

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, Л.С. Круглова³, Ю.А. Коваленко³, Э.Т. Амбарчян^{1, 4}, Р.В. Епишев^{1, 4}, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹, Д.С. Куколева¹, Д.Г. Купцова¹, М.Ю. Помазанова^{1, 5}, Я.В. Козырь⁶

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁵ Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

⁶ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Коморбидности псориаза в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 01.06.2020, принята к печати: 11.12.2020

Псориаз — мультифакториальное системное заболевание, характеризующееся избыточным ороговением кожи ввиду нарушения процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Заболевание часто манифестирует в детском возрасте и нередко связано с развитием коморбидных состояний, ряд из которых объединен термином «псориатический марш» (ожирение, метаболический синдром и др.). Течение псориаза и связанных с ним коморбидностей у детей имеет ряд специфических особенностей, обуславливающих актуальность изучения вопросов клинической диагностики и профилактики последних в детском возрасте. В статье резюмированы современные представления о распространенности, особенностях патогенеза и ранней диагностике коморбидных заболеваний у детей с псориазом.

Ключевые слова: псориаз, дети, ожирение, псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Коморбидности псориаза в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 460–467. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2149

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Larisa S. Kruglova³, Iuliia A. Kovalenko³, Eduard T. Ambarchian^{1, 4}, Roman V. Epishev^{1, 4}, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatyn¹, Roman A. Ivanov¹, Daria S. Kukoleva¹, Daria G. Kuptsova¹, Marina Yu. Pomazanova^{1, 5}, Yana V. Kozyr⁶

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

⁵ Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

⁶ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Psoriasis Comorbidities in Childhood

Psoriasis is multifactorial systemic disease characterized by excessive hyperkeratosis due to impaired keratinocytes proliferation and differentiation. This disease often manifests in childhood and it is usually associated with the development of comorbid conditions some of which are combined by the term «psoriatic march» (obesity, metabolic syndrome, etc.). The course of psoriasis and related comorbidities in children has several specific features that determine topicality of studying all the aspects of clinical diagnosis and prevention in childhood. The article summarizes recent ideas on the prevalence, pathogenesis features and early diagnosis of comorbid diseases in children with psoriasis.

Key words: psoriasis, children, obesity, psoriatic arthritis, cardiovascular diseases

For citation: Murashkin Nikolay N., Kruglova Larisa S., Kovalenko Iuliia A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatyn Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Kuptsova Daria G., Pomazanova Marina Yu., Kozyr Yana V. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 460–467. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2149

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — мультифакториальное системное воспалительное заболевание, характеризующееся нарушением процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, обусловленным патологической активацией Т-клеточного звена и выбросом провоспалительных цитокинов, что клинически проявляется избыточным ороговением пораженных участков кожи [1, 2]. Около одной трети случаев манифестации заболевания приходится на подростков до 18 лет и детей раннего возраста [3]. Общая распространенность псориаза в педиатрической практике в мире составляет от 1 до 3%, что обуславливает актуальность изучения данной области медицины [3].

Известно, что псориаз у взрослых связан с коморбидными заболеваниями, ряд которых объединен термином «псориатический марш»: системное воспаление у больных псориазом вначале способствует развитию инсулинорезистентности, затем сахарного диабета, что в дальнейшем приводит к эндотелиальной дисфункции, затем к развитию атеросклероза и его осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта [4]. Среди последних выделяют метаболический синдром, гиперлипидемию, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), сахарный диабет и др. Данные о распространенности основных коморбидностей псориаза отражены в таблице [4]. Эти заболевания нередко имеют общие с псориазом патогенетические особенности и способны напрямую влиять на течение болезни, прогноз и снижение качества жизни пациентов [3]. Актуальность изучения распространенности и частоты манифестации коморбидных заболеваний в детском возрасте обоснована необходимостью повышения осведомленности клиницистов в вопросах раннего выявления коморбидных заболеваний у детей, способствующей своевременному лечению последних и улучшению прогноза течения основного заболевания.

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА

Ассоциация избыточной массы тела с псориазом у взрослых доказана в крупных исследованиях и отражена в рекомендациях по скринингу коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом [5]. В настоящий момент

Рис. 1. Пациент, 15 лет, с избыточной массой тела, страдающий тяжелым течением бляшечного псориаза (индекс PASI — 21 балл)
Fig. 1. Patient, 15 years old, with overweight, suffering from severe plaque psoriasis (PASI 21)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (данные не опубликованы).
Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data not published).

данные о распространенности ожирения у детей с псориазом ограничиваются отдельными публикациями, однако наличие связи избыточной массы тела с болезнью (рис. 1) не вызывает сомнений [6, 7].

Таблица. Распространенность основных коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом (адаптировано из [4])
Table. Prevalence of major comorbid conditions in patients with psoriasis (adapted from [4])

Коморбидное заболевание	Распространенность* среди пациентов с псориазом (ДИ 95%)	Распространенность* в общей популяции (ДИ 95%)
Все перечисленные ниже заболевания	49,05 (44,22–54,26)	11,94 (10,75–13,22)
Психиатрические заболевания	22,64 (19,40–26,26)	13,40 (12,14–14,76)
Болезнь Крона	11,19 (8,95–13,82)	0,62 (0,37–0,97)
Псориатический артрит	11,19 (8,95–13,82)	0 (0,00–0,00)
Ожирение	7,03 (5,28–9,17)	2,15 (1,66–2,73)
Сахарный диабет	5,72 (4,16–7,69)	4,46 (3,74–5,27)
Гипертоническая болезнь	2,60 (1,59–4,02)	0,72 (0,45–1,08)
Гиперлипидемия	1,04 (0,45–2,05)	0,49 (0,27–0,80)

Примечание. ДИ — доверительный интервал. * — на 1000 человек.
Note. ДИ — confidential interval. * — per 1000 people.

Крупное международное кросс-секционное исследование показало, что дети с псориазом значительно чаще имеют избыточную массу тела и диагноз ожирения [8]. В другом исследовании было выявлено, что 37% педиатрических пациентов с псориазом страдали ожирением, что значительно превышает общепопуляционные риски развития избыточной массы тела у детей [7]. Интерес представляет причинно-следственная патофизиологическая связь псориаза и ожирения. Известно, что жировая ткань является метаболически активной и секретирует цитокины, ряд которых обладает провоспалительными свойствами [2]. Увеличение объема жировой ткани связано с повышением концентрации макрофагов в висцеральной и подкожной жировой клетчатке [2]. Посредством CCR2-пути (C-C chemochine receptor 2 — C-C хемокиновый рецептор 2-го типа) макрофаги привлекают дополнительные иммунные клетки, которые секретируют интерлейкин (IL) 6, TNF α (фактор некроза опухоли альфа), обладающие провоспалительными свойствами [2]. Все вышеназванное приводит к увеличению популяции цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе псориаза [9]. Кроме того, было доказано, что белая жировая ткань является «резервуаром» Т-клеток, которые в ходе иммунного ответа выбрасывают провоспалительные цитокины (IL 5, IL 6 и др.) [10, 11]. Важную роль в механизме воздействия избыточной массы тела на течение иммунных процессов в организме оказывают адипокины — гормоноподобные вещества, секретируемые жировой тканью, которые влияют на системные метаболические процессы, обмен липидов и глюкозы, процессы гомеостаза и коагуляционный каскад [12]. Среди последних основными считаются провоспалительные адипокины лептин и резистин и тормозящий воспаление адипонектин [13]. Было доказано, что повышенный уровень лептина в организме коррелирует с тяжестью проявлений псориаза [14]. Интересно, что лептин, индуцируя продукцию IL 6, хемокина CXCL-1 (C-X-C лиганд 1-го типа), IL 8, моноцитарного хемоаттрактанта 1-го типа и повы-

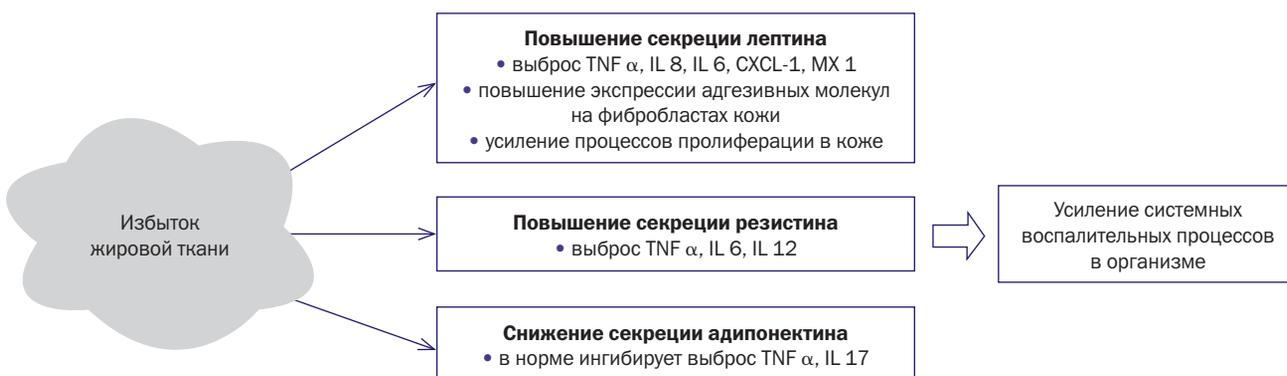
шая интенсивность экспрессии адгезивных молекул на поверхности фибробластов кожи, напрямую влияет на дермальные процессы пролиферации у пациентов с псориазом [15, 16]. Адипокин резистин также оказывает системное провоспалительное действие, индуцируя выработку иммунными клетками IL 6, IL 12 и TNF α [17, 18]. Обладая противовоспалительными свойствами адипонектин в меньшей степени экспрессируется у пациентов с избыточной массой тела [19]. Данный адипокин ингибирует выброс TNF α и IL 17 — ключевых модуляторов воспаления в патогенезе псориаза [20]. Таким образом, комбинация избыточной секреции лептина и резистина и дефицита адипонектина у пациентов с ожирением негативно влияет на течение основного заболевания. Влияние адипокинов при избытке жировой ткани на системные воспалительные процессы в организме представлено на рис. 2.

Кроме того, провоспалительные адипокины способствуют развитию инсулинорезистентности посредством различных молекулярных путей (JNK — c-Jun N-концевые киназы, IKK β (ингибитор ядерного фактора «каппа-би») [9].

Дополнительным механизмом, объясняющим влияние избыточной массы тела на течение псориаза, считается системное воздействие жирных кислот на воспалительные процессы в организме. Обмен жирных кислот непосредственно связан с активацией ключевых модуляторов воспаления при псориазе — Т-хелперов 17-го типа — посредством изменения экспрессии ферментов, стимулирующих дифференцировку иммунных клеток (например, ацетил-КоА-карбоксилаза 1-го типа) [21]. Вышеназванная гипотеза подтверждается данными о положительной корреляции уровня жирных кислот в организме с тяжестью течения псориаза [22].

Таким образом, предшествующий манифестации псориаза избыток жировой ткани может послужить триггером к возникновению псориаза у предрасположенных лиц, а набор избыточной массы тела после постановки

Рис. 2. Влияние адипокинов при избытке жировой ткани на системные воспалительные процессы в организме (адаптировано из [2])
Fig. 2. Adipokines effect on systemic inflammatory process in the body at overweight patient (adapted from [2])



Примечание. TNF α — фактор некроза опухоли альфа, IL — интерлейкин, CXCL-1 — C-X-C лиганд 1 типа, MX 1 — макрофагальный хемоаттрактант 1-го типа. Источник: Wong Y. et al., 2019.

Note. TNF α — tumour necrosis factor α , IL — interleukine, CXCL-1 — C-X-C ligand type 1, MX 1 — macrophage chemoattractant type 1. Source: Wong Y. et al., 2019.

диагноза — одним из предикторов более тяжелого течения. Исследования в группе взрослых лиц показали, что прием препаратов, снижающих инсулинорезистентность и способствующих снижению массы тела, смягчает проявления псориаза, что свидетельствует в пользу концепции о влиянии жировой ткани на прогноз заболевания [23, 24]. Кроме того, было доказано, что избыточная масса тела имеет прямую корреляцию с тяжестью течения псориаза [2], а ее снижение оказывает положительное влияние на прогнозы заболевания и ответ на системную биологическую терапию псориаза [2, 25]. В крупном систематическом обзоре данных литературы было показано, что избыточная масса тела и ожирение являются единственными коморбидными патологиями у детей с псориазом, служащими прямыми предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте [26]. Вышеописанное обосновывает необходимость раннего выявления избыточной массы тела у детей с псориазом и проведения профилактики ожирения. Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации дерматологов, оптимальный скрининг ожирения у детей с псориазом заключается в подсчете индекса массы тела ежегодно с возраста 2 лет [27]. Кроме того, необходимо обеспечивать пациентов соответствующими рекомендациями по профилактике ожирения, нормализации двигательной активности и модификации образа жизни. Перечисленные аспекты способствуют смягчению тяжести течения основного заболевания и улучшают отдаленные прогнозы [27].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ДИСЛИПИДЕМИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Метаболический синдром — совокупность клинико-лабораторных показателей, связанных с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и сахарного диабета [27, 28]. Диагностика метаболического синдрома у детей представляет сложности ввиду отсутствия четких лабораторных критериев для каждого возраста [28]. Среди последних выделяют повышение содержания триглицеридов, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение артериального давления, гиперинсулинизм или гипергликемию натощак [28]. Результаты крупного метаанализа доказали связь метаболического синдрома с псориазом у взрослых пациентов [29]. В отдельных исследованиях была продемонстрирована связь коморбидности с псориазом и в детском возрасте (рис. 3) [30]. В одном кросс-секционном исследовании было выявлено, что метаболический синдром встречался у 30% педиатрических пациентов с псориазом и лишь у 5% детей в контрольной группе [30]. Изолированная дислипидемия также считается ассоциированным с псориазом лабораторным нарушением [30, 31]. По данным ряда авторов, ранние метаболические нарушения, изменение состава и функций липидов связаны с системным воспалением при псориазе [31]. По результатам одного крупного ретроспективного исследования, терапия ингибиторами TNF α уменьшает распространенность метаболического синдрома у детей с псориазом, что также свидетельствует в пользу концепции о роли системного

Рис. 3. Пациент, 16 лет, с сочетанием тяжелого бляшечного псориаза (индекс PASI — 16 баллов) и метаболического синдрома

Fig. 3. Patient, 16 years old, with comorbid severe plaque psoriasis (PASI 16) and metabolic syndrome



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (данные не опубликованы).

Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data not published).

воспаления в развитии метаболического синдрома [32]. Сдвиг липидного профиля в сторону преобладания атерогенных фракций липидов повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с псориазом ввиду нарушения процессов экстракции макрофагами липидов из сосудистой стенки [31, 33]. При этом было доказано, что успешная терапия псориаза связана с нормализацией липидного спектра и снижения уровня атерогенных липидов [34].

Тем не менее скрининг дислипидемии у педиатрических пациентов с псориазом не должен отличаться от такового в общей популяции и состоит в определении липидного спектра натощак (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды). Дополнительные исследования проводятся лишь у детей с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и наследственных дислипидемий [27].

Кроме того, концепция «псориатического марша», непосредственно связанная с системными воспалительными процессами, активацией Т-клеточного звена, продукции цитокинов и хемокинов, включает в себя и события, приводящие к инсулинорезистентности — одному из компонентов метаболического синдрома (и в ряде случаев — сахарного диабета) [35]. Доказано, что псориаз является независимым фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа у взрослых [36]. Отсутствуют доказательства прямой связи заболевания с псориазом у детей, однако имеются данные о том, что более ранняя манифестация псориаза связана с более выраженной инсулинорезистентностью и, как следствие, сахарным диабетом 2-го типа [37]. Интересно, что диагноз псориатического артрита также связан с повышенным риском развития сахарного диабета у детей [8]. Проведение скрининга заболевания рекомендуется у детей с возраста 10 лет при наличии ожирения или дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

либо в более раннем возрасте, если половое созревание началось ранее 10 лет [27]. Необходимым является определение концентрации глюкозы крови натощак с интервалом в 3 года [27].

Системное воспаление, являющееся основой патогенеза псориаза, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, предрасполагающей к возникновению атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Учитывая возможность развития коморбидных псориазу метаболического синдрома и дислипидемии, усугубляющих прогноз течения основного заболевания и сердечно-сосудистый риск, скрининговые исследования должны быть направлены на раннее выявление вышеназванных клинико-лабораторных нарушений.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Доказана связь псориаза и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у взрослых [35, 38]. Более того, степень кожного поражения может иметь прямую корреляцию с сердечно-сосудистым риском [38]. В некоторых публикациях было продемонстрировано, что псориаз может являться независимым предиктором возникновения инфаркта миокарда, особенно при ранней манифестации заболевания [38]. Ассоциированные с псориазом метаболические нарушения (избыточная масса тела, дислипидемия) повышают вероятность развития сердечно-сосудистой патологии [35]. Также значительный интерес в настоящее время вызывает концепция эндотелиальной дисфункции, непосредственно связанной с системным воспалением (активация Т-клеток 1-го и 17-го типов, выброс провоспалительных цитокинов). По данным некоторых авторов, помимо клеток иммунитета, в псориазных и атеросклеротических бляшках повышенную активность демонстрируют и специфические молекулы (MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный хемоаттрактант 1-го типа; специфические макрофагальные хемокины), маркеры метаболических нарушений в сосудистой стенке [39]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что т.н. микрочастицы, содержащие нуклеиновые кислоты, провоспалитель-

ные цитокины, факторы адгезии и лиганды (ICAM-1, CD40), формирующиеся на поверхности сосудистой стенки у пациентов с псориазом, также связаны с повышенным риском тромбообразования и нарушения процессов местного ангиогенеза [40, 41]. Дальнейший запуск коагуляционного каскада и активация специфических молекул селектинов на поверхности тромбоцитов в конечном счете приводят к формированию тромбов и ишемии органов и тканей, что клинически проявляется ишемической болезнью сердца и ишемическими инсультами [42].

В ряде исследований продемонстрировано, что степень эндотелиальной дисфункции коррелирует со степенью тяжести псориаза и является более выраженной при ранней манифестации заболевания [43]. Даже при отсутствии дополнительных факторов риска патологические процессы в сосудистой стенке (воспаление, нарушения ангиогенеза) предрасполагают к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых болезней у пациентов с псориазом [43, 44]. Показано, что пациенты с псориазом имеют склонность к формированию уплотнений и кальцификатов в сосудистой стенке, что также служит независимым риском атеросклеротического поражения [45, 46].

В систематическом обзоре было установлено, что только ожирение у детей с псориазом имеет прямую корреляцию с вероятностью возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте, поэтому рекомендуемый скрининг факторов риска развития этих болезней у детей с псориазом состоит в ежегодном контроле индекса массы тела с возраста 2 лет [15, 27]. Кроме того, по данным одного крупного ретроспективного исследования, существует связь псориаза с гипертонической болезнью у детей [47]. В связи с этим Американская ассоциация дерматологов рекомендует проводить контроль артериального давления у пациентов с возраста 3 лет [27].

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Распространенность псориазического артрита составляет от 0,7% у детей более раннего возраста до 1,2% у подростков [48]. При этом манифестация заболевания в 80% случаев в среднем на 2–3 года опережает появление кожных симптомов [27]. В структуре ювенильных воспалительных артропатий псориазический артрит составляет около 6–8% и нередко вызывает трудности в дифференциальной диагностике [48]. Известно, что псориазический артрит у детей имеет бимодальный пик распространенности: между 2-м и 3-м годами жизни и между 10-м и 12-м годами жизни [49]. При этом клинические признаки более раннего варианта характеризуются классическими симптомами ювенильного идиопатического артрита (олиго- или полиартрит с тенденцией к поражению мелких суставов и суставов кистей, рис. 4) и наличием антинуклеарных антител [49]. Более поздний вариант связан с поражением аксиальных суставов, спондилоартритом, энтезитом и наличием антигена HLA-B27 [49]. Различия клинического течения псориазического артрита у детей разных возрастов объясняются продолжающимися

Рис. 4. Пациент, 12 лет, страдающий псориазическим артритом
Fig. 4. Patient, 12 years old, suffering from psoriatic arthritis



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020
(данные не опубликованы).
Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data not published).

процессами созревания иммунной системы, разницей в количестве циркулирующих клеток иммунитета и цитокинов, а также возрастными особенностями микробиома кишечника [50–52]. В диагностике псориатического артрита используют критерии CASPAR [53, 54]. Кроме того, Международная ассоциация ревматологов рекомендует учитывать последние диагностические и классификационные критерии ювенильных артритов Педиатрической ревматологической международной организации по клиническим исследованиям (PRINTO — Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) [53]. Ввиду значительного влияния псориатического артрита на качество жизни пациентов и отдаленные прогнозы болезни скрининг должен проводиться с момента постановки диагноза псориаза. Из-за отсутствия специфических лабораторных маркеров болезни физикальное обследование и использование специальных опросников у детей и родителей (опросник PEST, разработанный G. H. Ibrahim и соавт.) являются основными методами ранней диагностики псориатического артрита [27, 54, 55]. Кроме того, псориатический артрит может быть ассоциирован с развитием увеита (в 1,5–25% случаев развития заболевания), что обуславливает необходимость скрининга офтальмологической патологии у соответствующего специалиста и выявления боли, покраснения глаз, фотофобии, миоза и снижения остроты зрения [56].

ДРУГИЕ КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ряд патологий разных органов и систем, не относящихся к классическим коморбидным заболеваниям, объединенных понятием «псориатического марша», также считаются ассоциированными с псориазом. К таковым относят воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), неалкогольную жировую болезнь печени и аффективные расстройства (расстройства настроения) [27].

ВЗК — болезнь Крона и неспецифический язвенный колит — часто ассоциируются с псориазом. Вышеназванные патологии у детей с псориазом встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции [27, 57]. При этом в ряде исследований показано, что болезнь Крона более прочно ассоциирована с заболеванием, чем язвенный колит [4]. Среди причин возникновения ВЗК у детей с псориазом выделяют генетическую предрасположенность и особенности иммунного ответа организма [27, 58]. Скрининг ВЗК у педиатрических пациентов с псориазом сводится к выявлению специфических гастроэнтерологических симптомов и регулярному контролю массы тела [27].

Неалкогольная жировая болезнь печени непосредственно связана с другими коморбидностями псориаза среди лиц старше 18 лет: ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью [59, 60]. Несмотря на отсутствие данных литературы о рисках развития неалкогольной жировой болезни печени у детей с псориазом, Американская ассоциация дерматологов рекомендует проводить скрининг заболевания с определением активности аланинаминотрансферазы в возрасте 9–11 лет [27].

Аффективные расстройства являются распространенными у пациентов с псориазом вне зависимости от возраста [61]. Исследования в педиатрической практике показали, что у детей с псориазом риск развития депрессии на 25–30% выше общепопуляционного [61]. Своевременный регулярный скрининг аффективных расстройств и оценка качества жизни у пациентов с псориазом позволяют снизить риск развития депрессии у пациентов [61, 62]. Для детей разработаны специализированные опросники по оценке снижения качества жизни, одним из которых является CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index — индекс качества жизни дерматологических пациентов детского возраста). CDLQI включает в себя вопросы, направленные на выявление жалоб на зуд, нарушения сна, влияния на взаимоотношения с людьми и др. [61, 62]. Своевременное определение снижения качества жизни пациентов с псориазом служит важным компонентом профилактики детской депрессии и улучшения отдаленных прогнозов основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз у детей ассоциирован с коморбидными заболеваниями, к которым относятся псориатический артрит, ожирение, метаболический синдром и др. Ряд патологий связаны с концепцией влияния системного воспаления на метаболические процессы организма и объединен понятием «псориатический марш». Особенности детского возраста обуславливают различия в распространенности коморбидных заболеваний и необходимости проведения скринингов последних в определенных возрастных группах. Самыми частыми патологиями считаются псориатический артрит, ожирение и метаболический синдром. Изолированная дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, ВЗК и другие болезни и клинико-лабораторные нарушения являются более редкими коморбидными патологиями, что предполагает концепцию персонализированного подхода в профилактике и скрининге. Своевременная диагностика и лечение ассоциированных с псориазом заболеваний у детей способствуют повышению качества их жизни. Осведомленность клиницистов в вопросах профилактики, диагностики и лечения коморбидных болезней позволят снизить риски развития сердечно-сосудистых патологий в более позднем возрасте и улучшить отдаленные прогнозы течения псориаза у детей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено согласие на использование медицинских данных для учебного процесса и научной деятельности без указаний персональных данных. Фотографии пациентов сделаны в присутствии родителей.

INFORMED CONSENT

Patients' parents have given consent to use medical data for educational process and scientific purpose without mentioning of personal data. All the photos were made in the presence of parents.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Д. С. Куколева

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

Д. Г. Купцова

<https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

М. Ю. Помазанова

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

Я. В. Козырь

<https://orcid.org/0000-0001-9880-0417>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Псориаз у детей: клинические рекомендации. Союз педиатров России; 2016. [Psoriasis u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/psoriasis-u-detej_14213. Ссылка активна на 22.10.2020.
2. Wong Y, Nakamizo S, Tan KJ, Kabashima K. An Update on the Role of Adipose Tissues in Psoriasis. *Front Immunol.* 2019;10:1507. doi: 10.3389/fimmu.2019.01507.
3. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(6):797–811. doi: 10.1007/s40257-017-0294-9.
4. Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(3):290–297. doi: 10.1111/pde.13772.
5. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26.
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358(3):241–251. doi: 10.1056/nejmoa066886.
7. Boccardi D, Menni S, La Vecchia C, et al. Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;161(2):484–486. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09276.x.
8. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):166–176. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
9. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013; 339(6116):172–177. doi: 10.1126/science.1230721.
10. Han SJ, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, et al. White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection. *Immunity.* 2017;47(6):1154–1168. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.009.
11. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+ Sca-1+ lymphoid cells. *Nature.* 2010;463(7280):540–544. doi: 10.1038/nature08636.
12. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol.* 2017;56(11):1103–1118. doi: 10.1111/ijd.13699.
13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911–919. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.
14. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(12):1386–1394. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03647.x
15. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(7):1785–1796. doi: 10.1038/jid.2010.103.
16. Ommen P, Stjernholm T, Kragstrup T, et al. The role of leptin in psoriasis comprises a proinflammatory response by the dermal fibroblast. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):187–90. doi: 10.1111/bjd.13969.
17. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334(4):1092–1101. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.202.
18. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005;174(9): 5789–5795. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5789.
19. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79. doi: 10.1006/bbrc.1999.0255.
20. Shibata S, Tada Y, Hau CS, et al. Adiponectin regulates psoriasisform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun.* 2015;6:7687. doi: 10.1038/ncomms8687.
21. Endo Y, Asou HK, Matsugae N, et al. Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. *Cell Rep.* 2015;12(6):1042–1055. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.014.
22. Kanemaru K, Matsuyuki A, Nakamura Y, Fukami K. Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin-17 and interleukin-22 production in mice. *Exp Dermatol.* 2015;24(6):436–442. doi: 10.1111/exd.12691.
23. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T cells number: A prospective case series study. *Br J Dermatol.* 2014;171(1): 155–161. doi: 10.1111/bjd.12886.
24. Buyschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab.* 2012;38(1):86–88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.004.

25. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.040.
26. Badaoui A, Tounian P, Mahe E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr.* 2019;26(2):86–94. doi: 10.1016/j.arcped.2018.12.005.
27. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(7):698–704. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0499.
28. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. Союз педиатров России; 2013. [Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; 2013. (In Russ).] Доступно по: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjF28KP8MfsAhXpXlsKHfKSAwkQJfAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations_metabolic_syndrome.doc&usg=AOvVaw00laDnVqEqE_s6p37JaUFm. Ссылка активна на 22.10.2020.
29. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015.
30. Goldminz AM, Buzney CD, Kim N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):700–705. doi: 10.1111/pde.12218.
31. Tom WL, Playford MP, Admani S, et al. Characterization of lipoprotein composition and function in pediatric psoriasis reveals a more atherogenic profile. *J Invest Dermatol.* 2016;136(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2015.385.
32. Al Mutairi N, Alrqobah D, Haji Hussain N. Prevalence of metabolic syndrome in children with moderate to severe psoriasis treated with TNF inhibitors in comparison to conventional agents. *Dermatol Ther.* 2018;31(1). doi: 10.1111/dth.12566.
33. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66378-7.
34. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321–328. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.
35. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
36. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(9):995–1000. doi: 10.1001/archdermatol.2012.1401.
37. Li W, Han J, Hu FB, et al. Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2012;132(2):291–298. doi: 10.1038/jid.2011.319.
38. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735.
39. Mehta NN, Li K, Szapary P, et al. Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *J Transl Med.* 2013;11:194. doi: 10.1186/1479-5876-11-194.
40. Ryan C, Menter A. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(2):179–187.
41. Rautou PE, Leroyer AS, Ramkhelawan B, et al. Microparticles from human atherosclerotic plaques promote endothelial ICAM-1-dependent monocyte adhesion and transendothelial migration. *Circ Res.* 2011;108(3):335–343. doi: 10.1161/circresaha.110.237420.
42. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):621–626. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.053.
43. Turonova L, Kubejova K, Vorcakova K, et al. Endothelial Dysfunction in Children with Juvenile Psoriatic Arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2018;61(3):79–85. doi: 10.14712/18059694.2018.122.
44. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):161–201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.
45. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology.* 2009;218(2):110–113. doi: 10.1159/000182256.
46. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):271–276. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x.
47. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
48. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
49. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):437–443. doi: 10.1097/bor.0b013e328348b278.
50. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, et al. Lymphocyte subsets reference values in childhood. *Cytometry A.* 2015;87(1):81–85. doi: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22520>
51. Decker ML, Gotta V, Wellmann S, Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci Rep.* 2017;7(1):17842. doi: 10.1038/s41598-017-17865-2.
52. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
53. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190–197. doi: 10.3899/jrheum.180168.
54. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Современная ревматология.* — 2018. — Т. 12. — № 2. — С. 22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):22–35. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35.
55. Helliwell PS. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol.* 2013;38(3):551–552. doi: 10.3899/jrheum.101119.
56. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(3):469–474.
57. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):414–418. doi: 10.1111/j.1756-185x.2012.01736.x.
58. Centers for Disease Control and Prevention. What is IBD? Available online: <https://www.cdc.gov/ibd/what-is-IBD.htm>. Accessed on 25 May, 2020.
59. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):758–764. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020.
60. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):722–727. doi: 10.1111/ced.12672.
61. Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):651–657.e1–2. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.948.
62. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):734–759. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00026.x.