

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мальченко Екатерина Евгеньевна

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ РЯДА ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С
ПСОРИАЗОМ И ЭКЗЕМОЙ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Немчанинова Ольга Борисовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Максимов Владимир Николаевич

Новосибирск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ФИЛАГГРИНА И ПОЛИМОРФИЗМОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ И ЭКЗЕМЕ	14
1.1 Характеристика псориаза	14
1.2 Характеристика экземы	16
1.3 Общая характеристика филаггрина	17
1.4 Мутации в гене филаггрина при псориазе.....	21
1.5 Мутации в гене филаггрина при экземе	23
1.6 Мутации в гене филаггрина при других дерматозах	24
1.7 Полиморфизм гена CTLA4.....	27
1.8 Полиморфизм гена IL-1	29
1.9 Полиморфизм генов GSTT и GSTM	30
1.10 Полиморфизм кластера генов LCE	32
1.11 Полиморфизм гена IL6	33
1.12 Полиморфизм гена VDR.....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Дизайн исследования.....	38
2.2 Клинические методы исследования.....	42
2.3 Генетические исследования	46
2.4 Методы лечения.....	50
2.5 Статистическая обработка полученных результатов.....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Клиническая характеристика пациентов с псориазом и мутациями в гене FLG	54
3.2 Клиническая характеристика пациентов с экземой и мутациями в гене FLG	59

3.2.1	Описание семейного случая пациентов с мутацией в гене филаггрина 2282del4	66
3.3	Сравнительная характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих мутации в гене филаггрина	80
3.4	Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию гена LCE.....	86
3.5	Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTT1	92
3.6	Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTM1	95
3.7	Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих двойную делецию генов GSTT1 и GSTM1.....	101
3.8	Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL6	106
3.9	Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене CTLA4	114
3.10	Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL1b.....	118
3.11	Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене VDR....	122
	ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	127
4.1	Характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTT1	133
4.2	Характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTM1	134
4.3	Характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих двойную делецию генов GSTT1 и GSTM1.....	136
4.4	Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL6	137
4.5	Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене CTLA4.....	138
4.6	Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL1B.....	139

4.7	Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене VDR.....	140
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
	ВЫВОДЫ	148
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	14851
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	151
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153
	СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	169
	ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Эппендорфский опросник.....	176

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По данным проведенных за последние годы исследований наблюдается неуклонный рост численности больных с хроническими дерматозами. Одними из самых распространенных хронических кожных заболеваний являются экзема и псориаз [34]. Заболеванию подвержены все расы и возрастные категории, лица женского и мужского пола [15]. Экзема развивается в результате комплексного воздействия эндогенных и экзогенных факторов, при этом отмечают полигенное мультифакториальное наследование с выраженной экспрессивностью и пенетрантностью генов [16; 34].

Распространенность псориаза составляет 2–7 % населения планеты [39]. Несмотря на высокую распространенность псориаза, его этиология остается до конца не выясненной. Важную роль в патогенезе болезни играют аномальное образование кератина, эпидермальная пролиферация, активация иммунной системы и наследственный фактор [18].

Однако вопросы этиологии и патогенеза данных хронических дерматозов остаются актуальными. В частности, требует детализации роль филлагрина в механизмах нарушений в процессах кератинизации и в формировании недостаточности барьерной функции кожи.

Филаггрин — ключевой белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса. Образовавшийся роговой слой является барьером, который предотвращает не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов [23]. Z. Hou с соавторами указывают, что среди китайского населения у больных псориазом было выявлено шесть мутаций в гене филлагрина (p.K4022X; p.R826X, p.W2583X, c.7945delA, c.3321delA, p.Q2417X) [79]. В исследовании, проведенном в Великобритании, у больных атопическим

дерматитом и экземой были выявлены следующие формы мутаций в гене филаггрина: R501X, 2282del4 и S3247X [134]. Также были установлены мутации гена филаггрина (R501X, 2282del4 и R2447X) у пациентов с экземой кистей в Дании [60]. Аналогичные мутации в гене филаггрина (R501X, 2282del4) были обнаружены у пациентов с атопическим дерматитом в г. Новосибирске [23]. Примечательно, что мутации в гене филаггрина, выявленные в европейской популяции, редко встречаются среди азиатского населения, что иллюстрирует различия в популяционной генетике филаггрина между Европой и Азией [63].

Таким образом, наличие мутаций в гене филаггрина является одной из причин развития хронических дерматозов. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным проведение исследований мутаций гена филаггрина у больных с такими хроническими дерматозами, как экзема и псориаз, определение возможных клинико-лабораторных параллелей для оптимизации тактики лечебно-диагностических мероприятий у данной категории пациентов.

Степень разработанности темы диссертации

В различных странах мира проводятся многочисленные исследования, посвященные вопросу влияния мутаций в гене филаггрина, а также генетических полиморфизмов на развитие хронических кожных заболеваний, в том числе псориаза и экземы. Анализ проведенных исследований доказывает вклад нулевых мутаций в гене филаггрина в развитие ихтиоза и атопического дерматита, однако данные о влиянии мутаций на развитие псориаза и экземы значительно разнятся. Ранее не проводилось исследований мутаций в гене филаггрина и генетических полиморфизмов у пациентов с псориазом и экземой, проживающих на территории Западной Сибири. Также нет отечественных работ, в которых бы проводился сравнительный анализ течения псориаза и экземы у пациентов с мутациями в гене филаггрина и генетическими полиморфизмами. Вышесказанное побудило к дальнейшему

изучению мутаций в гене FLG и генетических полиморфизмов, особенностей клинического течения, эффективности стандартной медикаментозной терапии в комплексе с эмолиентами у пациентов с псориазом и экземой, проживающих в г. Новосибирске и Новосибирской области.

Цель исследования:

Оценка влияний мутаций в гене филаггрина и генетических полиморфизмов у пациентов с псориазом и экземой на развитие и клиническое течение данных дерматозов.

Задачи исследования:

1. Определить частоту мутаций в гене филаггрина R501X, 2282del4 у больных псориазом и экземой.
2. Определить генетические полиморфизмы генов IL6, LCE, GSTT1, GSTM1, CTLA4, IL1b, VDR у больных псориазом и экземой.
3. Оценить вероятность развития псориаза и экземы у лиц с мутациями в гене филаггрина и генетическими полиморфизмами.
4. Изучить особенности клинического течения псориаза и экземы у больных с мутациями в гене филаггрина.
5. Оценить эффективность применения эмолиентов в дополнение к стандартной медикаментозной терапии у пациентов с псориазом и экземой при наличии мутаций в гене филаггрина и генетических полиморфизмов.

Научная новизна.

Получены новые данные по частоте встречаемости двух мутаций в гене филаггрина (R501X и 2282del4) среди пациентов с псориазом и экземой: определено, что мутация 2282del4 в гене филаггрина ассоциирована с развитием экземы; установлено, что развитие псориаза и экземы связано с полиморфизмом rs1800795 гена IL6 у пациентов, проживающих на территории Западной Сибири.

Впервые была проведена сравнительная характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих мутацию 2282del4 в гене филаггрина; выявлены клинические особенности течения псориаза и экземы, указывающие на возможное наличие у них делеции 2282del4.

Впервые в российской популяции был описан семейный случай мутации в гене филаггрина 2282del4 при экземе.

Доказано отсутствие ассоциации делеции в локусе генов LCE3B/LCE3C, делеции гена GSTT1, делеции гена GSTM1, полиморфизма 49 A/G (rs 231775) гена CTLA4, полиморфизма -511 (rs16944) гена IL1b и полиморфизма rs731236 гена VDR с развитием псориаза и экземы.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование мутаций в гене FLG R501X и 2282del4, а также полиморфизма rs1800795 гена IL6, делеции генов LCE3B/LCE3C, делеции гена GSTT1, делеции гена GSTM1, полиморфизма 49 A/G (rs 231775) гена CTLA4, полиморфизма -511 (rs16944) гена IL1b и полиморфизма rs731236 гена VDR при псориазе и экземе способствует пониманию особенностей клинического течения этих дерматозов. Анализ ассоциации мутаций и полиморфизмов с развитием псориаза и экземы является основанием для разработки комплекса профилактических мероприятий, что является основной задачей предиктивной медицины.

На примере семейного случая мутации 2282del4 в гене филаггрина показана необходимость внедрения клинико-генеалогического метода в дерматологическую практику, что позволит не только выявлять носителей мутаций и полиморфизмов, но и, в случае планирования семьи, на основании анализа заболеваемости членов семьи II, III и IV колена определить вероятность рождения ребенка с мутацией в гене FLG, что важно для профилактики формирования патологического фенотипа, а также разработки тактики эффективного лечения.

Имеющиеся данные о стойкой положительной динамике кожного процесса (снижение среднего значения баллов индекса PASI и EASI, баллов визуальной аналоговой шкалы и эппендорфского опросника) при регулярном использовании эмолиентов у пациентов с псориазом и экземой, доказывают целесообразность включения средств данной группы в комплексную терапию данных заболеваний.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы явились данные научных исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, по этиологии, патогенезу, клинической картине, лабораторной диагностике и эффективности терапии псориаза и экземы. В настоящем исследовании применялись следующие методы: клинико-анамнестический, клинико-генеалогический, лабораторный и статистический методы. В ходе молекулярно-генетической части исследования применялись такие методы, как фенол-хлороформная экстракция ДНК, ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Положения, выносимые на защиту

1. Носителями делеции 2282del4 в гене филагтрина являются 10,8 % пациентов с экземой, в то время как связь данной делеции с развитием псориаза не установлена; мутация R501X в гене филагтрина не влияет на вероятность развития псориаза и экземы.
2. Развитие псориаза и экземы связано с полиморфизмом rs1800795 гена IL6; носительство генотипа GG повышает риск развития псориаза в 2,1 раза и экземы в 2,2 раза, соответственно.
3. Отношение шансов найти мужчину носителя генотипа с двойной делецией GSTT1/GSTM1 в группе с псориазом в 2,6 раза выше, чем в группе контроля; отношение шансов у женщин носительниц генотипа СТ полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B попасть в группу с экземой в 2 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов.

4. Общими клиническими характеристиками псориаза и экземы у пациентов с мутацией в гене FLG 2282del4 являются: раннее начало заболевания; наследственная отягощенность; обострения 2–3 раза в год при отсутствии связи с сезонностью; зуд, сухость и чувство стягивания кожи как в области высыпаний, так и за ее пределами; появление свежих высыпаний на фоне проведения медикаментозной терапии; частое присоединение вторичной инфекции (бактериальной и/или грибковой).

5. Наличие изученных генетических полиморфизмов определяет ряд особенностей клинического течения псориаза и экземы:

- преобладание вульгарной формы псориаза у пациентов с полиморфизмом rs231775 гена CTLA4, в гене LCE, в гене GSTT1, GSTM1 и двойной делецией GSTT1/GSTM1; и истинной формы экземы – у пациентов с полиморфизмами в гене GSTT1 и GSTM1;

- у пациентов с полиморфизмом rs1800795 гена IL6, rs231775 гена CTLA4, а также в гене GSTM1 преобладающим провоцирующим фактором развития экземы служил контакт с бытовой химией;

- отсутствие сезонности псориаза и экземы характерно для пациентов с полиморфизмом в гене GSTT1 и rs1800795 гена IL6;

- пациентов с экземой, имеющих полиморфизмы в гене LCE и GSTT1, беспокоил сильный кожный зуд, в том числе вызывающий нарушение сна;

- патологические высыпания, приуроченные к коже верхних и нижних конечностей, при псориазе и экземе характерны для пациентов с полиморфизмами в гене LCE и GSTT1;

- для пациентов с полиморфизмами в гене LCE и rs231775 гена CTLA4 характерно среднетяжелое течение псориаза.

6. У пациентов с псориазом и экземой на фоне комплексного лечения с регулярным использованием эмолиентов наблюдалось быстрое и выраженное купирование зуда (по оценке с помощью визуально-аналоговой шкалы и эппендорфского опросника), уменьшение шелушения кожи и отсутствие свежих

высыпаний; а также более выраженное снижение индекса PASI/EASI (в 5 раз и в 13,5 раз, соответственно) по окончании терапии.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством пациентов, страдающих псориазом и экземой, о чём свидетельствуют записи в индивидуальных картах пациентов, представленных на проверку первичной документации. Достоверность результатов настоящего исследования гарантирована формированием контрольных групп пациентов, использованием сертифицированных лабораторных методов, а также применением компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 7-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2016» (Новосибирск, 2016), на 8-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2017» (Новосибирск, 2017), на 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (Новосибирск, 2018), на научно-практической конференции «Дерматология в Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Кожные и венерические болезни» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Совершенствование методов терапевтической коррекции дерматозов и ИППП на

основе исследования их патогенеза и современных клинических особенностей», номер государственной регистрации 01201461914.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 из них в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и 1 приложения. Полученные результаты проиллюстрированы 82 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 152 источника (61 в отечественных и 91 в зарубежных изданиях).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в получении исходных данных. Автор самостоятельно провел анализ литературы отечественных и зарубежных авторов, разработал дизайн исследования, осуществлял сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также самостоятельно проводил клинический осмотр пациентов, формулировал диагноз и разрабатывал схемы лечения в зависимости от клинической формы заболевания. Написание

всех глав, статистическая обработка и оценка результатов настоящего исследования также проводилась автором самостоятельно.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ФИЛАГГРИНА И ПОЛИМОРФИЗМОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ И ЭКЗЕМЕ

1.1 Характеристика псориаза

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [28].

Распространенность псориаза составляет 2–7 % населения планеты [25]. В Швеции распространенность псориаза составляет 2,3 %, в США – до 1,5 %, в России – до 1 % [38]. Это заболевание встречается как у взрослых, так и у детей, приблизительно одинаково часто у мужчин и женщин [6]. По данным Манчестерского университета, ежегодный дебют различных форм псориаза у детей составляет в среднем 41 человек на 100 тысяч детей в год. Среди взрослых этот показатель колеблется и составляет, в частности в США 70, а в Италии 230 человек на 100 тысяч населения в год [8].

Основным патологическим изменением кожи при данном дерматозе становится ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзиторный характер, сопровождающийся нарушением их дифференцировки. Морфогенез псориаза характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и локальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками (Т-лимфоциты, нейтрофилы) [6]. Сценарий возникновения очагов поражения при псориазе во многом зависит от влияния триггерных факторов, что приводит к специфическим гистопатологическим изменениям в коже: значительный акантоз, с удлинением эпидермальных выростов, паракератоз, гиперкератоз в старых очагах; почти

полное отсутствие зернистого слоя [8]. С возрастом в коже больных псориазом развивается сложный комплекс морфологических изменений, включающий воспалительные, дистрофические и атрофические процессы. Наступающая с возрастом атрофия эпидермиса и дермы приводят к тому, что типичные псориазные симптомы появляются только на участках сохранившейся микроциркуляции [48].

К характерным особенностям современного течения псориаза относятся не только увеличение заболеваемости, но и изменение структуры дерматоза: учащение инвалидизирующих форм, резистентных к проводимой терапии, появление тяжелых форм болезни у лиц молодого трудоспособного возраста [22]. Пустулезный псориаз относится к тяжелым формам псориаза и известен специалистам как дерматоз, трудно поддающийся терапии и крайне отрицательно влияющий на качество жизни пациентов [13].

Несмотря на высокую распространенность псориаза, его этиология остается до конца не выясненной. Важную роль в патогенезе болезни играют аномальное образование кератина, эпидермальная пролиферация, активация иммунной системы и наследственный фактор [19].

Для пациентов, страдающих псориазом, характерна повышенная встречаемость данного заболевания среди кровных родственников. Исследования близнецов демонстрируют примерно 70 % конкордантность по псориазу для однояйцевых пар и лишь 15–20 % – для разнояйцевых [33]. Существует два типа дерматоза: для первого типа характерна наследственная предрасположенность и раннее начало заболевания (чаще в возрасте 15–25 лет), для второго типа – позднее начало заболевания (после 40 лет) и отсутствие генетической предрасположенности [13].

Таким образом, экзема, как и псориаз, характеризуется сухостью кожи. Несмотря на различие этиологии, патогенеза и клинических проявлений этих заболеваний, их объединяет нарушение барьерных свойств кожи, возникающее вследствие различных механизмов.

1.2 Характеристика экземы

Экзема – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи и сильным зудом [28].

Мировая статистика указывает, что распространенность экземы составляет около 2 % среди взрослого населения планеты [50]. Заболеванию подвержены все расы и возрастные категории, лица женского и мужского пола. Женщины болеют экземой чаще, чем мужчины [33]. Однако длительное изучение и существенный прогресс в понимании многих аспектов экземы не изменяют тенденцию к увеличению количества больных данным заболеванием [13].

Экзема развивается в результате комплексного воздействия эндогенных и экзогенных факторов, при этом отмечают полигенное мультифакториальное наследование с вариабельной экспрессивностью и пенетрантностью генов. При заболевании одного из родителей (преимущественно матери) шанс заболеть экземой у ребенка равен приблизительно 40 %, при заболевании обоих родителей – 50–60 % [50]. Наследственная предрасположенность экземы кистей была обнаружена в 41 % случаев [16].

Стрессовые ситуации, поражение периферических нервов, нарушения трофики кожи являются важными пусковыми факторами в развитии экземы у лиц с генетической предрасположенностью. У лиц с наследственной предрасположенностью повышается синтез простагландина F_{2a}, что вызывает усиленную стимуляцию синтеза циклического гуазинмонофосфата (цГМФ), который активирует выработку гистамина, серотонина и других медиаторов аллергических реакций [50].

У пациентов с экземой отмечается низкий уровень керамидов 1 и 3-го типа, что в сочетании с повышением уровня свободного холестерина приводит к нарушению липидного эпидермального барьера. Уменьшение содержания

липидов в роговом слое приводит к снижению эластичности корнеоцитов и увеличению межклеточных промежутков, что способствует открытию ворот для экзогенных антигенов, и в конечном итоге это приводит к развитию воспаления. Вышеуказанные изменения имеют прямую зависимость от нарушений барьерных свойств кожи, а также увеличивают трансэпидермальную потерю воды [31].

1.3 Общая характеристика филаггрина

Как известно, кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. В эпидермисе происходит постоянное обновление клеточной популяции, что связано с процессами кератинизации эпителиоцитов и их отшелушиванием [50]. Во время дифференцировки шиповатого слоя в зернистый клетки начинают накапливать кератин – специфический белок, участвующий в терминальной дифференцировке. Терминальная дифференцировка кератиноцитов приводит к образованию рогового слоя (состоящего из корнеоцитов), который является самым верхним слоем эпидермиса [138]. Корнеоциты представляют собой безъядерные клетки, состоящие из кератиновых филаментов и филаггрина, заключенные в ороговевшую клеточную оболочку [61].

В 1977 году был идентифицирован практически не растворимый, богатый гистидином белок, который в последствии был назван филаггрином (производное от англ. Filaggrin aggregating protein) [102]. В настоящее время данному белку отводят ключевую роль в процессах кератинизации эпидермиса и образовании прочного, эластичного защитного рогового слоя [39; 106].

Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, находящийся в зернистом слое эпидермиса [12]. Масса профилаггрина достигает более 400 кДа. В состав профилаггрина входят 10-12 tandemных повторов филаггрина, которые прикрыты с обеих сторон терминальными N- и C-доменами. N-терминальный домен – это конец белковой молекулы, имеющий NH₂ группу. C-терминальный домен – конец белковой молекулы с группой COOH. После них следуют 10, 11 или 12 почти идентичных повторов

филаггрина с кератин-связывающими свойствами. Размер каждого повтора филаггрина у человека идентичен и составляет 324 аминокислоты. Повторы связаны короткими линкерными областями, которые расщепляются во время протеолиза профилаггрина в активные мономеры филаггрина [9; 59]. Мономеры филаггрина образуются в результате дефосфорилирования и протеолитического расщепления полипептида профилаггрина [59]. Внутри рогового слоя мономеры филаггрина присоединяются к липидной оболочке, ответственной за кожную барьерную функцию. Альтернативно, белки взаимодействуют с промежуточными кератиновыми филаментами [62]. Дефосфолирование осуществляется кислой фосфатазой PP2A (серинтреонинпротеинфосфатазой 2A) [9].

Далее филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин, аргинин) и аминокислот (пирролидонкарболовая кислота, транс-уроканиновая кислота), которые являются компонентами NMF [28; 39]. Система натурального увлажняющего фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF) включает различные гидрофильные субстанции, вырабатываемые в роговом слое из липидов клеточных мембран. Компонентами NMF также являются мочевины (в концентрации до 10 %) и молочная кислота (в концентрации 5–10 %) [29]. NMF обеспечивает защитный барьер кожи, препятствуя потере воды, колонизации патогенов, проникновению токсических веществ и аллергенов [59]. Транс-уроканиновая кислота под действием ультрафиолета трансформируется в цис-уроканиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействиям ультрафиолетовых лучей, а также оказывает иммуномодулирующее свойство [20].

Ген, кодирующий филаггрин (FLG), находится в кластере генов комплекса эпидермальной дифференцировки на коротком плече 1-й хромосомы (1q21), состоит из трех экзонов и двух интронов [36]. Первый экзон не кодирующий, генетическая программа для синтеза белка начинается во втором экзоне [9]. Третий экзон самый большой, кодирует полипептид профилаггрин и содержит от 10 до 12 почти идентичных tandemных повторов длиной 972 п. н. [36; 74; 103]. В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации

профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодона и приводят к образованию неактивной формы белка [102; 103]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия клинических проявлений и степени нарушения защитного слоя кожи [103].

В гене FLG выявлено более 40 мутаций с образованием стоп-кодона, которые специфичны для разных популяций и рас [39]. Наиболее изученные мутации гена филаггрина 2282del4 и R501X, находящиеся в третьем экзоне. Мутация 2282del4 представляет собой четырехнуклеотидную делецию, сдвигающую рамку считывания. Мутация R501X тоже приводит к появлению стоп-кодона [21]. Мутацию 2282del4 и R501X имеют около 9 % населения Европы [36]. В результате исследований были найдены следующие мутации в гене FLG у населения Японии: 3321delA, S2554X, S2889X, S3296X и Q1701X. Среди азиатских популяций мутация 3321delA была обнаружена во всех четырех популяциях Восточной Азии, мутация Q2417X сообщалась в популяции Китая и Тайваня. Наиболее специфичны мутации в гене филаггрина для населения Европы, Японии, Сингапура, Китая и Тайваня. Только 2 одинаковые мутации в гене FLG были зарегистрированы в европейской и азиатской популяции: R501X и E2422X. Эти результаты выявили различия в популяционной генетике филаггрина между Европой и Азией [138].

Основными мутациями в гене FLG европейской популяции являются R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG, R2447X. Все эти мутации были рассмотрены в российской популяции. В одном из таких исследований среди пациентов с атопическим дерматитом были получены следующие результаты: обнаружены мутации R501X, 2282del4, S3247X, R2447X с различной частотой, носители мутации 3702delG не были обнаружены [103].

В данных Polcarì была продемонстрирована распространенность мутаций в гене филаггрина, включая R501X, 2282del4, E2554X, R2447X, 1249insG, R826X, 2767insT и E2422X в популяции афроамериканцев, хотя общая распространенность все еще ниже, чем в других популяциях [97]. Кроме того,

было проведено исследование, согласно которому только одна мутация в гене FLG P478S в сочетании с другими факторами влияет на уровни свободных жирных кислот и повышает восприимчивость к АД среди населения Китая [67].

Носители мутаций в гене филаггрина имеют повышенный риск развития атопического дерматита, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы и аллергического контактного дерматита [102]. В атопичной коже обнаружено нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул. Это приводит к значительному дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и, в результате, к нарушению барьерной функции кожи [12]. Атопический фенотип, который наиболее тесно связан с нулевыми мутациями FLG, характеризуется тяжелыми и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями IgE и аллергической сенсibilизацией. Кроме того, у больных атопическим дерматитом с мутациями в гене филаггрина индекс клинической тяжести заболевания SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной рогового слоя. Тогда как у больных атопическим дерматитом без мутаций такая корреляция отсутствует [36]. По мнению зарубежных авторов, ксероз и воспаление кожи при экземе происходит вторично при недостатке филаггрина, в качестве реакции на проникновение аллергенов, ксенобиотиков и патогенов. Цитокины, продуцируемые как часть иммунного ответа на воспаление, могут привести к еще большему снижению экспрессии филаггрина [78].

Эпидермальная дифференцировка имеет решающее значение для барьерной функции неповрежденной кожи. Комплекс эпидермальной дифференцировки (EDC) является кластером генов на хромосоме 1q21, кодирующих белки, которые выполняют важные функции в терминальной дифференцировке в эпидермисе человека, в том числе филаггрина, лорикрина, S100 белков и других. В последнее время появились доказательства, что различия внутри генов EDC играют важную роль в патогенезе трех общих заболеваний кожи, как ихтиоз, атопический дерматит (АД) и псориаз. Анализ сцепления предположил, что вариации внутри

EDC могут предрасполагать к псориазу, но точные изменения восприимчивости еще не выяснены [88].

В одном из зарубежных исследований был проведен анализ связи мутации гена филаггрина с возникновением псориаза. У пациентов больных псориазом в Китае была определена мутация p. K4022X в гомозиготном состоянии, после секвенирования всего гена FLG у больных псориазом были найдены еще пять мутаций: p.W2583X, c.7945delA, c.3321delA и p.Q2417X [125].

Однако имеются данные об отсутствии связи между возникновением псориаза и мутациями в гене филаггрина. В Копенгагене было проведено исследование с целью повторного изучения возможной связи между псориазом и статусом нулевой мутации филаггрина с помощью анкетных данных населения. В общей популяции исследования и в мет-анализе опубликованных исследований не обнаружена связь между нулевыми мутациями филаггрина R501X и 2282del4 и псориазом [146].

В клинике дерматологии университета Каролины проведено исследование среди детей, больных псориазом. Никакой связи между мутациями в гене FLG и ранним началом псориаза не было продемонстрировано, и новые мутации не были обнаружены, что указывает на то, что мутации FLG не имеют сильного влияния на наступление псориаза в детском возрасте [124].

1.4 Мутации в гене филаггрина при псориазе

В последнее время появились доказательства, что различия внутри генов комплекса эпидермальной дифференцировки (EDC) играют важную роль в патогенезе трех общих заболеваний кожи, как ихтиоз, атопический дерматит (АД) и псориаз. Кроме того, анализ сцепления предположил, что вариации внутри EDC могут предрасполагать к псориазу, но точные изменения восприимчивости еще не выяснены. Эти результаты убедительно демонстрируют важную роль дисфункции барьера при различных распространенных кожных болезнях [114].

В одном из зарубежных исследований был проведен анализ связи мутации гена филаггрина с возникновением псориаза. У пациентов, больных псориазом, в Китае была определена мутация p.K4022X в гомозиготном состоянии, после секвенирования всего гена FLG были найдены еще пять мутаций: p.W2583X, c.7945delA., c.3321delA и p.Q2417X [125].

Проведено изучение роли нулевых мутаций в гене FLG при псориазе: исследования связи псориаза у ирландского населения по сравнению с британской когортой псориаза в этнически подобранных популяциях. В результате данного исследования установлено отсутствие связи для двух распространенных европейских мутаций FLG R501X и 2282del4. Эти данные позволяют предположить, что мутации FLG вряд ли будут участвовать в генетической предрасположенности к псориазу и подразумевают, что может быть неоднородность в участках хромосом в пределах локуса, вовлеченных в псориаз [118]. У пациентов в Германии также не было выявлено связи любой мутации в гене FLG с бляшечным типом псориаза [151].

В период с июня 2006 года по май 2008 года в Копенгагене было проведено исследование в общей популяции. По данным исследования, распространенность R501X и 2282del4 мутаций филаггрина составила 9,3 % у людей, которые сообщили о псориазе, и 8,0 % у пациентов, не сообщавших о псориазе. Мет-анализ не обнаружил связи между нулевыми мутациями филаггрина R501X и 2282del4 и псориазом, в результате чего были сделаны выводы о том, что псориаз не связан с нулевыми мутациями гена филаггрина R501X и 2282del4 в общей популяции исследования и в мет-анализе опубликованных исследований [146].

Подобное исследование было проведено в клинике дерматологии университета Каролины с целью выявления мутаций в гене филаггрина у детей больных псориазом. В общей сложности в исследовании принял участие 241 ребенок с псориазом младше 15 лет и 314 здоровых детей. Никакой связи между мутациями в гене FLG и ранним началом псориаза не было продемонстрировано, и новые мутации не были обнаружены, что указывает на то,

что мутации FLG не имеют сильного влияния на наступление псориаза в детском возрасте [124].

1.5 Мутации в гене филаггрина при экземе

Развитие экземы кистей связывают с мутацией гена, кодирующего синтез белка филаггрина. Данная мутация является одним из центральных звеньев патогенеза атопического дерматита. Проведенное в Норвегии исследование доказало связь атопического дерматита в анамнезе с развитием у носителей мутаций экземы кистей [16]. В ходе изучения мутаций в гене филаггрина (FLG) было установлено, что люди, в геноме которых содержится мутантный вариант гена, ответственного за синтез этого белка, склонны к развитию экземы [17]. Современные исследования, проведенные в Великобритании, свидетельствуют о наличии мутаций в гене FLG (R501X, 2282del4, S3247X и R2447X) у пациентов с различными клиническими формами экземы [69; 149]. Аналогичные мутации в гене филаггрина (R501X, 2282del4) были найдены у пациентов с атопическим дерматитом в Западной Сибири [34].

Наблюдалась прямая связь с ранним началом, персистированием экземы кистей при сочетании мутаций в гене FLG и атопическим дерматитом [146].

В одном из исследований показано, что не было прямого воздействия мутаций FLG на формирование пищевой аллергии в любом возрасте. Однако мутации FLG связаны с пищевой аллергией у детей старшего возраста через развитие экземы в раннем детстве. Авторы предполагают, что барьерная функция кожи играет важную роль в развитии и устойчивости пищевой аллергии [99].

Еще одно исследование в Дании подтверждает, что АД в анамнезе является самой сильной предрасположенностью к формированию хронического течения экземы кистей. Также было установлено, что мутации в гене FLG связаны с хроническим течением экземы кистей у лиц с АД [136].

В одном из зарубежных исследований были рассмотрены следующие мутации в гене филаггрина у группы пациентов с экземой: R501X, 2282del4 и

S3247X. Результаты исследования продемонстрировали взаимосвязь между данными мутациями в гене FLG и развитием экземы [93].

В Голландии у стажирующихся медсестер, имеющих частый контакт с водой, было проведено генотипирование четырех наиболее распространенных мутаций FLG. Установлено, что у пациентов с мутациями частое мытье рук повышает риск развития экземы кистей [98].

В Германии было проведено исследование мутаций в гене FLG (R501X, 2282del4) среди детей в возрасте до 6 лет. В результате исследования были сделаны выводы, что дети с мутациями в гене филаггрина имеют высокий риск развития экземы в случае, если мутации имеются у их старших братьев и сестер [94].

Экзему связывают с колонизацией кожи золотистым стафилококком и барьерной дисфункцией кожи, которая часто измеряется повышенной трансэпидермальной потерей воды (TEWL). В зарубежном исследовании у грудных детей с экземой колонизация носа и зева золотистым стафилококком не была связана с TEWL или с атопическим дерматитом. Однако измерение TEWL на пораженных участках кожи верхней части рук представлялась целесообразным для оценки барьерной функции кожи у детей раннего возраста [140].

Распространенность детской экземы значительно варьирует между этническими группами. Было проведено изучение ассоциации этнического происхождения с развитием экземы от рождения до 4 лет. Это исследование было проведено в многонациональном населении среди детей на наличие мутаций в гене FLG (2282del4, R2447X, R501X и S3247X). Дети Кабо-Верде, голландские Антильцы, Суринамы-креольцы и Суринамы-хиндустани имели повышенный риск развития экземы в течение первых 4 лет жизни [131].

1.6 Мутации в гене филаггрина при других дерматозах

Мутации в гене филаггрина были определены в европейских семьях больных ихтиозом и показано, что это является важным предрасполагающим

фактором для развития atopического дерматита. Среди японского населения было проведено исследование с целью выявления двух новых мутаций в гене филаггрина: 3321delA и S2554X. Данные мутации были определены у пациентов с ихтиозом и atopическим дерматитом. Исследование показывает, что мутации FLG в Японии уникальны от тех, что выявлены в популяциях европейского происхождения [147].

По мнению M. D. Irvine и соавторов, мутации в гене филаггрина R501X и 2282del4 являются одними из основных причин развития atopического дерматита, ихтиоза и аллергического ринита [97].

Также авторы сообщают, что мутации в гене филаггрина связаны с развитием atopического дерматита в комбинации с бронхиальной астмой у шотландского населения. Пациенты с atopическим дерматитом, являющиеся носителями мутаций FLG, могут иметь средней степени тяжести и тяжелую степень заболевания, по сравнению с пациентами без таких мутаций. Лица, имеющие мутации FLG, имеют гораздо больший риск развития бронхиальной астмы, чем без мутаций. Последние исследования показывают, что обнаружена тесная связь с аллергическим ринитом, аллергией на арахис и мутациями в гене филаггрина [57].

В республике Башкортостан среди пациентов с диагнозом atopический дерматит башкирской, татарской и русской этнической принадлежности были обнаружены мутации в гене FLG 2282del4 и R501X. Мутация 2282del4, по данным авторов, встречается с частотой, сходной с таковой в европейской популяции [2].

Было показано, что вульгарный ихтиоз является заболеванием с неполным доминированием. В Новосибирске 44 % больных с вульгарным ихтиозом имеют делецию 2282del4 в гене филаггрина [13; 107]. В китайских семьях, больных ихтиозом, удалось выявить новые мутации FLG: с.1360A > G (p.T454A) и с.10363G> T (p.D3455Y). В результате чего авторы предположили, что данные мутации могут привести к изменению структуры и функции белка FLG и вызывают ихтиоз в китайских семьях [130].

Среди учеников профессионального училища Германии были выявлены следующие мутации FLG: R501X, 2282del4, R2447X и S3247X у пациентов с искусственным дерматитом и у пациентов в контрольной группе. В результате исследования было установлено, что лица, имеющие мутации в гене филаггрина и АД в анамнезе, чаще всего болеют искусственным дерматитом и находятся в группе высокого риска по развитию данного дерматоза [118].

Исследования распространенности атопического дерматита обеспечили понимание экологических факторов риска, демонстрируя сложные взаимодействия между наличием мутаций в гене филаггрина (FLG) и окружающей средой. Среди важных выводов является то, что повышенная трансэпидермальная потеря воды (TEWL) у новорожденных является сильным предиктором развития АД, независимо от генетического статуса FLG [148]. Была изучена связь между карбонатом кальция воды для бытового потребления (CaCO_3), концентрацией хлора, повышенной трансэпидермальной потерей воды и АД в младенчестве. Влияние факторов было выше у детей, несущих мутации в гене FLG, но формальное взаимодействие между качеством воды и статусом FLG не было статистически значимым [66].

По данным зарубежных авторов, ранний возраст начала АД, склонность к респираторной атопии, более тяжелые клинические характеристики АД и уменьшение гидратации кожи были связаны с мутациями в гене FLG. Результаты исследований свидетельствуют о том, что мутации в гене FLG являются показателями неблагоприятного прогноза течения АД и предрасполагающим фактором, который существует в раннем детстве и сохраняется в зрелом возрасте [82].

Ихтиоз имеет аутосомно-доминантное наследование, пациенты с биаллельными мутациями FLG, как правило, имеют более тяжелое течение ихтиоза. В ходе изучения было установлено, люди с биаллельными мутациями в гене FLG не всегда имеют прямую связь с развитием АД, это подтверждает, что не все люди с биаллельными мутациями FLG имеют атопический дерматит [84].

Известно, что гетерозиготные носители мутации гена филаггрина имеют повышенный риск развития простого и аллергического контактного дерматита, вызванного никелем. Проведенное исследование среди населения Дании демонстрирует взаимосвязь между мутациями R501X и 2282del4 и контактной чувствительности к другим, кроме никеля, аллергенам у лиц, имеющих атопический дерматит или эпизоды экземы кистей. Авторы пришли к выводу, что мутации FLG у лиц, не имеющих аллергодерматозы в анамнезе, могут лишь незначительно увеличить риск сенсибилизации [101].

Несколько исследований показали, что нейротрофины, в том числе нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), играют определенную роль в развитии хронических воспалительных заболеваний кожи, например, таких как атопический дерматит (АД). В ходе исследования авторам удалось установить, что уровень BDNF в сыворотке был значительно выше у детей с АД, но не было никакого различия в уровнях BDNF у детей с АД, имеющих и не имеющих мутацию в гене филаггрина [81].

Уровень NMF сильно коррелирует с морфологией корнеоцитов у пациентов с болезнью Альцгеймера. Эти конформационные изменения корнеоцитов помогут в дальнейшем понимании филаггрин-дефицитного фенотипа и помогают объяснить барьерный дефект кожи у пациентов с болезнью Альцгеймера, имеющих мутации в гене филаггрина [95].

1.7 Полиморфизм гена CTLA4

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что псориаз характеризуется множеством фенокопий, т. е. ассоциирован не с одним геном, а с несколькими альтернативными генетическими дефектами, имеющими сходное фенотипическое проявление. В отличие от мутаций, генные полиморфизмы встречаются в популяции часто и сами по себе не имеют патологической значимости. Нежелательный эффект генных полиморфизмов проявляется лишь при достижении так называемого «порога»,

предусматривающего сочетание избыточного количества «неудачных» аллелей в генотипе индивидуума и высокой дозы триггерных внешних факторов [33].

Ген CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), белковый продукт которого участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов и, следовательно, может играть важную роль в развитии аутоиммунных процессов. Ген CTLA4 расположен на хромосоме 2q33, содержит 4 экзона и три интрона; полиморфизм гена обусловлен, в частности, полиморфизмом одиночного нуклеотида (SNP) +49A/G в первом экзоне (замена аденина на гуанин в 49 позиции последовательности первого экзона, приводящая к замене треонина на аланин в 17 позиции аминокислотной последовательности белка) [44].

Известно, что после активации Т-клеток лимфоциты секретируют интерлейкин-2 (ИЛ-2), влияющий на пролиферацию и дифференцировку клеток. При стимуляции CTLA4 происходит снижение продукции ИЛ-2 [55]. В одном из зарубежных исследований трех одиночных полиморфизмов в гене CTLA4 (-1147C/T, -318C/T и +49A/G) у пациентов, больных псориазом, среди европейского населения не была показана четкая связь данных генетических вариантов с развитием псориаза [86].

Однако исследование полиморфизма гена CTLA4 (-318C/T) у японского населения среди пациентов, больных вульгарным псориазом, показало, что блокировка ко-стимуляции Т-лимфоцитов с CTLA4-иммуноглобулином приводит к клиническому улучшению и перестройке клеточной патологии псориазных чешуек. Это позволяет предполагать, что полиморфизм гена CTLA4 является наиболее вероятным кандидатом генетического фактора развития псориаза [87]. Подобное исследование полиморфизма гена CTLA4 (CT60G>A, +49A>G) было проведено среди польского населения Кавказа. В результате, все четыре исследуемых гаплотипа двух локусов были выявлены у поляков, больных псориазом, в том числе и редкий гаплотип CT60G, который встречался реже в группе пациентов с началом болезни в возрасте от 21–40 лет, чем в контрольной и других группах пациентов [92].

В ходе исследования в узбекской популяции проведен анализ частоты встречаемости полиморфизма 49A/G гена CTLA4 среди больных с аллергическим ринитом (АР) и условно здоровых доноров. Частота встречаемости полиморфизма 49A/G CTLA4 у больных с круглогодичной формой АР почти в 1,3 раза превышала аналогичный показатель при сезонной форме и незначительно в контрольной группе [3].

В Австралии среди детей в возрасте до 3 лет было установлено, что полиморфизмы гена CTLA4 были связаны с ранним началом атопического дерматита у детей. Предполагается, что гаплотипы +49(A)/CT60(A) являются общим генетическим фактором риска развития бронхиальной астмы и АД [135].

В корейской популяции данные исследования показывают, что полиморфизмы гена CTLA-4 (-318 промотора T/C) и экзона 1 (+49 A/G) не связаны с развитием атопического дерматита у корейских детей [134].

1.8 Полиморфизм гена IL-1

Интерлейкин-1 – это цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов. В семейство IL-1 принято включать IL-1a, IL-1b, рецепторный антагонист IL-1 (IL-Ra), рецепторы IL-1R и IL-18. Интерлейкин-1b инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6 TNFa), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. Интерлейкин-1b повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [14].

Гены семейства IL-1 локализованы на 2-й хромосоме (2q14). Ген IL-1a содержит 7 экзонов и 6 интронов. Ген IL-1b содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т. е. имеют структурные варианты) и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Влияние полиморфизма генов IL-1b на характер воспаления можно описать следующим образом: носительство не мутантных вариантов этих

генов определяет адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию функционирования системы IL-1. У носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1b воспаление протекает более остро [15].

Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы IL-1b в позициях – 511, -31 и +3954, что является однонуклеотидными транзакциями. Клинический интерес представляет точечная мутация в 511-й позиции промотора гена IL-1b. Полиморфизм -511C/T гена IL-1b (rs16944) играет важную роль в работе иммунной системы и может быть одной из главных причин генетически обусловленной дисрегуляции воспалительного ответа и возможной чувствительности к антибактериальной терапии [46].

В результате проведенного анализа кластера генов IL-1 семейства показано, что 3 полиморфных локуса генов IL-1A и IL-1B имеют ассоциацию с восприимчивостью к псориатическому артрит и псориазу. В нескольких зарубежных исследованиях был проведен анализ связи однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена IL-1b с ранним и поздним возникновением псориаза. А также была определена связь полиморфизмов гена IL-1b (rs3811047, rs1562304, rs3811058, rs16944) с повышенным риском развития псориатического артрита среди европейского населения [52; 68]. У пациентов, больных псориазом, в возрасте старше 50 лет была определена связь с двумя SNPs: rs16944 и rs2853550 [94; 150].

1.9 Полиморфизм генов GSTT и GSTM

Глутатион S-трансфераза (GST) генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 участвует в детоксикации в широком диапазоне токсических веществ. Гены глутатион S-трансферазы (GST) кодируют ферменты суперсемейства, которые участвуют во II фазе метаболизма лекарств путем конъюгации электрофильных веществ с глутатионом. У человека существуют пять классов генов GST: α (GSTA), μ (GSTM), π (GSTP), θ (GSTT), и ζ (GSTZ) с одним или несколькими генами в

каждом классе. Три наиболее интенсивно изученных генов GSTS являются GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [128].

У человека подкласс GST μ кодируется генами, локализованными на хромосоме 1 в области 1p13.3, и включает пять генов: GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4 и GSTM5. Для гена GSTM1 установлены две мутации: точковая замена, не имеющая функциональных проявлений, и протяженная делеция гена, которая возникла в результате неравного кроссинговера между двумя гомологичными последовательностями, фланкирующими ген GSTM1, проявляющаяся отсутствием белка. Ген GSTT1 картирован на хромосоме 22 (локус 22q11.2). Его полиморфизм обусловлен наличием двух аллелей: функционально активного GSTT1*1 и неактивного, так называемого «нулевого» (GSTT1*0). Аллель GSTT1*0 соответствует частичной или полной делеции, приводящей к снижению активности белка [10; 122].

GSTT1 сохранился в ходе эволюции и играет важную роль во II фазе биотрансформации ряда лекарственных препаратов и химических веществ, например, цитостатических веществ, углеводов и галогенированных углеводов. GSTM1 участвует в дезактивации канцерогенных промежуточных полициклических ароматических углеводов. Несколько линий доказательств подтверждают, что hGSTT1-1 и / или hGSTM1-1 играют роль в дезактивации активных форм кислорода, которые могут быть вовлечены в клеточные процессы воспаления, старение и дегенеративных заболеваний [77].

Особый интерес был недавно сосредоточен на GSTM1 и GSTT1. Определенный процент населения (который варьируется в зависимости от этнической принадлежности) несет «нулевой» генотип (в результате чего нет производства ферментов). Несколько исследований показали, что «нулевой» генотип GSTM1 и / или GSTT1 (и, следовательно, уменьшение антиоксидантной активности) коррелирует с высоким риском окислительного стресса, связанный с заболеваниями, такими как неопластические и воспалительные заболевания. В дерматологии эта корреляция была найдена для псориаза, витилиго, аллергических дерматозов, меланомы и других видов рака [132].

Накопленные в литературе данные говорят о связи полиморфизма гена GSTM1 и GSTT с большим количеством нозологий. «Нулевой» аллель GSTM1 модулирует течение аллергических реакций. При генотипах GSTM1 0/0 и GSTP1 Ile-105/Ile-105 образование IgE и гистамина в ответ на действие аллергена выше, чем при других генотипах. Для гомозигот GSTP1 Ile-105/Ile-105 или Val-105/Val-105 обнаружен высокий риск развития атопического дерматита и бронхиальной астмы [122].

В одном из зарубежных исследований была изучена связь между генетической изменчивостью (например, однонуклеотидных полиморфизмов) в определенных генах-кандидатах и контактной аллергией. Было показано, что полиморфизмы NAT1, NAT2, GSTM, GSTT, ACE, TNF и IL-16 связаны с повышенным риском развития контактной аллергии [107].

1.10 Полиморфизм кластера генов LCE

Известно, что 45 генов хромосомного региона, расположенного в области локуса PSORS4, кодируют эпидермальный комплекс дифференцировки (EDC), который играет существенную роль в функционировании эпидермальных клеток. Многие гены EDC участвуют в формировании псориатических высыпаний. Гены, расположенные в пределах EDC, кодируют белки лорикрин LOR, инволюкрин IVL, концевой белок рогового слоя LCEs и другие. Отсутствие экспрессии LCE может способствовать нарушению барьерной функции нормального эпидермиса. Таким образом, LCE3E, LCE3C, LCE3D можно отнести к группе генов, отвечающих за нарушение барьерной функции кожи, локусы которых содержат гены-кандидаты, связанные с псориазом [23; 63].

Псориаз и псориатический артрит (ПА) являются одними из генетически сложных заболеваний. В последнее время были идентифицированы гены предрасположенности к псориазу и ПА в пределах кластера генов LCE, особенно кластера 3 (LCE3) генов. Следует отметить, что гены LCE3 также имеют плейотропное действие на некоторые аутоиммунные заболевания, такие как

ревматоидный артрит, атопический дерматит и системная красная волчанка [72]. Подобное исследование было проведено среди пациентов, больных псориазом, в Германии. Авторы сообщили об отсутствии связи между генотипом LCE3C_LCE3B-Del и псориатическим артритом среди немецких пациентов, подтвердили, что удаление двух генов LCE является фактором развития вульгарного псориаза, а также показали, что общее число копий двух генов LCE не имели влияния на возраст начала псориаза [63; 115].

Одно из зарубежных исследований было посвящено изучению связи между генетическими факторами риска развития псориаза в когорте педиатрических больных с псориазом. Значимые ассоциации были найдены для начала псориаза в детском возрасте с LCE3C_LCE3B-Del. Авторы предполагают, что взаимодействие между двумя генами или более могут оказывать существенное влияние на наследственность и начало развития псориаза [110]. В северной Китайской популяции исследование также демонстрирует, что генотип LCE3C_LCE3B-Del является важным фактором риска в патогенезе псориаза [87]. Частота LCE3C_LCE3B-Del была одинаковой между пациентами больных псориазом и здоровыми людьми. Однако анализ наследственной отягощенности показал, что частота LCE3C_LCE3B-Del была значительно выше у пациентов с наследственной отягощенностью, чем у контрольных лиц [64]. Проведенные исследования показывают статистически значимую связь между псориазом и полиморфизмом LCE3C_LCE3B-Del в европейской и азиатской популяции, но никакой явной ассоциации с псориатическим артритом [75; 141].

1.11 Полиморфизм гена IL6

Интерлейкин-6 – провоспалительный цитокин, секретируемый активированными макрофагами и лимфоцитами. Данный интерлейкин считается одним из основных медиаторов реакции организма на повреждение ткани при многих аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [117]. По данным литературы, отмечается связь гена IL-6 и его полиморфизма -174 C/G (rs 1800795)

с развитием сахарного диабета (СД) 1 типа, аутоиммунными тиреопатиями. Однонуклеотидная замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении -174 находится в промоторной области гена IL-6 и может модифицировать его экспрессию [108]. Однако данные о влиянии полиморфного аллеля на уровень продукции цитокина спорные, что, возможно, связано с гендерной принадлежностью (у мужчин уровень IL-6 выше, чем у женщин), с возрастом, с характером патологии. Так, в исследовании Haddy с соавт. (2005), была показана ассоциация генотипа CC у мужчин полиморфизма -174 C/G (rs1800795) с высоким уровнем IL-6 в плазме [5].

На сегодняшний день модель развития псориаза предполагает воздействие факторов внешней среды у индивидуумов, несущих локусы предрасположенности к псориазу, в результате чего происходит инициация заболевания. Белки LL-37, продуцируемые кератиноцитами в ответ на травму или на другие провоцирующие факторы, связываются с фрагментами собственной ДНК или РНК, которые выделяют отмирающие или находящиеся под воздействием стресса клетки [47; 117]. Продуцируемые кератиноцитами цитокины IL-1 α , IL-6, TNF- α , комплексы LL-37 с нуклеиновыми кислотами, а также IFN- α активируют дермальные дендритные клетки (DDC). В очаге поражения Т-хелперы могут регулировать созревание моноцитов в дендритные клетки. К образованию дендритных клеток приводит Th17, секретирующих IL-1 α , IL-6 и IL-23 [47].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 наблюдается при многих патологических состояниях, в том числе при аутоиммунных заболеваниях, и может служить прогностическим признаком при определении характера течения заболевания и прогноза результатов терапии. Известно также активное участие IL10 в реализации механизмов иммунного ответа, в том числе в регуляции образования других цитокинов, а именно в подавлении секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 [30].

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов rs3212227 и rs6887695, IL23R ОНП rs11209026 и rs7530511, IL6 SNP rs1800795 и HLA-CW6, проведенного в Италии, сообщает, у что носителей изменений в IL6, IL12B и отсутствие HLA-CW6 снижен риск развития псориаза [108].

Подобное исследование в Египте показало, что генетические полиморфизмы, связанные с IL6, IL10 и TNF-альфа генов, имеют определенную картину ассоциации с псориазом и потенциально могут оказать влияние на борьбу с заболеванием [70].

Показана роль данного генетического маркера в ответе больных ПС на анти-TNF терапию – так, у носителей аллельного варианта -174C эффект на терапию слабее, чем у носителей варианта -174G. Таким образом, генетические факторы, приводящие к иммунным изменениям, являются факторами риска развития воспаления в коже и суставах при ПС и ПсА [52].

Атопический дерматит и псориаз – генетически детерминированные воспалительные заболевания кожи, характеризующиеся аномальной продукцией цитокинов. Результаты последних сканирований генома указывают на то, что ни одна ассоциация не была найдена между атопическим дерматитом и любым из полиморфизмов гена ИЛ-6 (IL6-174 C/G), ИЛ-10 (IL10-1082 A/G) в немецкой популяции [137].

1.12 Полиморфизм гена VDR

Среди различных этиологических факторов, ответственных за увеличение распространенности атопических заболеваний в течение последних нескольких десятилетий, была подчеркнута роль витамина D. Витамин D является жирорастворимым витамином, синтезируется в основном в коже. Витамин D также может быть получен с помощью пищевых продуктов и добавок (витамин D2 (эргокальциферола) или D3) [26; 140]. Кожа не в состоянии синтезировать витамин D2. Витамин D и его аналоги играют все возрастающую роль в управлении такими заболеваниями, как АД, псориаз, витилиго, акне и розацеа. Наблюдения авторов свидетельствуют о том, что актуальные ингибиторы кальциневрина могут частично исправить барьерный дефект при атопическом дерматите и могут восстановить производство филагтрина, что обеспечивает

дополнительные доказательства сложной связи между эпидермальным барьером и иммунной системой [123].

Витамин D (холекальциферол и эргокальциферол), 25(OH)D, действует через рецептор (VDR), который присутствует во многих тканях, а также в кератиноцитах кожи [29; 60]. Недостаточность 25(OH)D может оказаться фактором риска при псориазе. Патогенные механизмы воздействуют на клеточную иммунную систему (Т-лимфоциты), а также на гиперпролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и на ангиогенез. При появлении псориаза, это может повлечь за собой порочный круг, в котором кожа, усугубляя болезнь, менее способна синтезировать 25(OH)D. В средиземноморском регионе потребление витамина D у пациентов с псориазом имеет важное иммуномодулирующее действие на течение заболевания [140; 150].

Биологическая активность витамина D₃ (холекальциферола), синтезируемого в эпидермисе в ответ на УФ-излучение, реализуется главным образом посредством его гидроксилированного метаболита – 1,25-дигидроксикальциферола с внутриклеточным рецептором VDR. Наличие у витамина D₃ терапевтического эффекта при псориазе, обусловленного его иммуносупрессивным действием, подавлением пролиферации и стимулированием дифференцировки кератиноцитов, позволяет рассмотреть ген VDR как кандидатный [60].

Специфические рецепторы витамина D кодируются геном VDR, для которого характерен генетический полиморфизм, т. е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующими в развитии заболеваний, были Bsm I., Fok I, Taq I [29].

Большое число полиморфных генетических вариантов объясняет вариабельность и многообразие биологических свойств витамина D. Полиморфные генетические варианты могут оказывать как качественное, так и количественное влияние. Более низкий уровень 25(OH)D₃, а также большая частота дефицита витамина D были выявлены у носителей генотипа bb BsmI

полиморфного маркера гена VDR. Показано, что носительство полиморфных генетических вариантов сопряжено с разным уровнем витамина D [25-(OH)-D₃] в крови [26].

J. Halsall и соавт. (2005) обнаружили ассоциацию между полиморфизмом промоторной зоны гена VDR и предрасположенностью к псориазу [60].

Витамин D, кальцитриол и его аналоги успешно используются для терапии псориаза. VDR является регуляторным белком, и его окончательный гаплотип может нарушить функцию регулирования и дополнять другие триггерные факторы. Данные показывают, что полиморфизмы VDR могут повлиять на ответ организма на терапию витамином D₃ и на начало развития псориаза [15].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (лицензия № ФС-54-01-002153 от 23.08.2017).

1. Критерии включения пациентов в исследуемые выборки:

- возраст пациентов от 18 до 60 лет;
- добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования;
- верифицированный диагноз «экзема», «псориаз»;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;
- сопутствующие заболевания в стадии компенсации и субкомпенсации.

2. Критерии исключения:

- возраст пациентов менее 18 и более 60 лет;
- пациенты с другими кожными заболеваниями;
- беременность и лактация;
- тяжелая сопутствующая патология, в том числе пациенты с онкологией;
- пациенты, регулярно принимающие стероидные, антигистаминные, иммуносупрессивные препараты;
- отказ пациента от забора венозной крови и принятия участия в исследовании в устной или письменной форме.

Таким образом, в исследовании приняли участие 391 человек из числа лиц, обратившихся в терапевтическое отделение ООО «Клиника ЛМС»

г. Новосибирска, в возрасте от 18 до 60 лет. Данный возрастной интервал был выбран в связи с поставленной задачей, сравнить пациентов с псориазом и экземой, в контексте генетических мутаций и полиморфизмов. Минимальный возраст определялся, учитывая тот факт, что в клинике, где был произведен набор пациентов, возраст обращения пациентов от 18 лет. Нижний интервал был выбран с учетом среднего возраста обращаемости пациентов, а также увеличения шансов наличия тяжелой сопутствующей патологии у лиц старше 60 лет, что является критерием исключения.

В основную группу вошли 191 пациент, в том числе 98 больных с псориазом и 93 – с экземой, средний возраст составил $(38,2 \pm 11,9)$ лет. Среди пациентов с диагнозом «псориаз» было 35 женщин (35,7 %) и 63 мужчины (64,3 %), средний возраст которых составил $(38,4 \pm 12,2)$ лет. В группе больных с экземой — 65 женщин (69,9 %) и 28 мужчин (30,1 %), средний возраст $(37,1 \pm 11,7)$ лет соответственно. Диагноз выставлялся на основании жалоб, данных анамнеза и клинического осмотра пациентов.

Группу сравнения частот генотипов и аллелей изучаемых мутаций и полиморфизмов составили 200 человек из популяционной выборки сопоставимые с основными группами по полу и возрасту (100 женщин и 100 мужчин).

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на группы (рисунок 1):

- 1 группа – пациенты с псориазом ($n = 98$);
- 2 группа – пациенты с экземой ($n = 93$);
- 3 группа (контрольная) – пациенты, не имеющие в анамнезе кожных заболеваний ($n = 200$).

Каждому пациенту из 1 и 2 групп было проведено генотипирование венозной крови с целью выявления мутаций в гене филагтрина R501X, 2282del4 и полиморфизмов в генах IL6, LCE, GSTT1, GSTM1, CTLA4, IL1b, VDR.

После получения результатов 1 группа пациентов с псориазом была поделена на подгруппы:

- 1a – пациенты с мутацией в гене FLG 2282del4 ($n = 4$),

1б – пациенты с делецией в гене LCE (n = 44),

1в – пациенты с делецией в гене GSTT1 (n = 30)

1г – пациенты с делецией в гене GSTM1 (n = 43),

1д – пациенты с двойной делецией GSTTGSTM (n = 11),

1е – пациенты с псориазом без мутаций FLG и полиморфизмов (n = 20).

Аналогично была поделена 2 группа пациентов с экземой:

2а – пациенты с мутацией в гене FLG 2282del4+ R501X (n = 11),

2б – пациенты с делецией в гене LCE (n = 45),

2в – пациенты с делецией в гене GSTT1 (n = 24),

2г – пациенты с делецией в гене GSTM1 (n = 32),

2д – пациенты с двойной делецией GSTTGSTM (n = 10),

2е – пациенты без мутаций в гене филаггрина и полиморфизмов (n = 24).

На втором этапе исследования из пациентов, имеющих генетические дефекты, сформировались группы 3 и 4:

группа 3 – пациенты с псориазом, имеющие генетические дефекты (n = 78);

группа 4 – пациенты с экземой, имеющие генетические дефекты (n = 69).

В зависимости от проведенной терапии они были поделены на подгруппы:

подгруппа 3а – пациенты с псориазом, получавшие стандартную медикаментозную терапию и использовавшие эмолиенты (n = 46);

подгруппа 3б – пациенты с псориазом, получавшие стандартную медикаментозную терапию и не использовавшие эмолиенты (n = 32);

подгруппа 4а – пациенты с экземой, получавшие стандартную медикаментозную терапию и использовавшие эмолиенты (n = 32);

подгруппа 4б – пациенты с экземой, получавшие стандартную медикаментозную терапию и не использовавшие эмолиенты (n = 37).

Всем пациентам было предложено ознакомиться и подписать добровольное информированное согласие на использование материалов, лечебно-диагностических мероприятий и генотипирование венозной крови для участия в научно-исследовательской работе, которые регистрировались по стандартам этического комитета Российской Федерации.

На каждого пациента была составлена индивидуальная регистрационная карта пациента, включающая: Ф. И. О., пол, возраст пациента, период наблюдения, диагноз, жалобы при обращении, анамнез заболевания, наследственная отягощенность, распространенность кожного процесса, индекс EASI либо PASI до начала медикаментозной терапии и после лечения, баллы визуальной аналоговой шкалы и эппендорфского опросника, результаты лабораторного обследования, результаты генотипирования венозной крови, медикаментозная терапия, использование эмолиентов и оценка эффективности проведенной терапии.

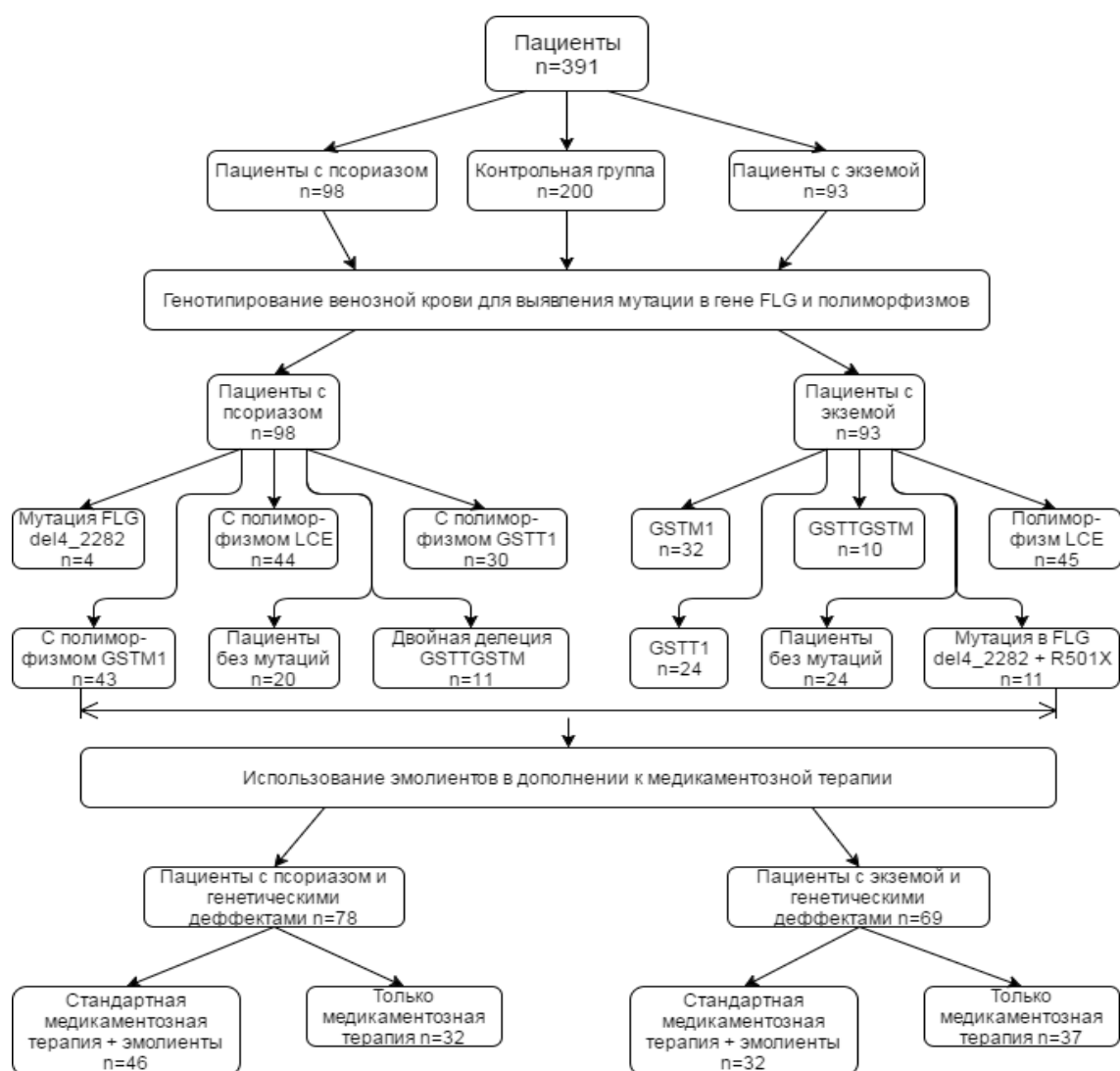


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Клинические методы исследования

Клиническое обследование проводилось всем пациентам и включало: сбор жалоб, изучение анамнестических данных и данные клинического осмотра. При сборе анамнеза заболевания использовался опрос, с помощью которого были оценены: возраст и возможная причина начала заболевания, сезонность обострений и манифестации дерматоза, частота обострений в год, наследственная отягощенность, ранее проводимое лечение и его эффективность.

Осмотр включал в себя физикальное исследование: локализация высыпаний, характер элементов сыпи, дермографизм, наличие дополнительных характерных симптомов для экземы («серозные колодца», «зерна саго») и псориаза (симптом Пильнова, феномен Кебнера, триада Ауспица, симптом «наперстка», симптом «масляного пятна», псевдоатрофический венчик Воронова). Экскориации рассматривались как объективный признак кожного зуда. Оценивалось количество и интенсивность следов расчесов. Сухость кожи, оценивалась не только в местах высыпаний, но и в областях, удаленных от очагов воспаления и без предварительной аппликации эмолиентов.

Определялась выраженность клинических симптомов заболевания: распространенность, степень тяжести, характер течения псориаза и экземы. Для оценки степени тяжести кожного процесса у больных псориазом использовался индекс PASI (Psoriasis area and severity index) (рисунок 2) [21; 31; 54]. Легкая степень тяжести оценивалась при PASI не более 10 баллов; средняя степень тяжести при PASI 11—30 баллов; тяжелая степень при PASI более 30 баллов.

**Система баллов PASI с учетом площади поражения
и тяжести процесса**

Баллы	0	1	2	3	4	5	6
1. Эритема	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая		
2. Инфильтрация							
3. Шелушение							
4. Площадь	0	<10	10 < 30	30 < 50	50 < 70	70 < 90	90–100
Оценка в баллах	Голова (Г)	Верхние конечности (ВГ)	Туловище (Т)	Нижние конечности (НК)			
1. Эритема							
2. Инфильтрация							
3. Шелушение							
Σ (сумма 1, 2 и 3)							
Σ (сумма 1, 2 и 3) × площадь в баллах (пункт 4) =							
Σ (сумма 1, 2 и 3) × площадь в баллах (пункт 4) × долю частей тела (табл. 8)	× 0,1 =	× 0,2 =	× 0,3 =	× 0,4 =			

Рисунок 2 – Расчет индекса PASI

Клинические проявления экземы оценивалась по интегрированному индексу EASI (Eczema Area and Severity Index) (рисунки 3, 4 и 5) [1; 55].

Оценка площади поражения областей тела у больных 8 лет и старше (в баллах)		Расчет в баллах пораженной площади в пределах каждой из 4 областей тела	
H (голова и шея — 0%)	—	0 — нет высыпаний	
UL (верхние конечности — 20%)	—	1 балл — < 10%	4 балла — 50-69%
T (туловище — 30%)	—	2 балла — 10-29%	5 баллов — 70-89%
LL (нижние конечности — 40%)	—	3 балла — 30-49%	6 баллов — 90-100%

Рисунок 3 – Оценка тяжести поражения области тела индекса EASI

Голова/шея (H = __)					Верхние конечности (UL = __)				
E	0	1	2	3	E	0	1	2	3
I	0	1	2	3	I	0	1	2	3
Ex	0	1	2	3	Ex	0	1	2	3
L	0	1	2	3	L	0	1	2	3

Туловище (T = __)					Нижние конечности (LL = __)				
E	0	1	2	3	E	0	1	2	3
I	0	1	2	3	I	0	1	2	3
Ex	0	1	2	3	Ex	0	1	2	3
L	0	1	2	3	L	0	1	2	3

E = эритема, I = инфильтрация/папулы, Ex = экскориация, L = лихенификация.
 Степень тяжести каждого признака в баллах: 0 баллов — отсутствует; 1 — слабая степень; 2 — умеренная степень; 3 — тяжелая степень. Допускаются половинные оценки.

Рисунок 4 – Оценка тяжести каждого признака в баллах

Индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе (атопическом дерматите) у больных 8 лет и старше ¹	
Область тела	EASI-баллы ²
Голова/шея (H)	$(E+I+Ex+L) \times H \times 0.1 =$
Верхние конечности (UL)	$(E+I+Ex+L) \times UL \times 0.2 =$
Туловище (T)	$(E+I+Ex+L) \times T \times 0.3 =$
Нижние конечности (LL)	$(E+I+Ex+L) \times LL \times 0.4 =$
EASI = H+UL+T+LL	Сумма баллов 4 областей тела =

¹ Для детей в возрасте 0-7 лет пропорции следующие: голова/шея — 20%; верхние конечности — 20%; туловище — 30%; нижние конечности — 30%.
² Площадь каждой из четырех областей тела определяется по 7-бальной шкале: 0 = нет высыпаний; 1 = <10%; 2 = 10%-29%; 3 = 30%-49%; 4 = 50%-69%; 5 = 70%-89%; 6 = >90%-100%.

Рисунок 5 – Расчет индекса EASI в баллах

Легкое течение экземы было оценено при индексе EASI до 20 баллов; среднетяжелое течение — при 21–50 баллах; тяжелое течение оценивалось при EASI более 50 баллов. Индексы PASI и EASI оценивались дважды: при первичном осмотре и после курса терапии.

Лабораторное обследование выполнено всем пациентам по стандартным методикам и включало в себя: общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, общий билирубин, общий белок, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ), микроскопическое исследование соскоба на патогенные грибы.

Для оценки зуда использовались эппендорфский опросник и визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Визуальная аналоговая шкала (рисунок 6) представляет собой линию длиной 10 см, ориентированную по горизонтали или по вертикали, на которых пациенты указывают интенсивность зуда, обозначая линию в точке, соответствующей тяжести их зуда. Начало шкалы означает отсутствие зуда (0 баллов), конец шкалы — самый сильный зуд (10 баллов) [142; 149].

Visual Analogue Scale (VAS)		
VAS for itch intensity		
No itch	0 _____ 10	Worst imaginable itch
VAS for sleep disturbance (nocturnal itch)		
No sleep loss	0 _____ 10	I cannot sleep at all

Рисунок 6 – Визуальная аналоговая шкала (оригинал)

Категории оценки ВАШ: отсутствие зуда – 0 баллов, слабый зуд – 1-3 баллов, умеренный – 4–7 баллов, выраженный зуд – 8–10 баллов [113].

Анкета эппендорфского опросника состоит из двух страниц, заполняемых пациентом (рисунок 7). Для статистической оценки зуда использовалась форма на русском языке (приложение 1). Каждый пункт опросника оценивается в пределах от 0 до 4 [129].

a **EPENDORF ITCH QUESTIONNAIRE** **Patient Form 1**

Name: _____ Date: _____ ID No: _____

The following descriptions apply: *Please check for every item from 0 to 4.*

	No					Yes				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
painful										
pulsating										
throbbing										
pricking										
piercing										
hurting										
dragging										
ticking										
biting										
stinging										
warm										
penetrating										
burning										
cold										
feels ant-like										
acute										
more when cold										
less when cold										
more when warm										
less when warm										
palpable										
dull										
soft										
sharp										
tingling										
comes in waves										
pointed										
sore										
high-pitched										
pinprick-like										
hot										
itching										
like sunburn										
pinching										
prickling										
stroking										
vibrating										
squeezing										
mosquito bite-like										
goes right through me										
unbearable										
annoying										
physical urge to scratch										
awful										
rumbling										
terrible										
cruel										
bothersome										
no room for other feelings										
torturing										
merciless										
exciting										
inflaming										
excruciating										
numbing										
tormenting										
wearing										
unpleasant										
pleasurable										
disgusting										
confusing										
tiresome										
tiring										
pleasant										
restricting my life										
disturbing my sleep										
dreadful										
churning up										
bothering										
grim										
unmanageable										
I only feel the itch										
My only desire: no itch										
stubborn										
frightful										
oppressive										
insistent										
severe										
uncontrollable										
compulsive										

Рисунок 7 – Анкета эппендорфского опросника (оригинал)

2.3 Генетические исследования

Забор венозной крови (от 1 мл до 10 мл в зависимости от возраста и веса пациента) производился в пробирку с содержанием в качестве антикоагулянта ЭДТА для проведения молекулярно-генетического анализа (мутации в гене филаггрина 2282del4 и R501X, а также генетические полиморфизмы: делеция в гене LCE, GSTT1, GSTM1, CTLA4, IL6, IL1b, VDR).

Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [51]. К образцу крови добавляли 5-6 объемов буфера А (10 mM трис-HCl, pH = 7,5; 10 mM NaCl; 3 mM MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 гр, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 mM ЭДТА; 100 mM NaCl; 50 mM трис-HCl, pH = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1 : 1) и хлороформом. Осаждение ДНК проводили добавлением раствора NH₄Ac до 2,5 М. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом дважды, растворяли в воде и доводили концентрацию ДНК до 0,5 мкг/мкл.

Анализ на наличие мутации 2282del4 (rs558269137) в первом повторе третьего экзона гена FLG выполняли при помощи ПЦР с фланкирующими исследуемый район праймерами: 5'-TCCCG-CCACC-AGCTC-C-3' – прямой праймер, 5'-GTGGC-TCTGC-TGATG-GTGA-3' – обратный праймер. Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 64 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 12,5 мкл содержала: 75mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; 1 мкл тотальной ДНК; по 0,5 мкМ каждого праймера; 1,25mM MgCl₂; 0,5mM каждого из dNTP; 0,5 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», г. Новосибирск). Результаты ПЦР анализировали электрофорезом в 10 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. В случае гомозиготного генотипа по отсутствию делеции (частая гомозигота) образуется продукт длиной 198 п. н., а в случае гомозиготы по делеции (мутантной гомозиготы) – продукт длиной 194 п. н. Гетерозигота характеризуется двумя фрагментами по 198 и 194 п. н. соответственно.

Анализ на наличие мутации R501X (rs61816761) вблизи начала первого повтора в третьем экзоне гена FLG проводился с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом. Для этого использовали эндонуклеазу рестрикции RsaI

(«СибЭнзим», г. Новосибирск). Праймеры с введенным сайтом рестрикции для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 129 п. н. включали: 5'-TCGCA-CCACG-AGCAG-GTA-3' – прямой праймер, 5'-ATTТА-CCGAT-TGCTC-GTGG-3' – обратный праймер. Рестрикция продуктов амплификации проводилась с 5 ед. акт. рестриктазы RsaI при 37С в течение 12 часов. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. За счёт наличия в амплифицируемом участке ДНК сайта рестрикции от продукта амплификации размером 129 п. н. отрезается фрагмент размером около 20 п. н. В случае гетерозиготы по мутации R501X образуется три фрагмента длиной 129, 109 и 20 п. н., а в случае распространённой гомозиготы – два фрагмента длиной 109 и 20 п. н. (фрагмент 20 п. н. не виден вследствие низкой молекулярной массы).

Анализ полиморфизма 49A/G (rs231775) в первом экзоне гена CTLA4 проводили в стандартной смеси для ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта эндонуклеазой рестрикции PspEI («СибЭнзим», г. Новосибирск). Для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 153 п. н. были использованы праймеры: 5'-AAGGC-TCAGC-TGAAC-CTGGT-3' – прямой праймер; 5'-CTGCT-GAAAC-AAATG-AAACC-C-3' – обратный праймер. Рестрикция продуктов амплификации проводилась 10 ед. акт. рестриктазы PspEI при 37 °С в течение 12 часов. Результаты рестрикции оценивали с помощью электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. За счет наличия в норме в амплифицируемом участке ДНК сайта рестрикции от продукта амплификации размером 153 п. н. отрезается фрагмент размером 18 п. н. В случае дикой гомозиготы (генотип AA) образуется два фрагмента длиной 135 и 18 п. н. При наличии ОНП A49G сайт рестрикции исчезает, и продукт амплификации не разрезается, таким образом, мутантная гомозигота GG характеризуется одним фрагментом длиной 153 п. н., а гетерозигота – фрагментами по 153, 135 и 18 п. н.

Анализ полиморфизма -511C/T (rs16944) гена IL1B выполняли в стандартной смеси для ПЦР по методике, описанной D. Zhang и соавт. (2007) [71]: 5-

TGGCATTGATCTGGTTCATC-3 – прямой праймер, 5-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3 – обратный праймер. Условия ПЦР: 95 °C 1 minute; 30 cycles of 95 °C 30 sec, 55 °C 30 sec, 72 °C 30 sec. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 2 мкМ каждого 72 праймера; 2,5 mM MgCl₂; 0,2 mM каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции Ama87I (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием. Размер продукта в 304 п. н. соответствовал Т аллелю, 190 и 114 п. н. – С аллелю.

Анализ полиморфизма -174G/C (rs1800795) гена IL6 выполняли в стандартной смеси для ПЦР по следующей методике: 5-AGCCTGTTAATCTGGTCACTGAAAA-3 – прямой праймер, 5-TGTGCAATGTGACGTCCTTTAGAAT-3 – обратный праймер. Условия ПЦР: 95 °C 1 minute; 30 cycles of 95 °C 30 sec, 57 °C 30 sec, 72 °C 30 sec. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции HinfI (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием.

Анализ TaqI полиморфизма (rs731236) гена VDR выполняли в стандартной смеси для ПЦР по следующей методике: 5- CGGTCAG CAG TCA TAG AGG G -3 – прямой праймер, 5- GGT CGG CTA GCT TCT GGA TCA T -3 – обратный праймер. Условия ПЦР: 95 °C 1 minute; 30 cycles of 95 °C 30 sec, 58 °C 30 sec, 72 °C 30 sec. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции TaqI (Сибэнзим, Россия). Результат оценивали после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием.

Анализ полиморфизма CNV локуса LCE3C-LCE3B выполняли в стандартной смеси для ПЦР по следующей методике: LCE3CF 5-TCACCCTGGAAC TAGACCTCA-3, LCE3CR 5-CTCCAACCACTTGTTCTTCTCA-3, LCE3CR2D 5-CATCCCAGGGATGCTGCATG-3, мультиплексная реакция с тремя праймерами. Результат оценивали после электрофореза в 4 %

полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием: делеционный аллель 199 п. н., аллель без делеции 240 п. н.

Анализ делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 выполняли в стандартной смеси для ПЦР по следующей методике [117]: мультиплексная ПЦР с тремя парами праймеров -GSTM1d GAG GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG, GSTM1r CTC AAA TAT ACG GTG GAG GTC AAG, GSTT1d TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC, GSTT1r TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA, CYP1A1d CTC CCT CTG GTT ACA GGA AGC TAT, CYP1A1r CAA CCA GAC CAG GTA GAC AGA GTC. Результат оценивали после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием: образцы позитивные (без делеции) по GSTM1 и GSTT1 имели фрагменты 216 и 459 п. н., соответственно, продукт CYP1A1 размером 349 п. н. был положительным контролем.

2.4 Методы лечения

Всем пациентам основной группы назначалась стандартная медикаментозная терапия, в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи (приказ об утверждении стандарта медицинской помощи больным с экземой от 18.12.2007 г. № 773; приказ об утверждении стандарта медицинской помощи больным с псориазом от 18.12.2007 г. № 780), а также с Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015 г.).

Объем медикаментозной терапии определялся в зависимости от стадии и клинических проявлений заболевания. При ограниченном кожном процессе и легком течении псориаза наружно назначались препараты, содержащие синтетические аналоги витамина D3. При вульгарном псориазе наружно пациенты использовали нефторированные топические глюкокортикостероиды (ГКС). При экссудативном псориазе, а также при высыпаниях на волосистой части головы были рекомендованы комбинированные ГКС в сочетании с салициловой кислотой. В стационарной и регрессирующей стадии назначалась

2–5 % салициловая мазь. Системная антигистаминная терапия (препараты 1-го и 2-го поколения) назначалась пациентам с жалобами на интенсивный зуд и нарушение сна из-за кожного зуда.

Всем пациентам с экземой назначалась системная противозудная и противовоспалительная терапия (системные антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения, стабилизаторы мембран тучных клеток). При выраженной экссудации, а также при распространенном кожном процессе назначалась десенсибилизирующая инъекционная терапия (10 % раствор кальция глюконат в/в или в/м, 30 % раствор натрия тиосульфат в/в).

Всем пациентам с экземой назначались топические стероиды. При мокнутии применялись анилиновые красители, топические стероиды в форме лосьонов.

Комбинированные ГКС (ГКС + антибиотик, ГКС + антимикотик, ГКС + антибиотик + антимикотик) были использованы пациентами с псориазом и экземой при наличии вторичного инфицирования. Пациенты с нарушением сна и часто находящиеся в состоянии эмоционального напряжения принимали седативные препараты, содержащие экстракт пустырника и валерианы.

Использовавшиеся эмолиенты содержали: 5 % декспантенол, 3–5 % мочевины, масло макадамии и карите, миндальное масло, аллантоин, глицерин, пчелиный воск, масло льна и ши и др.

Оценка эффективности медикаментозной терапии проводилась на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день от начала лечения. Эффективность терапии оценивалась по купированию жалоб (уменьшение либо купирование зуда, сухости, чувства стягивания кожи, нарушение сна), по уменьшению или регрессу воспалительных процессов (гиперемия, инфильтрация, шелушение, уплощение бляшек и папул при псориазе), по уменьшению числа и разрешению прежних высыпаний, а также по отсутствию свежих элементов сыпи. Учитывалось уменьшение баллов индекса PASI и EASI. Снижение индекса PASI более чем на 75 % от исходного расценивалось как клиническое выздоровление, снижение на 50–75 % – как значительное улучшение, на 25–50 % – как незначительное улучшение. Если

индекс PASI в результате полученной медикаментозной терапии снижался менее чем на 25 %, то результат оценивался как отсутствие клинического эффекта от лечения [37]. Снижение индекса EASI на 75 % от исходного значения расценивалось как клиническая ремиссия, на 50–70 % – как значительное улучшение, 30–50 % – как клиническое улучшение, 30–10 % – как незначительное улучшение. При снижении индекса EASI на 10 % и менее результат проведенного лечения оценивался как отсутствие клинического эффекта [11; 40].

2.5 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ «SPSS 11.5». В первую очередь были определены частоты генотипов и аллелей изучаемых мутаций/полиморфизмов в выборках больных и в контрольных группах. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе проводили с использованием критерия (хи-квадрат) χ^2 . Впоследствии проведен анализ ассоциации мутаций/полиморфизмов с эндогенными признаками и факторами риска развития псориаза и экземы.

Сравнение таких показателей, как возраст начала заболевания, частота обострений и др. у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова – Смирнова. В случае если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. В противном случае достоверность различий между двумя генотипическими классами проверяли с помощью теста Манна–Уитни для двух независимых выборок.

Ассоциация носительства генотипов и аллелей изучаемых мутаций/полиморфизмов с псориазом и экземой и факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону.

В случае четырехпольных таблиц для сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера и

определяли соответствие полученного критерия точному значению критического уровня значимости p , обычно принимаемому в медицинских исследованиях за 0,05. Если значение точного критерия Фишера больше критического, принимается нулевая гипотеза и делается вывод об отсутствии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от наличия фактора риска. Если значение точного критерия Фишера меньше критического, принимается альтернативная гипотеза и делается вывод о наличии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия фактора риска.

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов в процедуре Crosstabs статистического пакета программ «SPSS 11.5» [58; 76].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с псориазом и мутациями в гене FLG

После генотипирования венозной крови из 191 образца ДНК мутации в гене FLG 2282del4 и R501X были найдены у 15 человек (7,9 %) (рисунок 8).

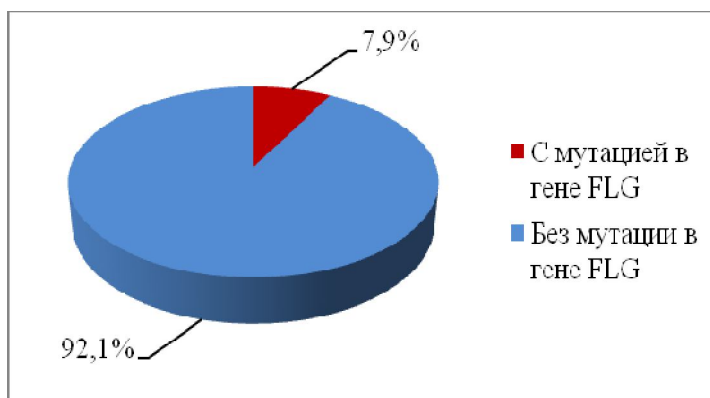


Рисунок 8 – Частота мутаций в гене филагтрина среди пациентов 1 и 2 групп

В группе пациентов с псориазом оказалось 4 носителя мутации 2282del4 (рисунок 9), из них 3 мужчин и 1 женщина. Мутация R501X у пациентов с псориазом не обнаружена.

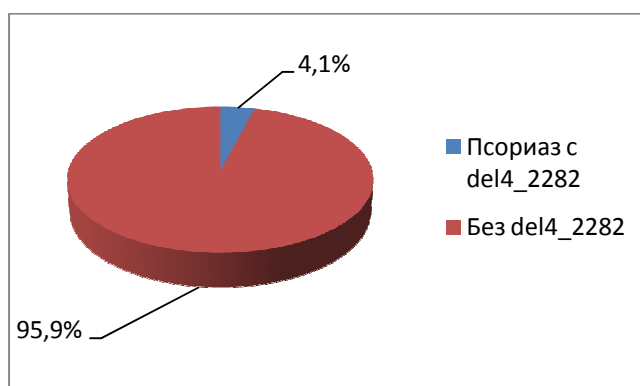


Рисунок 9 – Частота делеции 2282del4 среди пациентов с псориазом

Достоверных различий между группами контроля и пациентов с псориазом не получено (таблица 1).

Таблица 1 – Частота генотипов мутации 2282del4 в гене FLG и псориаз

Генотипы	Псориаз (n = 98)		Контроль (n = 200)	
	n	%	n	%
II	94	95,9	193	96,5
ID	4	4,1	7	3,5
Двусторонний тест Фишера, p	0,755			

Средний возраст пациентов с псориазом и мутацией в гене FLG составил $(44,0 \pm 5,2)$ лет, без мутации – $(39,2 \pm 1,3)$ лет. Средний возраст начала заболевания у пациентов с псориазом и мутацией в гене FLG составил $(29,3 \pm 11,6)$ лет, минимальный возраст дебюта псориаза – 15 лет. В группе без мутаций – минимальный возраст начала псориаза равен 3 годам, средний возраст начала заболевания – $(26,0 \pm 1,0)$ лет.

У пациентов в обеих группах преобладала вульгарная форма псориаза (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с псориазом в зависимости от клинической формы

Мутация FLG, генотип	Клинические формы			
	вульгарная		экссудативная	
	n	%	n	%
ID	3	4,0	1	4,5
II	72	96,0	21	95,5
Двусторонний тест Фишера, p	> 0,05			

В группе пациентов с мутацией 2282del4 в гене FLG наблюдалось равномерное распределение возможных причин начала псориаза (таблица 3).

Большинство пациентов (58,5 %) без мутации в гене филаггрина дебют заболевания ни с чем не связывали.

Таблица 3 – Факторы дебюта псориаза у пациентов с мутациями в гене филаггрина

Причины начала заболевания	Пациенты с псориазом и мутацией в FLG	
	n	%
Перенесенное ОРВИ	1	25
Стресс	1	25
Наследственная отягощенность	1	25
Не выявлено	1	25
Всего	4	100

Наследственная отягощенность анамнеза в отношении псориаза установлена у 2-х пациентов с делецией 2282del4 (50 %), а остальные двое (50 %) затруднились ответить. В группе пациентов без мутаций наследственная отягощенность имела место в 35 % случаев.

О частых обострениях дерматоза (не менее 2–3 раз в год) сообщили два пациента основной группы (50 %) и 42 пациента группы сравнения (45 %), что вполне сопоставимо. В период обострения дерматоза пациенты основной группы предъявляли жалобы на кожный зуд: от умеренной степени интенсивности до интенсивного. Данные по характеристике интенсивности зуда представлены в таблице 4. У пациентов с псориазом обеих исследованных групп преобладал зуд кожи умеренной интенсивности.

Нарушение сна, связанное с зудом, в большей степени отмечалось у пациентов с мутациями в гене FLG (n = 3; 75 %). В группе пациентов без мутаций только у 12,8 % отмечалось нарушение сна из-за кожного зуда (p = 0,011).

Все пациенты с делецией 2282del4 предъявляли жалобы на зуд, сухость и чувство стягивания кожи не только в области высыпаний, но и на участках кожи, свободных от элементов сыпи. Муковидное шелушение кожи в период обострения псориаза наблюдалось на непораженных участках кожи также у всех

пациентов. Более чем у четверти (28,7 %) пациентов без мутаций не было жалоб на зуд, а на интенсивный зуд жаловались всего 6,4 %.

Таблица 4 – Характеристика интенсивности зуда у пациентов с псориазом

Интенсивность кожного зуда	Мутация в гене FLG		Без мутаций	
	n	%	n	%
Нет	0	0	27	28,7
Слабой интенсивности	1	25	18	19,2
Умеренной интенсивности	2	50	43	45,7
Интенсивный	1	25	6	6,4
Всего	4	100	94	100
p	0,001			

У пациентов с мутацией 2282del4 в гене FLG обострения дерматоза случались равнозначно как в весенне-осенний (50 %), так и вне связи с периодами года (50 %). В группе сравнения также в половине случаев не наблюдалась выраженная сезонность заболевания.

В группе пациентов с псориазом и делецией 2282del4 наблюдалось преимущественно тяжелое течение заболевания, в группе пациентов без мутаций – псориаз средней степени тяжести ($p = 0,001$) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по степени тяжести течения псориаза

Степень тяжести	Мутация в гене FLG		Без мутаций	
	n	%	n	%
Легкая	0	0	35	37.2
Среднетяжелая	1	25	58	61.7
Тяжелая	3	75	1	1.1
Всего	4	100	94	100
p	0,001			

У всех пациентов с псориазом, имеющих делецию 2282del4, наблюдался распространенный характер кожного патологического процесса и ксероз кожных покровов. Локализация воспалительного процесса была на разных участках тела, но чаще всего патологический процесс был приурочен к коже волосистой части головы, верхних и нижних конечностей. В группе пациентов без мутаций высыпания также носили распространенный характер, но были приурочены преимущественно к коже туловища и нижних конечностей.

Индекс PASI в группе пациентов с мутацией в гене FLG до начала терапии превышал соответствующий показатель в группе без мутации в 2,4 раза и составлял $(54,3 \pm 14,3)$ баллов и $(22,8 \pm 9,8)$ баллов соответственно. Суммарный показатель PASI на фоне мутации в гене FLG был высоким за счет высокого уровня шелушения и площади патологического процесса.

По окончании терапии в группе пациентов с мутацией в гене FLG среднее значение PASI снизилось до $(12,0 \pm 4,3)$ баллов, то есть в 4,5 раза, в то время как в группе без мутации PASI снизился до $(4,0 \pm 2,6)$ баллов, то есть в 5,7 раза (рисунок 10). Указанные различия имели высокую достоверность ($p = 0,001$).

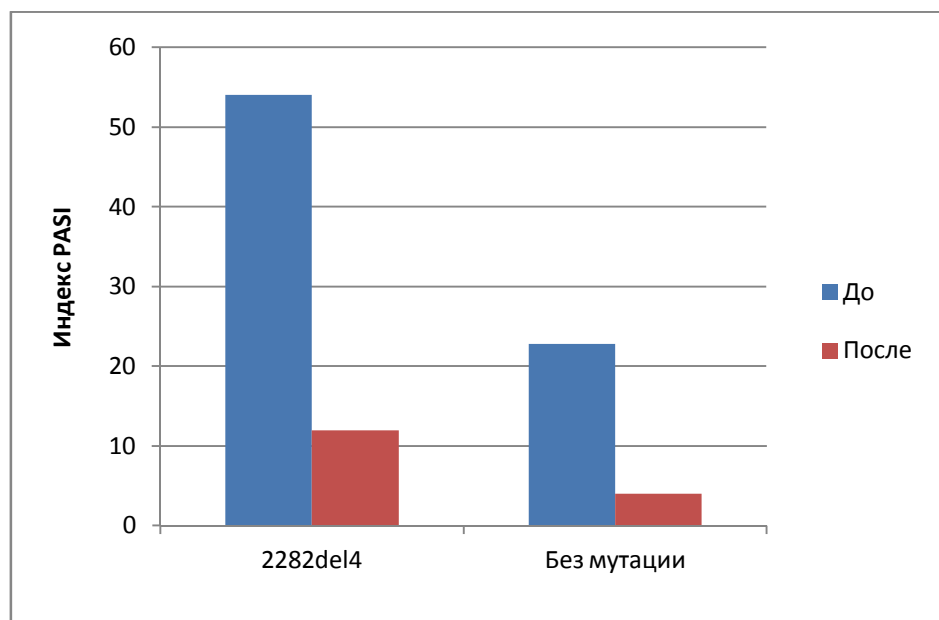


Рисунок 10 – Динамика индекс PASI у пациентов с псориазом

Трое из четырех пациентов с делецией 2282del4 использовали эмолиенты (75 %) в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, и эффективность их терапии оценивалась как улучшение (таблица 6). В группе пациентов без мутаций в равной степени эмолиенты были как использованы (у 56,4 %), так и не применялись (у 43,6 %). Эффект от проведенного лечения в большинстве случаев оценивался как клиническое выздоровление (у 90 %).

Таблица 6 – Распределение пациентов с псориазом в зависимости от эффекта проведенной медикаментозной терапии

Эффект от терапии	Мутация в гене FLG		Без мутаций	
	n	%	n	%
Клиническое улучшение	3	75	4	4,3
Клиническое выздоровление	1	25	90	95,7
Двусторонний тест Фишера, p	0,001			

Также пациенты, получавшие стандартную медикаментозную терапию в сочетании с эмолиентами, отмечали уменьшение зуда, шелушения, инфильтрации и размеров очагов высыпаний значительно быстрее, чем у пациентов, получавших только стандартную медикаментозную терапию.

Следует отметить, что у пациента с псориазом и мутацией в гене FLG, не использующего эмолиенты, появлялись свежие высыпания на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии.

3.2 Клиническая характеристика пациентов с экземой и мутациями в гене FLG

Среди 93 пациентов с экземой, принявших участие в исследовании, мутации в гене филаггрина выявлены у 11 человек, что составило 11,9 % (рисунок 11). Преобладала мутация 2282del4 (n = 10; 10,8 %), мутация R501X найдена у 1 человека (1,1 %). Все пациенты имели гетерозиготный тип носительства мутаций.

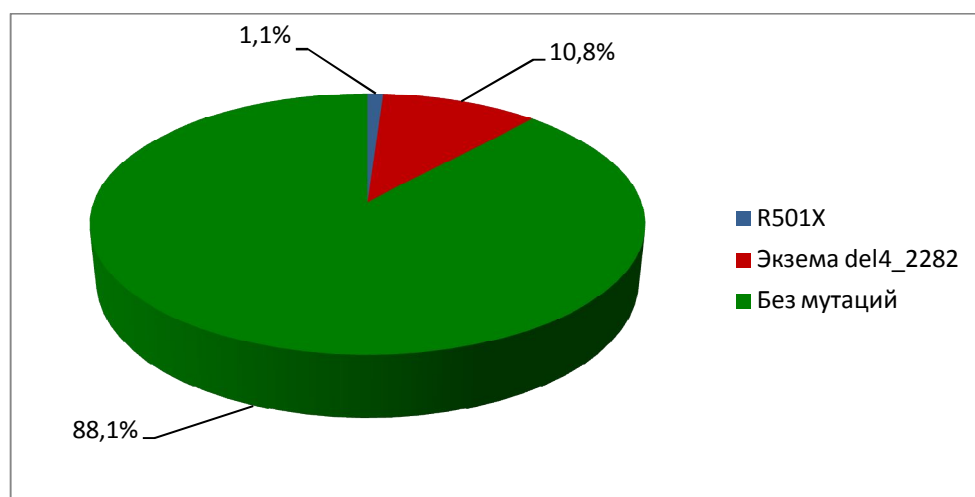


Рисунок 11 – Частота выявления мутаций в гене филаггрина

При сравнении частоты наличия делеции 2282del4 в гене FLG в контрольной группе и в группе пациентов с экземой обнаружено, что при экземе данная делеция встречалась в 3,1 раза чаще ($p = 0,028$) (таблица 7). Отношение шансов развития экземы у носителей мутации 2282del4 в гене FLG в 3,3 раза выше, чем у лиц без мутации (95 % ДИ ОШ 1,2–9,0).

Таблица 7 – Частота мутации 2282del4 в гене FLG у пациентов с экземой и в контрольной группе

Генотипы	Экзема		Контроль	
	n	%	n	%
II	83	89,2	193	96,5
ID	10	10,8	7	3,5
Двусторонний тест Фишера, p	0,028			
Отношение шансов	3,32			
95 % ДИ ОШ	1,22–9,02			

У мужчин мутации в гене филаггрина встречались в 2,8 раза чаще, чем у женщин (таблица 8).

Таблица 8 – Частота мутаций в гене FLG в группе с экземой у мужчин и женщин

Мутация в гене FLG	Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%
Есть	6	21,4	5	7,7
Нет	22	78,6	60	92,3

Средний возраст пациентов с экземой и мутациями в гене FLG составил ($33,6 \pm 11,1$) лет и значимо не отличался при сравнении с группой без мутаций, тогда как средний возраст начала заболевания у них составил ($12,1 \pm 7,0$) лет, что оказалось достоверно меньше аналогичного показателя среди пациентов без мутаций ($28,0 \pm 10,5$) лет ($p = 0,001$). При этом, средний возраст дебюта экземы у мужчин составил ($9,0 \pm 2,4$) лет, а у женщин – ($15,8 \pm 9,9$) лет.

Таким образом, среди мужчин с экземой доля носителей мутаций в гене FLG выше, а средний возраст начала заболевания меньше, чем у женщин.

Распределение пациентов с экземой при мутациях в гене FLG и без таковых в зависимости от клинической формы заболевания представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов с экземой в зависимости от клинической формы

Форма экземы	Экзема при мутациях в гене FLG		Экзема без мутаций в гене FLG		Коэффициент достоверности p
	n	%	n	%	
Истинная	2	18,2	45	54,9	0,035
Дисгидротическая	6	54,5	17	20,7	0,041
Микробная	3	27,3	20	24,4	> 0,05
Всего	11	100	82	100	

У пациентов с мутациями в гене филаггрина преобладала дисгидротическая форма экземы (54,5 %), в то время как при экземе без мутаций в гене филаггрина данный клинический вариант заболевания развивался в 2,6 раза реже. При этом, частота истинной формы экземы, преваляровавшей среди пациентов без мутаций

в гене FLG, при наличии мутаций снижалась в 3 раза. Достоверных различий в частоте развития микробной формы экземы не отмечалось.

При анализе данных семейного анамнеза определено, что в группе пациентов с мутациями в гене FLG наследственная отягощенность по экземе встречалась в 2,3 раза чаще, чем среди больных без мутаций, в которой она встречалась примерно у каждого третьего пациента (72,7 % против 31,7 % соответственно), $p = 0,016$ (таблица 10). Среди мужчин указанные различия были ещё больше: у мужчин-носителей мутации наследственная отягощенность по экземе была выявлена 83,3 % случаев, а без мутации – в 3,7 раза реже (в 22,7 % случаев).

Таблица 10 – Распределение пациентов с экземой по наследственному анамнезу

Наследственная отягощенность	Экзема при мутациях в гене FLG		Экзема без мутаций в гене FLG	
	n	%	n	%
есть	8	72,7	26	31,7
нет	3	27,3	56	68,3
Двусторонний тест Фишера, p	0,016			
Отношение шансов	5,7			
95 % ДИ ОШ	1,4–23,4			

Достоверных различий по причинам дебюта экземы в группах с мутациями в гене FLG и без них получено не было (таблица 11). При этом самой частой причиной, провоцировавшей начало заболевания, пациенты называли средства бытовой химией (моющие и чистящие средства, дезинфицирующие растворы, стиральные порошки), с которыми пациенты контактировали без перчаток в быту и/или на работе.

Таблица 11 – Распределение пациентов по факторам дебюта экземы

Возраст начала экземы	Экзема при мутациях в гене FLG		Экзема без мутаций в гене FLG	
	n	%	n	%
Контакт с бытовой химией	5	45,5	34	41,5
Стресс	1	9,1	13	15,9
Ни с чем не связывают	4	36,3	24	29,2
Погрешности в диете	1	9,1	6	7,3
Прием лекарственных средств	0	0	4	4,9
Заболевание	0	0	1	1,2
Всего	11	100	82	100

У 8 (72,7 %) пациентов с мутациями в гене филаггрина обострения экземы развивались 2–3 раза в год, в то время как у большинства больных (58,5 %) без мутаций – преимущественно 1–2 раза.

Большинство пациентов с мутацией в гене FLG (n = 9; 81,8 %), также как пациенты в группе сравнения (n = 54; 65,9 %), какой-либо сезонности в развитии обострений заболевания не отмечали.

По данным анамнеза заболевания, обострения экземы осложнялись бактериальной и/или грибковой инфекциями в 5,1 раз чаще у больных, имевших мутацию в гене филаггрина, 63,6 % против 12,5 % соответственно.

Все пациенты с мутацией в гене филаггрина предъявляли жалобы на зуд, чувство стягивания и сухость кожи не только на пораженных, но и на видимо не измененных участках кожи. Пациенты без мутаций предъявляли жалобы на зуд только в местах высыпаний.

В период обострения экземы все пациенты с мутациями в гене филаггрина предъявляли жалобы на кожный зуд, в то время как 18,3 % больных без мутации зуд не беспокоил. В отношении других характеристик зуда сравниваемые группы не имели достоверных отличий (таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика интенсивности зуда у пациентов с экземой

Интенсивность зуда	Экзема при мутациях в гене FLG		Экзема без мутаций в гене FLG	
	n	%	n	%
Нет	0	0	15	18,3
Слабой интенсивности	2	18,2	5	6,1
Умеренной интенсивности	7	63,6	45	54,9
Интенсивный	2	18,2	17	20,7
Всего	11	100	82	100

Пациенты обеих групп жаловались на нарушение сна, связанное с кожным зудом, но при наличии мутаций – в 1,6 раз чаще (72,7 % против 41,5 % соответственно).

Экзематозный процесс при наличии мутаций в гене FLG и без таковых в большинстве случаев носил ограниченный характер (81,8 % и 67,1 % соответственно). У первых чаще всего патологические высыпания локализовались на коже ладоней, запястий, голеней и стоп, а у вторых – патологический процесс был чаще приурочен к коже плеч, предплечий, тыльной поверхности кистей, а также к коже бедер и голеней. Кроме того, у всех пациентов с мутацией в гене FLG, вне зависимости от стадии экземы, наблюдались клинические проявления ксероза на непораженных участках кожи голеней, бедер и наружной поверхности плечей.

Индекс EASI в группе пациентов с мутациями в гене FLG и без таковых не имел достоверно значимых различий и составил, соответственно, $(27,9 \pm 11,6)$ баллов и $(34,2 \pm 15,5)$ баллов.

У 63,6 пациентов с наличием мутаций в гене филаггрина имела место экзема средней степени тяжести, что в 1,6 раза чаще, чем в группе пациентов без мутаций. В тоже время, в группе пациентов без мутаций в 22,0 % случаев регистрировалось тяжелое течение экземы, чего не отмечалось среди больных с мутациями в гене FLG (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение пациентов по тяжести течения экземы

Тяжесть течения	Экзема при мутациях в гене FLG		Экзема без мутаций в гене FLG	
	n	%	n	%
Легкое	4	36,4	32	39,0
Среднетяжелое	7	63,6	32	39,0
Тяжелое	0	0	18	22,0
Всего	11	100	82	100

Индекс EASI в основной группе до начала терапии составил ($27,9 \pm 11,6$) баллов, по окончании терапии среднее значение составило ($4,8 \pm 5,1$) баллов. В группе пациентов без мутаций до начала терапии индекс EASI составил ($34,2 \pm 15,5$), после окончания значения индекса снизилось до ($3,9 \pm 4,2$). Среднее значение баллов индекса EASI до начала терапии в группе сравнения (пациенты без мутаций) выше, чем в основной группе, однако, после окончания лечения среднее значение баллов индекса EASI оказалось меньше (рисунок 12).

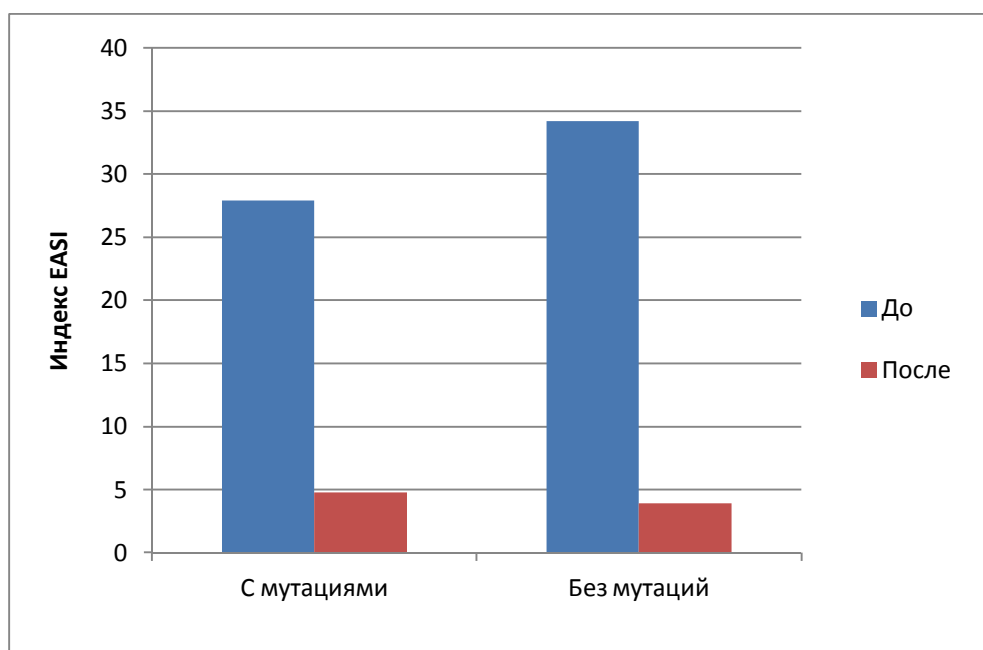


Рисунок 12 – Динамика индекса EASI у пациентов с экземой

Большинство пациентов с мутациями в гене FLG использовали эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии (n = 7; 63,6 %). В группе пациентов без мутаций эмолиенты использовались реже (n = 33; 40,2 %). В обеих группах пациентов эффект от медикаментозной терапии оценивался как клиническое выздоровление (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов с экземой в зависимости от эффекта проведенной терапии

Эффект от терапии	Основная группа (мутации в гене FLG)		Группа сравнения (без мутаций в гене FLG)	
	n	%	n	%
Улучшение	4	36,4	25	30,5
Клиническое выздоровление	7	63,6	57	69,5
Двусторонний тест Фишера, p	0,735			

У пациентов с мутациями в гене филаггрина, не использующих эмолиенты, на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии появлялись свежие высыпания. Пациенты, применявшие эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, отмечали наступление улучшения (уменьшение зуда, шелушения, инфильтрации и размеров элементов сыпи) значительно быстрее, чем у тех пациентов, которые эмолиенты не использовали.

2.2.1 Описание семейного случая пациентов с мутацией в гене филаггрина 2282del4

Под наблюдением находилась семья из 6 человек: отец, дочь и сын, а также супруга сына, ее мама и брат. У 5 человек диагностирована экзема, у 1 пациента диагностирован атопический дерматит (рисунок 13). Все пациенты были обследованы на мутации в гене филаггрина 2282del4 и R501X.

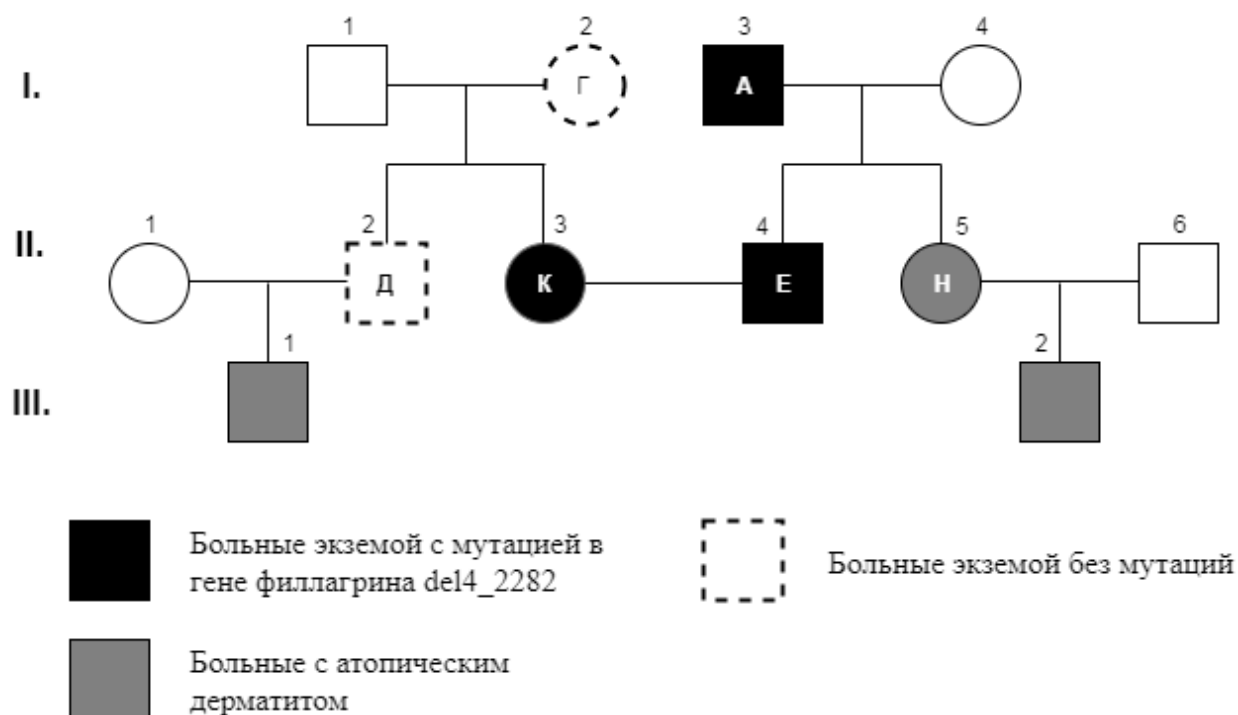


Рисунок 13 – Родословная семьи

1. Пациент Е. (II-4), 28 лет, при обращении к дерматологу предъявлял жалобы на зуд и высыпания на коже кистей, на сухость и чувство стягивания кожи кистей, стоп и голеней.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 6 лет, начало заболевания ни с чем не связывает. Дерматоз носит хронический рецидивирующий характер, обострения 2–3 раза в год, преимущественно в осенне-зимний период. Сначала кожный патологический процесс был приурочен к коже ладоней, позже стал распространяться на боковые поверхности пальцев и тыльную поверхность кистей. Пациент отмечал усиление воспаления, увеличение площади высыпаний и учащение частоты обострений во время учебы в старших классах школы и на первых курсах университета, что также связывает с сильным эмоциональным напряжением. В период ремиссии дерматоза сохраняются жалобы на чувство стягивания кожи, сухость и зуд кожи плеч, кистей, стоп, голеней. В подростковом возрасте находился под наблюдением педиатра и дерматолога в поликлинике по месту жительства. Проводилось лечение антигистаминными препаратами, мазью

гидрокортизон и мазью преднизолон, на фоне лечения отмечался временный положительный эффект. С 2006 г. заболевание носит непрерывно рецидивирующий характер. В период обострений самостоятельно использовал различные эмолиенты и крем Карталин с положительным эффектом.

Наследственный анамнез: у отца – экзема, у родной сестры – атопический дерматит.

Специальный статус: высыпания носят ограниченный характер, симметричны. На коже ладоней, в межпальцевых промежутках, на боковых и ладонных поверхностях пальцев определяются очаги эритемы розового цвета, покрытые множественными глубокорасположенными везикулами по типу «зерен саго», с серозным содержимым. Кожа кистей сухая (рисунок 15), инфильтрированная, кожный рисунок усилен, на ладонной поверхности имеются поверхностные трещины, мелкопластинчатое шелушение. Кожа голеней и стоп сухая, с признаками легкого шелушения (рисунок 14). На подошвах – умеренный гиперкератоз, усиление кожного рисунка. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены.

Результаты обследования: в общем анализе крови эозинофилия (6,5 %), остальные показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови все показатели в пределах нормы.

При генотипировании найдена гетерозиготная мутация 2282del4 в гене филаггрина.

Лечение: таблетки цетиризин 10 мг 1 раз в сутки per os 14 дней, раствор кальция глюконата 10 % по 10 мл в/в струйно № 10, мометазона фуроат 0,1 % крем 1 раз в сутки наружно 14 дней. Дополнительно было рекомендовано использовать эмолиенты в форме крема или мази, исключить частое мытье рук и прямой контакт с бытовой химией. Однако, со слов пациента, эмолиенты он не использовал. На шестой день от начала медикаментозной терапии появились свежие высыпания на коже ладоней. С седьмого дня терапии пациент стал использовать декспантенол 5 % мазь 3–4 раза в сутки. Через 14 дней от начала лечения отмечалось значительное улучшение состояния кожи, на 17-й день

терапии высыпания полностью регрессировали, но сохранялась сухость кожи. Рекомендовано продолжить регулярное использование эмолиентов. На тридцатый день наблюдалось уменьшение сухости кожных покровов.



Рисунок 14 – Фото голени пациента Е.



Рисунок 15 – Фото кисти пациента Е.

2. Пациент А. (I-3), 60 лет (отец пациента Е.).

Анамнез заболевания: заболевание кожи впервые появилось в возрасте 11 лет, причину назвать не может, к врачам в то время не обращался. Диагноз «экзема кистей» впервые был поставлен в возрасте 20 лет. Патологический процесс локализовался на коже ладоней и тыльной поверхности кистей. Обострения 2–3 раза в год, сезонности не замечал. Появление высыпаний на коже кистей связывает с контактом кожи с бытовой химией и/или сильным эмоциональным напряжением. У специалистов не наблюдался. Самостоятельно в период обострений принимал таблетки хлоропирамин и цетиризин, инъекции раствора клемастин, наружно использовал крем бетаметазона дипропионат, детский крем с непродолжительным положительным эффектом.

Наследственный анамнез: у сына – экзема, у дочери — атопический дерматит.

Специальный статус: кожные покровы обычной окраски, тургор и эластичность снижены (рисунки 16 и 17). Кожа кистей и стоп сухая, усилен кожный рисунок. Кожа голеней сухая, покрыта мелкопластинчатым шелушением. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены.

Результаты обследования: в общем анализе крови все показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови – гиперхолестеринемия (5,6 ммоль/л).

При генотипировании найдена гетерозиготная мутация 2282del4 в гене филаггрина.

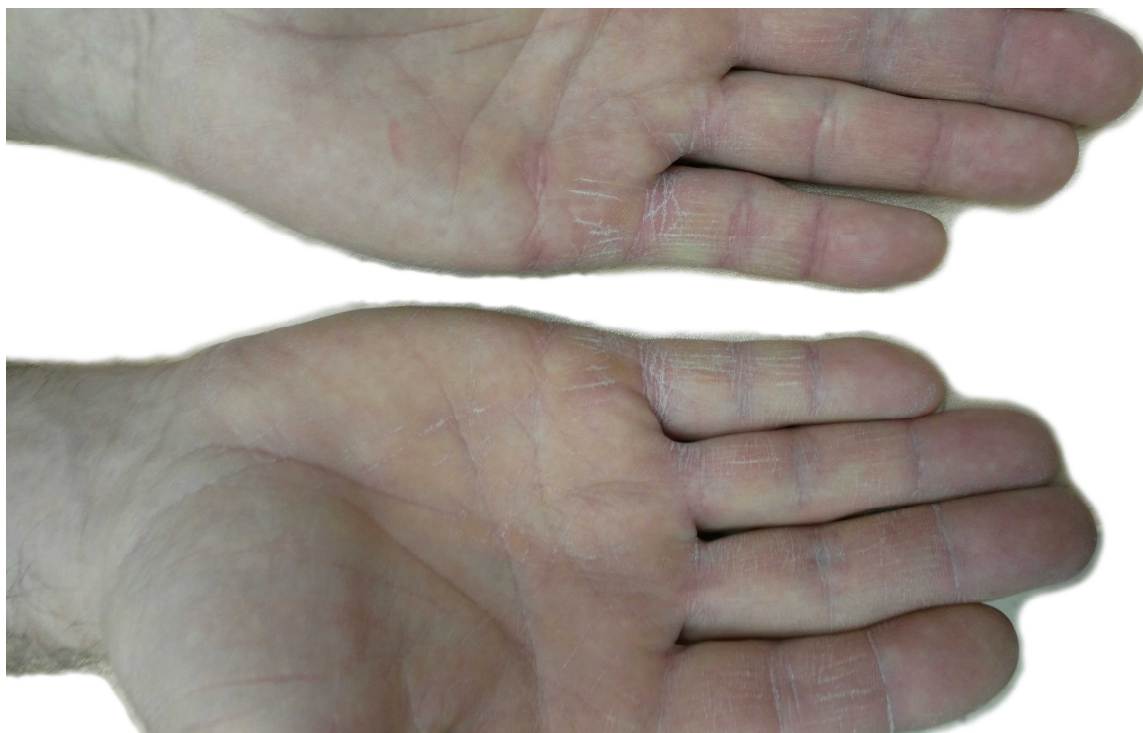


Рисунок 16 – Фото кисти пациента А.



Рисунок 17 – Фото кисти пациента А.

3. Пациентка Н. (П-5), 34 года (родная сестра пациента Е).

Анамнез заболевания: считает себя больной с 5 лет, начало заболевания связывает с употреблением сладостей и цитрусовых. По данным амбулаторной карты, первые высыпания локализовались на коже щек, шеи, плеч, локтевых сгибов и подколенных ямок в виде лихенифицированных очагов и эритемы ярко-розового цвета. Находилась под наблюдением педиатра с диагнозом «диатез», затем – «атопический дерматит». Назначались системные антигистаминные препараты, болтушки с цинком, топические глюкокортикостероиды. На фоне проводимой терапии наблюдался положительный эффект. В подростковом возрасте наступила длительная ремиссия заболевания, длившаяся несколько лет. Очередное обострение атопического дерматита наступила в третьем триместре беременности, а после родов рецидивы возобновились с частотой 1–2 раза в год, преимущественно в зимний период. В качестве причин, провоцирующих обострения атопического дерматита, называет алиментарные факторы. В период обострений появляются клинические проявления атопического дерматита на коже лица, предплечий,

плечей, кистей, ягодиц и голеней. Использует топические глюкокортикостероиды и крем декспантенол с положительным эффектом.

Наследственный анамнез: у отца и родного брата — экзема, у сына 4 лет (от 1-й беременности) диагностирован атопический дерматит, ребенок наблюдается у педиатра.

Специальный статус: кожные покровы обычной окраски, тургор и эластичность сохранены. Кожа предплечий, кистей, бедер, голеней и стоп сухая, с мелкопластинчатым шелушением (рисунок 19). На коже стоп значительно усилен кожный рисунок (рисунок 18). Придатки кожи без изменений.

Результаты обследования: в общем анализе крови и в биохимическом анализе крови все показатели в пределах референсных значений.

При генотипировании мутации 2282del4 и R501X в гене филаггрина не найдены.



Рисунок 18 – Фото стопы пациентки Н.



Рисунок 19 – Фото голени и стопы пациентки Н.

4. Пациентка К. (П-3), 28 лет (супруга пациента Е).

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2-х летнего возраста, начало заболевания ни с чем не связывает. Со слов мамы пациентки, высыпания были представлены множественными мелкими пузырьками с плотной покрывкой, расположенные на коже ладоней, а также очагами мокнутия в области заушных складок. В подростковом возрасте наблюдалась длительная ремиссия кожного процесса. С 20 лет отмечает появление высыпаний на коже плечей, ладоней, кистей и голеней. Обострения 2–3 раза в год, сезонности не отмечает. Пациентка связывает появление свежих высыпаний с контактом кожи со средствами бытовой химии и стрессовыми ситуациями. Наблюдалась у дерматолога в КВД по месту жительства, установлен диагноз: хроническая экзема. На фоне проводимого лечения (антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения, топические ГКС) наблюдалось улучшение. Со слов пациентки, во время прохождения медикаментозной терапии появлялись свежие высыпания. В период ремиссии заболевания сохранялось чувство стягивания кожи, сухость и эпизодический зуд кожи кистей, стоп и голеней. Периодически использует эмолиенты.

Наследственный анамнез: у мамы и родного брата – экзема.

Специальный статус: кожные покровы обычной окраски, тургор и эластичность сохранены. Кожа кистей и стоп сухая, усилен кожный рисунок (рисунок 21). Кожа голеней и бедер сухая, с признаками легкого шелушения, более выраженного в области голеней (рисунок 20). Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены.

Результаты обследования: в общем анализе крови эозинофилия (6,8 %), моноцитоз (12,5 %), остальные показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови все показатели в пределах нормы.

При генотипировании найдена мутация в гене филаггрина 2282del4, по гетерозиготному типу.



Рисунок 20 – Фото голени пациентки К.



Рисунок 21 – Фото стопы пациентки К.

5. Пациентка Г. (I-2), 58 лет (мама пациентки К. – супруги пациента Е.).

Анамнез заболевания: заболевание дебютировало в возрасте 25 лет, высыпания локализовались на коже плечей и голеней. К специалистам не обращалась, высыпания постепенно самостоятельно регрессировали и в течение следующих 5 лет не рецидивировали. В последующем обострения случались 1-2 раза в год, преимущественно после использования парфюмерно-косметических средств (гель для душа, лосьон/ крем для тела, духи). В 2002 году высыпания на коже голеней появились без видимых причин. Обращалась к дерматологу по месту жительства, был установлен диагноз: микробная экзема. На фоне проведенного лечения (название препаратов не помнит) наблюдала положительный эффект.

Наследственный анамнез: у дочери и сына – экзема.

Специальный статус: кожные покровы обычной окраски, тургор и эластичность снижены. Кожа кистей и стоп сухая, линии кожного рисунка утрированы (рисунок 22). Кожа голеней и плечей сухая, с признаками легкого шелушения (рисунок 23). Ногтевые пластины кистей не изменены. Ногтевые пластины 1-х и 5-х пальцев стоп тусклые, умеренно утолщены по дистальному краю, конфигурация не изменена.

Результаты обследования: в общем анализе крови и в биохимическом анализе крови все показатели в пределах референсных значений.

При генотипировании мутации в гене филаггрина 2282del4 и R501X не найдены.



Рисунок 22 – Фото кисти пациентки Г.



Рисунок 23 – Фото плеча пациентки Г.

6. Пациент Д. (II-2), 36 лет (родной брат пациентки К. – супруги пациента Е.).

Анамнез заболевания: со слов мамы пациента Д., дебют заболевания состоялся в 3 месяца в виде появления мокнущих очагов эритемы на коже щек и заушных складок. К специалистам не обращались, самостоятельно использовали цинковую мазь, на фоне чего высыпания постепенно разрешались. В дальнейшем обострения возникали 3 и более раз в год, всегда после употребления сладостей. Клиническая ремиссия наблюдалась с 7 до 35 лет. После длительного эмоционального напряжения появились высыпания на коже тыльной поверхности кистей. По данным амбулаторной карты, высыпания были представлены очагами

гиперемии, покрытые множественными папулами и везикулами. Выставлен диагноз: истинная экзема кистей, острое течение. На фоне лечения антигистаминными средствами и наружными кортикостероидами высыпания полностью регрессировали.

Наследственный анамнез: у мамы и родной сестры – экзема. Сын (1 год и 5 месяцев) с 4-х месячного возраста наблюдается у педиатра и дерматолога с диагнозом: атопический дерматит.

Специальный статус: кожные покровы обычной окраски, тургор и эластичность сохранены. Кожа кистей сухая, усилены кожные борозды. Придатки кожи не изменены.

Результаты обследования: в общем анализе крови все показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови умеренное повышение уровня трансаминаз (АЛТ – 35 U/л, АСТ – 46 U/л), остальные показатели в пределах нормы.

При генотипировании мутации в гене филаггрина 2282del4 и R501X не найдены.

Таким образом, можно заметить, что только в одной семье (пациента Е.) найдена мутация в гене филаггрина 2282del4 в двух поколениях, что предполагает развитие мутации во второй семье (пациентки К.) *de novo*, поскольку у отца пациентки К. при генотипировании мутации 2282del4 и R501X в гене филаггрина не были найдены. Вероятность рождения ребенка с мутацией в гене FLG у супружеской пары (пациент Е. и пациентка К.) составляет 75 %, что следует учитывать, поскольку при обнаружении мутации у будущего потомства, необходимо создать условия жизни без контакта с триггерными факторами атопического дерматита и экземы (кошачья перхоть, цветущие комнатные растения, домашняя и библиотечная пыль, бытовая химия и т. д), рекомендовать постоянное применение эмолиентов, замещающих барьерную функцию кожи, что позволит значительно снизить риск развития патологического фенотипа.

У пациентов Г., Д. и Н. возможно наличие других вариантов мутаций в гене филаггрина, которые в данной работе не были исследованы. Возможно также, что

развитие аллергодерматозов у пациентов Г., Д. и Н. имеет другой механизм, не связанный с нарушением барьерной функции эпидермиса. Следует отметить, что пациенты с мутацией в гене FLG имели раннее начало экземы, большинство пациентов сезонности заболевания не наблюдали, предъявляли жалобы на сухость и зуд кожных покровов в период обострений и ремиссии. Также по данным анамнеза и амбулаторных карт, свежие высыпания у большей части пациентов с мутацией 2282del4 появлялись на фоне медикаментозной терапии и после прямого контакта с бытовой химией. По данным клинического осмотра пациентов с мутацией в гене филаггрина, у всех трех пациентов отмечался ксероз, усиление кожного рисунка и легкое шелушение кожных покровов кистей, стоп и голеней. Особенности течения экземы у пациентов с мутацией в гене FLG, вероятно, обусловлены нарушением барьерной функции кожи, повышенной трансдермальной потерей воды и, как следствие, попаданием аллергенов и токсинов в результате нарушения синтеза белка филаггрина.

3.3 Сравнительная характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих мутации в гене филаггрина

Из 191 обследованного пациента, мутации в гене филаггрина найдены у 4 пациентов с псориазом (2282del4) и 11 пациентов с экземой (2282del4 и R501X). Все пациенты имеют гетерозиготный тип носительства мутаций (рисунок 24).

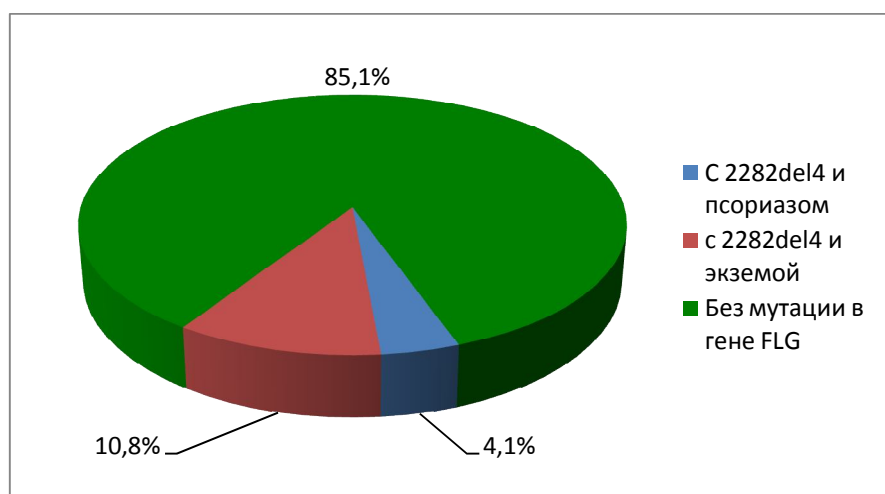


Рисунок 24 – Доля пациентов с мутацией в гене филаггрина

При сравнении частот генотипов по мутации 2282del4 в группе больных с экземой и в контрольной группе обнаружены достоверные различия ($p = 0,028$) (таблица 7). Вероятность иметь экзему у носителей гетерозиготного генотипа в 3,3 раза выше, чем у нормальных гомозигот (т.е. лиц без мутации). Не выявлено достоверных различий по частоте гетерозиготного носительства мутации 2282del4 в группах пациентов с псориазом и экземой (таблица 15), хотя тенденция к накоплению носителей мутации в группе с экземой наблюдается.

Таблица 15 – Частота делеции 2282del4 в гене FLG у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Псориаз (n = 98)		Экзема(n = 93)	
	n	%	n	%
II	94	95,9	83	89,2
ID	4	4,1	10	10,8
Двусторонний тест Фишера, p	0,098			

Поскольку у лиц разного пола заболевания часто протекают по-разному и факторы риска, в том числе и генотипы, могут отличаться, пациенты были поделены по гендерному признаку. У здоровых мужчин и женщин (группа контроля) частоты генотипов не отличаются (было выяснено в ходе проверки). Для получения наиболее достоверных результатов при оценке различий в группу контроля вошли 200 человек.

В группе пациентов с псориазом преобладали лица мужского пола ($n = 63$, 64 %), а в группе пациентов с экземой – женского ($n = 65$, 70 %). Достоверных различий у пациентов с псориазом по частоте генотипа ID не выявлено ни у женщин (таблица 16), ни у мужчин (таблица 17).

Таблица 16 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у женщин с псориазом и в контрольной группе

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 35)	
	n	%	n	%
II	193	96,5	34	97,1
ID	7	3,5	1	2,9
Двусторонний тест Фишера, p	> 0,05			

Таблица 17 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у мужчин с псориазом и в контрольной группе

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 63)	
	n	%	n	%
II	193	96,5	60	95,2
ID	7	3,5	3	4,8
Двусторонний тест Фишера, p	0,05			

При экземе имеется тенденция к накоплению носительниц мутации – 7,7 %, против 4,0 % в контроле. Но она не достигает уровня статистической значимости в связи с относительно небольшими размерами исследуемых групп (таблица 18).

Таблица 18 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у женщин с экземой и в контрольной группе

Генотипы	Контроль (n = 200)		Экзема (n = 65)	
	n	%	n	%
II	193	96,5	60	92,3
ID	7	3,5	5	7,7
Двусторонний тест Фишера, p	> 0,05			

В группе мужчин с экземой доля носителей мутации 2282del4 в гене FLG оказалась значимо выше (в 5,1 раза), чем в группе контроля (соответственно, 17,9 % против 3,5 %; $p = 0,008$). Безусловно, небольшой объем группы требует

проверки полученных результатов на воспроизводимость в более крупных независимых исследованиях (таблица 19). У всех мужчин-носителей мутации экзема началась в детском возрасте от 6 до 12 лет.

Таблица 19 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у мужчин с экземой и в контрольной группе

Генотипы	Контроль (n = 200)		Экзема (n = 28)	
	n	%	n	%
II	193	96,5	23	82,1
ID	7	3,5	5	17,9
Двусторонний тест Фишера, p	0,008			
Отношение шансов	6,0			
95 % ДИ ОШ	1,8–20,4			

В группе пациентов с экземой, также как и в контрольной группе, преобладал гомозиготный генотип (RR). Не выявлено достоверных различий у носителей гетерозиготного типа мутации R501X в группах пациентов с псориазом и экземой (таблица 20).

Таблица 20 – Частота мутации R501X в гене FLG у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 98)		Экзема (n = 93)	
	n	%	n	%	n	%
RR*	198	99	98	100	92	98,9
RX**	2	1	0	0	1	1,1

Примечание:

1. * RR – аргинин в положении 501 аминокислотной последовательности белка, синтезируемого с мРНК обеих копий гена;
2. ** RX – с мРНК одной копии гена синтезируется нормальный белок, синтез белка с мРНК со второй копии гена прекращается в положении 501 из-за образования стоп-кодона вследствие мутации.

Поскольку у пациентов с псориазом мутация R501X в гене FLG не найдена, далее сравнение в двух исследуемых группах проводилось только по делеции 2282del4.

Возраст пациентов с псориазом и мутацией 2282del4 в гене филаггрина составил от 39 до 51 года (средний возраст $(44,0 \pm 5,2)$ лет). Средний возраст начала заболевания составил $(29,3 \pm 11,6)$ лет, минимальный возраст дебюта псориаза – 15 лет.

Возраст пациентов с экземой и мутацией 2282del4 в гене филаггрина составил от 23 до 57 лет (средний возраст $(32,8 \pm 11,3)$ лет). Средний возраст начала заболевания составил $(2,5 \pm 7,2)$ лет, минимальный возраст дебюта экземы 5 лет.

Таким образом, средний возраст пациентов с экземой, а также средний возраст начала заболевания и минимальный возраст дебюта у них были меньше, чем аналогичные значения у пациентов с псориазом.

Пациенты с псориазом, имеющие мутацию 2282del4 в гене филаггрина, одинаково часто подтверждали и отрицали наследственную отягощенность заболевания, в то время как пациенты с экземой, имеющие аналогичную мутацию, указывали на наследственную отягощенность по своему заболеванию в 70 % случаев (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов с делецией 2282del4 в зависимости от наследственного анамнеза

Наследственная отягощенность	Псориаз (n = 4)		Экзема (n = 10)	
	n	%	n	%
Есть	2	50	7	70
Нет	2	50	3	30

Большинство пациентов с экземой (60 %) в качестве причины начала заболевания отмечали контакт с бытовой химией (моющими средствами,

растворителями, дезинфицирующими растворами). В группе пациентов с псориазом не выявлено преобладание какого-либо конкретного фактора.

У 50 % пациентов с псориазом и у 70 % больных с экземой, имеющих мутацию 2282del4 в гене филаггрина, обострения дерматоза наблюдались 2–3 раза в год, при этом сезонного характера обострений не отмечалось.

В группе пациентов с псориазом преобладал тяжелый вариант течения дерматоза (у 75 %), в группе пациентов с экземой – среднетяжелое течение (у 70 %).

По данным анамнеза и амбулаторных карт, в обеих исследованных группах с мутацией в гене филаггрина зафиксированы эпизоды присоединения вторичной инфекции. У пациентов с псориазом преобладали эпизоды себореи (в 75 % случаев). Течение экземы у 70 % пациентов осложнялось присоединением бактериальной и/или грибковой инфекции. У всех пациентов с мутациями в гене филаггрина и диагнозом «псориаз» наблюдался распространенный характер высыпаний, у пациентов с экземой был преимущественно ограниченный характер кожного патологического процесса (у 70 % пациентов).

Воспалительные элементы сыпи у пациентов с псориазом преимущественно были локализованы на коже волосистой части головы, верхних (плечи, предплечья, разгибательная поверхность локтевых суставов, кисти) и нижних (бедро, коленные суставы, голени, тыльная поверхность стоп) конечностей. Кожный патологический процесс у пациентов с экземой был в большинстве случаев приурочен к коже ладоней, запястий, голени, а также к коже тыльной и подошвенной поверхности стоп.

Все пациенты с псориазом и экземой, имеющие мутацию 2282del4 в гене филаггрина, предъявляли жалобы на зуд, сухость и чувство стягивания кожи не только в местах локализации сыпи, но и на участках кожи свободных от высыпаний. У пациентов с псориазом чаще возникал интенсивный зуд (у 75 %), а в группе пациентов с экземой чаще беспокоил зуд умеренной интенсивности (у 60 %). Кроме того, 75 % больных с псориазом и 80 % больных с экземой указывали на нарушение сна из-за упорного кожного зуда.

Шелушение кожи в период обострения псориаза наблюдалось у всех пациентов на непораженных участках кожи. У всех пациентов с экземой и мутацией в гене FLG наблюдалось шелушение на непораженных участках кожи голеней, бедер и наружной поверхности плеч, независимо от стадии течения дерматоза. Есть все основания предполагать, что выявленное шелушение кожи у пациентов с мутациями в гене FLG является результатом повреждений на этапе синтеза белка филаггрина. Следствием этого является нарушение процесса кератинизации и повышение трансэпидермальной потери воды клинически, что проявляется сухостью кожных покровов.

Большинство пациентов в обеих группах использовали эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. У пациентов, использовавших эмолиенты, уменьшение зуда, чувства стягивания кожи, шелушения, инфильтрации и размеров элементов сыпи наступает значительно быстрее, чем у тех пациентов, которые эмолиенты не использовали. Данный факт, возможно, связан с восстановлением нарушенного водного и липидного баланса в эпидермисе.

У пациентов с псориазом и экземой, не использовавших эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, появлялись свежие высыпания на фоне проводимого лечения.

При оценке эффективности проведенной медикаментозной терапии у большинства пациентов с псориазом эффект оценивался как клиническое улучшение (75 %), у пациентов с экземой – как клиническое выздоровление (63,6 %).

3.4 Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию гена LCE

Среди 191 человека было 15 пациентов, имеющих мутации в гене FLG. Ввиду значительного вклада мутаций в гене FLG в развитие экземы и влияния на

некоторые особенности псориаза было решено исключить пациентов-носителей этих мутаций из дальнейшего анализа.

Всего пациентов, имеющих делецию в гене LCE, оказалось 78 человек, из них 41 пациент с псориазом и 37 пациентов с экземой.

Контрольная группа составила 200 человек (100 женщин и 100 мужчин). В качестве контроля для оценки частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма локуса LCE3B/LCE3C были подобраны образцы ДНК из популяционной выборки жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний).

Достоверно значимых различий при сравнении частот генотипов и аллелей между группами с псориазом и экземой не получено, также как и при попарном сравнении их с контрольной группой (таблица 22).

Таблица 22 – Частота делеции локуса LCE у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 93)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
II	32	16,0	13	14,0	12	14,6
ID	94	47,0	41	44,1	37	45,1
DD	74	37,0	39	41,9	33	40,3
Примечание – II – гомозигота по инсерции, ID – гетерозигота, DD – гомозигота по делеции						

Средний возраст пациентов с делецией в локусе LCE составил $(37,6 \pm 11,7)$ лет. Средний возраст начала псориаза составил $(27,4 \pm 10,3)$ лет. Средний возраст начала экземы – $(23,1 \pm 10,7)$ лет. Минимальный возраст начала псориаза – 6 лет. Минимальный возраст начала экземы – 4 года, что меньше, чем у пациентов с псориазом.

При оценке различных гендерных групп по частоте генотипов достоверных отличий также не обнаружено (таблицы 23 и 24).

Таблица 23 – Частота делеции гена LCE у мужчин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
II	32	16	9	15,0	7	31,8
ID	94	47	25	41,7	8	36,4
DD	74	37	26	43,3	7	31,8

Таблица 24 – Частота делеции гена LCE у женщин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 33)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
II	32	16	4	12,1	5	8,3
ID	94	47	16	48,5	29	48,3
DD	74	37	13	39,4	26	43,3

Отмечается снижение носительства гомозиготного генотипа II у женщин с экземой и повышение у мужчин с экземой (31,8 % vs 8,3 %, $p = 0,013$).

Среди пациентов с псориазом преобладала вульгарная форма псориаза (таблица 25). Получены достоверные различия по частотам генотипов делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами псориаза ($p = 0,017$). При вульгарной форме псориаза 46,5 % больных являются носителями гомозиготного генотипа по делеции, а при экссудативной форме преобладают носители гетерозиготного генотипа (71,4 %).

Таблица 25 – Частота делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами псориаза

Генотипы	Вульгарная форма		Экссудативная форма	
	n	%	n	%
II	12	16,9	1	4,8
ID	26	36,6	15	71,4
DD	33	46,5	5	23,8

Достоверных различий по частотам генотипов делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами экземы не получено (таблица 26). При дисгидротической форме экземы количество гомозигот обоих типов минимально, преобладают гетерозиготные носители – 70,6 %. При микробной форме распределение частот генотипов заметно изменяется: доля носителей генотипа гомозиготного по инсерции выше в 3,5 раза, гомозиготного по делеции в 1,8 раза, с одновременным снижением доли гетерозигот до 36,8 %.

Не обнаружено различий по частотам генотипов делеции локуса LCE в обеих исследуемых группах при разделении по наследственной отягощенности.

Большинство пациентов с псориазом начало заболевания ни с чем не связывали (52,3 %). В группе пациентов с экземой большее число пациентов дебют дерматоза связывали с прямым контактом с бытовой химией (40 %).

Таблица 26 – Частота делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами экземы

Генотипы	Дисгидротическая форма		Истинная форма		Микробная форма	
	n	%	n	%	n	%
II	1	5,9	6	13,3	4	21,1
ID	12	70,6	18	40,0	7	36,8
DD	4	23,5	21	46,7	8	42,1

Частота обострений псориаза 3–4 раза в год реже всего наблюдалась у носителей гомозиготного генотипа DD (8,3 %). У половины носителей генотипа ID обострения псориаза случались 1–2 раза в год, также как и при экземе.

В группе пациентов с псориазом чаще всего высыпания были приурочены к коже туловища, верхних (разгибательная поверхность локтевых суставов, плечи и предплечья) и нижних конечностей (бедро, голени и область коленных суставов). У пациентов с экземой высыпания преимущественно располагались на коже запястья, предплечий и нижней трети голеней.

Преобладающее число пациентов с экземой предъявляли жалобы на сухость кожных покровов (усиление кожного рисунка, муковидное шелушение) в местах

высыпаний ($n = 53$; 64,6 %). У пациентов с диагнозом «псориаз» жалобы на сухость кожи были реже ($n = 40$; 42,6 %). Обнаружены высоко достоверные различия ($p = 0,001$) между группами пациентов с псориазом, имевших жалобы на сухость кожи и без неё (таблица 27).

Таблица 27 – Частота генотипов делеции локуса LCE у пациентов с псориазом и жалобами на сухость кожи

Генотипы	Нет		Есть	
	n	%	n	%
II	3	5,7	10	25,0
ID	36	67,9	5	12,5
DD	14	26,4	25	62,5

Гетерозиготы в группе с жалобами на сухость кожи встречались в 5 раз реже, чем в группе без жалоб, а гомозиготы DD – в 2,3 раза чаще.

Более 70 % пациентов с псориазом предъявляли жалобы на зуд в области высыпаний разной интенсивности: от слабого до сильного. При этом у половины гетерозигот ID зуд отсутствовал, а более чем половина гомозигот DD отмечали зуд умеренной интенсивности.

В группе с экземой пациенты часто предъявляли жалобы на зуд в местах патологических высыпаний умеренной интенсивности ($n = 67$; 81,7 %). У 34 пациентов (41,5 %) с экземой наблюдалось нарушение сна из-за кожного зуда. Большинство пациентов с псориазом ($n = 82$; 87,2 %) нарушение сна из-за кожного зуда не наблюдали.

Распределение пациентов с делецией гена LCE в зависимости от тяжести течения заболевания представлено в таблице 28. Если при псориазе тяжелое течение дерматоза отмечалось лишь у 1,1 % пациентов, то при экземе – у 22,0 %.

Различий по частотам генотипов делеции локуса LCE между группами с разным течением псориаза и экземы не обнаружено.

Таблица 28 – Распределение пациентов с делецией гена LCE по тяжести течения заболевания

Тяжесть течения	Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%
Легкое	35	37,2	32	39,0
Среднетяжелое	58	61,7	32	39,0
Тяжелое	1	1,1	18	22,0

Среднее значение баллов индекса PASI пациентов с псориазом до начала терапии составил ($22,7 \pm 11,6$). После лечения индекс PASI снизился до ($4,1 \pm 3,3$). Среднее значение баллов индекса EASI пациентов с экземой до начала терапии составил ($31,0 \pm 14,6$), после лечения наблюдается снижение индекса до ($3,6 \pm 4,5$) (таблица 29).

Таблица 29 – Средние уровни индексов PASI и EASI до и после лечения

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Станд. отклон.	Квартили		
					25	50	75
PASI до лечения	II	14	23,1429	8,90857	18,7500	23,5000	26,2500
	ID	41	20,3415	8,25109	12,0000	23,0000	25,0000
	DD	38	25,3947	11,19734	21,7500	24,5000	28,0000
PASI после лечения	II	14	4,2857	2,12779	2,7500	4,5000	5,2500
	ID	41	3,4146	2,52958	1,0000	3,0000	5,0000
	DD	38	4,7368	2,81583	2,7500	4,0000	7,0000
EASI до лечения	II	11	38,6364	15,53881	26,0000	42,0000	53,0000
	ID	37	32,3784	14,56280	19,0000	31,0000	47,5000
	DD	34	34,2059	16,87706	19,0000	34,0000	51,2500
EASI после лечения	II	11	4,6364	4,34218	1,0000	2,0000	8,0000
	ID	37	3,4054	4,19960	0,0000	2,0000	6,5000
	DD	34	4,1471	4,36329	0,0000	2,0000	8,0000

Использование эмолиентов в дополнение к стандартной медикаментозной терапии не имело отличий у носителей разных генотипов делеции гена LCE как в

группе пациентов с псориазом, так и с экземой. То же касается и эффективности терапии – значимых различий не выявлено у носителей разных генотипов. Среди пациентов с псориазом (43 %) и экземой (39 %) эффект от проведенной медикаментозной терапии в большинстве случаев оценивался как клиническое выздоровление.

3.5 Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTT1

Всего число пациентов, имеющих делецию в гене GSTT1, составило 51 человек. Из них 29 человек имели диагноз «псориаз», у 22 — диагностирована экзема (рисунок 25).

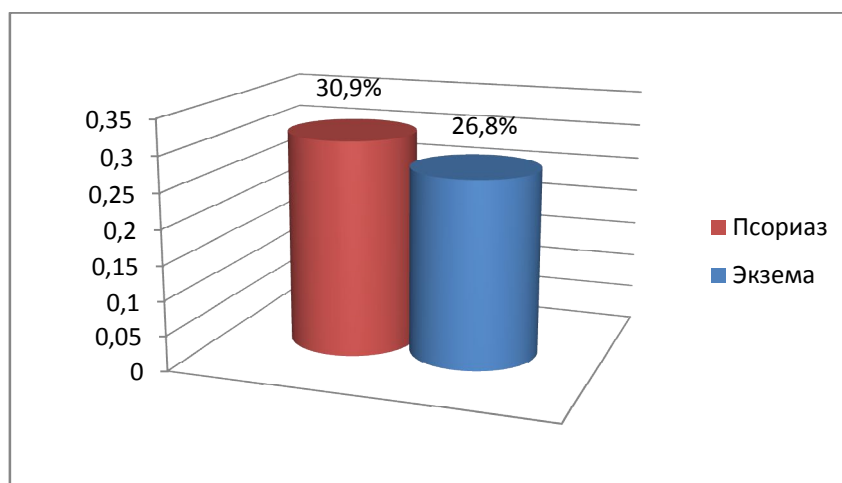


Рисунок 25 – Распределение делеции в гене GSTT1 среди пациентов с псориазом и экземой

Значимых различий частот генотипов между группами больных с псориазом и экземой не получено. При сравнении групп псориаза и экземы с контролем обнаружено значимое повышение частоты делеции в группе с псориазом по сравнению с контролем, $p = 0,015$ (ОШ 2,1, 95 % ДИ 1,2–3,7) (таблица 30).

Таблица 30 – Общая частота делеции в гене у GSTT1 у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
GSTT1*0/0	35	17,5	29	30,9	22	26,8
GSTT1+	165	82,5	65	69,1	60	73,2
Примечание . GSTT1+ – гомозигота (норма), GSTT1*0/0 – гетерозигота (делеция).						

Средний возраст пациентов с делецией в гене GSTT1 составил ($36,0 \pm 11,0$) лет. Средний возраст начала псориаза составил ($25,3 \pm 7,6$) лет. Средний возраст начала экземы составил ($25,2 \pm 10,4$) лет. При сравнении среднего значения возраста дебюта заболеваний в обеих группах значительных различий не наблюдалось. Минимальный возраст начала псориаза 11 лет. Минимальный возраст начала экземы 1 год, что меньше, чем возраст пациентов с псориазом.

В группе мужчин с псориазом значимо больше ($p = 0,044$) носителей делеции в гене у GSTT1 по сравнению с группой контроля (таблица 31).

Таблица 31 – Частота делеции в гене у GSTT1 у мужчин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
GSTT1*0/0	35	17,5	18	30,0	7	31,8
GSTT1+	165	82,5	42	70,0	15	68,2
Примечание. GSTT1+ – гомозигота (норма), GSTT1*0/0 – гетерозигота (делеция).						

В группе женщин с псориазом также значимо больше ($p = 0,049$) носителей делеции в гене у GSTT1 по сравнению с группой контроля (таблица 32).

Таблица 32 – Частота делеции в гене у GSTT1 у женщин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
GSTT1*0/0	35	17,5	11	32,4	15	25,0
GSTT1+	165	82,5	23	67,6	45	75,0
Примечание. GSTT1+ – гомозигота (норма), GSTT1*0/0 – гетерозигота (делеция).						

По клиническим формам заболевания выявлено преобладание вульгарной формы псориаза (n = 72; 77,4 %) и истинной формы экземы (n = 45; 55,6 %). В группе с дисгидротической формой экземы носители делеции в гене GSTT1 встречались в 6 раз реже по сравнению с истинной и микробной экземой, $p = 0,032$ (5,9 % vs 31,2).

При распределении пациентов по наследственному анамнезу и носительству делеции в гене GSTT1 ассоциаций не выявлено ни при псориазе, ни при экземе.

В обеих исследуемых группах большинство пациентов (n = 53; 56,4 %) с псориазом и экземой (n = 54; 63,3 %) не наблюдали связи заболеваний с сезонностью.

Количество обострений, распространённость кожного процесса, тяжесть течения заболевания при псориазе и экземе оказались не связанными с носительством делеции в гене GSTT1.

Большая часть пациентов с псориазом предъявляла жалобы на зуд умеренной интенсивности (n = 43; 45,7 %). В числе пациентов с сильным зудом не оказалось носителей делеции. Также большинство пациентов с псориазом не отмечали нарушение сна из-за кожного зуда (n = 82; 87,2 %).

Пациенты с экземой предъявляли жалобы на зуд кожи в местах патологических высыпаний: от слабой до сильной интенсивности, преимущественно беспокоил зуд умеренной интенсивности (n = 45; 54,9 %). Все носители делеции с экземой жаловались на умеренный или сильный зуд.

Большая часть пациентов с диагнозом «псориаз» использовала эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. Среди пациентов с экземой равное число лиц использовали (50 %) и отказались от использования эмолиентов

(50 %). У пациентов, использовавших эмолиенты, положительная динамика кожного процесса наблюдалась быстрее (уменьшение зуда, сухости, гиперемии, инфильтрации и шелушения воспалительных очагов) чем у лиц, отказавшихся от их использования.

Среднее значение баллов индекса PASI пациентов с псориазом до начала терапии составил ($22,6 \pm 9,5$), после лечения снизился ($4,5 \pm 3,0$). Среднее значение баллов индекса EASI пациентов с экземой до начала терапии составил ($35,3 \pm 15,4$), после лечения снизился до ($4,4 \pm 5,0$) (рисунок 26). Значимых различий в средних значениях индексов у пациентов с делецией и без неё (до лечения и после), а также в эффективности проводимой терапии – не обнаружено. По эффекту от проведенной медикаментозной терапии в обеих исследуемых группах результат оценивался как клиническое выздоровление.

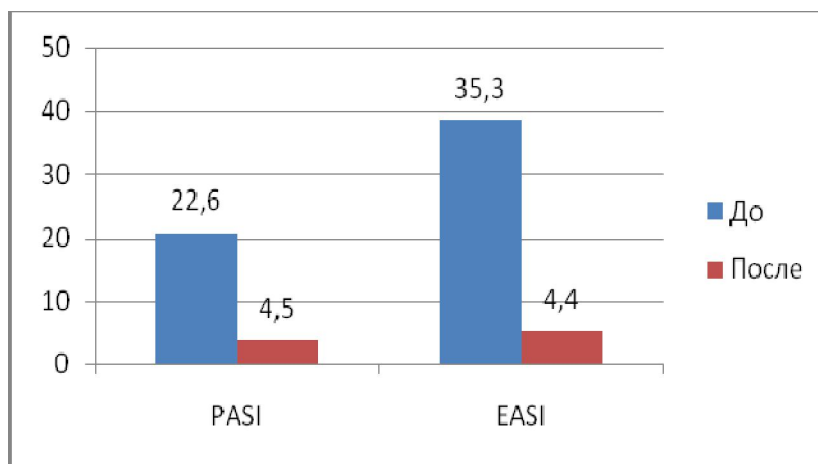


Рисунок 26 – Динамика индексы PASI и EASI у пациентов с псориазом и экземой

3.6 Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTM1

Среди исследуемых пациентов выделено всего 70 человек с делецией в гене GSTM1. Группа пациентов с псориазом составила 39 человек, с экземой — 31 человек (рисунок 27).

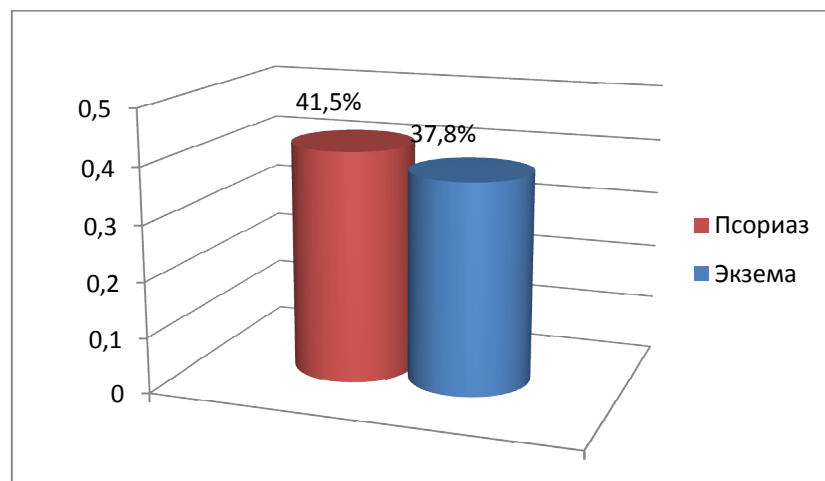


Рисунок 27 – Распределение делеции в гене GSTM1 среди пациентов с псориазом и экземой

Значимых различий частот генотипов между группами с псориазом, с экземой и контролем не получено (таблица 33).

Таблица 33 – Общая частота делеции в гене GSTM1 у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
GSTM1*0/0	83	41,5	39	41,5	31	37,8
GSTM1+	117	58,5	55	58,5	51	62,2
Примечание. GSTM1+ – гомозигота (норма), GSTM1*0/0 – гетерозигота (делеция).						

Достоверные различия по частотам генотипов у пациентов мужского и женского пола, имеющих делеции в гене GSTM1, также отсутствовали (таблицы 34 и 35).

Таблица 34 – Частота делеции в гене у GSTM1 у мужчин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
GSTM1*0/0	83	41,5	25	41,7	8	36,4

Продолжение таблицы 34

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	n	%	n
GSTM1+	117	58,5	35	58,3	14	63,6
Примечание. GSTM1+ – гомозигота (норма), GSTM1*0/0 – гетерозигота (делеция).						

Таблица 35 – Частота делеции в гене у GSTM1 у женщин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
GSTM1*0/0	83	41,5	14	41,2	23	38,3
GSTM1+	117	58,5	20	58,8	37	61,7
Примечание. GSTM1+ – гомозигота (норма), GSTM1*0/0 – гетерозигота (делеция).						

Средний возраст пациентов с делецией в гене GSTM1 составил $(38,8 \pm 12,6)$ лет. Средний возраст начала псориаза составил $(27,6 \pm 8,4)$ лет. Средний возраст начала экземы составил $(26,8 \pm 7,6)$ лет. Минимальный возраст начала псориаза 13 лет. Минимальный возраст начала экземы 1 год, что меньше, чем у пациентов с псориазом. Значимых различий между носителями разных генотипов делеции в гене GSTM1 по среднему возрасту пациентов в группах, среднему возрасту начала заболевания не обнаружено.

Для пациентов с делецией в гене GSTM1 характерна вульгарная форма псориаза (n = 33; 84,6 %) и истинная форма экземы (n = 21; 70,0 %). В группе с истинной экземой больше доля носителей делеции в гене GSTM1 по сравнению с дисгидротической и микробной экземой (46,7 % vs 25,0 %, p = 0,045).

При изучении наследственного анамнеза доля носителей делеции в гене GSTM1 значимо не отличалась в группах с наследственной отягощенностью и без неё.

Среди факторов дебюта заболевания большинство пациентов (56,4 %) с псориазом, носителей делеции в гене GSTM1, начало заболевания ни с чем не связывали. У пациентов с экземой преобладал контакт с бытовой химией (67,8 %) как основной фактор начала заболевания (таблица 36).

Таблица 36 – Факторы дебюта псориаза и экземы у пациентов с делецией в гене GSTM1

Причины начала заболевания	Псориаз (n = 39)		Экзема (n = 31)		Достоверность различий
	n	%	n	%	p
Стресс	6	15,4	2	6,6	> 0.05
Контакт с бытовой химией	7	17,9	21	67,8	0.002
ОРЗ	1	2,6	1	3,3	> 0.05
Прием ЛС	3	7,7	1	3,3	> 0.05
Погрешности в диете	0	0	1	3,3	> 0.05
Ни с чем не связывает	22	56,4	5	15,7	0,001

Среди пациентов носителей делеции в гене GSTM1 с псориазом (n = 22; 56,4 %) и экземой (n = 16; 51,6 %) большинство лиц связь заболеваний с сезонностью не отмечали и обострения дерматозов случались 1–2 раза в год (псориаз n = 19; 48,7 %; экзема n = 15; 48,4 %).

По характеру патологических высыпаний у пациентов с делецией в гене GSTM1 и псориазом преобладал распространенный характер сыпи (n = 25; 64,1 %), у пациентов с экземой – ограниченный (n = 21; 67,7 %).

Высыпания при псориазе были преимущественно локализованы на коже лица, ушных раковин, волосистой части головы, разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов. При экземе большая часть патологических высыпаний была приурочена к коже предплечий и тыльной поверхности кистей.

Для пациентов с экземой и псориазом, имеющих делецию в гене GSTM1, было характерно среднетяжелое течение заболеваний (56,4 % и 41,9 % соответственно). Однако, если при псориазе среди носителей делеции в гене GSTM1 не оказалось пациентов с тяжёлым течением заболевания, то среди пациентов с экземой их было 19,4 % (таблица 37).

Таблица 37 – Распределение пациентов с делецией в гене GSTM1 по тяжести течения заболевания

Тяжесть течения	Псориаз (n = 39)		Экзема (n = 31)	
	n	%	n	%
Легкое	17	43,6	12	38,7
Среднетяжелое	22	56,4	13	41,9
Тяжелое	0	0	6	19,4

Все пациенты с псориазом и экземой предъявляли жалобы на кожный зуд слабой и умеренной силы в местах локализации патологических высыпаний. В группе пациентов с псориазом носителей делеции в гене GSTM1 преобладал зуд умеренной интенсивности (n = 19; 48,7 %). Нарушение сна из-за кожного зуда у большинства лиц отсутствовало (n = 33; 84,6 %). В группе пациентов с экземой беспокоил зуд кожи преимущественно умеренной интенсивности (n = 26; 83,9 %). Нарушение сна не отмечало 18 человек (89,1 %).

Также большинство пациентов носителей делеции в обеих исследуемых группах предъявляли жалобы на сухость кожных покровов в местах патологических высыпаний: у пациентов с псориазом (n = 23; 59,0 %), у пациентов с экземой (n = 22; 71,0 %), соответственно. Сухость кожных покровов в местах патологических высыпаний: у пациентов с псориазом носителей делеции встречалась чаще, чем у лиц без делеции (57,5 % vs 29,6 %; p = 0,011).

Большинство пациентов с псориазом использовали эмолиенты (67,4 %) в дополнение к стандартной медикаментозной терапии и отмечали быстрое купирование кожного зуда, уменьшение гиперемии и шелушения воспалительных очагов (таблица 38). Большая часть пациентов с экземой (54,8 %) от использования эмолиентов отказалась, что не повлияло на результат проведенного лечения.

Таблица 38 – Распределение пациентов с делецией в гене GSTM1 по использованию эмолиентов

Использование эмолиентов	Псориаз (n = 39)		Экзема (n = 31)	
	n	%	n	%
Да	26	66,7	14	45,2
Нет	13	33,3	17	54,8

Среднее значение баллов индекса PASI пациентов с псориазом до начала терапии составил ($24,3 \pm 13,7$), после лечения – снизился до ($4,8 \pm 3,7$). Среднее значение баллов индекса EASI пациентов с экземой до начала терапии составило (33 ± 15), после лечения – снижение до ($3,6 \pm 4,0$) (рисунок 28).

Значимых различий в средних значениях индексов у пациентов с делецией и без неё (до лечения и после), а также в эффективности проводимой терапии не обнаружено. Эффективность проведенной медикаментозной терапии в обеих группах оценивалась как клиническое выздоровление.

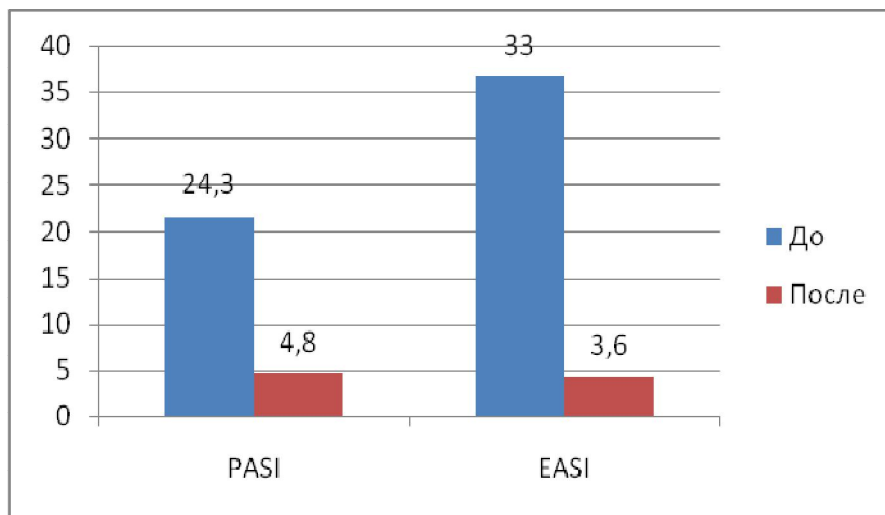


Рисунок 28 – Динамика индексов PASI и EASI у пациентов с псориазом и экземой с делецией гена GSTM1

3.7 Клиническая характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих двойную делецию генов GSTT1 и GSTM1

Значимых различий частот генотипов между группами с псориазом, экземой и контролем по частоте носительства двойной делеции не получено.

В группе с псориазом достоверно больше носителей делеции в гене GSTT1 (при отсутствии делеции GSTM1) по сравнению с контролем ($p = 0,029$). Во всех группах наблюдается преобладание нормального генотипа (таблица 39).

Таблица 39 – Общая частота двойной делеции генов GSTT1/GSTM1 у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
Двойная делеция	11	5,5	10	11,2	10	12,2
Делеция GSTT1/Норма	21	10,5	19	19,4	12	14,6
Норма/Делеция GSTM1	69	34,5	29	32,7	21	25,6
Норма	99	49,5	36	36,7	39	47,6

Средний возраст пациентов с двойной делецией GSTT1/GSTM1 составил ($39,1 \pm 11,4$) лет. Средний возраст начала псориаза составил ($27 \pm 8,4$) лет. Средний возраст начала экземы составил ($24,6 \pm 10,0$) лет. Минимальный возраст начала псориаза 15 лет. Минимальный возраст начала экземы 1 год, что по всем трем показателям выше, чем возраст пациентов с псориазом.

Достоверные различия выявлены у мужчин с псориазом по частоте генотипа с двойной делецией, по сравнению с контролем ($p = 0,041$). Отношение шансов найти мужчину носителя генотипа с двойной делецией в группе с псориазом в 2,6 раза выше, чем в контроле (95 % ДИ 1,1–6,9) (таблица 40). В группе мужчин с экземой доля носителей генотипа с двойной делецией оказалась ещё выше ($p = 0,013$).

Таблица 40 – Частота двойной делеции генов GSTTGSTM у мужчин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 21)	
	n	%	n	%	n	%
Двойная делеция GSTT1/GSTM1	11	5,5	8	13,3	5	22,7
Делеция GSTT1/Норма	21	10,5	10	16,7	2	9,1
Норма/Делеция GSTM1	69	34,5	17	28,3	3	13,6
Норма	99	49,5	25	41,7	11	32,4

Достоверные различия выявлены у женщин по частоте генотипа «Делеция GSTT1/Норма» ($p = 0,022$). В группе с псориазом чаще встречались женщины носительницы делеции в гене GSTT1 (при отсутствии делеции GSTM1) по сравнению с контролем (26,5 % vs 10,5 %; $p = 0,022$) (таблица 41).

Таблица 41 – Частота двойной делеции генов GSTTGSTM у женщин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
Двойная делеция GSTT1/GSTM1	11	5,5	2	5,9	5	8,3
Делеция GSTT1/Норма	21	10,5	9	26,5	10	16,7
Норма/Делеция GSTM1	69	34,5	12	35,3	18	30,0
Норма	99	49,5	11	32,4	27	45,0

По клиническим формам заболеваний у носителей двойной делеции преобладала вульгарная форма псориаза ($n = 8$; 80 %), истинная ($n = 4$; 44,4 %) и микробная формы экземы ($n = 4$; 44,4 %). Доля носителей двойной делеции была выше в группе с микробной экземой по сравнению дисгидротической и истинной. Наименьшая доля носителей нормального генотипа (без делеции) оказалась в группе с истинной экземой (31,1 %).

Равное число пациентов с псориазом отмечало наследственную отягощенность и отрицало ее наличие. Среди пациентов с экземой большинство лиц не отмечало наследственной отягощенности по своему заболеванию (60 %).

Большая часть (70 %) пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM начало псориаза ни с чем не связывала. В группе пациентов с экземой 50 % причиной дебюта заболевания считали контакт с бытовой химией (таблица 42).

Половина пациентов с псориазом носителей двойной делеции не отмечали сезонности заболевания ($n = 5$; 50 %). Равная часть пациентов с экземой обострения дерматоза с сезонностью не связывали ($n = 5$; 50 %) и наблюдали сезонность заболевания: осенне-зимний период года ($n = 3$; 30 %), весенне-осенний ($n = 2$; 20 %).

Таблица 42 – Причины дебюта псориаза и экземы у пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM

Причины начала заболевания	Псориаз ($n = 10$)		Экзема ($n = 10$)	
	n	%	n	%
Стресс	1	10	1	10
Контакт с бытовой химией	2	20	5	50
ОРЗ	0	0	1	10
Прием ЛС	0	0	1	10
Погрешности в диете	0	0	1	10
Ни с чем не связывает	7	70	1	10

В группе пациентов с псориазом наблюдается практически равномерное распределение частоты обострений заболевания (1–2 раза в год – $n = 4$; 40 %; 2–3 раза в год – $n = 3$; 30 %; 3–4 раза в год – $n = 3$; 30 %). В группе пациентов с экземой носителей двойной делеции чаще всего обострения случались 1–2 раза в год ($n = 5$; 50 %).

У пациентов с двойной делецией генов и псориазом кожный процесс носил распространенный характер ($n = 8$; 80 %), у пациентов с экземой – ограниченный характер ($n = 8$; 80 %) высыпаний.

Пациенты в обеих группах предъявляли жалобы на кожный зуд умеренной интенсивности в местах локализации патологических высыпаний (псориаз $n = 6$; 60,0 %; экзема $n = 7$; 70 %). Пациенты с псориазом ($n = 8$; 80 %) и экземой ($n = 6$; 60 %) в большинстве случаев не предъявляли жалоб на нарушение сна из-за кожного зуда.

Чаще всего высыпания при псориазе были приурочены к коже головы и туловища (лицо, ушные раковины, волосистая часть головы, шея, грудь, живот, спина, боковые поверхности туловища и ягодицы), разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов. Элементы сыпи имели яркую окраску, слабое шелушение и умеренно-выраженную инфильтрацию папул.

При экземе большая часть высыпаний локализовалась на коже нижней трети бедер и голеней, а также на тыльной поверхности кистей. В области очагов воспаления наблюдалось преимущественно слабое мелкопластинчатое шелушение. Высыпания в обеих группах разрешались с образованием поствоспалительной гиперпигментации.

В обеих группах пациентов с двойной делецией беспокоила сухость кожных покровов в местах высыпаний (псориаз $n = 8$; 80 %; экзема $n = 9$; 90 %).

У большей части пациентов с псориазом при двойной делеции наблюдалось среднетяжелое течение заболевания (80,0 %), у половины пациентов с экземой при двойной делеции – лёгкое течение дерматоза (таблица 43).

Таблица 43 – Распределение пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM по тяжести течения заболевания

Тяжесть течения	Псориаз ($n = 10$)		Экзема ($n = 10$)	
	n	%	n	%
Легкое	2	20	5	50
Среднетяжелое	8	80	3	30
Тяжелое	0	0	2	20

Среднее значение баллов индекса PASI пациентов с псориазом до начала терапии составил ($26,0 \pm 13,0$), после лечения показатель снизился до ($6,0 \pm 4,0$).

Среднее значение баллов индекса EASI пациентов с экземой до начала терапии ($8,1 \pm 17,3$) составило, после лечения значение индекса снизилось до ($2,7 \pm 3,6$) (рисунок 29).

Большинство пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM использовали эмолиенты (таблица 44). Пациенты, регулярно использовавшие эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, отмечали более быстрое уменьшение зуда, гиперемии и шелушения, чем те пациенты, которые предпочли эмолиенты не использовать.

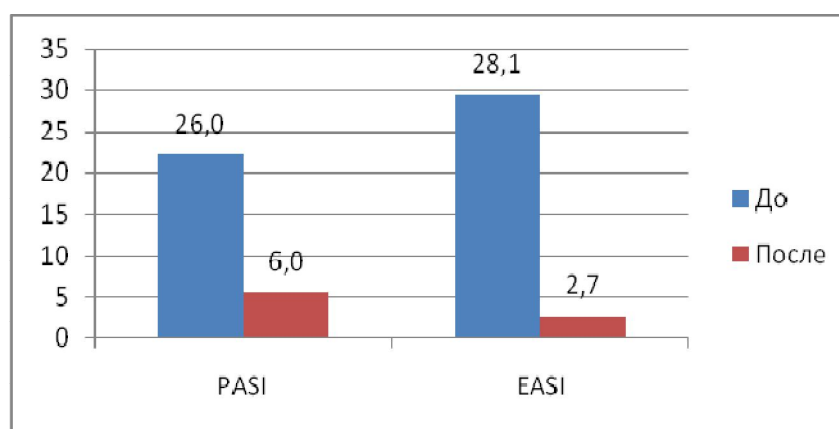


Рисунок 29 – Индексы PASI и EASI у пациентов с псориазом и экземой с двойной делецией генов GSTT1 и GSTM1

Таблица 44 – Распределение пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM по использованию эмолиентов

Использование эмолиентов	Псориаз (n = 10)		Экзема (n = 10)	
	n	%	n	%
Да	7	70	6	60
Нет	3	30	4	40

При оценке эффекта от проведенного лечения у пациентов с псориазом и экземой отмечалось клиническое выздоровление 100 % и 80 % случаев соответственно (таблица 45). Использование эмолиентов у пациентов с двойной

делецией генов GSTT GSTM не повлияло значительным образом на достижение клинического выздоровления в обеих группах.

Таблица 45 – Распределение пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM по эффективности медикаментозной терапии

Эффект от терапии	Псориаз (n = 10)		Экзема (n = 10)	
	n	%	n	%
Клиническое улучшение	0	0	2	20
Клиническое выздоровление	10	100	8	80

3.8 Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL6

Частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,51$). При сравнении группы с экземой с контролем по частотам генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 получено достоверное различие ($p = 0,007$) (таблица 46). Отношение шансов у носителей генотипа GG попасть в группу с экземой в 2,2 раза выше, чем у носителей двух других генотипов (95 % ДИ 13,0–3,8; $p = 0,004$). Генотип GC, наоборот, чаще встречается в группе контроля, чем в группе с экземой ($p = 0,008$). Отношение шансов у носителей генотипа GC попасть в группу с экземой составляет 0,48 по сравнению с носителями двух других генотипов (95 % ДИ 0,28–0,82).

При сравнении группы с псориазом с контролем по частотам генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 получено достоверное различие ($p = 0,004$) (таблица 47). Отношение шансов у носителей генотипа GG попасть в группу с псориазом в 2,1 раза выше, чем у носителей двух других генотипов (95 % ДИ 1,2–3,4; $p = 0,006$). Генотип CC, наоборот, чаще встречается в группе контроля, чем в группе с псориазом ($p = 0,009$). Отношение шансов у носителей генотипа CC попасть в группу с псориазом составляет 0,34, по сравнению с носителями двух других генотипов (95 % ДИ 0,15–0,80).

При сравнении группы с псориазом с экземой по частотам генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 полученное различие не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,053$) (таблица 48). Носителей генотипа CC в группе с псориазом достоверно меньше, чем в группе с экземой ($p = 0,039$).

Таблица 46 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у пациентов с экземой и в контрольной группе

Генотип	Контроль (n = 200)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%
CC	38	19	15	18,3
GC	104	52	28	34,1
GG	58	29	39	47,6
Достоверность различий, p	0,007			
	n	%	n	%
Носители генотипа GG	58	29	39	47,6
Носители генотипов GC+CC	142	71	43	52,4
Двусторонний тест Фишера, p	0,004			
Отношение шансов	2,2			
95 % ДИ ОШ	1,3–3,8			
	n	%	n	%
Носители генотипа GC	104	52	28	34,1
Носители генотипов CC+ GG	96	48	54	65,9
Двусторонний тест Фишера, p	0,008			
Отношение шансов	0,48			
95 % ДИ ОШ	0,28–0,82			
Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.				

Таблица 47 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у пациентов с псориазом и в контрольной группе

Генотип	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)	
	n	%	n	%
CC	38	19	7	7,4
GC	104	52	44	46,8
GG	58	29	43	45,7
Достоверность различий, p	0,004			
	n	%	n	%
Носители генотипа GG	58	29	43	45,7
Носители генотипов GC+CC	142	71	51	44,3
Двусторонний тест Фишера, p	0,006			
Отношение шансов	2,1			
95 % ДИ ОШ	1,2–3,4			
	n	%	n	%
Носители генотипа CC	38	19	7	7,4
Носители генотипов CG+ GG	162	81	87	92,6
Двусторонний тест Фишера, p	0,009			
Отношение шансов	0,34			
95 % ДИ ОШ	0,15–0,80			
Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.				

Таблица 48 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у пациентов с псориазом и экземой

-174G/C (rs1800795) IL6 генотип	Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%
CC	7	7,4	15	18,3
GC	44	46,8	28	34,1
GG	43	45,7	39	47,6
Достоверность различий, p	0,053			

При разделении группы с псориазом по полу оказалось, что у женщин с псориазом отсутствуют значимые различия при сравнении с группой контроля,

тогда как при сравнении частот генотипов в группе мужчин с псориазом с частотами в группе контроля различия сохраняются ($p = 0,011$) (таблица 49). Возможно, это связано с меньшей долей женщин в группе с псориазом.

Таблица 49 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у женщин в группах с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
CC	38	19	2	5,9	13	21,7
GC	104	52	18	52,9	18	30,0
GG	58	29	14	41,2	29	48,3

При разделении группы с экземой по полу оказалось, что у мужчин с экземой отсутствуют значимые различия при сравнении с группой контроля, тогда как при сравнении частот генотипов в группе женщин с экземой с частотами в группе контроля различия сохраняются ($p = 0,006$). Отношение шансов найти носительницу генотипа GG в группе с экземой в 2,3 раза выше, чем в контроле (95 % ДИ 1,3–4,1) (таблица 50).

Таблица 50 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у мужчин с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
CC	38	19	5	8,3	2	9,1
GC	104	52	26	43,3	10	45,5
GG	58	29	29	48,3	10	45,5

Значимых ассоциаций носительства определённых генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 с клиническими формами экземы не обнаружено (таблица 51).

Таблица 51 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 в группах с разными клиническими формами экземы

Генотипы	Истинная форма		Дисгидротическая форма		Микробная форма	
	n	%	n	%	n	%
CC	8	17,8	4	23,5	3	15,8
GC	15	33,3	6	35,3	6	31,6
GG	22	48,9	7	41,2	10	52,6

У пациентов с экссудативной формой псориаза гомозиготный генотип CC встречался чаще, чем при вульгарной форме (таблица 52).

Таблица 52 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 в группах с разными клиническими формами псориаза

Генотипы	Вульгарная форма		Экссудативная форма	
	n	%	n	%
CC	3	4	3	14,3
GC	35	50,7	9	42,9
GG	34	45,3	9	42,9

У носителей всех вариантов генотипов полиморфного локуса -174G/C (rs1800795) IL6 с диагнозом «псориаз» и «экзема» сезонности заболеваний не наблюдалось. Также у пациентов с экземой при всех вариантах генотипов обострение дерматоза случалось 1–2 раза в год, причиной дебюта заболевания чаще всего был контакт с бытовой химией и дезинфицирующими веществами, по характеру распространенности воспалительные очаги носили ограниченный характер.

Для носителей генотипов CC, GC и GG полиморфного локуса -174G/C (rs1800795) IL6 с диагнозом «псориаз» характерно отсутствие явной причины начала заболевания и распространенный характер кожного патологического

процесса. У пациентов с генотипами CC и GG обострение псориаза было преимущественно 2–3 раза в год.

При выяснении наследственного анамнеза у пациентов с диагнозом «псориаз» наследственную отягощенность отмечали пациенты с гетерозиготным генотипом GC (51,5 %) (таблица 53).

Таблица 53 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса -174G/C (rs1800795) IL6 по наследственной отягощенности пациентов с псориазом

Генотипы	Наследственная отягощенность есть		Наследственной отягощенности нет	
	n	%	n	%
CC	2	6,1	5	8,2
GC	17	51,5	27	44,3
GG	14	42,4	29	47,5

В группе пациентов с экземой носители гомозиготного генотипа CC наследственную отягощенность отмечали чаще (таблица 54).

Таблица 54 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса -174G/C (rs1800795) IL6 по наследственной отягощенности у пациентов с экземой

Генотипы	Наследственная отягощенность есть		Наследственной отягощенности нет	
	n	%	n	%
CC	8	30,8	7	12,5
GC	7	26,9	21	37,5
GG	11	42,3	28	50,0

Легкое течение псориаза характерно для носителей гетерозиготного генотипа GC (62,9 %), среднетяжелое для пациентов с генотипом GG (55,2 %), тяжелое течение псориаза заболевания оказалось только у 1 носителя гомозиготного генотипа CC (таблица 55). При экземе ассоциаций тяжести течения

заболевания с носительством определённых генотипов полиморфизма 174G/C гена IL6 не выявлено.

Таблица 55 – Распределение частот генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 по тяжести течения заболевания у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы псориаз	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
CC	2	5,7	4	6,9	1	100
GC	22	62,9	22	37,9	0	0
GG	11	31,4	32	55,2	0	0
CC	6	18,8	4	12,5	5	27,8
GC	11	34,4	10	31,2	7	38,9
GG	15	46,9	18	56,2	6	33,3

При оценке эффективности проведенной медикаментозной терапии псориаза у всех носителей генотипа CC наступило клиническое выздоровление (таблица 56). Клиническое выздоровление в группе пациентов с экземой характерно для пациентов с генотипом GG (52,6 %).

При сравнении среднего индекса PASI в группе с псориазом у носителей разных генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 до начала терапии обнаружены достоверные различия, $p = 0,024$ (таблица 57). Различие обусловлено высоким индексом PASI у носителей генотипа CC по сравнению с носителями двух других генотипов ($p = 0.038$) (рисунок 30).

Таблица 56 – Распределение частот генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 в зависимости от эффективности терапии у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы псориаз	Клиническое улучшение		Клиническое выздоровление	
	n	%	n	%
CC	0	0	7	7,8
GC	2	50,0	42	46,7
GG	2	50,0	41	45,6

Продолжение таблицы 56

Генотипы экзема	Клиническое улучшение		Клиническое выздоровление	
	n	%	n	%
CC	6	24,0	9	15,8
GC	10	40,0	18	31,6
GG	9	36,0	30	52,6

Таблица 57 – Средние уровни индексов PASI и EASI до и после лечения у пациентов-носителей разных генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6

Показатели	Генотипы	N	Среднее	Станд. отклон.	Квартили		
					25	50	75
PASI до лечения	CC	6	30,83	1,39	22,75	27,5	45,75
	GC	45	21,0	8,7	12,5	23,0	24,5
	GG	43	23,63	9,79	20,0	24,0	26,0
PASI после лечения	CC	6	5,33	2,5	3,5	5,0	7,5
	GC	45	3,96	2,71	1,0	4,0	5,5
	GG	43	4,04	2,57	2,0	3,0	5,0
EASI до лечения	CC	16	35,56	1,7	14,5	38,5	51,0
	GC	27	36,89	1,53	27,0	34,0	52,0
	GG	39	31,30	1,52	21,0	28,0	51,0
EASI после лечения	CC	16	4,75	4,9	0,0	2,0	10,25
	GC	27	4,48	3,89	1,0	2,0	8,0
	GG	39	3,10	4,17	0,0	1,0	6,0

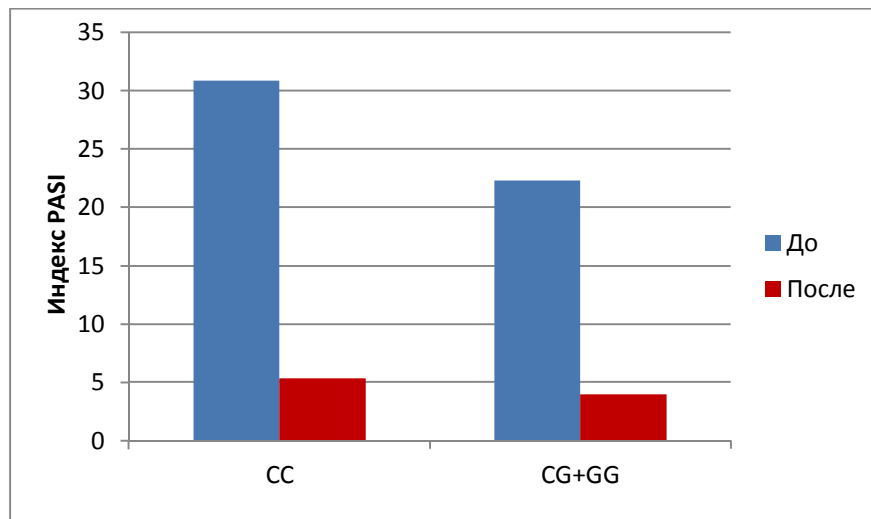


Рисунок 30 – Средний индекс PASI у пациентов с псориазом, носителей разных генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6

3.9 Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене CTLA4

Частоты генотипов полиморфизма rs231775 гена CTLA4 в контрольной группе находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,09$). При сравнении носителей трех разных вариантов генотипа полиморфизма rs231775 гена CTLA4 по возрасту и времени начала заболевания – существенных различий не обнаружено.

Различий по частотам генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 между группами с экземой и псориазом и контролем не обнаружено (таблица 58).

Однако при разделении по полу появляются разнонаправленные тенденции: носителей генотипа AG у мужчин с псориазом меньше, чем в контроле, а с экземой больше, чем в контроле (таблица 59). Тогда как у женщин в обеих группах носителей генотипа AG меньше, чем в контроле (таблица 60). Носителей генотипа AA у мужчин с экземой значительно меньше, чем у женщин с экземой.

Таблица 58 – Частоты генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 у пациентов с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
GG	46	23	29	30,9	23	28,0
AG	102	51	41	43,6	40	48,8
AA	52	26	24	25,5	19	23,2

Таблица 59 – Частоты генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 у мужчин с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
GG	46	23	21	35,0	6	27,3
AG	102	51	25	41,7	15	68,2
AA	52	26	14	23,3	1	4,5

Таблица 60 – Частоты генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 у женщин с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
GG	46	23	8	23,5	17	28,3
AG	102	51	16	47,1	25	41,7
AA	52	26	10	29,4	18	30,0

Различий по наследственному анамнезу в группе пациентов с псориазом и экземой у носителей разных генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 не наблюдалось.

По клинической форме заболевания среди пациентов с псориазом преобладает вульгарная форма псориаза (таблица 61). Экссудативная форма псориаза чаще встречалась у носителей гомозиготного генотипа GG (57,1 %). По частотам генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 имеются

достоверные различия между группами с разными клиническими формами заболевания, $p = 0,009$.

Таблица 61 – Распределение частот генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по клиническим формам псориаза

Генотипы	Вульгарная форма		Экссудативная форма	
	n	%	n	%
GG	17	23,6	12	57,1
AG	36	50,0	4	19,0
AA	19	26,4	5	23,8

В группе пациентов с экземой нет существенных различий по частотам генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 между группами с разными клиническими формами заболевания (таблица 62).

Таблица 62 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по клиническим формам экземы

Генотипы	Истинная форма		Дисгидротическая форма		Микробная форма	
	n	%	n	%	n	%
GG	14	31,1	4	23,5	5	26,3
AG	21	46,7	9	52,9	9	47,4
AA	10	22,2	4	23,5	5	26,3

Носители всех трех вариантов генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 дебют псориаза ни с чем не связывали. Пациенты с генотипами GG и AG причиной начала экземы в большинстве случаев считали контакт с бытовой химией.

При распределении по тяжести течения заболевания у пациентов с диагнозом «псориаз» преимущественно наблюдалось среднетяжелое течение заболевания (таблица 63).

Таблица 63 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по тяжести течения заболевания пациентов с псориазом

Генотипы	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
GG	9	25,7	19	32,8	1	100
AG	15	42,9	26	44,8	0	0
AA	11	31,4	13	22,4	0	0

У пациентов с экземой носителей генотипа AG полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 заболевание чаще имело лёгкое и среднетяжелое течение (таблица 64).

Таблица 64 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по тяжести течения заболевания пациентов с экземой

Генотипы	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
GG	10	31,2	9	28,1	4	22,2
AG	16	50,0	15	46,9	9	50,0
AA	6	18,8	8	25,0	5	27,8

При оценке эффективности проведенной медикаментозной терапии в группе пациентов с псориазом эффект от лечения оценивался как клиническое выздоровление, более всего у носителей генотипов AG и AA. Для носителей генотипов AG и AA пациентов с экземой характерно клиническое улучшение как результат проведенной терапии.

3.10 Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL1b

Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B в контрольной группе соответствуют равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,6$). При сравнении носителей трех разных генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B по возрасту и времени начала заболевания существенных различий не обнаружено.

Различий по частотам генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B между группами с экземой и псориазом и контролем не обнаружено (таблица 65). Но имеются некоторые тенденции, например, снижение частоты носительства генотипа CC в группе с экземой и повышение частоты носительства генотипа CT, по сравнению с контролем, тогда как в группе с псориазом частоты этих генотипов почти идентичны частотам в контроле, за исключением некоторого снижения частоты генотипа TT.

Таблица 65 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
TT	20	10	5	5,3	6	7,3
CT	94	47	46	48,9	48	58,5
CC	86	43	43	45,8	28	34,1

При разделении групп пациентов по полу у мужчин не обнаружено значимых различий по частотам генотипов между группами с псориазом и экземой и контрольной группой (таблица 66).

При сравнении женщин с экземой по частотам генотипов полиморфизма – 511C/T гена IL1B с контролем показано снижение доли гомозиготных генотипов в группе с экземой, $p = 0,046$ (таблица 67).

Таблица 66 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B у мужчин с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	20	10	4	6,7	3	13,6
СТ	94	47	28	46,7	9	40,9
СС	86	43	28	46,7	10	45,5

Таблица 67 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B у женщин с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	20	10	1	2,9	3	5,0
СТ	94	47	18	52,9	39	65,0
СС	86	43	15	44,1	18	30,0

Отношение шансов у женщин носительниц генотипа СТ попасть в группу с экземой в 2 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов (95 % ДИ 1,2–3,8; $p = 0,018$). Генотипы СС и ТТ, наоборот, чаще встречаются в группе контроля, чем в группе с экземой (таблица 68).

Таблица 68 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B и наследственная отягощенность пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Наследственная отягощенность есть				Наследственной отягощенности нет			
	псориаз		экзема		псориаз		экзема	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТТ	3	9,1	1	3,8	2	3,3	5	8,9
СТ	9	27,3	14	53,8	37	60,7	34	60,7
СС	21	63,6	11	42,3	22	36,1	17	30,4

Наследственная отягощённость отсутствует у большинства носителей генотипа СТ в группе с псориазом.

У большинства носителей генотипа СС при псориазе (58,5 %) отсутствовала сезонность заболевания. С частотой обострений отсутствовала ассоциация генотипов и при псориазе и при экземе.

У носителей генотипа СТ преобладала вульгарная форма псориаза (51,4 %) (таблица 69).

Таблица 69 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B по клиническим формам псориаза

Генотипы	Вульгарная форма		Экссудативная форма	
	n	%	n	%
ТТ	3	4,2	2	9,5
СТ	37	51,4	8	38,1
СС	32	44,4	11	52,4

Среди клинических форм экземы истинная форма чаще встречалась у лиц с гомозиготным генотипом СС (таблица 70).

Таблица 70 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B по клиническим формам экземы

Генотипы	Истинная форма		Дисгидротическая форма		Микробная форма	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	3	6,7	0	0	2	10,5
СТ	24	53,3	11	64,7	13	68,4
СС	18	40,0	6	35,3	4	21,1

При распределении пациентов по тяжести течения дерматозов у пациентов с псориазом носителей генотипа СТ полиморфизма rs16944 гена IL1B преобладает среднетяжелое течение заболевания (таблица 71).

Таблица 71 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса rs16944 гена IL1B по тяжести течения заболевания пациентов с псориазом

Генотипы	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	2	5,7	3	5,2	0	0
СТ	15	42,9	30	51,7	1	100
СС	18	51,4	25	43,1	0	1

В группе пациентов с экземой отсутствуют ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B с тяжестью течения заболевания (таблица 72).

Таблица 72 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса rs16944 гена IL1B по тяжести течения заболевания пациентов с экземой

Генотипы	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	2	6,2	3	9,4	1	5,6
СТ	18	56,2	19	59,4	11	61,1
СС	12	37,5	10	31,2	6	33,3

У пациентов обеих групп также не выявлены достоверные ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B с эффективностью терапии (улучшение, выздоровление) и индексами PASI и EASI до и после лечения. По окончании медикаментозной терапии псориаза эффект у носителей генотипа СТ оценивался как клиническое улучшение, клиническое выздоровление наблюдалось у носителей генотипов СС и ТТ.

Клиническое выздоровление как эффект от проведенного лечения экземы оценивался у пациентов с генотипом ТТ и СС полиморфизма rs16944 гена IL1B.

3.11 Клиническая характеристика пациентов с полиморфизмом в гене VDR

Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR в контрольной группе соответствуют равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,65$). При сравнении носителей трех разных генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по возрасту и времени начала заболевания – обнаружены существенные различия ($p = 0,044$) по возрасту начала заболевания в группе с экземой у носителей генотипа CC ($35,8 \pm 11,6$) по сравнению с носителями двух других генотипов ($27,8 \pm 10,1$).

Различий по частотам генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR между группами с экземой и псориазом и контролем не обнаружено (таблица 73). Но имелись некоторые тенденции, например, снижение частоты носительства генотипов CC и CT в группе с псориазом, по сравнению с контролем. В группе с экземой частоты генотипов практически не отличались от группы контроля.

Таблица 73 – Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR у пациентов с псориазом и экземой

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 94)		Экзема (n = 82)	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	90	45	53	56,4	34	41,5
СТ	92	46	36	38,3	38	46,3
СС	18	9	5	5,3	10	12,2

При разделении групп пациентов по полу у мужчин не обнаружено значимых различий по частотам генотипов между группами с псориазом и экземой и контрольной группой (таблица 74).

Таблица 74 – Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR у мужчин с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 60)		Экзема (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	90	45	35	58,3	12	54,5
СТ	92	46	21	35,0	7	31,8
СС	18	9	4	6,7	3	13,6

У женщин не обнаружено значимых различий по частотам генотипов между группами с псориазом и экземой и контрольной группой (таблица 75).

Таблица 75 – Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR у женщин с экземой и псориазом и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n = 200)		Псориаз (n = 34)		Экзема (n = 60)	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	90	45	18	52,9	22	36,7
СТ	92	46	15	44,1	31	51,7
СС	18	9	1	2,9	7	11,7

При выяснении наследственной отягощенности у пациентов с псориазом и экземой оказалось, что пациентов с псориазом носителей генотипа СС наследственная отягощенность отсутствовала. Носители генотипа ТТ преобладали в группе с псориазом с наследственной отягощенностью (60,6 %), а в группе с экземой и наследственной отягощенностью преобладали носители генотипа СТ (61,5 %).

Генотипы полиморфизма rs731236 гена VDR по клиническим формам псориаза распределились следующим образом: при вульгарной форме оказалось в несколько раз меньше доля носителей генотипа СС, по сравнению с экссудативной. Доля носителей генотипа ТТ была преобладающей при обеих формах псориаза (таблица 76).

Таблица 76 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по клиническим формам псориаза

Генотипы	Вульгарная форма		Экссудативная форма	
	n	%	n	%
ТТ	40	55,6	13	61,9
СТ	30	41,7	5	23,8
СС	2	2,8	3	14,3

При дисгидротической форме экземы оказалась самая высокая доля носителей генотипа СС (23,5 %), а при микробной экземе больше половины пациентов были носителями генотипа СТ (таблица 77).

Таблица 77 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по клиническим формам экземы

Генотипы	Истинная форма		Дисгидротическая форма		Микробная форма	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	20	44,4	7	41,2	7	36,8
СТ	21	46,7	6	35,3	10	52,6
СС	4	8,9	4	23,5	2	10,5

При распределении генотипов в зависимости от тяжести течения псориаза наблюдается распределение: самая высокая доля носителей генотипа СТ наблюдалось у пациентов с лёгким течением псориаза (таблица 78).

По тяжести течения экземы генотипы полиморфизма в гене VDR распределились следующим образом: легкое течение заболевания характерно для носителей гетерозиготного генотипа СТ, среднетяжелое течение наблюдалось у лиц с генотипом ТТ, у носителей генотипа СС отмечалось тяжелое течение экземы (таблица 79).

Таблица 78 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по тяжести течения заболевания пациентов с псориазом

Генотипы	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	19	54,3	33	56,9	1	100
СТ	16	45,7	20	34,5	0	0
СС	0	0	5	8,6	0	0

Таблица 79 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по тяжести течения заболевания пациентов с экземой

Генотипы	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Тяжелое течение	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	10	31,2	17	53,1	7	38,9
СТ	19	59,4	12	37,5	7	38,9
СС	3	9,4	3	9,4	4	22,2

В группе пациентов с псориазом эффект от проведенного лечения оценивался как клиническое улучшение у носителей генотипов СС в 5 раз чаще, чем клиническое выздоровление (таблица 80).

Таблица 80 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по эффективности проведенной терапии у пациентов с псориазом

Генотипы	Клиническое улучшение		Клиническое выздоровление	
	n	%	n	%
ТТ	2	50,0	51	56,7
СТ	1	25,0	35	38,9
СС	1	25,0	4	4,4

У пациентов с диагнозом «экзема» клиническое улучшение после проведенной терапии также преобладало у носителей генотипа СС, по сравнению с группой с клиническим выздоровлением (таблица 81).

Таблица 81 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по эффективности проведенной терапии у пациентов с экземой

Генотипы	Клиническое улучшение		Клиническое выздоровление	
	n	%	n	%
ТТ	10	40,0	24	42,1
СТ	10	40,0	28	49,1
СС	5	20,0	5	8,8

При сравнении среднего индекса EASI в группе с экземой у носителей генотипов СС и ТТ полиморфизма rs731236 гена VDR до начала терапии и после обнаружены достоверные различия, $p = 0,044$ и $p = 0,018$ (рисунок 31).

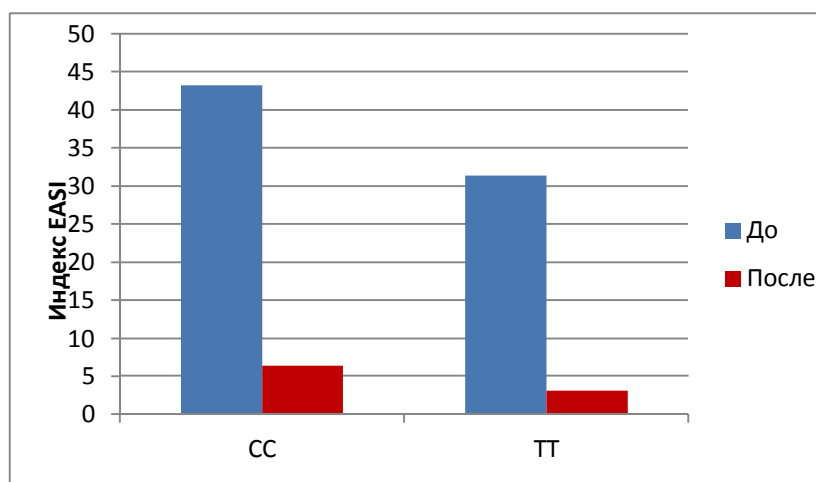


Рисунок 31 – Средний индекс EASI у пациентов с экземой, носителей разных генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении сравнения группы пациентов с псориазом, имеющих мутацию в гене филаггрина 2282del4, с контрольной группой, в которую входили больные псориазом без аналогичной мутации, статистически достоверных различий не получено, связи мутации в гене филаггрина 2282del4 с развитием псориаза не обнаружено. Аналогичные данные были получены в зарубежных исследованиях. Так, частоты мутаций R501х и 2282del4 гена FLG у египтян не различались между пациентами с псориазом и контрольной группой [62]. К такому же мнению пришли авторы, проводившие исследования вклада мутаций в гене филаггрина в развитии псориаза в европейской популяции, в котором псориаз не был связан с мутациями R501X и 2282del4 [137].

Тем не менее, у пациентов с псориазом и мутацией в гене FLG 2282del4 наблюдались некоторые особенности клинического течения дерматоза. Так, у пациентов с мутацией в гене филаггрина минимальный и средний возраст дебюта заболевания выше, чем в группе больных без мутаций.

У пациентов с делецией 2282del4 не выявлено явной наследственной отягощенности по заболеванию, характерны частые обострения (2–3 раза в год), а также тяжелое течение псориаза. В одном из ранее проведенных исследований также было установлено, что носители нулевых мутаций FLG имели большую частоту рецидивов и чаще нуждались в госпитализации [139].

Все пациенты с мутацией в гене FLG предъявляли жалобы на зуд, сухость и чувство стягивания кожи, в том числе и в период ремиссии дерматоза. Шелушение кожи на непораженных участках также наблюдалось у всех пациентов с мутацией. В отличие от пациентов без мутаций, у 75 % пациентов с делецией 2282del4 зафиксированы частые эпизоды проявления себореи.

Индекс PASI в группе пациентов с мутацией в гене FLG до начала медикаментозной терапии был выше в 2 раза за счет баллов таких показателей как: шелушение и площадь патологического процесса. Пациенты, использовавшие в дополнение к стандартной медикаментозной терапии

эмолиенты, отмечали быстрое наступление клинического улучшения. У пациента с мутацией в гене FLG, не использовавшего эмолиенты, свежие высыпания появлялись на фоне проведения лечения.

По остальным показателям отличий пациентов с мутацией в гене филаггрина от пациентов без мутаций не обнаружено.

У пациентов с экземой преобладала мутация 2282del4, которая была выявлена у 10,8 % обследованных пациентов. Все пациенты имели гетерозиготный тип носительства мутаций. Японское исследование с контролем 8 мутаций FLG показало, что около 27 % японских пациентов с АД являются носителями, по крайней мере, одной мутации в гене FLG. Частота мутаций FLG составляла 20,2 % у сингапурских китайских пациентов с атопическим дерматитом. В исследовании корейских пациентов с АД частота мутаций в гене FLG была аналогичной частоте зарегистрированной в европейской популяции (15,7 %) [145].

Полученные данные сходны с результатами исследования, проведенного в Польше и на Украине. В польской популяции наблюдались 4 (6,67 %) гетерозиготы и 1 (1,67 %) гомозигота мутации R501X. В изученной популяции мутация 2282del4 присутствовала у пациентов с атопическим дерматитом чаще, чем R501X [145].

Мутации 2282del4 и R501X были выявлены у пациентов с атопическим дерматитом, экземой и аллергическим дерматитом среди жителей Украины. Мутация R501X была обнаружена в гетерозиготном состоянии, а делеция 2282del4 как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии [20].

Отношение шансов развития экземы у носителей мутации 2282del4 в гене FLG в 3,3 раза выше, чем у лиц без мутации, что говорит о том, что данная мутация достоверно связана с развитием экземы. Данные настоящего исследования совпадают с результатами исследований в Европе и подтверждают, что мутации в гене филаггрина вносят существенный вклад в развитие экземы. Две наиболее распространенные мутаций FLG (R501X и 2282del4) представлены у 7-10 % белого населения Европы [78]. Ученые из Украины, изучая частоту

мутаций 2282del4 гена FLG у больных аллергодерматозами, обнаружили данную мутацию у 9,9 % больных [34].

Среди носителей мутаций в гене FLG преобладали лица мужского пола, у которых средний возраст начала заболевания был меньше, по сравнению с женщинами.

Пациенты с мутациями в гене FLG 2282del4 и R501X имели особенности течения экземы, отличные от пациентов группы контроля (без мутаций). Так, основной причиной дебюта экземы 45,5 % пациентов с мутацией в гене филаггрина считали контакт с бытовой химией, а в 70 % случаев отмечали наследственную отягощенность по своему заболеванию. По данным отечественных авторов, подобные результаты были получены при изучении мутаций в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом и крапивницей. Контакт с бытовыми аллергенами также являлся одним из основных провоцирующих факторов обострения АД у пациентов с мутациями в гене филаггрина [24].

У пациентов с мутациями FLG в 2,6 раза чаще, чем в контрольной группе, диагностировалась экзема в дисгидротической форме, в то время как доля больных с истинной экземой у них оказалась в 3 раза меньше.

Все пациенты с мутациями FLG предъявляли жалобы на зуд, сухость и шелушение кожи, не зависимо от стадии экземы. Зуд беспокоил пациентов не только в области высыпаний, но и на видимо не измененных участках кожи. Шелушение на непораженных участках кожи наблюдалось у всех пациентов.

У 8 (72,7 %) пациентов с мутациями в гене филаггрина обострения экземы развивались 2–3 раза в год, в то время как у большинства больных (58,5 %) без мутаций – преимущественно 1–2 раза.

По данным анамнеза заболевания, обострения экземы осложнялись бактериальной и/или грибковой инфекции в 5,1 раз чаще у больных, имевших мутацию в гене филаггрина, 63,6 % против 12,5 % соответственно.

По остальным показателям пациенты основной группы не имели существенных отличий от пациентов контрольной группы. По данным одного из

исследований на Украине, у больных атопическим дерматитом и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X значительно чаще выявляются IgE – антитела к антигенам грибов *Candida* и *Malassezia* [41]. Беря во внимание тот факт, что мутации в гене филаггрина приводят к снижению количества белка, а также к понижению содержания гигроскопических кислот системы натурального увлажняющего фактора (NMF), играющих важную роль в обеспечении защитного рогового слоя кожи от проникновения токсинов, аллергенов и колонизации патогенов, нарушение данного барьерного слоя у пациентов с мутациями объясняет присоединение вторичной инфекции.

Сравнительная оценка клинического течения псориаза и экземы у пациентов, имеющих мутацию в гене филаггрина 2282del4, представлена в таблице 82.

Таблица 82 – Сравнительная характеристика пациентов с делецией 2282del4 в гене FLG

Показатель	Псориаз	Экзема
Пол пациентов	Мужской (4,8 %)	Мужской (17,9 %)
Тип носительства мутации	Гетерозитный (4,1 %)	Гетерозитный (10,8 %)
Минимальный возраст дебюта заболевания	15 лет	5 лет
Причина начала заболевания	Нет преобладающего фактора	Контакт с бытовой химией (45,5 %)
Жалобы на зуд, сухость и чувство стягивания кожи	Есть	Есть
Наследственная отягощенность	50 %	70 %
Характер кожного зуда	Интенсивный	Умеренный
Нарушение сна из-за зуда	Есть	Есть
Использование эмолиентов	Да	Да
Сезонность заболевания	Нет	Нет
Частота обострений в год	2–3 раза в год	2–3 раза в год

Продолжение таблицы 82

Показатель	Псориаз	Экзема
Течение заболевания	Тяжелое	Средней тяжести
Распространенность патологического процесса	Распространенный	Ограниченный
Локализация высыпаний	• волосистая часть головы • верхние конечности (плечи, предплечья, локтевые суставы, кисти) • нижние конечности (бедра, коленные суставы, голени, тыльная поверхность стоп)	Кожа ладоней, запястий, голеней, тыльная и подошвенная поверхность стоп
Присоединение вторичной инфекции	Грибковая (70 %)	Бактериальная, грибковая (75 %)
Эффект от медикаментозной терапии в сочетании с эмолентами	Клиническое улучшение (75 %)	Клиническое выздоровление (63,6 %)

Таким образом, среди пациентов с псориазом и экземой, имеющих мутацию в гене филаггрина, преобладал гетерозиготный тип носительства. Чаще мутации обнаруживались у лиц мужского пола. Все больные предъявляли жалобы на зуд от умеренного до интенсивного, а также на сухость и чувство стягивания кожи. Высока доля случаев наследственной предрасположенности к имеющемуся дерматозу. Наличие мутаций в гене филаггрина у пациентов с псориазом и экземой провоцировало тяжелое и среднетяжелое течение заболевания и обострения 2–3 раза в год.

В настоящем исследовании не удалось подтвердить ассоциации делеции в локусе генов LCE3B/LCE3C с развитием псориаза и экземы, т. к. достоверно значимых различий частот генотипов и аллелей в сравниваемых группах не

получено. Ассоциация отсутствует как в общей группе, так и при разделении по полу. Не прослеживается влияние наследственной отягощенности у пациентов с делецией в локусе генов LCE3B/LCE3C на развитие экземы и псориаза.

Полученные данные расходятся с результатами зарубежных исследований, где обнаружена ассоциация делеции гена LCE с развитием псориаза. В ряде европейских исследований была обнаружена более высокая частота аллеля LCE3C_ LCE3B-Del у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой в таких странах как Испания, Нидерланды, Италия и Соединенные штаты Америки [94].

В то же время полученные результаты совпадают с данными в африканской популяции, где изучение генетических мутаций в популяции Северной Африки, наоборот, не показало существенного вклада генотипа LCE3C_ LCE3B-Del в развитие псориаза и псориатического артрита у туниских пациентов [64; 90].

По клинической форме заболевания среди пациентов с псориазом преобладает вульгарная форма псориаза, 46,5 % больных являются носителями гомозиготного генотипа по делеции. В одном из исследований, проведенного в северной Испании, была изучена связь между делецией генов LCE3C/ LCE3B и развитием псориаза, а также псориатического артрита. По данным авторов, была выявлена низкая частота делеции генов LCE3C/ LCE3B среди пациентов с псориатическим артритом, по сравнению с пациентами только с кожными проявлениями псориаза, что подтвердило связь генотипа LCE3C_ LCE3B-Del с развитием псориаза и позволило предположить, что люди, гомозиготные по LCE3C_ LCE3B-Del, подвержены развитию вульгарного псориаза без проявления артрита [85].

Также не получено достоверных различий по частотам генотипов делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами экземы. Эти данные также не совпадают с результатами немецких ученых. При изучении генетических дефектов в популяции Германии была попытка оценить, является ли делеция LCE3B и LCE3C генетической предрасположенностью к развитию хронической экземы кистей или любого из его подтипов. В результате исследователи пришли к

выводу, что делеция генов LCE может способствовать развитию хронической экземы кистей с участием гиперчувствительности замедленного типа [89].

Гетерозиготы ID в группе пациентов с псориазом достаточно редко предъявляли жалобы на сухость кожи, и у 50 % отсутствовал зуд. Более чем половина гомозигот DD отмечала зуд умеренной интенсивности и предъявляла жалобы на сухость кожи в 2,3 раза чаще. У пациентов с экземой наблюдалось нарушение сна из-за кожного зуда.

При распределении пациентов по тяжести течения дерматозов, в группах пациентов с псориазом чаще отмечалось среднетяжелое течение.

Наблюдается существенное снижение среднего значения баллов как индекса PASI, так и EASI после окончания медикаментозного лечения. Эффект от проведенной терапии в обеих группах оценивался как клиническое выздоровление.

4.1 Характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTT1

При сравнении групп псориаза и экземы с контролем обнаружено повышение частоты делеции в гене GSTT1 в группе с псориазом по сравнению с контролем. Однако говорить о прямом влиянии на развитие псориаза и экземы не получается, поскольку различия между исследуемыми группами не достигли уровня статистической значимости. Таким образом, не удалось подтвердить ассоциацию с развитием псориаза и экземы с делецией в гене GSTT1, что совпадает с результатами зарубежных исследований. По данным авторов, генотип с низкой или нулевой активностью GSTT1 не способствовал восприимчивости псориаза у пациентов в популяции центральной Европы [95]. По данным другого исследования, корреляция между генотипом GSTT1*0/0 и атопическим дерматитом не достигла статистической значимости в корейской популяции. Поэтому авторы пришли к выводу, что ассоциация между полиморфизмом в гене GSTT1 и риском развития атопического дерматита не обнаружена [111].

Не прослеживается также влияние наследственной отягощенности у пациентов с делецией в гене GSTT1 на развитие псориаза и экземы.

Значимых различий частот генотипов между группами псориаза и экземы не получено. В обеих группах у мужчин и женщин преобладает генотип GSTT1+.

Среднее значение возраста начала заболеваний в двух исследуемых группах значительно не отличается. Для пациентов с делецией в гене GSTT1 характерно начало заболеваний в детском возрасте.

По клиническим формам заболевания, преобладает вульгарная форма псориаза и истинная форма экземы. Для пациентов обеих групп характерно отсутствие сезонности заболеваний. Количество обострений, распространённость кожного процесса, тяжесть течения заболевания при псориазе и экземе оказались не связанными с носительством делеции в гене GSTT1.

В обеих исследуемых группах воспалительные элементы имелись на коже верхних и нижних конечностей. Все носители делеции с экземой жаловались на умеренный или сильный зуд.

Большинство пациентов с псориазом использовали эмолиенты в дополнение к стандартной медикаментозной терапии и наблюдали быстрое развитие положительной динамики кожного процесса.

В обеих группах пациентов отмечалось значительное снижение среднего значения индекса PASI и EASI после медикаментозной терапии, а также клиническое выздоровление пациентов.

4.2 Характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTM1

В данном исследовании значимой связи делеции в гене GSTM1 с развитием псориаза и экземы не получено. Также не наблюдается влияние наследственной отягощенности на возникновение псориаза и экземы у лиц с делецией в гене GSTM1. При разделении пациентов по половому признаку различия по частотам генотипов делеции в гене GSTM1 также отсутствуют. Подобные результаты

продемонстрированы среди турецких пациентов. В турецкой когорте пациентов с псориазом полиморфизм GSTM1 не был связан с восприимчивостью к «бляшечному» типу псориаза [112]. Обратные результаты были представлены при изучении ассоциации между полиморфизмами GST и восприимчивостью атопического дерматита, в результате которого обнаружено, что генотип GSTM1-нуль (GSTM1*0/0) значительно ассоциирован с развитием атопического дерматита в корейской популяции [111]. А также была показана связь между питанием детей с атопическим дерматитом и полиморфизмом GSTM1. Ученые пришли к выводу, что здоровое питание может уменьшать риск развития атопического дерматита у детей с генотипом GSTM1-present. Эти данные свидетельствуют о генетической восприимчивости и взаимосвязи между пищевым рационом и АД [65].

Средний возраст начала псориаза и экземы приблизительно равный, однако, минимальный возраст дебюта экземы меньше, чем у псориаза.

Для пациентов с делецией в гене GSTM1 характерна вульгарная форма псориаза и истинная форма экземы.

Пациенты с экземой связывали начало своего заболевания с контактом с бытовой химией. По характеру распространенности кожного процесса для пациентов с псориазом характерен распространенный характер высыпаний, для пациентов с экземой – ограниченный.

Сухость кожных покровов в местах патологических высыпаний у пациентов с псориазом носителей делеции встречалась чаще, чем у лиц без делеции. Пациенты с псориазом использовали эмолиенты как дополнение к медикаментозной терапии и наблюдали быстрое наступление положительной динамики.

Для пациентов с псориазом и экземой, имеющих делецию в гене GSTM1, характерно отсутствие сезонности и обострение заболеваний 1–2 раза в год, наличие жалоб на сухость и зуд умеренной интенсивности в местах воспалительных очагов.

Наблюдаются различия в характере и локализации кожных высыпаний у пациентов с делецией в гене GSTM1. У пациентов с псориазом высыпания носили распространенный характер и были приурочены к коже головы, локтевых и коленных суставов. Для пациентов с экземой свойственны высыпания на коже верхних конечностей и ограниченный кожный процесс.

Значимых различий в средних значениях индексов у пациентов с делецией и без неё (до лечения и после), а также в эффективности проводимой терапии – не обнаружено. Наблюдается значительное снижение среднего значения индексов PASI и EASI после проведенного лечения и клиническое выздоровление пациентов.

4.3 Характеристика пациентов с псориазом и экземой, имеющих двойную делецию генов GSTT1 и GSTM1

Ассоциация двойной делеции генов GSTT1 и GSTM1 с развитием псориаза и экземы в данном исследовании не подтверждена. Однако имеется тенденция к накоплению носителей двойной делеции в группах больных по сравнению с контролем. В одном из отечественных исследований было изучено влияние взаимодействия между полиморфизмом в генах GSTM1, GSTT1 и GSTP1 и связь с предрасположенностью к atopическому дерматиту и бронхиальной астме. По мнению авторов, предрасположенность к atopическому дерматиту увеличивается с накоплением гомозиготных мутантных аллелей GST [119].

При разделении по полу обнаружены достоверные различия у мужчин с псориазом по частоте генотипа с двойной делецией, по сравнению с контрольной группой. В группе мужчин с экземой доля носителей генотипа с двойной делецией оказалась ещё выше. Таким образом, возможно, рассматривать мужской пол как вероятный фактор риска развития заболевания у пациентов с двойной делецией.

По клиническим формам заболеваний у носителей двойной делеции, преобладала вульгарная форма псориаза, истинная и микробная формы экземы.

При сравнении пациентов с псориазом и делецией в гене GSTT1, GSTM1 и двойной делецией генов GSTTGSTM наблюдаются отличия только по возрасту дебюта заболевания, нарушению сна из-за кожного зуда, а также по локализации кожного патологического процесса. По всем остальным характеристикам во всех трех исследуемых группах наблюдается полное сходство.

При аналогичном сравнении пациентов с диагнозом «экзема» определены различия по клинической форме, характеру течения заболевания, нарушению сна из-за кожного зуда, локализации воспалительных элементов и использованию эмолиентов. По всем остальным параметрам в трех исследуемых группах с делецией генов отличий не выявлено.

При проведении сравнения основных характеристик между группами пациентов с псориазом и экземой установлены различия по половому признаку пациентов, возрасту дебюта и причине начала заболевания, а также по таким показателям как нарушение сна из-за кожного зуда, характеру патологических высыпаний, локализации высыпаний и использованию эмолиентов. По всем остальным характеристикам между пациентами с псориазом и экземой различий не обнаружено.

4.4 Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL6

Установлена ассоциация полиморфизма rs1800795 гена IL6 с псориазом и экземой. Носительство генотипа GG повышает риск развития псориаза и экземы. Полученные данные соответствуют результатам как зарубежных, так и отечественных авторов. В одном из последних зарубежных мета-анализов обнаружена связь полиморфизма -174G / C в гене IL-6 с риском развития псориаза [127]. По результатам отечественного исследования, проведенного на территории Западной Сибири, установлено, что полиморфизм rs1800795 гена IL6 ассоциирован с атопическим дерматитом [45].

Определено, что при сравнении группы контроля с группой псориаза значимые различия сохраняются только у мужчин. А в группе с экземой такие различия сохраняются только у женщин.

Не обнаружено значимых ассоциаций носительства определённых генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 с клиническими формами экземы. У пациентов с экссудативной формой псориаза гомозиготный генотип CC встречался чаще, чем при вульгарной форме. В результате зарубежного исследования авторы пришли к выводу, что полиморфизм IL-6 -174G> C может быть маркером восприимчивости к псориазу, поскольку лица с генотипом GG имеют почти в два раза выше риск развития данного заболевания [72].

Тяжелое течение псориаза было только у носителя гомозиготного генотипа CC. При экземе ассоциаций тяжести течения заболевания с носительством определённых генотипов полиморфизма 174G/C гена IL6 – не выявлено.

Для всех носителей гомозиготного генотипа CC в группе пациентов с псориазом и генотипа GG в группе с экземой наблюдалось клиническое выздоровление после проведенного лечения.

4.5 Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене CTLA4

Полиморфизм rs231775 гена CTLA4 не ассоциирован с псориазом и экземой, однако носительство генотипа AG у мужчин повышает риск развития экземы. Полученные данные не соответствуют ранее проведенному отечественному исследованию. Возможно вследствие разных фенотипов (экзема и атопический дерматит) и возрастных различий исследуемых групп.

В русской популяции была проведена оценка ассоциации полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 с атопическим дерматитом. Полиморфизм rs231775 гена CTLA4 ассоциирован с атопическим дерматитом только у женщин, у мужчин ассоциация не обнаружена. Также было установлено, что носительство генотипа AA повышает риск развития атопического дерматита у женщин [42].

Не наблюдалось различий по наследственному анамнезу в группе пациентов с псориазом и экземой у носителей разных генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4.

По клиническому течению преобладает вульгарная форма псориаза и истинная форма экземы. Для пациентов с псориазом и экземой характерно среднетяжелое течение заболеваний.

После проведенной терапии у носителей генотипов AG и AA в группе пациентов с псориазом наблюдалось клиническое выздоровление, а в группе пациентов с экземой – клиническое улучшение, соответственно.

4.6 Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене IL1B

В данном исследовании обнаружена ассоциация полиморфизма rs16944 гена IL1B с развитием экземы и псориаза на группах без деления по полу. Полученные результаты не совпадают с данными зарубежных авторов. В зарубежном исследовании продемонстрировано, что полиморфизм -511 гена IL-1B может быть маркером генетической восприимчивости к псориазу у корейцев [120].

Однако носительство генотипа СТ повышает риск развития экземы у женщин, что совпадает с данными отечественных авторов, которые сообщают, что полиморфизм rs16944 (-511C/T) гена IL-1B ассоциирован с атопическим дерматитом у женщин. Носительство генотипа СТ повышает риск развития АД у женщин в русской популяции. У мужчин ассоциация не обнаружена [43].

По клиническим формам псориаза у носителей генотипа СТ преобладала вульгарная форма и средне-тяжелое течение, у пациентов с экземой – микробная форма и тяжелое течение заболевания.

Клиническое выздоровление как эффект от проведенного лечения псориаза и экземы оценивался у пациентов с генотипом ТТ и СС полиморфизма rs16944 гена IL1B.

4.7 Характеристика пациентов с полиморфизмом в гене VDR

По полученным данным, полиморфизм rs731236 гена VDR не связан с развитием псориаза и экземы. Полученные в настоящем исследовании результаты совпадают с данными зарубежных авторов. Полиморфизмы в гене VDR не являются связанными с риском развития псориаза в мексиканской популяции, но генотип ТТ полиморфизма FokI значительно чаще встречается у пациентов с поздним началом (после 40 лет) вульгарного псориаза [144].

В литературе встречаются и противоположные данные. Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы VDR связаны с псориазом у населения северо-восточного Китая [152].

Доля носителей генотипа ТТ была преобладающей при обеих формах псориаза. В группе пациентов с экземой чаще встречалась истинная форма.

У пациентов с псориазом и экземой наблюдалось преимущественно средне-тяжелое течение заболевания. У носителей гомозиготного генотипа СС в обеих исследуемых группах эффект от терапии оценивался как клиническое улучшение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз и экзема остаются одними из самых распространенных кожных заболеваний [34]. Отмечается влияние наследственного фактора в развитии данных дерматозов, а также нарушение процессов кератинизации и недостаточность барьерной функции кожи [16; 18; 34]. Филаггрин – ключевой белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции [23; 106]. В данном исследовании нам удалось обнаружить мутации в гене филаггрина как у пациентов с псориазом (2282del4), так и пациентов с экземой (2282del4 и R501X). На основании полученных данных можно считать, что делеция 2282del4 в гене филаггрина не связана с развитием псориаза, но имеет связь с развитием экземы.

Клиническое течение псориаза и экземы у пациентов с мутациями в гене FLG имеет ряд отличий от пациентов без мутаций:

- преобладание мужского пола;
- раннее начало заболевания (детский возраст);
- наследственная отягощенность;
- частое обострение дерматозов;
- отсутствие связи с сезонностью;
- жалобы на зуд, сухость и чувство стягивания кожи не только в местах высыпаний, но и на свободных от сыпи участках кожи;
- частое присоединение вторичной инфекции (бактериальной, грибковой);
- появление новых высыпаний на фоне проведения медикаментозной терапии у пациентов, не использовавших эмолиенты;
- наступление клинического улучшения значительно быстрее у пациентов использовавших эмолиенты, чем у тех, кто от использования отказался;

Течение псориаза и экземы у лиц с полиморфизмами также имеет общие черты:

- преобладание вульгарной формы псориаза у пациентов с полиморфизмом rs231775 гена CTLA4, в гене LCE, в гене GSTT1, GSTM1 и двойной делецией

GSTT1/GSTM1, и истинной формы экземы у пациентов с полиморфизмами в гене GSTT1 и GSTM1;

- у пациентов с полиморфизмом rs1800795 гена IL6, rs231775 гена CTLA4, а также в гене GSTM1 преобладающим фактором развития экземы был контакт с бытовой химией;

- отсутствие сезонности псориаза и экземы характерно для пациентов с полиморфизмом в гене GSTT1 и rs1800795 гена IL6;

- пациентов с диагнозом «экзема», имеющих полиморфизмы в гене LCE и GSTT1, беспокоил сильный кожный зуд, в том числе вызывающий нарушение сна;

- патологические высыпания, приуроченные к коже верхних и нижних конечностей, при псориазе и экземе характерны для пациентов с полиморфизмами в гене LCE и GSTT1;

- у пациентов с полиморфизмами в гене LCE и rs231775 гена CTLA4 чаще наблюдалось среднетяжелое течение псориаза;

- быстрое развитие положительной динамики на фоне использования эмолиентов было у пациентов с псориазом и полиморфизмами в гене GSTT1 и GSTM1.

Описанный семейный случай делеции 2282del4 в гене филагтрина свидетельствует о необходимости применения клинико-генеалогического метода (составление родословной, осмотр пробанда и его родственников, обследование пробанда и родственников). Зарубежные авторы сообщают, что мутации в гене FLG у матери повышают риск развития атопического дерматита у детей, даже если ребенок не наследовал мутацию. Таким образом, это исследование впервые выявило прямое влияние материнской мутации на риск развития заболевания у детей [126]. Клинико-генеалогический метод позволит выявить вероятность рождения будущего потомства с мутацией и у уже родившихся детей-носителей мутаций в гене FLG, предрасположенных к развитию экземы, и создать условия жизни без контакта с триггерными факторами атопического дерматита и экземы (бытовая химия, цветущие комнатные растения, домашняя и библиотечная пыль,

и т.д). Необходимо рекомендовать регулярное применение эмолиентов с детского возраста, выполняющие заместительную барьерную функцию кожи, что позволит значительно снизить риск развития патологического фенотипа.

Исходя из полученных данных, можно выделить особенности течения псориаза и экземы у лиц, имеющих мутацию в гене филаггрина.

Особенности течения псориаза:

- преобладание вульгарной формы псориаза;
- обострение заболевания не реже 2–3 раза в год;
- нарушение сна, связанное с кожным зудом;
- зуд, сухость и чувство стягивания кожи в области высыпаний и на свободных участках кожи;
- распространенный характер кожного процесса и ксероз кожных покровов;
- частая локализация сыпи: кожа волосистой части головы, верхние и нижние конечности;
- преобладание тяжелого течения псориаза;
- суммарный показатель индекса PASI более 30 баллов за счет повышенного уровня шелушения и большой площади патологического процесса.

Особенности течения экземы:

- склонность к формированию дисгидротической формы экземы;
- обострение дерматоза 2–3 раза в год;
- зуд, сухость и чувство стягивания кожи на пораженных и неизмененных участках кожи;
- нарушение сна из-за кожного зуда;
- ограниченный характер экзематозного процесса;
- преимущественная локализация сыпи: кожа ладоней, запястий, голеней и стоп;
- проявление ксероза на коже голеней, бедер и наружной поверхности плеч;
- преобладание среднетяжелого течения экземы с индексом EASI не менее 25 баллов.

Несмотря на разные подходы к терапии псориаза и экземы, при наличии мутаций в гене филаггрина, важным компонентом терапии являются эмолиенты, восстанавливающие кожный барьер.

При сравнении пациентов с мутациями в гене филаггрина по использованию эмолиентов наблюдается снижение индекса PASI больше в группе лиц, использовавших эмолиенты (значение индекса стало меньше в 5 раз), чем у пациентов, отказавшихся от их использования (меньше в 3,8 раза).

В группе пациентов без мутаций в гене филаггрина снижение индекса PASI незначительно отличается у лиц, не применявших эмолиенты (снизился в 5,8 раза), чем у больных, применявших эмолиенты в дополнение к медикаментозной терапии (снизился в 5,5 раза).

У пациентов с экземой и мутацией в гене FLG снижение индекса EASI было значительно больше у лиц, использовавших эмолиенты (в 13,5 раз), по сравнению с теми, кто их не использовал (индекс EASI снизился в 3 раза). В группе пациентов без мутаций также наибольшее снижение индекса EASI имеется у пациентов, применявших эмолиенты в дополнение к основной терапии (индекс EASI снизился в 13,2 раза), по сравнению с теми пациентами, которые от использования эмолиентов отказались (индекс снизился в 7,4 раза).

При аналогичном сравнении пациентов с псориазом, имеющих генетический полиморфизм rs1800795 гена IL6, установлено, что у лиц, использовавших эмолиенты, значение индекса PASI стало меньше в 5,2 раза, а индекса EASI – в 13 раз, соответственно. В группе пациентов, не использовавших эмолиенты, индекс PASI снизился в 6 раз, а индекс EASI – в 7,6 раз, что свидетельствует о целесообразности использования эмолиентов в дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с полиморфизмом rs1800795 гена IL6.

В группе пациентов с мутацией в гене филаггрина, имеющих диагноз «псориаз» и использующих эмолиенты, наблюдалось снижение баллов визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по окончании терапии в 4,3 раза. У пациентов, не использовавших эмолиенты, количество баллов после терапии уменьшилось в 3,2 раза, что меньше по отношению к тем, кто их использовал. У

пациентов с псориазом, не имеющих мутацию в гене FLG, также количество баллов ВАШ снижалось больше на фоне использования эмолиентов (ВАШ меньше в 12,7 раз), чем у тех, кто не использовал – в 8,3 раза, соответственно.

Пациенты с экземой и мутацией в гене филаггрина, использовавшие эмолиенты в дополнение к основной терапии, имеют снижение баллов ВАШ в 15,6 раза, что значительно больше по сравнению с теми, кто эмолиенты не использовал (количество баллов ВАШ стало меньше только в 3,7 раз). Аналогичная ситуация в группе пациентов с экземой без мутаций в гене FLG, отказавшихся от применения эмолиентов. Среднее количество баллов ВАШ больше снизилось у пациентов при регулярном использовании эмолиентов (в 13,6 раза), чем у пациентов, не применявших эмолиенты (ВАШ стал меньше всего в 8,6 раза).

Исходя из полученных данных, у пациентов с псориазом и экземой наблюдается снижение баллов визуальной аналоговой шкалы на фоне комплексной терапии с обязательным включением эмолиентов.

По результатам анкетирования по эппендорфскому опроснику (ЭО) было установлено, что наибольшее снижение баллов (в 17,6 раз) наблюдалось у пациентов с экземой и мутацией в гене филаггрина при использовании эмолиентов. Без использования эмолиентов у пациентов ЭО снизился только в 6,7 раза. У пациентов с делецией 2282del4 и псориазом при использовании эмолиентов количество баллов ЭО также снизилось больше (в 11,3 раза), чем у лиц, которые от использования эмолиентов отказались (в 9,5 раза). В свою очередь, у пациентов с псориазом без мутации в гене FLG отмечается одинаковое снижение баллов ЭО (в 3,1 раза) как на фоне использования эмолиентов, так и без них. У лиц с экземой при отсутствии делеции 2282del4 наибольшее снижение баллов ЭО было у пациентов, использовавших эмолиенты (в 7,3 раза), по сравнению с теми, кто от применения эмолиентов отказался (ЭО снизился в 2,1 раза).

Таким образом, у пациентов с псориазом и экземой на фоне регулярного использования эмолиентов наблюдалось:

- быстрое купирование жалоб на зуд и чувство стягивания кожи (визуальная аналоговая шкала, эппендорфский опросник);
- отсутствие свежих высыпаний;
- уменьшение шелушения кожи;
- значительное снижение индекса PASI и EASI по окончании терапии;
- быстрое наступление клинического улучшения и выздоровления.

Препараты, рекомендованные к применению в федеральных медицинских стандартах по лечению псориаза и экземы, а также в клинических рекомендациях и в национальном руководстве, применяющиеся для купирования остроты воспалительного процесса, имеют четкие ограничения по кратности и длительности применения. Эмолиенты же в свою очередь таких ограничений по использованию не имеют. Пациентам с мутациями в гене FLG следует применять эмолиенты регулярно и длительно.

При atopическом дерматите мутации в гене филаггрина 2282del4 и R501X участвуют не только в развитии этого заболевания, но и способствуют его хронизации [49]. Мутации в гене филаггрина вносят существенный вклад в риск развития экземы, и даже небольшое увеличение экспрессии эпидермального филаггрина на 10–20 % прогнозируется как терапевтическое средство для экземы или защитное средство против развивающейся экземы. С момента обнаружения первых мутаций FLG (R501X и 2282del4) в 2006 году эти две мутации наряду с менее распространенными S3247X и R2447X были широко изучены и представлены у 7–10 % белого населения Европы [78].

Изучая генетические полиморфизмы, удалось установить, что полиморфизм rs1800795 гена IL6 ассоциирован с псориазом и экземой. Не удалось установить ассоциации делеции в локусе генов LCE3B/LCE3C, делеции гена GSTT1, делеции гена GSTM1, полиморфизма 49 A/G (rs 231775) гена CTLA4, полиморфизма -511 (rs16944) гена IL1b и полиморфизма rs731236 гена VDR с развитием псориаза и экземы.

У носителей полиморфизма rs1800795 гена IL6 имеются особенности течения псориаза и экземы. Так, например, генотип GG повышает риск развития

экземы у женщин. У пациентов с генотипом GG отсутствует наследственная отягощенность и связь с сезонностью, частым триггерным фактором начала заболевания является контакт с бытовой химией, преобладает микробная форма и средне-тяжелое течение экземы. В группе пациентов с псориазом экссудативная форма, частое обострение (2–3 раза в год) и тяжелое течение заболевания характерно для носителей гомозиготного генотипа CC. Все пациенты, использовавшие эмолиенты, отмечали быстрое наступление положительной динамики кожного процесса и, как следствие, клиническое выздоровление.

Учитывая то, что данные многочисленных мировых исследований мутаций в гене FLG и генетических полиморфизмов значительно разнятся и окончательных результатов установления этиологии псориаза и экземы до сих пор не получено, необходимо продолжать поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с псориазом и экземой.

В настоящее время внедрены и активно разрабатываются методы тестирования наследственной предрасположенности, определившие фундамент предиктивной медицины. Предиктивная медицина позволяет персонально для каждого человека выделить точки риска, обусловленные генами, и подобрать индивидуальную программу профилактики здоровья, а в целом – выделить группы повышенного риска и своевременно организовать профилактические мероприятия [7]. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, дают возможность развития подходов к оценке псориаза и экземы с точки зрения предиктивной медицины.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с экземой мутация в гене филаггрина 2282del4 выявлена в 2,6 раза чаще, чем у пациентов с псориазом (в 10,8 % и 4,1 % случаев соответственно); мутация R501X в гене филаггрина выявлена только у больных с экземой в 1,1 % случаев, что не доказывает связь данной мутации с развитием экземы. Во всех случаях имел место гетерозиготный тип носительства.

2. Мутация 2282del4 в гене филаггрина связана с развитием экземы. Отношение шансов развития экземы у носителей мутации 2282del4 в гене FLG в 3,3 раза выше, чем у лиц без мутации.

3. Полиморфизм rs1800795 гена IL6 ассоциирован с развитием псориаза и экземы; отношение шансов у носителей генотипа GG попасть в группу с экземой в 2,2 раза выше, чем у носителей двух других генотипов; отношение шансов у носителей генотипа GG попасть в группу с псориазом в 2,1 раза выше, чем у носителей двух других генотипов; отношение шансов найти мужчину носителя генотипа с двойной делецией GSTT1/GSTM1 в группе с псориазом в 2,6 раза выше, чем в контроле; отношение шансов у женщин носительниц генотипа СТ полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B попасть в группу с экземой в 2 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов.

4. Типичными характеристиками клинического течения псориаза и экземы у пациентов с мутациями в гене FLG 2282del4 являются: преобладание лиц мужского пола; начало заболевания возрасте 5–15 лет; наследственная отягощенность; обострения 2–3 раза в год без связи с сезонностью; выраженный зуд и сухость кожи не только в местах высыпаний, но вне таковых; появление новых высыпаний на фоне проведения медикаментозной терапии; в 5,1 раз чаще присоединение вторичной инфекции.

5. Комплексная терапия с регулярным использованием эмолиентов у пациентов с мутацией в гене филаггрина и/или генетическим полиморфизмом при псориазе и экземе позволила снизить показатели индексов PASI и EASI, соответственно, в 1,5 раза и в 4,5 раза, а также уменьшить зуд (в баллах по

визуальной аналоговой шкале и эппендорфскому опроснику) в 1,3–4,4 раза эффективнее по сравнению с аналогичными показателями у больных, отказавшихся от применения эмолиентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие у пациентов с псориазом и экземой наследственной отягощенности по соответствующему заболеванию, частых обострений дерматоза, выраженного и упорного зуда, сухости и шелушения кожи, присоединения вторичной инфекции, толерантности к стандартной медикаментозной терапии целесообразно рассматривать как возможные клинические критерии носительства наиболее частых мутаций в гене филаггрина (2282del4 и R501X) и/или генетических полиморфизмов и рекомендовать генетическое обследование с целью определения вероятности рождения ребенка с мутацией в гене FLG, что важно для профилактики формирования патологического фенотипа.

2. На основании значительного снижения среднего значения индекса PASI и EASI, а также баллов визуальной аналоговой шкалы и эппендорфского опросника, рекомендуется всем пациентам с псориазом и экземой назначать использование эмолиентов не только на период терапии, но и в качестве базового ухода за кожей, с целью ускорить процесс клинического выздоровления и снизить риск развития рецидивов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	атопический дерматит
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АР	аллергический ринит
АСТ	аланинаминотрансфераза
БА	бронхиальная астма
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГКС	эппендорфский опросник
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-1L	интерлейкин
кДа	килодальтон
КТД	комплекс терминальной дифференцировки
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
ПА, ПсА	псориатический артрит
ПДРФ	полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПС	псориаз
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СД	сахарный диабет
США	соединенные Штаты Америки
цГМФ	циклический гуазинмонофосфат
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭО	эппендорфский опросник
BDNF	нейротрофический фактор головного мозга
CTLA	поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов
DDC	дермальные дендритные клетки
EDC	комплекс эпидермальной дифференцировки
FLG	мутации в гене филагтрина
FLG – LOF	мутации с потерей функции в гене филагтрина

GST	глутатион S-трансфераза
HLA	человеческий лейкоцитарный антиген
IFN	интерферон
IgE	иммуноглобулин E
IVL	инволюкрин
LCE	концевой белок рогового слоя
LOR	лорикрин
NMF	натуральный увлажняющий фактор
SNP, ОНП	полиморфизм одиночного нуклеотида
TEWL	трансэпидермальная потеря воды
TNF	фактор некроза опухоли
VDR	внутриклеточный рецептор дигидроксикальциферола
PP2A	серинтреонинпротеинфосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии: руководство / В. П. Адаскевич. – М. : Издательство панфилова : БИНОРМ, 2014. – 296–299 с.
2. Анализ ассоциации мутаций в гене филаггрина с атопическим дерматитом в республике Башкортостан / Г. Ф. Гималова [и др.] // Материалы II Всероссийской школы-конференции. – У., 2011. – С. 29.
3. Анализ ассоциации полиморфизма 49 A/G гена CTLA4 с развитием аллергического ринита / В. Ш. Алиева [и др.] // Цитология и генетика. – 2010. – № 3. – С. 16–19.
4. Аравийская, Е. Р. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции [Электронный ресурс] / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Ваш дерматолог. – 2002. – Режим доступа: http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm_kosm/suchost_skin.html
5. Ассоциация полиморфизмов генов IL-1 β , IL-4 и IL-6 с формированием генетической предрасположенности к аутоиммунному тиреоидиту / Э. М. Биктагирова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – № 6. – С. 603–608.
6. Бакулев, А. Л. Псориаз как системная патология / А. Л. Бакулев, Ю. В. Шагова, И. В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 13–20.
7. Белеванцева, А. В. Предиктивная медицина социально значимых заболеваний: организационные, юридические, экономические и морально-этические аспекты / А. В. Белеванцева, Г. И. Лифшиц, О. А. Суховеева // Вестник НГУ. – 2008. – № 2. – С. 6–8.
8. Болевич, С. Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С. Б. Болевич, А. А. Уразалина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 2. – С. 202–206.
9. Брагина, Е. Е. Филаггин и кератины в формировании защитного

барьера. Обзор / Е. Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 4. – С. 651–660.

10. Брагина, Е. Ю. Сравнительный анализ структуры наследственной компоненты подверженности к бронхиальной астме и туберкулезу по генам ферментов метаболизма ксенобиотиков: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.15 / Брагина Елена Юрьевна. – Томск, 2005. – 19 с.

11. Волкова, Е. Н. Рациональная терапия комбинированных поражений кожи – дерматозов сочетанной этиологии / Е. Н. Волкова, Д. А. Ланге // Дерматология – 2011 – № 4. – С. 16–19.

12. Волосовец, А. П. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2. – С. 156–160.

13. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза / Н. В. Кунгуров [и др.] // Вестник Дерматологии и венерологии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.

14. Громова, А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 1–12.

15. Гуменная, Е. Ю. Генетические предпосылки развития сальпингоофоритов у девочек пубертатного периода / Е. Ю. Гуменная // Научное обозрение. Медицинские науки – 2015. – № 1. – С. 146.

16. Дворянкова, Е. В. Экзема кистей. Факторы риска и терапевтическая стратегия / Е. В. Дворянкова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 11. – С. 36–39.

17. Денисова, Я. Е. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах возникновения истинной экземы / Я. Е. Денисова // Научные ведомости. Медицина. Формация. – 2013. – № 18. – С. 5–9.

18. Довжанский, С. И. Качество жизни, показатель состояния больных с хроническими дерматозами / С. И. Довжанский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 3. – С. 12–13.

19. Доклад секретариата ВОЗ. Псориаз. – М., 2013. – С. 3–5.
20. Зуева, М. И. Некоторые генетические аспекты аллергодерматозов на примере анализа мутаций R501X и 2282del4 гена FLG / М. И. Зуева, Н. Н. Иванова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 1. – С. 104–106.
21. Зуева, М. И. Однонуклеотидный и инсерционно-делеционный полиморфизм гена FLG человека при кожных заболеваниях / М. И. Зуева, Д. О. Парфенова, Л. А. Атраментова // Факторы экспериментальной эволюции организмов. – 2013. – Т. 13. – С. 303–305.
22. Иванов, О. Л. Ретроспективный сравнительный анализ затрат и эффективности двух разных схем наружной терапии вульгарного псориаза (кальципотриол/бетаметазон дипропионат в сравнении с мометазоном фууроатом салициловой кислотой) / О. Л. Иванов, А. Н. Львов, А. А. Халдин // Кожные и венерические болезни. – 2007. – № 4. – С. 25–29.
23. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза / А. А. Минеева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 30–38.
24. Клинико-генетическая характеристика больных атопическими дерматитом и крапивницей с мутациями в гене филагтрина / Э. Ф. Хантимерова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 752–756.
25. Корсакова, Ю. Л. Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы / Ю. Л. Корсакова // Современная ревматология. – 2012. – № 3. – С. 28–31.
26. Костик, М. М. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты / М. М. Костик, Л. А. Щеплягина, В. И. Ларионова // Современная ревматология. – 2014. – № 3. – С. 29–32.
27. Криницына, Ю. М. Возрастные особенности патоморфологических изменений в коже при псориазе / Ю. М. Криницына, И. Г. Сергеева, А. И. Якубович // Бюллетень Вестник СО РАМН. – 2005. – № 7. – С. 53–55.

28. Кубанова, А. А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем / А. А. Кубанова. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 415– 628 с.
29. Милотова, Н. М. Значение полиморфизма гена VDR, кодирующего рецепторы витамина D, в патогенезе и особенностях течения артериальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25, 14.00.05 / Милотова Наталья Михайловна. – М., 2009. – 23 с.
30. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом / И. Н. Лесная [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 57–66.
31. Монахов, К. Н. Коррекция нарушений эпидермального барьера у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием Locobase Repair / К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский, Н. А. Холодилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С. 79–87.
32. Монахов, К. Н. Современные аспекты наружной терапии псориаза / К. Н. Монахов, М. М. Хобейш, Е. В. Соколовский // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 2. – С. 47–50.
33. Мошкалов, А. В. Молекулярно-генетические детерминанты предрасположенности к псориазу / А. В. Мошкалов, Е. Н. Имянитов // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2002. – № 2. – С. 3–5.
34. Мутации в гене филагтрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита / Т. И. Саликова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 3. – С. 4–7.
35. Мутации гена филагтрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера детей / С. В. Левашева [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 24.
36. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6. – С. 62
37. Немчанинова, О. Б. Клинический опыт применения комбинированной

негормональной терапии псориаза / О. Б. Немчанинова, Е. Н. Махновец, А. В. Спицына // Медицина и образование в Сибири – 2015. – № 2. – С. 9.

38. Новицкая, Н. Н. Качество жизни и псориаз: психологические аспекты / Н. Н. Новицкая, А. И. Якубович // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 8–11.

39. Новый набор реагентов серии «РеалБест-Генетика» в оценке распространенности мутаций гена Филаггрина среди жителей Новосибирска и детей с атопическим дерматитом / Е. Г. Комова [и др.] // Новости «Вектор-Бест». – 2014. – № 4. – С. 2 – 5.

40. Оценка клинической эффективности топической комбинированной терапии больных экземой, осложненной бактериальной инфекцией / В. А. Охлопков [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3. – С. 121–127.

41. Показатели сенсibilизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных аллергодерматозами с мутациями гена филаггрина / А. П. Белозерова [и др.] // Дерматология и венерология. – 2011. – № 4. – С. 27–31.

42. Полиморфизм 49 A/G гена CTLA4 и атопический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник – 2015. – № 1. – С. 99–102.

43. Полиморфизм -511C/T гена IL1B и атопический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология – 2015. – № 2. – С. 35–38.

44. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров [Электронный ресурс] / Д. Д. Абрамов [и др.] // Генетика. – 2007. – N 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-ctla4-49a-g-v-russkoy-populyatsii-u-bolnyh-saharnym-diabetom-i-tipa-i-zdorovyh-donorov>

45. Полиморфизм некоторых генов иммунного ответа при атопическом дерматите / Ю. В. Максимова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология.

– 2015. – № 5. – С. 24–27.

46. Полиморфизм промоторного региона гена IL-1b у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе / А. В. Шевченко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – № 3. – С. 219–226.

47. Профиль экспрессии генов, идентифицированных биоинформационным путем, в биоптатах кожи больных псориазом / В. В. Соболев [и др.] // Генетика. – 2013. – № 10. – С. 1212–1221.

48. Пустулезный псориаз: качество жизни пациентов и методы терапии / Е. А. Бахлыкова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 8. – С. 28–30.

49. Свечникова, Е. В. Торпидное течение атопического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей : дис. ... док. мед. наук. : 14.01.10 / Свечникова Елена Владимировна. – Новосибирск, 2016. – 176 с.

50. Скрипкин, Ю. Н. Дерматология. Национальное руководство / Ю. Н. Скрипкин, О. Л. Бутов, О. Л. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 654–726.

51. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор. – М. : Мир, 1990. – С. 58–94.

52. Смольникова, М. В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориазического артрита / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2014. – № 3. – С. 211–220.

53. Соколова, Т. В. Практические навыки в дерматовенерологии. Справочник для врачей / Т. В. Соколова, В. В. Гладько, Л. А. Сафонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2016. – 52 с.

54. Стоян, М. В. Методическая разработка «Атопический дерматит. Пищевая аллергия» / М. В. Стоян. – Ставрополь, 2017. – С. 4–13.

55. Тимофеева, А. Н. Клиническая эффективность комплексной терапии хронической экземы с применением афобазола / А. Н. Тимофеева, И. И. Бобынцев, Л. В. Силина // Курский научно-практический вестник «Человек

и его здоровье». – 2010. – № 2. – С. 139–141.

56. Титов, Б. В. Полиморфизм генов, белковые продукты которых играют роль в развитии воспаления, при ишемическом инсульте: дис. ... канд. мед. наук: 03.01.04 / Титов Борис Васильевич. – М., 2014. – С. 44–52.

57. Трудности в оценке риска развития заболевания на основе результатов ДНК-исследований / Ю. В. Максимова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 4. – С. 8.

58. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М. : Медиа Сфера, 1998. – С. 33–103.

59. Фуникова, А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза / А. Фуникова // Косметолог. – 2013. – № 1. – С. 88–90.

60. Хайрутдинов, В. Р. Генетический паспорт больного псориазом / В. Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 14–19.

61. Юсупова, Л. А. Современное состояние проблемы сухой кожи / Л. А. Юсупова, Н. И. Мингазетдинова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 41.

62. An Analysis of the filaggrin gene polymorphism in Korean atopic dermatitis patients / Y. P. Kui [et al.] // Korean Med. Sci. – 2016. – Vol. 31 (7). – P. 1136–1142.

63. An exome sequencing pipeline for indentifying and genotyping common CNVs associated with disease with application to psoriasis / J. M. Lachlan [et al.] // Bioinformatics. – 2012. – Vol. 28 (18). – P. 370–374.

64. Association analysis of LCE3C-LCE3B deletion in Tunisian psoriatic population / M. Ammar [et al.] // J. Arch. Dermatol. Res. – 2012. – Vol. 304 (9). – P. 733–738.

65. Association between dietary patterns and atopic dermatitis in relation to GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in young children / C. Jayong [et al.] / Nutrients. – 2015 – Vol. 7 (11). – P. 9440–9452.

66. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study / M. R. Perkin [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138 (2). – P. 509–516.
67. Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene and atopic dermatitis / S. Y. Kim [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138 (6). – P. 922–927.
68. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis / R. Proton [et al.] // *Arthritis rheum.* – 2006. – Vol. 54 (7). – P. 2321–2325.
69. Association of CTLA-4 gene polymorphism with oral squamous cell carcinoma / Y. K. Wong [et al.] // *Oral. Pathol. Med.* – 2006. – Vol. 35 (1). – P. 51–54.
70. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile Delta of Egypt / A. Settin [et al.] // *Acta. Dermatovenerol.* – 2009. – Vol. 18 (3). – P. 105–112.
71. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer / D. Zhang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2007. – Vol. 7 (45). – P. 1–7.
72. Association of the late cornified envelope-3 genes with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review / C. Shen [et al.] // *Genet. Genomics.* – 2015. – Vol. 42 (2). – P. 49–56.
73. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults / G. Heine [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (4). – P. 855–858.
74. Atopic dermatitis susceptibility variants in filaggrin / E. Muthukrishnan [et al.] // *Genome Biol. Evol.* – 2016. – Vol. 8 (10). – P. 3240–3255.
75. Bassaganyas, L. Worldwide population distribution of the common LCE3C-LCE3B deletion associated with psoriasis and other autoimmune disorders / L. Bassaganyas, E. Riveira-Munoz, M. Garcia-Aragones // *BMC Genomics.* – 2013. – N 14. – P. 2–9.
76. Bland, J. M. Statistics notes. The odds ratio / J. M. Bland, D. G. Altman // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1480.

77. Bolt, H. M. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology / H. M. Bolt, R. Thier // *Curr. Drug. Metab.* – 2006. – Vol. 7 (6). – P. 613–628.
78. Brown, Sara J. Atopic eczema and the filaggrin story / S. J. Brown, A. D. Brown // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 128 – 137.
79. Brown, Sara J. One remarkable molecule: Filaggrin / S. J. Brown, W. H. McLean // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 751–762.
80. Carriers of filaggrin gene (FLG) mutations avoid professional exposure to irritants in adulthood / J. Bandier [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2013. – Vol. 69 (6). – P. 355–362.
81. Childhood atopic dermatitis-brain-derived neurotrophic factor correlates with serum eosinophil cationic protein and disease severity / R. Fölster-Holst [et al.] // *J. Allergy.* – 2016. – Vol. 71 (7). – P. 1062–1065.
82. Clinical characteristics of Korean patients with filaggrin-related atopic dermatitis / K. Y. Park [et al.] // *Clin. Exp Dermatol.* – 2016. – Vol. 41 (6). – P. 595–600.
83. Combinations of common polymorphisms within GSTA1 and GSTT1 as a risk factor for psoriasis in a Central European / P. Hruska [et al.] // *J. Eur. Acad. of Dermatol. Venereol.* – 2017 – Vol. 31 (10). – P. 461–463.
84. Compound heterozygotes for filaggrin gene mutations do not always show severe atopic dermatitis / A. Sekiya [et al.] // *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2017. – Vol. 31 (1). – P. 158–162.
85. Coto, E. Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in Psoriasis / E. Coto, J. Santos-Juanes, P. Coto-Segura // *BMC Medical Genetics.* – 2010 – Vol. 11, 45. – P. 1–7.
86. CTLA-4 gene polymorphism and natural soluble CTLA-4 protein in psoriasis vulgaris / W. Luszczek [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2006. – Vol. 33 (3). – P. 217–224.
87. Cytotoxic T lymphocyte antigene-4 gene (CTLA4) polymorphism in

Japanese patients with psoriasis vulgaris / Y. Tsunemi [et al.] // *Dermatol.Sci.* – 2003. – Vol. 32 (2). – P. 163–165.

88. De Cid, R. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis population / R. De Cid, E. Riveira-Munoz, P. L. Zeeuwen // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41 (2). – P. 211–215.

89. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis / S. Molin [et al.] // *Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 472–479.

90. Deletion of late cornified envelope genes, LCE3C_LCE3B-Del, is not associated with psoriatic arthritis in Tunisian patients / B. S. Chiraz [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41 (6). – P. 4141–4146.

91. Deletion of LCE3B and LCE3C genes is associated with psoriasis in a northern Chinese population / L. Xu [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 165 (4). – P. 882–887.

92. Distribution of the CTLA-4 single nucleotide polymorphisms CT60G>A and +49A>G in psoriasis vulgaris patients and control individuals from Polish Caucasian population / W. Luszczyk [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2008. – Vol. 35 (1). – P. 51 – 55.

93. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants / A. H. Ziyab [et al.] // *Eur.Acad. Dermatol. Venerol.* – 2013. – Vol. 27 (3). – P. 420–423.

94. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIplus / C. Cramer [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125 (6). – P. 1254–1260.

95. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis / C. Riethmuller [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2015– Vol. 136 (6). – P. 1573–1580.

96. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status / J. B. Sara [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132 (1). – P. 239–242.

97. Filaggrin gene mutations in African Americans with both ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis / I. Polcari [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2014. – Vol. 31 (4). – P. 489–492.
98. Filaggrin loss-of-function mutations and atopic dermatitis as risk factors for hand eczema in apprentice nurses: part II of a prospective cohort study / M. J. Visser // *Contact. Dermatitis.* – 2014. – Vol. 70 (3). – P. 139 – 150.
99. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence / D. Venkataraman [et al.] // *Allergy. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134 (4). – P. 876–882.
100. Filaggrin mutation in Korean patients with atopic dermatitis / H. R. On [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2017. – Vol. 58 (2). – P. 395–400.
101. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis / J. P. Thyssen [et al.] // *Contact. Dermatitis.* – 2013. – Vol. 68 (5). – P. 273–276.
102. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / Alan D. Irvine [et al.] // *New England J. of medicine.* – 2011. – N 6. – P. 1315–1327.
103. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children / E. G. Komova [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* – 2014. – Vol. 18 (12). – P. 791–796.
104. Filaggrin null alleles are not associated with psoriasis / Y. Zhao [et al.] // *Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127 (8). – P. 1878–1882.
105. Filaggrin R501x and 2282del4 gene mutations and its tissue levels in patients with chronic plaque psoriasis / Ela Abu [et al.] // *J. of the Egyptian Women's Dermatologic Society.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 32–37.
106. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis / C. Christian [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 134 (1). – P. 82–91.
107. Genetic factors in contact allergy—review and future goals / A. Schnuch [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2011. – Vol. 64 (1). – P. 2–23.
108. Genetic variations in IL6 and IL12B decreasing the risk for psoriasis /

A. N. Boca [et al.] // Immunol Lett. – 2013. – Vol. 156 (1–2). – P. 127–131.

109. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs / R. Prieto-Perez [et al.] // Autoimmune Dis. – 2013. – Vol. 2013. – P. 13.

110. Genotype-phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: lack of correlation between HLA-C 06 and family history of psoriasis / A. M. Oostveen [et al.] // J. Acta. Derm. Venerol. – 2014. – Vol. 94 (6). – P. 667–671.

111. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphism is associated with atopic dermatitis susceptibility in a Korean population / H. R. Cho [et al.] // Int. J. Immunogenet. – 2011. – Vol. 38 (2). – P. 145 – 150.

112. Glutathione S-Transferase M1 and T1 gene polymorphisms in patients with chronic plaque-type psoriasis: a case-control study / B. Solak [et al.] // Med. Princ. Pract. – 2016. – Vol. 25 (2). – P. 155–158.

113. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. / J. Ring [et al.] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 28 (6). – P. 1045–1060.

114. Hoffjan, S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthiosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis / S. Hoffjan, S. Stemmler // British J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157 (3). – P. 441–449.

115. Hüffmeier, U. Replication of LCE3C-LCE3B CNV as a risk factor for psoriasis and analysis of interaction with other genetic risk factors / U. Hüffmeier, J. G. Bergboer, T. Becker // Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130 (4). – P. 979–984.

116. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris / W. Baran [et al.] // Acta Derm. Venerol. – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 113–116.

117. IL6-174G>C polymorphism is associated with an increased risk of psoriasis but not response to treatment / M. Bialecka [et al.] // Exp. Dermatol. – 2015. – Vol. 24 (2). – P. 146–147.

118. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis / M. J. Visser [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168 (2). – P. 326–332.

119. Interaction of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Genotypes in determination of predisposition to atopic dermatitis / V. A. Vavilin [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2003. – Vol. 136 (4). – P. 388–391.
120. Investigation of IL-1B (-511, +3954) and IL-1RN gene polymorphisms in Korean psoriasis patients / K. Yang-Kyum [et al.] // Immune Netw. – 2003. – Vol. 3 (3). – P. 242–247.
121. Irwin McLean, W. H. The allergy gene: how a mutation in a skin protein revealed a link between eczema and asthma / W. H. Irwin McLean // F1000 Med. Rep. – 2011. – Vol. 3 (2). – P. 1–6.
122. Ivaschenko, T. E. Glutathione S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma / T. E. Ivaschenko, O. G. Sideleva, V. S. Baranov // Mol. Med. – 2002. – Vol. 80 (1). – P. 39–43.
123. Kleyton de Carvalho Mesquita. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies / C. M. Kleyton, A. C. Souza Machado Igreja, I. M. Carvalho Costa // An. Bras. Dermatol. – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 945–953.
124. Lack of association between filaggrin gene mutations and onset of psoriasis in childhood / M. C. Winge [et al.] // Eur. Acad. Dermatol.Venerol. – 2013. – Vol. 27 (1). – P. 124–127.
125. Loss-of-function mutations in Filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population / Z. Hu [et al.] // Human Genetic J. – 2012. – Vol. 131 (7). – P. 1269–1274.
126. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: An effect independent of mutation inheritanc / E. G. Jorge [et al.] / J. PLoS. Genet. – 2015. – Vol. 11 (3). – P. 1–16.
127. Meta-analysis of IL-6 -174 G/C polymorphism and psoriasis risk / G. Nie [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2016. – Vol. 15 (2). – P. 1–9.
128. Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants simultaneously detecting GSTM1 and GSTT1 gene copy number and the allelic status of the GSTP1 Ile105val genetic variant / A. Buchard [et al.] // J. Mol. Diagn. – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 612–617.

129. New aspects of itch pathophysiology: Component Analysis of Atopic Itch Using the 'Eppendorf Itch questionnaire' / U. Darsow [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 124 (1–3). – P. 326–331.
130. Novel missense mutations of the FLG gene identified in two Chinese families affected with ichthyosis vulgaris / Q. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 33 (5). – P. 645–648.
131. Pasmans SG Role of environmental exposures and filaggrin mutations on associations of ethnic origin with risk of childhood eczema. The Generation R Study / N. J. Elbert [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27 (6). – P. 627–635.
132. Polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1: susceptibility to solar keratoses in an Italian population / F. Guarneri [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology.* – 2010. – Vol. 35 (7). – P. 771–775.
133. Polymorphisms in IL-1B distinguish between psoriasis of early and late onset / H. L. Hebert [et al.] // *J. of Investigative Dermatology.* – 2014. – Vol. 134 (5). – P. 1459–1462.
134. Polymorphisms of the CTLA-4 promoter(-318) and exon 1(+49) genes with atopic dermatitis in Korean children / W. S. Tae [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 49 (5). – P. 545–551.
135. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis / G. Jones [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154 (3). – P. 467–471.
136. Predictive factors of self-reported hand eczema in adult Danes: a population-based cohort study with 5-year follow-up / N. G. Heede [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 175 (2). – P. 287–295.
137. Reich, K. Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis / K. Reich // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148 (6). – P. 1237–1241.
138. Rinko, Osawa. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / O. Rinko, M. Akiyama., H. Shimizui // *Allergol. Int.* – 2011. – Vol. 60 (1). – P. 1–9.
139. Rupnik, H. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood / H. Rupnik, M. Rijavec,

P. Korosec // Br. J. Dermatol. – 2015. – Vol. 172 (2). – P. 455–461.

140. Skin barrier function and staphylococcus aureus colonization in vestibulum nasi and fauces in healthy infants and infants with eczema: a population-based cohort study / T. L. Berents [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (6). – P. 1–12.

141. Song, G. G. Association between the LCE3C-LCE3B deletion polymorphism and susceptibility to psoriasis: a meta-analysis of published studies / G. G. Song, J. H. Kim, Y. H. Lee // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2013. – Vol. 17 (7). – P. 572–577.

142. Ständer Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus: a consensus statement / F. Masutaka [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2013. – Vol. 93 (2). – P. 214–215.

143. The filaggrin null genotypes R501X and 2282del4 seem not to be associated with psoriasis: results from general population study and meta-analysis / J. P. Thyssen [et al.] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 26 (6). – P. 782–784.

144. The FokI polymorphism of the VDR gene is a protective factor for psoriasis vulgaris / E. V. Ricardo [et al.] // Clin. Case. Rep. – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 1–3.

145. The prevalence of mutations in the gene encoding filaggrin in the population of Polish patients with atopic dermatitis / W. Magdalena [et al.] // Postepy Dermatol. Alergol. – 2016. – Vol. 33 (2). – P. 128–133.

146. Thyssen, J. P. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study / J. P. Thyssen, B. C. Carlsen, T. Menne // British J. Dermatol. – 2010. – Vol. 163 (1). – P. 115–120.

147. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis / T. Nomura [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119 (2). – P. 434–440.

148. Update on epidemiology, diagnosis, and disease course of atopic dermatitis / E. L. Simpson [et al.] // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2016. – Vol. 35 (5). – P. 84–88.

149. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus / A. Reich [et al.] // J. Acta Derm Venereol. – 2012. – Vol. 92 (5). – P. 497–501.
150. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes (Apa I, Bsm I, Fok I, Taq I) in Turkish psoriasis patients / A. Ibrahim [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2012. – Vol. 18 (11). – P. 661–666.
151. Xerosis is associated with atopic dermatitis, hand eczema and contact sensitization independent of filaggrin gene mutations / J. D. Johansen [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2013. – Vol. 93 (4). – P. 406–410.
152. Xing Zhou. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China / Z. Xing, L. D. Xu, Y. Z. Li // Dermatol. Sci. – 2013. – Vol. 73 (1). – P. 63–66.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	С. 41
2. Рисунок 2 – Расчет индекса PASI.....	С. 43
3. Рисунок 3 – Оценка тяжести поражения области тела индекса EASI.....	С. 43
4. Рисунок 4 – Оценка тяжести каждого признака в баллах.....	С. 44
5. Рисунок 5. Расчет индекса EASI в баллах	С. 44
6. Рисунок 6 – Визуальная аналоговая шкала (оригинал).....	С. 45
7. Рисунок 7 – Анкета эппендорфского опросника (оригинал).....	С. 46
8. Рисунок 8 – Частота мутаций в гене филаггрина среди пациентов 1 и 2 групп	С. 54
9. Рисунок 9 – Частота делеции 2282del4 среди пациентов с псориазом.....	С. 54
10. Рисунок 10 – Динамика индекс PASI у пациентов с псориазом.....	С. 58
11. Рисунок 11 – Частота выявления мутаций в гене филаггрина.....	С. 60
12. Рисунок 12 – Динамика индекса EASI у пациентов с экземой.....	С. 65
13. Рисунок 13 – Родословная семьи.....	С. 67
14. Рисунок 14 – Фото голени пациента Е.....	С. 69
15. Рисунок 15 – Фото кисти пациента Е.....	С. 70
16. Рисунок 16 – Фото кисти пациента А.....	С. 71
17. Рисунок 17 – Фото кисти пациента А.....	С. 72
18. Рисунок 18 – Фото стопы пациентки Н.....	С. 73
19. Рисунок 19 – Фото голени и стопы пациентки Н.....	С. 74
20. Рисунок 20 – Фото голени пациентки К.....	С. 75
21. Рисунок 21 – Фото стопы пациентки К.....	С. 76
22. Рисунок 22 – Фото кисти пациентки Г.....	С. 77
23. Рисунок 23 – Фото плеча пациентки Г.....	С. 78
24. Рисунок 24 – Доля пациентов с мутацией в гене филаггрина	С. 80
25. Рисунок 25 – Распределение делеции в гене GSTT1 среди пациентов с псориазом и экземой	С. 92

26. Рисунок 26 – Динамика индексы PASI и EASI у пациентов с псориазом и экземой.....	C. 95
27. Рисунок 27 – Распределение делеции в гене GSTM1 среди пациентов с псориазом и экземой	C. 96
28. Рисунок 28 – Динамика индексов PASI и EASI у пациентов с псориазом и экземой с делецией гена GSTM1.....	C. 100
29. Рисунок 29 – Индексы PASI и EASI у пациентов с псориазом и экземой с двойной делецией генов GSTT1 и GSTM1	C. 105
30. Рисунок 30 – Средний индекс PASI у пациентов с псориазом, носителей разных генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6.	C. 114
31. Рисунок 31 – Средний индекс EASI у пациентов с экземой, носителей разных генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR	C. 126
32. Таблица 1 – Частота генотипов мутации 2282del4 в гене FLG и псориаз .C.	55
33. Таблица 2 – Распределение пациентов с псориазом в зависимости от клинической формы	C. 55
34. Таблица 3 – Факторы дебюта псориаза у пациентов с мутациями в гене филаггрина.....	C. 56
35. Таблица 4 – Характеристика интенсивности зуда у пациентов с псориазом	C. 57
36. Таблица 5 – Распределение пациентов по степени тяжести течения псориаза	C. 57
37. Таблица 6 – Распределение пациентов с псориазом в зависимости от эффекта проведенной медикаментозной терапии.....	C. 59
38. Таблица 7 – Частота мутации 2282del4 в гене FLG у пациентов с экземой и в контрольной группе	C. 60
39. Таблица 8 – Частота мутаций в гене FLG в группе с экземой у мужчин и женщин	C. 61
40. Таблица 9 – Распределение пациентов с экземой в зависимости от клинической формы	C. 61

41. Таблица 10 – Распределение пациентов с экземой по наследственному анамнезу.....	62
42. Таблица 11 – Распределение пациентов по факторам дебюта экземы.....	С. 63
43. Таблица 12 – Характеристика интенсивности зуда у пациентов с экземой. С.	64
44. Таблица 13 – Распределение пациентов по тяжести течения экземы	С. 65
45. Таблица 14 – Распределение пациентов с экземой в зависимости от эффекта проведенной терапии	С. 66
46. Таблица 15 – Частота делеции 2282del4 в гене FLG у пациентов с псориазом и экземой.....	С. 81
47. Таблица 16 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у женщин с псориазом и в контрольной группе	С. 82
48. Таблица 17 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у мужчин с псориазом и в контрольной группе	С. 82
49. Таблица 18 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у женщин с экземой и в контрольной группе	С. 82
50. Таблица 19 – Частота делеции 2282del4 гена FLG у мужчин с экземой и в контрольной группе	С. 83
51. Таблица 20 – Частота мутации R501X в гене FLG у пациентов с псориазом и экземой.....	С. 83
52. Таблица 21 – Распределение пациентов с делецией 2282del4 в зависимости от наследственного анамнеза	С. 84
53. Таблица 22 – Частота делеции локуса LCE у пациентов с псориазом и экземой.	С. 87
54. Таблица 23 – Частота делеции гена LCE у мужчин с псориазом и экземой С.	88
55. Таблица 24 – Частота делеции гена LCE у женщин с псориазом и экземой С.	88
56. Таблица 25 – Частота делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами псориаза	С. 88
57. Таблица 26 – Частота делеции локуса LCE у пациентов с разными клиническими формами экземы.....	С. 89

58. Таблица 27 – Частота генотипов делеции локуса LCE у пациентов с псориазом и жалобами на сухость кожи	С. 90
59. Таблица 28 – Распределение пациентов с делецией гена LCE по тяжести течения заболевания	С. 91
60. Таблица 29 – Средние уровни индексов PASI и EASI до и после лечения..	С. 91
61. Таблица 30 – Общая частота делеции в гене у GSTT1 у пациентов с псориазом и экземой.....	С. 93
62. Таблица 31 – Частота делеции в гене у GSTT1 у мужчин с псориазом и экземой.....	С. 93
63. Таблица 32 – Частота делеции в гене у GSTT1 у женщин с псориазом и экземой.....	С. 94
64. Таблица 33 – Общая частота делеции в гене GSTM1 у пациентов с псориазом и экземой.....	С. 96
65. Таблица 34 – Частота делеции в гене у GSTM1 у мужчин с псориазом и экземой.....	С. 96
66. Таблица 35 – Частота делеции в гене у GSTM1 у женщин с псориазом и экземой.....	С. 97
67. Таблица 36 – Факторы дебюта псориаза и экземы у пациентов с делецией в гене GSTM1	С. 98
68. Таблица 37 – Распределение пациентов с делецией в гене GSTM1 по тяжести течения заболевания	С. 99
69. Таблица 38 – Распределение пациентов с делецией в гене GSTM1 по использованию эмолиентов.....	С. 100
70. Таблица 39 – Общая частота двойной делеции генов GSTTGSTM у пациентов с псориазом и экземой	С. 101
71. Таблица 40 – Частота двойной делеции генов GSTTGSTM у мужчин с псориазом и экземой	С. 102
72. Таблица 41 – Частота двойной делеции генов GSTTGSTM у женщин с псориазом и экземой	С. 102

73. Таблица 42 – Причины дебюта псориаза и экземы у пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM.....	С. 103
74. Таблица 43 – Распределение пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM по тяжести течения заболевания	С. 104
75. Таблица 44 – Распределение пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM по использованию эмолиентов	С. 105
76. Таблица 45 – Распределение пациентов с двойной делецией генов GSTT GSTM по эффективности медикаментозной терапии	С. 106
77. Таблица 46 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у пациентов с экземой и в контрольной группе	С. 107
78. Таблица 47 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у пациентов с псориазом и в контрольной группе	С. 108
79. Таблица 48 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у пациентов с псориазом и экземой	С. 108
80. Таблица 49 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у женщин в группах с псориазом и экземой.....	С. 109
81. Таблица 50 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 у мужчин с псориазом и экземой	С. 109
82. Таблица 51 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 в группах с разными клиническими формами экземы.....	С. 110
83. Таблица 52 – Частоты генотипов полиморфизма -174G/C (rs1800795) IL6 в группах с разными клиническими формами псориаза.....	С. 110
84. Таблица 53 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса -174G/C (rs1800795) IL6 по наследственной отягощенности пациентов с псориазом. .	С. 111
85. Таблица 54 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса -174G/C (rs1800795) IL6 по наследственной отягощенности у пациентов с экземой....	С. 111
86. Таблица 55 – Распределение частот генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 по тяжести течения заболевания у пациентов с псориазом и экземой.....	С. 112

87. Таблица 56 – Распределение частот генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6 в зависимости от эффективности терапии у пациентов с псориазом и экземой С. 112
88. Таблица 57 – Средние уровни индексов PASI и EASI до и после лечения у пациентов-носителей разных генотипов полиморфизма -174G/C гена IL6..... С. 113
89. Таблица 58 – Частоты генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 у пациентов с экземой и псориазом и контрольной группы..... С. 115
90. Таблица 59 – Частоты генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 у мужчин с экземой и псориазом и контрольной группы..... С. 115
91. Таблица 60 – Частоты генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 у женщин с экземой и псориазом и контрольной группы С. 115
92. Таблица 61 – Распределение частот генотипов полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по клиническим формам псориаза С. 116
93. Таблица 62 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по клиническим формам экземы С. 116
94. Таблица 63 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по тяжести течения заболевания пациентов с псориазом..... С. 117
95. Таблица 64 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 по тяжести течения заболевания пациентов с экземой..... С. 117
96. Таблица 65 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B у пациентов с псориазом и экземой С. 118
97. Таблица 66 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B у мужчин с экземой и псориазом и контрольной группы..... С. 119
98. Таблица 67 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B у женщин с экземой и псориазом и контрольной группы С. 119
99. Таблица 68 – Частоты генотипов полиморфизма – 511C/T (rs16944) гена IL1B и наследственная отягощенность пациентов с псориазом и экземой С. 119

100. Таблица 69 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B по клиническим формам псориаза	С. 120
101. Таблица 70 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B по клиническим формам экземы	С. 120
102. Таблица 71 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса rs16944 гена IL1B по тяжести течения заболевания пациентов с псориазом	С. 121
103. Таблица 72 – Распределение частот генотипов полиморфного локуса rs16944 гена IL1B по тяжести течения заболевания пациентов с экземой	С. 121
104. Таблица 73 – Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR у пациентов с псориазом и экземой	С. 122
105. Таблица 74 – Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR у мужчин с экземой и псориазом и контрольной группы	С. 123
106. Таблица 75 – Частоты генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR у женщин с экземой и псориазом и контрольной группы	С. 123
107. Таблица 76 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по клиническим формам псориаза	С. 124
108. Таблица 77 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по клиническим формам экземы	С. 124
109. Таблица 78 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по тяжести течения заболевания пациентов с псориазом	С. 125
110. Таблица 79 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по тяжести течения заболевания пациентов с экземой	С. 125
111. Таблица 80 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по эффективности проведенной терапии у пациентов с псориазом	С. 125
112. Таблица 81 – Распределение частот генотипов полиморфизма rs731236 гена VDR по эффективности проведенной терапии у пациентов с экземой	С. 126
113. Таблица 82 – Сравнительная характеристика пациентов с делецией 2282del4 в гене FLG	С. 130

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Эппендорфский опросник

The following descriptions apply – используются следующие описания.

Please check for every item from 0 to 4 – пожалуйста отметьте галочкой каждый пункт от 0 до 4.

Painful- болезненный	Unbearable - невыносимый
Pulsating – пульсирующий	Annoying - раздражающий
Throbbing- биение, пульсация	Physical urge to scratch – нестерпимое желание чесать
Pricking – покалывающий	Awful - ужасный
Piercing – пронзительный	Rumbling - урчащий
Hurting- причиняющий боль/жгучий	Terrible – страшный, ужасный
Dragging – тянущий	Cruel - жестокий
Ticking – тикающий	Bothersome - надоедливый
Biting – резкий, едкий	No room for other feelings – нет места для других чувств
Stinging – жалящий	Torturing – подобен пытке/мучительный
Warm – теплый /тепло	Merciless – безжалостный
Penetrating – проникающий/пронзительный	Exciting – возбуждающий
Burning – жгущий	Inflaming – горящий
Cold – холод/мороз по коже	Excruciating - мучительный

Feels ant-like – как ползание муравья	Numbing – оцепенелый, околоченевший
Acute – острый	Tormenting – изводящий
More when cold – больше, когда холодно	Tormenting – причиняющий боль
Less when cold – слабее, когда холодно	Unpleasant - неприятный
More when warm – сильнее, когда тепло	Pleasurable - приятный
Less when warm – меньше, когда тепло	Disgusting- отвратительный
Palpable – пальпируемый	Confusing- сбивающий с толку
Dull – тусклый/тупой	Tiresome - утомительный
Soft – мягкий	Tiring - изнурительный
Sharp – резкий/острый	Pleasant - приятный
Tingling – покалывающий	Restricting my life – ограничивающий мою жизнь
Comes in waves – волнообразный	Disturbing my sleep – нарушающий сон
Pointed – колкий/острый	Dreadful - страшный
Sore – больной, болезненный	Churning up – бередящий душу
High-pitched - высокий, пронзительный	Bothering – надоедливый
Pinprick-like – похоже на укол булавки	Grim – жестокий
Hot – горячий	Unmanageable – трудный
Itching - зудящий	I only feel the itch - ощущение только зуда
Like sunburn – подобен солнечному	My only desire: no itch – мое

ожогу	единственное желание: не расчёсывать
Pinching – сдавливающий	Stubborn - упорный
Prickling – покалывающий	Frightful – ужасный/неприятный
Stroking - поглаживающий	Oppressive - угнетающий
Vibrating - вибрирующий	Insistent – необычный
Squeezing – стискивающий	Severe – привлекающий внимание (резкий, сильный)
Mosquito bite-like – подобен укусу комара	Uncontrollable - неконтролируемый
Goes right through me – проходит через меня	Compulsive – непреодолимый (насиловственный, принудительный)