – Vol. 20, N 6. – P. 651–656.

124. Perez, A. Pilot study of topical calcitriol (125-dihydroxyvitamin D3) for treating psoriasis in children /A. Perez [et al.] // Arch.Dermatol. – 1995. – Vol. 131. - N 8. – P.961–962.

125. Perman, M. J. Five cases of antitumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children /M. J. Perman [et al.] //PediatrDermatol. – 2012. – Vol. 29, N 4. – P.454–459.

126. Perrett, C. M. Cyclosporin in childhood psoriasis / C. M.Perrett, A., Ilchyshyn J. Berth-Jones // J.Dermato. Treat. – 2003. – Vol. 14, N 2. – P. 113–118.

127. Rai D, Garg RK, Mahdi AA, Jain A, Verma R, Tripathi AK, et al. Cerebrospinal fluid cytokines and matrix metalloproteinases in human immunodeficiency seropositive and seronegative patients of tuberculous meningitis. Ann Indian Acad Neurol. 2014;17:171–8

128. Ramsey S. E. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis / S. E. Ramsey [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, N 5. – P.1283–1286.

129. Rapp, S. R. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases / S. R. Rapp [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. – 1999. – Vol.41, N 3, Pt 1. –P. 401–407.

130. Rasmussen, J. E. Psoriasis in children // Dermatol.Clin.– 1986. – Vol.4. - N 1. – P. 99–106.

131. Raychaudhuri S. P. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis /S. P.Raychaudhuri, J.Gross // Pediatr.Dermatol. - 2000. – Vol. 17. - N 3. – P.174–178.

132. Rogers M. Childhood psoriasis // Curr. Opin. Pediatr. – 2002. – Vol. 14. - N 4. – P. 404–409.

133. Rosinska, D.Etretinate in severe psoriasis of children /D. Rosinska [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 1988. – Vol. 5, N 4. – P.266–272.

134. Rott, S. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab in an 11-year-old child suffering from linear psoriasis along lines of Blaschko /S.Rott, R. M.Kuster, U. Mrowietz // Br. J.Dermatol. – 200. – Vol. 157, N 1. – P.191–192.

135. Safa, G.Etanercept in a 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis / G. Safa [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. –2007. – Vol. 56, N 2 Suppl. – P.19–20.

136. Saggese, G. Topical application of 1,25- dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children /G.Saggese, G.Federico, R. Battini // Eur. J.Pediatr. – 1993. – Vol. 152. - N 5. – P.389–392.

137. Said, S.S. Advances in Growth Factor Delivery for Therapeutic Angiogenesis / S.S.Said, J.G.Pickering, K.Mequanint // J.Vasc. Res. – 2013. – Vol. 50. – P. 35–51.

138. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51:1143–1152.

139. Sato H, Takino T, Miyamori H. Roles of membrane-type matrix metalloproteinase-1 in tumor invasion and metastasis. Cancer Sci. 2005;96:212–217

140. Savian AL, Rodrigues D, Weber J, Ribeiro RF, Motta MH, Schaffazick SR, Adams AI, de Andrade DF, Beck RC, da Silva CB. Dithranol-loaded lipid-core

nanocapsules improve the photostability and reduce the in vitro irritation potential of this drug. 2015 Jan;46:69-76. doi: 10.1016/j.msec.2014.10.011. Epub 2014 Oct 10.

141. Scott, R. B. Erythrodermic psoriasis in childhood: a young Negro child treated with methotrexate /R. B.Scott, R. Surana // Am. J. Dis. Child. – 1968. – Vol. 116, N 2. – P.218–221.

142. Shelnitz, L. S. Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis in children /L. S.Shelnitz, N. B.Esterly, P. J. Honig //Arch.Dermatol. – 1987. – Vol. 123, N 2. – P.230–233.

143. Shuman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis. Am J Pathol. 2012;181:1895–1899

144. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006;

145. Spósito A, Carmelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007;88:3–19

146. Steele, J. A. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children /J. A.Steele, C.Choi, P. C. Kwong // J. Am. Acad.Dermatol. – 2005. – Vol. 53. - N4. – P.713–716.

147. Sternlicht, M. D.How matrix metalloproteinases regulate cell behavior /M. D.Sternlicht, Z. Werb // Annu Rev. Cell Dev. Biol.– 2001. – Vol.17. – P.463-516.

148. Sterry W, Strober BE, Menter A, on the behalf of the International Psoriasis Council Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. Br J Dermatol. 2007;

149. Strober B. E. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis /B. E. Strober [et al.] // Br. J.Dermatol. – 2011. – Vol. 165, N 3. – P.661–668.

150. Strongin AY. Proteolytic and non-proteolytic roles of membrane type-1 matrix metalloproteinase in malignancy. Biochim Biophys Acta. 2010;1803: P.133–141.

151. Targher, G. Clinical review: nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications /G. Targher, C. D. Byrne // J Clin.Endocrinol.Metab. – 2013. – Vol. 98. – P.483–495.

152. Targher, G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease /G.Targher, C. P., Day E. Bonora // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P.1341–5010.

153. Tollefson, M. M. Incidence of psoriasis in children: a population-based study / M. M. Tollefson [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. – 2010. – Vol. 62. - N 6. – P.979–987.

154. Van der Voort, E. A. M. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: results from a population-based study / E. A. M. Van der Voort [et al.] // J. Am. Acad.Dermatol. – 2014. – Vol. 70. – P.517–524.

155. Van Lin, P.Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation / P. Van Lint, C. Libert // J. Leukoc. Biol.– 2007. – Vol. 82, N 6. – P.1375-1381.

156. Vogel, S. A. Trends in pediatric psoriasis outpatient health care delivery in the United States /S. A.Vogel [et al.] // Arch.Dermatol. – 2012. – Vol. 148, N1. – P.66–71.

157. Volf E. M. Assessor-blinded study of the metabolic syndrome and surrogate markers of increased cardiovascular risk in children with moderate-tosevere psoriasis compared with age-matched population of children with warts /E. M. Volf [et al.] // J. Drugs Dermatol. – 2011. – Vol. 10, N 8. – P. 900–901.

158. Wang H, Zhang X, Huang L, Li J, Qu S, Pan F. Matrix Metalloproteinase-14 Expression and Its Prognostic Value in Cervical Carcinoma. Cell Biochem Biophys. 2014;70:729–34

159. Zhao, T. Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart / T. Zhao, W. Zhao, Y. Chen // Int. J.Cardiol. – 2013. – Vol. 167, N 6. –P. 2638–2645.

160. Zvulunov, A. Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis /A.Zvulunov, A.Anisfeld, A. Metzker // Int. J.Dermatol. – 1994. – Vol. 33, N 11. – P.808–810.