

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПЕТРОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ
TOLL-РЕЦЕПТОРОВ 4 И 9 ТИПОВ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.А. Охлопков

Омск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Актуальные проблемы изучения псориаза в современных условиях.....	10
1.2 Роль генетического фактора в этиопатогенезе псориаза	15
1.3 Характеристика Toll-подобных рецепторов и их значение в патогенезе заболеваний кожи	18
1.4 Подходы к прогнозированию течения и совершенствованию лечебной тактики на основе вероятностной оценки совокупности симптомов и признаков.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1 Клиническая характеристика пациентов с вульгарным псориазом с позиций прогнозирования особенностей его течения	48
3.2 Распространенность и вклад полиморфных вариантов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формирование клинической симптоматики у пациентов с псориазом	68
3.2.1 Характеристика распространенности частот аллелей и генотипов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G)	68
3.2.2 Оценка вклада полиморфных вариантов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формирование клинической симптоматики	71
3.3 Подходы к повышению эффективности терапии пациентов и снижению частоты рецидивов вульгарного псориаза с учетом данных генотипирования и вероятностной оценки риска	75
3.3.1 Информативность анамнестических и клинических признаков и полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) для прогнозирования течения псориаза и эффективности терапии	75
3.3.2 Разработка оптимального алгоритма дообследования и ведения пациентов с вульгарным псориазом	83

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) ОБРАЗЕЦ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИОННОЙ КАРТЫ	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Псориаз – один из наиболее распространенных хронических дерматозов, составляющий от 12 до 15 % всех кожных заболеваний. Псориазом страдает до 3 % всего населения земного шара [139], при этом его распространенность меняется в зависимости от этнической принадлежности и географического размещения популяции. Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых, многие аспекты этиологии и патогенеза псориаза до сих пор остаются невыясненными [158, 206]. В течение последних лет наблюдается рост заболеваемости этим дерматозом, «омоложение» контингента больных, учащение случаев тяжелых форм, нередко приводящих к инвалидизации, в частности, – псориатического полиартрита, псориатической эритродермии, экссудативного и пустулезного псориаза [123]. Обусловлено это, в том числе, отсутствием единой концепции этиологии и патогенеза псориаза [152, 231].

Псориаз, кроме того, является примером мультифакториального заболевания; формирование его клинической картины и течение определяются влиянием большого числа генетических и внешне-средовых факторов [158, 187]. Генетические факторы доминируют над средовыми. Многочисленные популяционные, семейные исследования и изучение конкордантных и дискордантных по заболеванию близнецов, проводимые во всем мире, указывают на значительную роль генетических факторов в развитии псориаза [22, 179]. Поэтому в мировой практике современных научных исследований в области фундаментальной медицины большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков генома, повышающих риск развития заболеваний. Любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1–8 % от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70 % общего риска, обусловленного

генетическими факторами [23, 114, 155, 179, 240].

Кожа – типичный пример функции врожденного иммунитета, она предупреждает хозяина об опасности с помощью многих систем, включающих чувствительные патоген-ассоциированные виды молекул (PAMP), а также Toll-подобных и других видов рецепторов распознавания (PRR), в норме обеспечивая защиту без воспаления [14, 24, 54, 144, 166, 168].

Семейство Toll-подобных рецепторов (TLRs) играет центральную роль в системе иммунной защиты кожи [167]. До настоящего времени различные TLRs установлены на нескольких основных клеточных популяциях, таких как кератиноциты, фибробласты, антиген-презентирующие клетки и меланоциты. Активация TLRs приводит через различные внутриклеточные сигнальные пути к образованию провоспалительных стимулов и считается сигналом опасности, который трансформирует кожу в функциональное состояние защиты [140, 211]. Так или иначе, TLRs также участвуют в гомеостазе и восстановлении ткани. Внутри группы TLRs идентифицированы два типа: поверхностно экспрессируемые (например – 4-го типа), которые особенно активны против компонентов клеточной стенки бактерий; и внутриклеточные рецепторы, распознающие вирус-ассоциированный характер молекул (рецепторы 9-го типа). Кроме того, поверхностно экспрессируемые рецепторы инициируют фагосомные сигналы и сигналы созревания, тогда как внутриклеточные TLRs ответственны за индуцирование антивирусных генов [34, 108, 238].

Врожденный иммунитет играет важную роль при псориазе. Возможная роль TLR в активации врожденного иммунитета при псориазе остается неизвестной [65, 150, 197, 209].

Влияние полиморфизмов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) на течение псориатической болезни и её клиническую картину является недостаточно изученным, что определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы

Оценка влияния полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) на формирование клинической картины, течение и прогноз у пациентов с

вульгарным псориазом для повышения эффективности терапии и снижения частоты рецидивов.

Основные задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику вульгарного псориаза у пациентов и установить особенности анамнеза и клинической картины, имеющие прогностическое значение.

2. Изучить частоты генотипов и аллелей полиморфизмов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) и оценить их вклад в формирование клинической симптоматики у пациентов с вульгарным псориазом.

3. Определить информативность анамнестических и клинических признаков и полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) для прогнозирования течения псориаза и эффективности терапии.

4. Разработать оптимальный алгоритм дообследования и ведения пациентов с вульгарным псориазом для повышения эффективности терапии и снижения частоты рецидивов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Установлено, что частоты аллелей полиморфизмов C6898A (TLR4) и A2848G (TLR9) у больных вульгарным псориазом составили: TLR4, аллель С ($89,2 \pm 1,1$ %), аллель А ($10,8 \pm 1,1$ %); TLR9 (A2848G), аллель А ($77,4 \pm 1,4$ %), аллель G ($22,6 \pm 1,4$ %) и не отличались от таковых у здоровых людей.

Определены ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов 6898C/A гена TLR4 и 2848G/A гена TLR9 с формированием следующих особенностей клинической картины заболевания: большая склонность к частому рецидивированию (на 11,9 %), экссудации (на 8,1 %), формированию псориатической артропатии (на 6,5 %), увеличению площади поражения кожных покровов и меньшей динамики индекса PASI в процессе лечения.

Предложен комплекс дополнительных прогностических клинико-генетических критериев оценки тяжести вульгарного псориаза: наличие генотипа G/G полиморфизма A2848G гена TLR9, наличие генотипа C/A ОНП C6898A гена TLR4, наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы, форма

псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, площадь поражения кожи более 30 %; индекс PASI в первые сутки 20 и более, наличие склонности к экссудации псориатических элементов.

Обоснованы подходы к вероятностной оценке клинически значимой информации о пациенте для оценки риска частого рецидивирования и прогнозирования эффекта от назначаемого лечения, базирующиеся на байесовской оценке информативности анамнестических данных, клинических симптомов и признаков и данных генотипирования.

Практическая значимость

Наличие ассоциативных связей полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) с анамнестическими и клиническими данными у пациентов с вульгарным псориазом определяет необходимость генотипирования для индивидуализированного подбора терапии и оценки прогноза течения заболевания при первичном обращении.

На основе изучения информативности анамнестических и клинических признаков у пациентов с вульгарным псориазом, в зависимости от результатов генотипирования полиморфизмов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G), разработан алгоритм вычислений, позволяющий оценивать риск развития патологического процесса с частым рецидивированием и недостаточной эффективностью лечения, который может использоваться в виде компьютерной программы.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования использованы при подготовке методических рекомендаций для врачей «Клиническая оценка и прогнозирование течения вульгарного псориаза с учетом данных генотипирования», утвержденных Министерством здравоохранения Омской области, внедрены и используются в деятельности БУЗ Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер», внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии.

Положения, выносимые на защиту

1. Частоты аллелей генов TLR 4-го типа (С6898А) и 9-го типа (А2848G) у пациентов с вульгарным псориазом не отличаются от таковых у здоровых людей, но наличие у больного хотя бы одного полиморфного варианта увеличивает на 1-4 % вероятность проявлений таких особенностей клинической картины заболевания, как большая склонность к частому рецидивированию, экссудации, формирование псориатической артропатии, увеличение площади поражения кожных покровов.

2. Носительство аллеля А полиморфизма 6898С/А гена TLR4 у пациентов с псориазом ассоциировано с каплевидной формой вульгарного псориаза, наличием псориаза у близких родственников пациента, наличием сопутствующих инфекционных заболеваний, низкими показателями дерматологического индекса качества жизни, частым рецидивированием патологического процесса, в то время как носительство аллеля G полиморфизма А2848G гена TLR9 ассоциировано со склонностью к экссудации псориатических элементов; большим показателем PASI до начала лечения; меньшей динамикой его снижения в период лечения.

3. Разработанный алгоритм расчета вероятности частого рецидивирования, снижения эффективности стандартной терапии позволяет определять прогноз течения заболевания еще на этапе назначения лечения, облегчая, принятие обоснованных решений по расширению или изменению терапии.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа, посвященной 90-летию кафедры дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии (Омск, 2011), на III конференции дерматологов и косметологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2013), на заседании Омского отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов (24.05.2013 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Омской государственной медицинской академии, номер государственной регистрации 01201151569. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии (протокол №51 от 10.10.2012 г.).

Личный вклад

Совместно с научным руководителем определены цель и задачи, объем и программа, объекты и методы исследования. Автор принимала участие в сборе исходных данных, в сборе первичных материалов исследования оказывали помощь работники учреждений здравоохранения, Омской государственной медицинской академии. Автор сформировала электронные базы данных, лично провела анализ и интерпретацию результатов исследования, подготовила методические материалы, сформулировала основные положения, выводы и подготовила диссертационную работу.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальные проблемы изучения псориаза в современных условиях

Псориаз – хронический дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, с нарушением кератинизации и воспалением в дерме [158].

Псориазом страдает до 3 % всего населения земного шара [77, 139], при этом его распространенность меняется в зависимости от этнической принадлежности и географического размещения популяции.

Известно, что в Европе псориазом страдают около 7 млн человек, в то время как в других этнических группах, например в Японии, распространенность этого заболевания очень низкая. Еще реже оно встречается в Африке [58].

В Российской Федерации отмечается рост заболеваемости псориазом, меняется структура клинических проявлений псориаза: нарастает удельный вес тяжелых, инвалидизирующих форм дерматоза, резистентных к различным методам лечения [71, 77, 81].

В течение последних 10–15 лет наблюдается рост заболеваемости этим дерматозом, «омоложение» контингента больных, учащение случаев тяжелых форм, нередко приводящих к инвалидизации, в частности, - псориазического полиартрита, псориазической эритродермии, экссудативного и пустулезного псориаза [123, 124, 164, 214]. Обусловлено это, в первую очередь, отсутствием эффективных методов лечения, так как до сих пор нет единой концепции этиологии и патогенеза псориаза [22, 89, 143, 152, 231].

Пристальный интерес к этому заболеванию объясняется высоким удельным весом псориаза среди других болезней кожи (среди дерматологических больных доля пациентов с псориазом составляет – 12–15 %) [81, 139, 229].

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых, многие аспекты этиологии и патогенеза псориаза до сих пор остаются

невыясненными [1, 42, 90, 223]. Исследователями доказан мультифакториальный характер псориаза с преимущественно генетическим детерминированием, при этом доля генетической компоненты составляет 60–70 % , а средовой – 30–40 % [28, 66, 98, 235].

Для псориаза характерно наличие двух пиков заболеваемости и, в соответствии с этим, двух типов дерматоза: для первого типа характерна наследственная предрасположенность и раннее начало заболевания (чаще в 15–25 лет), для второго типа – позднее начало заболевания (после 40 лет) и отсутствие генетической предрасположенности [13, 72, 82, 176].

Изучение причин возникновения псориаза остается в центре внимания исследователей всего мира. Отечественные и зарубежные ученые определяют псориаз как хронический дерматоз мультифакторной природы, для которого характерны гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов с развитием воспалительной инфильтрации в дерме, опосредованной активированными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками [11, 57, 215]. По мнению ряда авторов, псориаз является генодерматозом, при котором генетически детерминированные особенности иммунной системы организма обуславливают состояние предрасположенности к заболеванию, которая может реализоваться в течение всей жизни при воздействии триггерных факторов [4, 62, 78, 99].

Одним из факторов иммунопатогенеза псориаза является миграция активированных Т-лимфоцитов с кожно-лимфоцитарным антигеном в кожу после их взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками - ДК) эпидермиса в регионарных лимфоузлах. ДК представляют большой класс моноцитов, которые всегда в значительном количестве обнаруживаются в области псориазных высыпаний [80, 88, 96, 218].

В коже присутствуют Th-1 типа, продуцирующие провоспалительные цитокины ИЛ-2, гамма-интерферон и TNF α , вызывающие клеточно-опосредованный иммунный ответ, и Th-2 типа, продуцирующие провоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, приводящие

преимущественно к развитию гуморального иммунного ответа [72, 154]. Инфильтрирующие кожу Т-лимфоциты (преимущественно Th 1-клетки), клетки моноцитарно-макрофагальной системы и кератиноциты вырабатывают провоспалительные цитокины, способствующие гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов. Кератиноциты пораженных участков, в свою очередь, вырабатывают цитокины, которые поддерживают активированное состояние Т-клеток [107, 205, 243].

В последние годы сформировался взгляд на цитокиновое взаимодействие как на пирамиду, на вершине которой находится ФНО-альфа, который рассматривается в качестве ключевого цитокина [215].

Считают, что патологические изменения в коже инициируются под влиянием ИЛ-1 и ФНО-альфа, синтезируемых кератиноцитами, активированными под влиянием внешних факторов [57].

Природа антигенной стимуляции при псориазе не установлена. До сих пор открытым остается вопрос, что же является первичным: гиперактивация Т-лимфоцитов с последующим каскадом иммунных реакций или гиперпролиферация кератиноцитов [204, 225].

Таким образом, взаимодействие различных типов иммунокомпетентных клеток, опосредованное цитокиновым каскадом Th-1 типа, приводит к формированию характерного псориатического фенотипа [56, 233]. В очагах поражения происходит гиперпролиферация кератиноцитов, а также нарушение их дифференцировки, которое гистологически проявляется резким межсосочковым акантозом с наличием тонких эпидермальных выростов, исчезновением зернистого слоя эпидермиса, паракератозом. Время транзита кератиноцитов из базального слоя эпидермиса к поверхности кожи значительно меньше, чем в норме. В роговой слой и паракератотические участки эпидермиса в прогрессивную стадию мигрируют нейтрофилы, которые образуют микроабсцессы Мунро. Сосочковый слой дермы инфильтрируется лимфоцитами и гистиоцитами с примесью нейтрофилов. Капилляры терминальных аркад сосочкового слоя дермы расширяются, удлиняются, становятся

фенестрированными [66].

Существуют фенотипические различия течения псориаза, которые позволили выявить 2 группы пациентов: пациенты с ранним дебютом заболевания (чаще всего в 15–25 лет), у которых наблюдаются распространение процесса и частые рецидивы в течении заболевания, четко прослеживается ассоциация с наследственностью («первый тип»), и пациенты с поздним проявлением (дебют в возрасте 40–50 лет), связь с наследственностью составляет 1 % («второй тип») [126, 72, 73, 154, 252].

Программируемая клеточная гибель является процессом противоположным пролиферации клеток и направлена на поддержание клеточного гомеостаза. Роль нарушений программируемой клеточной гибели в патогенезе псориаза признается многими исследователями [120, 155, 229]. Увеличение количества клеток, демонстрируемое в области псориазных высыпаний, может являться результатом нарушения, как пролиферации, так и апоптоза. Чрезмерная активация Т-клеточного звена иммунитета, приводящая к избыточной продукции медиаторов воспаления и факторов роста, рассматривается при псориазе как дефицит активности апоптоза. Снижение интенсивности программируемой клеточной гибели Т-клеток может являться ключевым звеном в развитии псориаза. Разрешение псориазных высыпаний происходит вследствие элиминации активированных Т-лимфоцитов путем программируемой клеточной гибели [80, 165]. Популяционная вариабельность интенсивности апоптоза меняется в широком диапазоне, что может объяснять существенные различия в ответе больных псориазом на проводимую терапию [155].

Несмотря на длительную историю изучения псориаза, этиология и патогенез заболевания окончательно не выяснены, что значительно затрудняет разработку оптимальных и эффективных методов терапии и возможность добиться длительной клинической ремиссии [40, 48, 49, 275].

Псориаз представляет собой системный процесс с выраженными функциональными и морфологическими изменениями ряда органов и систем организма. У больных псориазом наблюдаются проявления нарушений функций

центральной, периферической и вегетативной нервной системы, эндокринных желез, метаболические изменения, особенно выраженные при остром и распространенном псориазе [50, 90, 139, 174, 246]. Более того, у 40 % больных псориазом развивается псориатический артрит, часто с множественным поражением суставов, приводящих нередко к инвалидизации, что в значительной степени усугубляет качество жизни больных [8, 9, 119, 123]. Причины столь сложных патологических процессов недостаточно ясны.

Современная методология изучения человека как с биологических, так и с психосоциологических позиций базируется на ряде принципиальных понятий и определений, среди которых особое место занимает такое понятие, как «качество жизни». Качество жизни, связанное со здоровьем позволяет оценить физическое, психологическое и социальное благополучие человека, причем оценка этих составляющих проводится самим индивидуумом. Изучение качества жизни является общепринятым в международной практике высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки состояния здоровья [74]. Метод позволяет дать количественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека - его физического, психологического и социального функционирования. В отечественном здравоохранении формирование концепции исследования КЖ проходило в 90-х годах 20 века [75].

Качество жизни (КЖ) - интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [74, 77].

Негативное влияние псориаза на КЖ человека велико и сопоставимо с такими тяжелыми хроническими заболеваниями, как рак, артериальная гипертензия, сахарный диабет, артриты, болезни сердца или депрессивные расстройства [2, 75]. Пациенты испытывают чувства смущения от внешнего вида своей кожи, раздражения, неуверенности в себе [103]. Больных беспокоят зуд и сухость пораженных участков кожи, что свидетельствует о физическом дискомфорте пациентов [158, 217].

Показатели качества жизни связаны с длительностью течения псориаза и

клинической тяжестью заболевания [190, 217].

Арсенал существующих средств терапии пациентов с псориазом достаточно широк. В клинической практике широко используются гипосенсибилизирующие средства, витамины, гепатопротекторы, мембраностабилизаторы, эубиотики, ретиноиды, иммуномодуляторы, иммунодепрессанты, методы экстракорпоральной детоксикации, диетотерапия, УФО в различных модификациях, бальнеолечение, талассотерапия, ароматерапия и различные средства для наружного применения [20, 70, 76, 81, 91, 97].

Множество лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения больных псориазом, свидетельствуют о том, что до сих пор не существует достаточно эффективных средств предотвращения рецидива заболевания [2121, 36, 41, 43, 203]. Учитывая мультифакторную природу дерматоза, многие исследователи рекомендуют применение комбинированного лечения, которое уменьшает частоту рецидивов, предотвращает осложнения [63, 68, 83, 102, 105].

В настоящее время существует большое количество вариантов стандартной терапии, что существенно затрудняет тактику ведения пациентов. Методы терапии отличаются значительным разнообразием и характеризуются различными по силе и направленности воздействиями на локальные проявления дерматоза и организм в целом [106, 109, 116, 120, 124, 220, 228, 242].

Таким образом, к числу актуальных проблем изучения псориатической болезни в современных условиях относятся работы с применением молекулярно-генетических методов исследования, также нацеленные на поиск факторов, определяющих дебют и прогноз течения заболевания.

1.2 Роль генетического фактора в этиопатогенезе псориаза

Ни одна из многочисленных гипотез возникновения псориаза не является общепризнанной. Несомненна роль генетических факторов, на что указывают семейные случаи заболевания, в том числе у близнецов, и определенные корреляции с системой HLA [6, 23, 22, 27, 126, 37, 114, 137, 178, 179].

Псориаз является иммуноопосредованным, многофакторным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют генетическая детерминированность и влияние факторов внешней среды [29, 35, 18, 45, 73, 136, 159].

Несомненна роль генетических факторов, на что указывают семейные случаи заболевания, в том числе у близнецов, и определенные корреляции с системой HLA [241, 252].

Псориаз – мультифакториальное полигенное заболевание с преимущественным поражением кожи, основная роль в иммунопатогенезе которого отводится Т-лимфоцитам [12, 51, 207, 276]. В настоящее время необходимость изучения молекулярных основ псориаза стала очевидной [53, 186].

Интенсивный поиск специфических для псориаза генов обусловлен наличием наследственной предрасположенности, присутствием аутоиммунного компонента и отсутствием целостного представления о патогенезе заболевания. Идентификация специфических для псориаза генетических детерминант позволит понять биологические механизмы этого дерматоза, даст возможность для разработки новой и индивидуальной специфической терапии [81, 93].

Наиболее распространенной причиной вариации генома являются замены единичных нуклеотидов в последовательности ДНК – однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП). В отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающих жизнеспособность, генный полиморфизм имеет менее отчетливые фенотипические проявления. Вместе с тем, генный полиморфизм далеко не всегда является нейтральным для организма. Замена нуклеотидов может приводить к замене аминокислот в первичной структуре белка и появлению белковых продуктов с измененными физико-химическими свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности этих молекул. Стабильность и распространенность генных полиморфизмов делают их перспективными для поиска ассоциаций с заболеванием [185]. Ассоциативные исследования, направленные на установление связи генотипа с фенотипическими проявлениями, позволяют оценить роль генетических факторов в патогенезе заболеваний [171, 172, 180, 181, 184, 198].

Число генов, продукты которых вовлечены в инициацию, реализацию и регуляцию апоптоза, достаточно велико. Представители семейства цистеиновых каспаз являются ключевыми и наиболее важными участниками программируемой клеточной гибели. Путем каскадного взаимодействия эти ферменты приводят к значительному усилению начального сигнала гибели клеток. Гены семейства каспаз играют важную роль в реализации лечебного эффекта излучения ультрафиолетового спектра при терапии псориаза [199, 240, 258, 278].

В настоящее время признана точка зрения, согласно которой псориаз является многофакторным заболеванием, на развитие которого влияют как генетические факторы, так и факторы внешней среды (травматические, нервно-психические, применение некоторых медикаментов, злоупотребление алкоголем, курение, инфекционные заболевания и т.д.) [139]. Генетическая предрасположенность к псориазу не вызывает сомнений, о ней свидетельствуют следующие факты.

Установлена строгая наследственная передача заболевания – примерно 1/3 пациентов с псориазом имеют в родословной членов семьи с этим заболеванием [4, 27, 45, 181].

О роли наследственности в передаче псориаза свидетельствуют результаты близнецового анализа у монозиготных (генетически однородных) близнецов составляет 72 %, и только 22 % у дизиготных близнецов [61, 82, 98].

Строгая позитивная корреляция между псориазом у пациентов с первым (ранним) типом проявления заболевания (тип 1) и различными антигенами HLA I и II классов, включая HLA – B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw6 7, DR4 и DR7. Из них HLA - Cw6 дает наибольший риск развития псориаза, хотя только у малого процента пациентов с этим аллелем в действительности развивается заболевание [4, 11, 180].

Проявление псориаза подразумевает связь с микробной инфекцией. Так, у 56–97 % пациентов (при псориазе типа 1) первичное проявление связано с тонзиллитами, вызванными β -гемолитическими стрептококками группы А [239,251]. Установлено, что бактериальные токсины *S. aureus* действуют как

суперантигены. Такие антигены нарушают нормальный контроль активации Т-клеток и активируют все Т-клеточные клоны, несущие определенные типы вариабельной цепи на Т-клеточном рецепторе: это приводит к мощной активации Т-клеток и высвобождению цитокинов. Возможно также, что псориаз является опосредованной Т-клетками реакцией антибактериальной защиты кожи [60, 179, 274].

Таким образом, псориаз – пример мультифакториального заболевания, формирование его клинической картины и течение определяется влиянием большого числа генетических и внешне-средовых факторов. Генетические факторы доминируют над средовыми, о чем свидетельствуют высокие значения коэффициента наследуемости псориаза. Вместе с тем средовая компонента, играя определенную роль в возникновении дерматоза, оказывает значительное влияние на характер течения и прогноз уже развившейся болезни.

Идентификация полиморфных участков генома, повышающих риск развития заболевания (SNP), с применением молекулярно-генетических методов исследования является актуальной задачей мировой практики научных исследований.

1.3 Характеристика Toll-подобных рецепторов и их значение в патогенезе заболеваний кожи

В настоящее время псориаз относится к хроническим заболеваниям с преимущественным поражением кожи, связанным с нарушением процессов кератинизации, развитием воспалительных изменений в суставах и внутренних органах и является одним из наиболее распространенных дерматозов [11, 37, 96, 98, 139, 242].

Согласно данным литературы, одним из последних предположений является то, что псориаз является заболеванием с активированным врожденным иммунитетом. Этот новый акцент на врожденном иммунитете медленно замещает гипотезу, что I тип Т-клеток является первым и первостепенным фактором в

иммунопатогензе псориаза. Но как объяснить гиперактивацию врожденной иммунной системы при данном дерматозе? Есть предположение, что урбанизированные группы населения находились под давлением эволюции, которая отбирала аллели полиморфизма, связанные с усиленным врожденным иммунным ответом, так как он обеспечивает немедленную защиту от инфекций [110, 113, 128, 141, 142].

Одним из основных свойств иммунной системы является способность к распознаванию чужеродных веществ и развитию ответных реакций, направленных на их уничтожение и элиминацию [183]. Эта функция осуществляется благодаря взаимодействию врожденного и адаптивного компонентов иммунной защиты.

Ранее исследователи трактовали функционирование врожденного иммунитета вне связи с адаптивным иммунитетом. В последние годы появились работы, в которых было установлено, что врожденный иммунитет участвует в процессах распознавания и элиминации антигенов и играет важную роль в индукции адаптивного иммунитета [60, 77, 80, 209, 227].

Адаптивная иммунная система отвечает на патоген только после того, как он был обнаружен врожденной иммунной системой.

Адаптивный иммунитет действует через Т- и В-лимфоциты, распознаёт патогены, используя высокоафинные рецепторы. Однако развитие адаптивного иммунитета происходит медленно, так как предполагает клеточную пролиферацию, генную активацию и синтез белков [26, 45, 52, 249].

Способность Т-лимфоцитов реагировать на широкий круг потенциальных антигенов посредством экспрессии на поверхности специализированных рецепторов к антигенам и продукции ими антиген-специфических антител в филогенезе появилась только у позвоночных. Этот механизм является мощной целенаправленной защитой, обеспечивающей патогенспецифический иммунный ответ с формированием иммунологической памяти [10, 55, 138, 155].

Более быстрое развитие иммунных реакций обеспечивается врожденным иммунитетом.

Система врожденной защиты (неспецифический иммунитет) является более древней и присутствует почти у всех многоклеточных организмов, в том числе у растений, беспозвоночных и даже одноклеточных эукариот [80, 87, 183].

Врожденная иммунная система функционирует не столь специфично, как адаптивная, но она располагает целым набором механизмов, к наиболее важным функциям которых относится стимуляция неспецифической резистентности и определение типа иммунного ответа для наиболее адекватного противодействия патогенам [131, 175]. Механизмы распознавания патогенов структурами врожденной защиты остаются менее изученными. [128, 135].

К настоящему времени накоплено значительное количество научных фактов, свидетельствующих о том, что основными функциями врожденного иммунитета являются распознавание патогенов и их уничтожение при помощи фагоцитоза или эндогенно синтезируемых антибактериальных пептидов. Если эти не приводят к утрате свойств патогена и не обеспечивают его элиминации, то врожденные механизмы защиты подготавливают патоген к взаимодействию с Т-лимфоцитами для последующего развития адаптивного иммунитета. В отличие от адаптивного иммунитета, функционирование которого обеспечивают Т- и В-лимфоциты, механизмы врожденной защиты не имеют какой-либо дифференцированной системы клеток, а представляют собой разнообразные рецепторы, молекулы и их комплексы, которые конституционально присутствуют на разных клетках и имеют одинаковое функциональное предназначение [169, 170].

В патогенезе вульгарного псориаза ведущее значение имеют нарушения в системе как врожденного, так и приобретенного иммунитета, проявляющиеся в чрезмерной активации клеточного звена. Важным компонентом системы врожденного иммунитета являются паттерн-распознающие рецепторы (PRR), участвующие в распознавании консервативных молекулярных структур микроорганизмов, так называемых PAMP (паттерны, ассоциированные с микроорганизмами) [149, 222, 277].

Реализация специфичности врожденной иммунной системы ложится, в

большей степени, на семейство эволюционно консервативных рецепторов, известных как Toll-подобные рецепторы (TLR), которые играют решающую роль в ранней защите организма от патогенов [212, 213, 216].

В течение длительного времени считалось, что врожденный иммунный ответ на внедрение патогенов представляет собой неспецифическое звено иммунной защиты макроорганизма. Однако в 1996 году у мух семейства *Drosophila* был обнаружен белок Toll, который индуцирует высокоэффективные иммунные реакции против грибка *Aspergillus fumigatus*, на основании чего был сделан вывод, что Toll-рецептор принимает участие в запуске иммунного ответа у взрослых мух. При последующих исследованиях R. Medzhitov и соавт. обнаружили первый гомолог Toll-рецептора дрозофилы у млекопитающих [210, 224]. По аналогии с Toll-белками насекомых, они названы Toll-подобными рецепторами- TLR (Toll-like receptor) млекопитающих, относящимися к группе паттернраспознающих рецепторов [135].

PRRs разделяют на три семейства: секретируемые, эндоцитозные и сигнальные. Секретируемые PRRs функционируют как опсонины, «помечая» микробные клетки и облегчая процесс фагоцитоза. Эндоцитозные PRRs опосредуют разрушение патогена в лизосомах клеток макроорганизма для последующей презентации пептидных фрагментов на поверхности макрофага. Сигнальные PRRs активизируют пути передачи сигнала в ядро клетки для активации генов адаптивного (лимфоцитарного) ответа. В настоящее время известно несколько семейств сигнальных PRRs рецепторов, локализующихся на мембранах клетки или в её цитозоле: Toll-подобные рецепторы, лектиновые рецепторы С-типа, рецепторы – «мусорщики», или фагоцитарные рецепторы, NOD- подобные рецепторы, RIG- подобные рецепторы [12, 87, 135, 224].

Toll-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptor, TLR; от нем. toll — замечательный) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ [14, 135, 146]. Иначе говоря, Toll-подобные рецепторы – общие распознающие опасность рецепторы, распознают

микробные структуры характерные скорее для групп микроорганизмов, чем для отдельных патогенов, активируют внутреннюю иммунную систему (макрофаги, НК-клетки и др.), активируют приобретенный иммунитет (дермальные дендритные клетки, Т- и В- лимфоциты), играют ключевую роль во врожденном иммунитете [189, 192, 201, 219].

Известно 13 Toll-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых аббревиатурами от TLR1 до TLR13, которые связывают различные лиганды и продуцируются в организме различными типами клеток. У человека существует 10 Toll-подобных рецепторов (от TLR1 до TLR10), у мыши — 12 (от TLR1 до TLR9, а также TLR11-13). Ген TLR11 у человека содержит несколько стоп-кодонов, и белок не синтезируется. Предполагается, что этот ген у человека репрессирован из-за гомологии естественного лиганда с профилином человека и его потенциальной реакции на этот белок [46, 135, 145, 149].

TLR взаимодействует с молекулярными структурами, которые не существуют у хозяина, но присутствуют на патогене. Сходные структурные компоненты различных патогенов были названы патогенассоциированными молекулярными паттернами патогенов (PAMP). Система неспецифического иммунитета распознает PAMP, необходимые для нормальной жизнедеятельности микробов. PAMP имеют характерные признаки, которые определяют надежность их распознавания иммунной системой. Примерами PAMP служат липосахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, флагелин, вирусная двуспиральная РНК, а также ДНК, богатая CpolyG-последовательностями, что характерно для ДНК бактерий [34, 131, 135, 234, 272].

Результаты исследований последних лет показали, что в качестве PAMPs могут выступать не только молекулярные структуры микроорганизмов, но и иные вещества, в том числе молекулярные структуры растений, экстракты домашней пыли [34].

Несмотря на значительные различия в химической структуре, все PAMPs имеют общее свойство: их компоненты кардинально отличаются от собственных

молекулярных структур любой клетки макроорганизма [7979].

Часть TLR прямо взаимодействует с PAMP микроорганизмов, а остальные участвуют в формировании рецепторных комплексов. Кроме того, в формировании рецепторных комплексов с участием TLR важное значение имеют акцессорные молекулы, которые не проводят сигнал, но обеспечивают высокоаффинное взаимодействие TLR с PAMP. В некоторых случаях эти молекулы могут также функционировать как структурные адаптеры, значительно усиливая клеточный ответ [14, 131].

Имеется три области расположения TLRs в клетке: мембрана клетки, цитоплазматические мембраны (например, мембраны фагосом) и цитозоль.

На мембране клетки располагаются преимущественно те TLR, лигандами которых являются поверхностные структуры микроорганизмов. Так, для TLR2 важным лигандом является липопроtein [249], для TLR4 – липополисахарид [268].

Для Toll-подобных рецепторов, располагающихся в цитоплазме клетки – на внутренних мембранах и в цитозоле, – основными лигандами являются компоненты ядерных структур, которые не могут войти в контакт с TLR на поверхности клетки, если с ней взаимодействует целостный организм [14, 52, 267].

Согласно клеточной локализации, TLRs разделяют на две группы. К первой группе относят TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, присутствующие на поверхности цитоплазматической мембраны клетки. Лигандами для этих рецепторов являются внеклеточные патогенассоциированные молекулярные паттерны. Вторую группу составляют TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, локализующиеся в мембранах внутриклеточных органелл (эндосом, лизосом, аппарата Гольджи). Внутриклеточное расположение TLRs позволяет распознавать нуклеиновые кислоты (например, ДНК или РНК), освобождающиеся из вирусов и бактерий при их разрушении внутри макрофагов [55, 79, 118, 135, 170].

Каждый TLR играет важную роль в быстром распознавании специфических микробных компонентов, включая бактерии, грибы, вирусы и некоторые

простейшие. TLR2 и функционально ассоциированные с ним TLR1 и TLR6 могут распознавать пептидогликаны большинства видов бактерий и компоненты грибов. TLR3 способен распознавать двухцепочечную РНК, которая обнаруживается во время цикла репликации большинства вирусов. TLR4 определяет липополисахариды грамотрицательных бактерий, с помощью TLR5 идентифицируется бактериальный флагеллин. TLR7, TLR8 TLR9 распознают одноцепочечные РНК некоторых вирусов, гипометилированные гуанин-цитозин участки двойной ДНК бактерий и ДНК, образующейся при репликации вирусов, таких как вирус простого герпеса. До настоящего времени не изучены PAMPs, идентифицируемые TLR10. Недавно был описан TLR11 в эпителиальных клетках мочевого пузыря мышей. Предполагают, что он обуславливает резистентность к инфекциям, вызывающим заболевания органов мочевыделительной системы [131, 135, 144, 165].

Наиболее важным TLR 4-лигандом является LPS – главный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий. TLR4 формирует высокоафинный рецепторный комплекс с участием аксессуарных молекул: мембранного рецептора CD14 и MD-2, молекулы, которая необходима для ответа на LPS. Отмечено, что при наличии аминокислотной замены в последовательности TLR4 Asp299Gly (D299G) происходит снижение LPS-зависимой продукции лейкоцитами ИЛ-1 β . Носители данного полиморфизма имеют более низкие концентрации провоспалительных цитокинов в ответ на внедрение патогенна [19, 34, 55, 117, 200, 148, 202, 205].

TLR9 – это рецептор для бактериальных и вирусных ДНК [25, 118, 135, 191, 247, 254254].

Как известно, микробные ДНК являются мощными иммуностимуляторами для клеток млекопитающих, способствуя активации В-клеток и вызывая цитокиновый ответ Th1 типа. Отмечено, что сигнализация через TLR9 не только стимулирует Th1 ответ, но также подавляет Th2-ответ. Деметилированные CpG отпечатки обнаружены в микробных ДНК, в то время как в человеческих ДНК они относительно редки. В гене TLR9 обнаружено несколько SNP. Полиморфный

маркер A2848G ассоциирован со срочными родами при урогенитальной инфекции и расценивается в качестве протективного, способствуя защите от инфекционных агентов, вызывая при этом усиленный воспалительный ответ [25, 204205, 173, 208, 230, 269].

Все TLRs имеют сходное строение и представляют собой интегральные трансмембранные белки [87]. Белки TLRs состоят из LRR-домена (внеклеточного) и TIR-домена (внутриклеточного). LRR-домен участвует в связывании рецептора с лигандом, TIR- домен отвечает за активацию TLR-опосредованного сигнального пути [135, 244].

TIR домен, который активируется поверхностным рецептором, запускает энзимный каскад, вовлекающий фактор дифференциации миелоида (My D88), киназу, ассоциированную с IL-1 рецептором, фактор, связанный с рецептором (TRAF6) тумор-некротизирующего фактора (TNF), серию киназ митоген-активированного протеина, ингибитор κB киназы -1 и -2. Эта сеть активаторов сигналов катализирует фосфорилирование ингибитора κB клетки (IkB), происходит отделение его от клеточного фактора κB (NF- κB), позволяя NF- κB внедриться в ядро и запустить транскрипцию воспалительных цитокинов. Но не вся TLR-сигнализация зависит от My D88. TLR3 и TLR4 запускает MyD88-независимый путь, который вовлекает IRF-3 с последующей продукцией интерферона- β [135, 188, 221, 244].

В результате активации TLRs происходит широкий спектр биологических реакций, а именно: индукция синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, интерфероны I типа), хемокинов, активация синтетазы оксида азота, циклооксигеназы и липооксигеназы, синтез свободных форм кислорода, индукция дифференцировки дендритных клеток и экспрессия антигенов гистосовместимости и костимулирующих молекул CD40, CD80/CD86, которые являются промоторами Т-клеточной активации и определяют развитие адаптивного иммунного ответа [236, 237, 245, 248248].

Полученные разными авторами данные свидетельствуют о том, что TLRs играют важную роль в патогенезе заболеваний кожи как инфекционной

этиологии, так и неинфекционного происхождения. Роль TLRs менее изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе [259, 260, 262, 260].

Установленное гиперактивное состояние Т-хелперной системы иммунитета при псориазе рассматривается как главный механизм, который приводит к эпидермальной пролиферации с потерей дифференцировки кератиноцитов, расширением сосудов, пролиферацией и кумуляцией нейтрофилов и Т-лимфоцитов [256 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 263].

Активация CD4⁺ Т-лимфоцитов при псориазе индуцирует ряд иммунных реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр провоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как TNF α , IL-1 β и др. [121, 125, 130, 265, 266, 271]. TNF α действует как главный инициатор при запуске воспаления путем стимуляции синтеза других провоспалительных интерлейкинов, хемокинов, простагландинов, лейкотриенов, активных форм кислорода, оксида азота, усиливает активацию нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов; активирует комплемент и коагуляцию, в результате чего образуются микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла. При этом повышается проницаемость сосудистой стенки, которая определяет формирование припухлости и возникновение болевых ощущений. Вазодилататоры, такие как простагландины и оксид азота, приводят к локальному усилению кровотока и, как следствие, к местному покраснению и повышению температуры. Именно поэтому TNF α отводят ключевую роль в развитии псориаза. При этом уровень TNF α коррелирует с активностью данного дерматоза [44, 57, 205].

IL-1 состоит из 3-х функционально и структурно родственных полипептидов: 2-х агонистов IL-1 – рецептора (IL-1 α и IL-1 β) и одного антагониста (IL-1 Ra) [273]. IL-1 может индуцировать молекулы адгезии сосудистых эндотелиальных клеток для лейкоцитов, типа ICAM-1, что приводит к инфильтрации лейкоцитами пораженной псориазом кожи [5]. Как известно, внутриклеточные участки TLR имеют высокую степень гомологии с аналогичным участком рецептора IL-1. Оба типа рецепторов используют одинаковые внутриклеточные сигнальные пути для активации клеток, и это нужно для

усиления сигнала к развитию защитной воспалительной реакции [44, 57].

IL-1, IL-6 и TNF α , помимо локального воздействия могут оказывать и дистантное иммунорегуляторное воздействие, пирогенный эффект, индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами, симптомы интоксикации и мультиорганные поражения при токсических состояниях [44, 57, 258].

Интенсивность синтеза цитокинов может быть генетически обусловлена. Показано, что варианты генов цитокинов ассоциированы с восприимчивостью к аутоиммунным, аллергическим и инфекционным заболеваниям, особенностями и тяжестью их течения, а также с повышенным или пониженным содержанием продуцируемых цитокинов. В первую очередь это касается регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы развития воспалительной реакции. На сегодняшний день описан полиморфизм генов многих цитокинов, отмечено влияние различных вариантов генов на свойства и функционирование белковых продуктов их экспрессии [19]. Для TNF α присутствие А в позиции -308 в промоторе этого гена ассоциировано с высокой продукцией цитокина *in vitro* и *in vivo*, а также с началом псориатического артрита в молодом возрасте [226, 258, 274].

В настоящее время изучение полиморфизма генов регуляторных молекул воспаления приобретает особую актуальность. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее протекания, подобрать специфическую терапию, включая средства иммуноткоррекции, для конкретного пациента. К нарушению адекватной регуляции иммунных процессов на клеточно-молекулярном уровне могут привести такие генетические повреждения, как миссенс-мутации, связанные с заменами единичных нуклеотидов, следствием которых является инактивация самих Toll-подобных рецепторов или сигнальных молекул, либо мутации в регуляторных участках гена, приводящие рецепторы в постоянно активированное состояние [46, 195, 232, 240].

Дальнейшие исследования с целью выявления возможного влияния полиморфизма генов системы врожденного иммунитета на тяжесть течения и

прогноз псориаза, возможно, поможет выявить новые механизмы иммунопатологических реакций при данном дерматозе. Новое представление о псориазе, основанное скорее на его патофизиологической основе, чем на клиническом фенотипе, позволит перейти к индивидуализированной терапии псориаза с использованием определенных фармакологических препаратов для каждого пациента [36, 48, 81, 116].

Роль TLR в инициации и развитии врожденного иммунитета очевидна. TLR также имеют немаловажное значение для регуляции начальных этапов развития приобретенного иммунитета. В первую очередь, это касается регуляции функции дендритных клеток. Дендритные клетки стимулируют созревание цитотоксических Т-лимфоцитов, а также направляют дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов-хелперов в направлении Т-хелперов типа 1 и 2. Дендритные клетки захватывают антигенный материал, активируются и мигрируют в регионарные лимфоидные органы для представления Т-лимфоцитам процессированных антигенов в виде пептидов, ассоциированных с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Эти процессы сопровождаются фагоцитозом, экспрессией костимуляторных молекул, секрецией и экспрессией рецепторов хемокинов и цитокинов. Миелоидные дендритные клетки экспрессируют большинство TLR, позволяющих им распознать практически любые типы патогенов и после активации секретировать ИЛ-12, ИЛ-6 и ФНО. В результате стимуляции дендритных клеток различными PAMP через специфичные TLR происходят 3 принципиальных события, связанных с активацией и дифференцировкой дендритных клеток, которые служат своеобразным мостом к развитию приобретенного иммунитета:

- фагоцитоз, процессинг и презентация антигенов;
- индукция экспрессии костимуляторных молекул CD40, CD80, CD86;
- секреция цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов [4, 12, 13, 47, 48, 205, 231, 270].

Кожа человека представляет собой наружный защитный щит организма против различных инфекционных агентов, таких как вирусы, бактерии и грибы.

Она ассоциирована с иммунной системой и обладает необходимым составом клеток для реализации всех типов иммунных реакций и их сочетаний. В последнее время одно из центральных мест в данной иммунной защитной системе приписывают именно TLRs [65, 135, 141].

Три основные клеточные популяции – кератиноциты, антигенпрезентирующие клетки и меланоциты участвуют в распознавании микроорганизмов в эпидермисе. В дерме – это фибробласты, дермальные дендритические клетки и тучные клетки. Среди этих клеток экспрессия TLR значительно варьирует. Например, кератиноциты экспрессируют TLR 1, 2, 3, 5, в то время как данные по TLR4 и TLR 9 противоречивы. Клетки Лангерганса экспрессируют высокие уровни TLR 2, средние уровни TLR 3, 4, 8, 10 и низкие уровни TLR 1, 5, 6, 7, 9. Меланоциты экспрессируют TLR4, фибробласты – TLR3 и 4, дермальные дендритические клетки – TLR 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10. Тучные клетки экспрессируют все TLRs, исключая TLR 8, и, таким образом, имеют широкий спектр распознавания патогенов [65, 96, 253].

Исследования роли и функции TLRs в коже человека проводятся недавно, их активация была установлена при некоторых заболеваниях кожи инфекционной этиологии. Роль TLRs при хронических дерматозах, в частности при псориазе, мало изучена [14, 27, 28, 186].

Установлена повышенная экспрессия Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 на клетках эпидермиса и на эндотелиальных клетках сосудов. Возможно, нарушение регуляции тонких иммунологических процессов приводит рецепторы в постоянно активированное состояние, способствуя развитию воспалительных реакций [55, 108, 117, 156, 163, 193, 195, 202].

P. Musette и соавторы обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса у больных псориазом [227]. В исследованиях В. Baker в пораженной коже больных псориазом выявлена выраженная экспрессия TLR2 в верхних рядах шиповатого слоя эпидермиса, в то время, как в коже здоровых лиц и непораженной коже больных псориазом экспрессия TLR2 была выявлена в нижних рядах шиповатого слоя,

располагавшихся над базальным слоем [232]. J.Curry и соавторы обнаружили уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса пораженной кожи больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц [209]. В коже больных псориазом установлена повышенная экспрессия Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 на ядродержащих клетках эпидермиса, эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, а также макрофагах и гистиоцитах, располагающихся в воспалительном инфильтрате [163, 193, 195, 210]. Имеющиеся у больных клинические проявления воспаления свидетельствуют о наличии активированного состояния клеток эпидермиса и дермы и наряду с многими другими факторами могут быть обусловлены участием Toll-подобных рецепторов [55, 210, 212, 270].

В работах некоторых авторов [156] показано увеличение мРНК TLR2 и TLR4 в культуре кератиноцитов после инкубации их с антителами к кератину 16, которые, по мнению авторов, обнаруживаются в сыворотке крови больных псориазом. Таким образом, исследователи сделали вывод об участии этих антител в хроническом воспалении при псориазе.

Увеличение экспрессии Toll-подобных рецепторов TLR4 и TLR9 в клетках эпидермиса и в воспалительном инфильтрате дермы больных псориазом не позволяет однозначно утверждать, что псориаз можно отнести к дерматозам инфекционной этиологии. Тем не менее, в современной литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию распределения TLR-рецепторов на фоне проводимой специфической терапии псориаза.

Таким образом, семейство Toll-подобных рецепторов (TLRs), играющее центральную роль в системе иммунной защиты кожи [187], в последнее время привлекает особое внимание. Роль полиморфизма TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формировании данных анамнеза, клинической картины и прогнозировании течения псориазической болезни у пациентов является недостаточно изученной.

1.4 Подходы к прогнозированию течения и совершенствованию лечебной тактики на основе вероятностной оценки совокупности симптомов и признаков

Современные подходы к лечению псориаза либо малоэффективны, либо обладают отрицательными побочными эффектами, что существенно ограничивает их применение. Дальнейшие исследования с целью выявления возможного влияния полиморфизма генов системы врожденного иммунитета на тяжесть течения и прогноз псориаза, возможно, помогут выявить новые механизмы иммунопатологических реакций при данном дерматозе, тем самым персонализировать лечение и улучшить качество жизни пациентов [8, 75, 161].

Однако, на протяжении последних десятилетий мы являемся свидетелями все более глубокого проникновения математических методов и компьютерных технологий в биологию и медицину. Многие медицинские задачи, при решении которых математические методы раньше не применялись вследствие огромных вычислительных трудностей, ныне стали доступными для статистического анализа и точного решения. Это особенно важно, поскольку биология и медицина до последнего времени были в большой степени «качественными» науками. Использование количественных методов важно здесь не только с точки зрения возможности получения более точных решений; оно является (и это не менее существенно) одним из средств теоретического развития этих наук [16, 85].

Вновь касаясь проблемы диагностики, следует заметить, что в настоящее время значительно возросли требования к точности диагноза, к его достоверности. Удовлетворить их старыми, классическими способами становится все труднее. Разработка новых методов исследования больного, конечно, очень важна, но не решает проблемы, так как остается открытым вопрос, как из имеющейся информации о состоянии больного сделать верный диагностический вывод [17].

Конечно, хотелось бы иметь большую информацию о течении заболеваний и относительно больного организма в целом, но, к сожалению, врач слишком

часто оказывается в положении, когда ему нужна была бы более полная информация о данном пациенте, о возможных диагнозах и об эффективности различных планов лечения. В такой ситуации врач как человек, принимающий решение, неизбежно сталкивается с неопределенностью. Он должен принимать решения о диагнозе и лечении. Чтобы сделать это, он часто вынужден пользоваться информацией, лишь косвенно связанной с тем, что он в действительности хочет знать. Мы приходим к заключению, что предоставление все большего и большего количества информации врачу, принимающему решение, само по себе еще не дает ответа на поставленную задачу и что врачу необходимы некоторые дополнительные средства, помогающие ему справиться с неопределенностью [153].

Наука до недавнего времени находилась под влиянием ложного представления, что неопределенность не может быть измерена количественно. Однако, учитывая, что неопределенность может быть измерена некоторым способом, зависящим от человеческого суждения, можно приступить к разработке технологии диагностики. Подход, лежащий в основе этой технологии и базирующийся на персоналистском взгляде на вероятность, называют байесовским подходом [127].

Теорема Байеса известна давно, но развитие компьютерных технологий и методов обработки информации вновь стимулировало исследователей на поиски ответов на некоторые сложные вопросы прогнозирования [112].

Эффективное принятие медицинского решения требует, чтобы мы регулярно, через определенные интервалы времени пересматривали и перестраивали медицинскую информацию. Однако получение все большего и большего количества информации само по себе не является достаточным для того, чтобы снять неопределенность, в условиях которой часто должен действовать врач, когда он сталкивается с конкретным пациентом. Поэтому необходимо искать методы и развивать технологии, которые помогут врачу использовать любые доступные данные наиболее эффективным образом для принятия решения о диагнозе и составления плана лечения [38].

С помощью вычислительной техники исследователями были проанализированы медицинские данные с точки зрения их диагностической ценности, то есть была сделана попытка определить, какие признаки и симптомы имеют наибольший вес для определенных диагнозов. Были испробованы теорема Байеса, отношение правдоподобия и дискриминантные функции. Из всех этих методов наиболее широко использовали теорему Байеса. Попытки сгруппировать связанные признаки, симптомы заболевания основывались на использовании известных методов группирования, машинных процедур сравнения, и численной таксонометрии; каждый из этих методов позволяет достичь какого-то успеха, тем не менее все они нуждаются в дальнейшей проверке [33].

Байесовские статистические методы, представляют собой отличный от общепринятого подход к теории статистического вывода; для него можно сформулировать три основные идеи:

- 1) вероятности являются упорядоченными мнениями;
- 2) статистика (или любой вид обработки информации) связана с пересмотром мнений в свете новой информации;
- 3) теорема Байеса из теории вероятностей является оптимальным формальным правилом, которое указывает, как именно должен быть сделан такой пересмотр [86].

Вероятности служат для количественного выражения неопределенности, а субъективные меры вероятности позволяют выразить степень уверенности относительно данного признака, симптома или диагноза. Субъективная мера вероятности дает возможность клиницисту выразить, насколько он уверен в клиническом заключении, в терминах относительных шансов или отношений правдоподобия. Относительные шансы и отношения правдоподобия выражаются числами [17].

Все вероятности можно рассматривать как условные. Это означает, что они выражают, насколько вы уверены относительно такого события, как симптом или диагноз, и что степень уверенности обусловлена всем тем, что вы уже знаете относительно этого события. Субъективная мера условных вероятностей является

вероятностным выражением знания, приобретенного из опыта. Одно из полезных математических построений, известное как формула Байеса, позволяет при помощи субъективной меры условных вероятностей совместно использовать наблюдаемые данные и известную ранее информацию в целях решения задачи дифференциальной диагностики [67, 153].

Субъективная мера вероятности – это число, заключенное между 0 и 1 и выражающее степень уверенности некоего идеализированного субъекта в истинности данного утверждения. Смысл идеализации субъекта заключается в следующем: назначаемая им вероятность того, что имеет место одно из двух взаимоисключающих событий, должна быть равна сумме назначаемых им вероятностей для каждого из этих событий в отдельности [31, 39].

Получение значений $P(S|D)$ для каждого симптома и диагноза является важным шагом при использовании теоремы Байеса в медицинской диагностике. В статистических приложениях величину $P(S|D)$ получают при помощи вычислений, основанных на так называемой статистической модели (например, на предположении о том, что наблюдаемые данные подчиняются нормальному распределению); в других приложениях величину $P(S|D)$ или какое-либо другое число, выполняющее ту же функцию, можно определить непосредственно из субъективного суждения [86].

Важно и то, что умножение величин $P(S|D_1)$ и $P(S|D_2)$ на любую константу не изменяет величины конечных шансов. Этот факт называется принципом правдоподобия, и на нем основаны важные приложения теоремы Байеса в медицинской диагностике и лечении. Согласно принципу правдоподобия, все наблюдения, приводящие к одной и той же функции правдоподобия, должны иметь своим следствием одно и то же заключение [16, 17, 153].

Учитывая все более широкое применение в медицине современных информационных технологий, практическую систему компьютерной обработки информации можно было бы построить таким образом, чтобы с помощью компьютера собирать и обрабатывать оценки правдоподобия, придаваемые врачом каждому наблюдаемому симптому и признаку, если у пациента имеется

любое из заболеваний, которое приводит к появлению этих симптомов и признаков. Такие оценки можно выражать в виде чисел различными способами, в зависимости от конкретной ситуации. Когда такие оценки получены, их можно преобразовать в апостериорные распределения вероятностей по всему списку рассматриваемых заболеваний, используя теорему Байеса. Такие процедуры позволяют извлекать информацию более эффективно, чем любые другие методы, предусматривающие использование человеческого суждения, которые когда-либо применялись. Более того, они позволяют получать данные, в первом приближении сравнимые с результатами теоретически оптимальных вычислений в случаях, когда такие вычисления возможны. Приемлемость выходных данных оценивается врачом [86].

Таким образом, байесовская модель может использоваться в клинике в виде компьютерной программы для обработки поступающей информации о пациентах с псориазом. Использование этой программы позволит оптимизировать диагностический процесс за счет выявления лиц с высоким риском возникновения клинически значимых состояний еще на этапе первого обращения, определенным с помощью компьютерной программы по теореме Байеса.

В условиях неоднозначности, различной диагностической ценности и информативности анамнестических, клинических и генетических признаков многократно возрастает роль вероятностных методов оценки клинических данных, необходимость разработки которых определила актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программа настоящего исследования предусматривала определение объектов наблюдения, сбор исходной информации, обработку и анализ полученных данных, определение прогностических факторов, определяющих тенденции развития патологического процесса при вульгарном псориазе, разработку соответствующих предложений для совершенствования алгоритмов ведения пациентов.

Для решения поставленных задач были использованы клинические, эпидемиологические, лабораторные, социологические и статистические методы исследования.

Исследование проведено в дизайне простого открытого наблюдательного кросс-секционного (поперечного) клинического исследования с элементами вложенного аналитического исследования типа «случай – контроль». В связи с тем что цель и круг задач исследования не предусматривали исследование эффективности схем лечения пациентов, данное исследование не относится к экспериментальным, хотя результаты лечения оценивались и использовались для выявления прогностически ценных факторов.

Набор клинического материала проводился на кафедре дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии (ОмГМА) и в дерматологическом отделении Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Генетические исследования проводились на кафедре патологической анатомии, на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА (г. Омск), а также в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск).

Наблюдалось 425 неродственных пациентов (335 мужчин и 90 женщин) в возрасте 18–80 лет (медиана возраста 46,0 [29,0–55,0] лет) с различными клиническими вариантами вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии на момент включения и в стационарной и регрессирующей стадиях в процессе

исследования.

Все больные прошли стационарное лечение. В историях болезни пациентов отражалось множество факторов, имеющих значение в течении псориаза: начало и последующая динамика заболевания, предполагаемые причины его возникновения, условия труда и быта, наследственность, перенесенные заболевания, состояние здоровья в момент обращения и во время лечения, результаты общеклинических и параклинических исследований.

Протокол исследования был одобрен локальным научным этическим комитетом ОмГМА. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки степени тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии до назначения лечения и в его процессе использовали индекс площади и тяжести заболевания (PASI). Результаты терапии оценивались по степени очищения кожи от псориатических высыпаний (PASI-индекс) и средней длительности лечения.

За клиническое выздоровление принималось полное очищение кожного покрова от псориатических высыпаний. На месте патологических очагов оставалась гипер- или гипопигментация.

Значительное улучшение регистрировалось при снижении индекса PASI на 75 % , что соответствовало регрессу 80 % высыпаний. Псориатические очаги значительно уменьшались в размерах, фрагментировались на мелкие плоские папулы, в том числе в области дежурных участков.

За улучшение принимались результаты, когда удавалось лишь остановить прогрессирование псориатического процесса, добиться прекращения патологического шелушения и некоторого уменьшения очагов поражения при снижении индекса PASI на 25–75 % .

За незначительное клиническое улучшение принималось снижение индекса PASI менее чем на 25 %, когда удавалось лишь остановить прогрессирование псориатического процесса, добиться прекращения патологического шелушения и некоторого уменьшения очагов поражения [3].

Лечение считалось безрезультатным в том случае, если больные выписывались в прогрессирующей или стационарной стадии псориатического процесса, причем площадь очагов поражения оставалась прежней.

В исследовании участвовали пациенты с прогрессирующей стадией вульгарного псориаза мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет (таблица 1).

Анализ клинико-anamнестических данных проводился с формированием групп «случай – контроль» по следующим признакам:

- наличие / отсутствие частого (более 2 раз в год) рецидивирования псориатического процесса;
- наличие / отсутствие значительного улучшения после лечения;
- тип псориаза (первый, «наследственный» / второй, «ненаследственный»);
- пол (мужчины / женщины);
- с проявлениями / без проявлений псориатической артропатии;
- со склонностью / без склонности к экссудации псориатических элементов;
- наличием псориаза у родственников / без такового.

Оценивался также дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) [74].

Исследования типа «случай – контроль» относительно просты в выполнении и экономичны и все чаще предпринимаются для анализа причин и факторов риска болезней. В них включают лиц с изучаемой болезнью (или состоянием) и контрольную группу – без изучаемого состояния. В таких исследованиях группы больных и контрольные группы сравнивают в отношении возможной причины болезни (факторов риска) [17].

Количество пациентов, необходимых для исследования, было рассчитано с помощью приложения StatCalc программы Epi Info (версия 6) с учетом 95-процентной надежности, 80-процентного уровня статистической мощности исследования, ожидаемого уровня распространенности изучаемого явления (вульгарный псориаз) 3 % от численности населения г. Омска (1,05 млн. чел.). Минимальное число пациентов в группе составило по расчету 279 человек, однако в ходе исследования планировалась организация вложенных исследований

типа «случай – контроль», что потребовало увеличения численности группы до 420.

Таким образом, критериями включения в исследование являлись наличие у пациента вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии, возраст старше 18 лет, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, алкоголизм, наркомания, прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания.

Таблица 1 - Распределение лиц группы исследования по возрасту и полу (абсолютное число и в процентах от количества человек в группе)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		2I*; p (df=2)
	N	%	N	%	
18-29	80	23,9	30	33,4	-
30-39	52	15,5	12	13,3	-
40-49	50	14,9	12	13,3	-
50-59	98	29,2	34	37,8	
60-80	55	16,5	2	2,2	
Всего	335	100,0	90	100,0	19,3; <0,001
Примечание. * - критерий 2I рассчитан для абсолютных значений (ИСК)					

Контрольная группа, включенная в генетическое исследование, была представлена 225 взрослыми неродственными донорами крови (175 мужчин и 50 женщин) в возрасте 18–60 лет (медиана возраста 44 [28,0 – 53,0] года), не страдающими псориазом. Отбор доноров осуществлялся согласно критериям включения: возраст старше 18, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, заверенное личной подписью. Критериями исключения, помимо указанных в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. N 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов», явились хронические заболевания в стадии обострения, применение лекарственных препаратов.

Полиморфизм гена TLR9 (+2848 G/A; rs352140) исследован методом ПЦР с использованием диагностических наборов научно-производственной фирмы «Литех» (Россия).

Выделение ДНК из венозной крови осуществляли с помощью системы «ДНК-экспресс кровь» (НПФ «Литех», Россия). Этапы выделения и амплификации ДНК выполнялись в соответствии с требованиями, указываемыми производителем.

Наборы «SNP-экспресс» предназначены для проведения аллель-специфической ПЦР, поэтому для каждого исследуемого образца выполнялась амплификация с двумя парами праймеров (комплементарными нормальному или полиморфному аллелю) в двух пробирках.

Результаты оценивали по наличию или отсутствию амплифицированной ДНК. При наличии амплифицированной ДНК только в пробирке с праймерами, комплементарными нормальному аллелю, генотип оценивался как гомозиготный по нормальному аллелю, при наличии амплифицированной ДНК только в пробирке с праймерами, комплементарными полиморфному аллелю – как гомозиготный по полиморфному аллелю, при амплификации ДНК в обеих пробирках – как гетерозиготный.

Анализ продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в 3 % агарозном геле, приготовленном на основе 10 % ТАЕ-буфера с бромистым этидием.

Полиморфизм гена TLR 4 (C/A; rs11536898) исследован методом ПЦР.

ДНК выделена из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой K, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом [92].

К 450 мкл, отобранном из клинического образца, добавляли 1 мл буфера, лизирующего клеточные стенки (10 мМ TrisHCl pH = 8,0; 5 мМ MgCl₂; 10 мМ NaCl), перемешивали и центрифугировали 3 минуты со скоростью 5 т.о./мин на центрифуге Eppendorf 5415C. Осадок ресуспендировали в 400 мкл раствора № 1

(100 мМ Tris HCl pH = 8,0; 10 мМ ЭДТА, 100 мМ NaCl). Добавляли 50 мкл раствора № 2 (10 % додецилсульфат натрия (SDS) и 25 мкл проназы (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 16 часов при 37 °С. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного буферным раствором TE, и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 минут на скорости 10 т.о./мин на центрифуге Eppendorf 5415C. Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 минут на скорости 10 т.о./мин на центрифуге Eppendorf 5415C. Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл реактива ЛПААГ, 40 мкл трехмолярного раствора ацетата натрия pH5.4, 800 мкл этанола, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на минус 20 °С. Центрифугировали 15 минут на максимальной скорости (14 т.о./мин) на центрифуге Eppendorf 5415C. Супернатант удаляли насухо, к осадку добавляли 400 мкл 75 % этанола. Инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате при 37 °С в течение 15 минут. К осадку добавляли 1 мл TE-буфера и прогревали при 65 °С 10 минут.

Генотипирование однонуклеотидной замены в гене TLR4 (rs11536898) проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда) (таблица 2).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 2. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с соответствующим флюоресцентным красителем; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.

Амплификация участка гена TLR4, содержащего полиморфный локус rs11536898 проводилась с помощью амплификатора CFX96 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 8 секунд, отжиг праймеров и последующую элонгацию при Тотж – 40 секунд (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G). Генотип определяли на основании кластеризации в группы, строившейся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции – RFU).

Таблица 2 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов

Локус	Тотж	Праймеры	Зонды
TLR4 (rs11536898)	60°C	5'-GCATAGAACAGAAGGAGAAGAAAG-3'	5'-R6G-CAGGCCTCAGCCAGCCTC-BHQ-3'
		5'-TTATCCTTATTCACCCCTTATCC-3'	5'-FAM-CAGGCCTCAGACAGCCTC-BHQ-3'
		Стабилизирующий праймер: 5'-BHQ1-TATTTAATTGTTTGACAAATGTTTCTTCA-PO4-3'	

Методы статистической обработки данных

Описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Накопление, корректировка, систематизация и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах «Excel». Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью критерия Левене [30, 38].

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SD$, где M – среднее выборочное, SD – стандартное отклонение. В случае наличия распределения значений в ряду отличного от нормального,

указывалась также медиана (P50), 25-й процентиль (P25) и 75-й процентиль (P75) [67, 127].

Для экстенсивных показателей (распространенность аллеля или генотипа), выражаемых в процентах, указывалась стандартная ошибка показателя [31].

В исследовании применялись методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат (χ^2), информационной статистики Кульбака (2I-статистика) (для оценки связи изучаемых факторов и результативных признаков), которая рассматривается как непараметрический дисперсионный анализ [39].

Вычисление информационной статистики Кульбака для таблицы с двумя входами осуществлялось по следующей формуле:

$$2I = \left(\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c 2n_{ij} \ln n_{ij} + 2n \ln n \right) - \left(\sum_{i=1}^r 2n_i \ln n_i + \sum_{j=1}^c 2n_j \ln n_j \right), \quad (1)$$

где 2I – показатель информационной статистики;

n_i и n_j – объемы выборок в двух альтернативных группах.

Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением хи – квадрат при соответствующем числе степеней свободы.

Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона, в случае наличия распределения признака, отличного от нормального использовали коэффициент Спирмена. Если r_s находился в пределах от 0 до +0,3 или –0,3, то такую связь расценивали как слабую. Связь от +0,3 до +0,7 или от –0,3 до –0,7 считалась средневыраженной. Коэффициент корреляции от +0,71 до +1,0 или от –0,71 до –1,0 свидетельствовал о наличии сильной прямой либо сильной обратной (отрицательной) связи между сопоставляемыми признаками [31, 112, 134].

Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера) [3939, 67].

Принцип метода заключается в преобразовании процентов (долей) в величину φ , распределение которой близко к нормальному. Если оценивать частность качественного эффекта, принимающего только два значения «есть» или «нет», доли имеют распределение далекое от нормального. Оно становится близким к нормальному, если процент P заменить величиной φ по формуле:

$$\varphi = 2 \arcsin P, \quad (2)$$

где φ – величина угла;

P – процент, выраженный в долях единицы.

Таким же образом поступали при сравнении показателей частот, выраженных в промилле.

Зная разность двух величин φ_1 и φ_2 в сравниваемых выборках (φ_1 – это всегда большая из двух величин) и объемы выборок, вычисляли соответствующий им аргумент нормального распределения u_p , по которому, используя стандартные приложения, определяли статистическую значимость различий p .

$$u_p = (\varphi_1 - \varphi_2)^2 * \frac{n_1 * n_2}{n_1 + n_2} \quad (3)$$

где u_p – аргумент нормального распределения;

φ – величина угла;

n_1 и n_2 – численность выборок.

Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения числовых данных двух связанных групп использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона (T), числовых данных двух независимых групп – U-критерий Манна-Уитни, числовых данных более чем двух групп – критерий Краскела-Уоллиса (H) [38, 112].

В ряде случаев использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) [115].

При построении прогностических вероятностных моделей использовали

многофакторный логистический регрессионный анализ (методики со свободным членом (B_0), с последовательным включением и исключением независимых переменных) [127].

Для прогнозирования вероятности частото рецидивирования псориатического процесса и отсутствия значительного клинического улучшения были определены независимые друг от друга факторы, значимые для изучаемого события (предикторы), с помощью которых построены математические прогностические модели. Создание моделей проводилось по формуле:

$$P = (e^Y / (1 + e^Y)) \times 100, \quad (4)$$

где P – вероятность наступления исследуемого события;

e – константа, равная 2,72...;

Y – логит-преобразование, вычисляемое по формуле:

$$Y = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_n \times X_n, \quad (5)$$

где $b_0, b_1, b_2, \dots, b_i$ – регрессионные коэффициенты (натуральные логарифмы отношения шансов для каждого из соответствующих признаков X_i);

$X_1, \dots, X_i$ – предикторы (условные обозначения приведены в описании конкретных моделей).

Построение порядка 60 уравнений логистической регрессии осуществлялось с использованием 85 признаков. В каждом из вариантов уравнения логистической регрессии отбирались предикторы с указанием величины конкордантности и коэффициента связи. Приемлемый уровень значимости для статистики Вальда полученных в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логистической регрессии составлял от 5 до 15 %. Достигнутые уровни значимости теста согласия во всех итоговых уравнениях составляли 0,7-0,9, что свидетельствовало о достаточной степени адекватности созданных моделей реальным данным.

Информативность диагностических признаков и субъективные меры вероятности оценивали при помощи теоремы Байеса [86]. Изучалась информативность признаков в двух клинических ситуациях: прогнозирование частото рецидивирования (более 2 раз в год) и отсутствие значительного

клинического улучшения после курса стандартной терапии.

Основная формула Байеса:

$$P(D|S) = [P(S|D) P(D)] / P(S) , \quad (6)$$

при условии, что величины $P(D)$ и $P(S) \neq 0$,

где $P(D|S)$ - конечная, или апостериорная, вероятность развития склонности к частому рецидивированию - представляет собой вероятность развития склонности к частому рецидивированию, "условную" по отношению ко всем предыдущим сведениям;

$P(S|D)$ - вероятность того, что данные симптомы будут обнаружены, если частое рецидивирование псориаза действительно имеет место. Эта величина выражает существенность данных симптомов для прогнозирования склонности к частому рецидивированию.

$P(D)$ – вероятность наличия заболевания;

$P(S)$ – вероятность наличия симптома.

Используя частоты выявления симптомов и признаков, вычислялась вероятность частого рецидивирования псориаза и отсутствия значительного клинического улучшения после курса стандартной терапии у предполагаемого пациента. Если симптом отсутствовал, то при вычислении вместо $P(S|D)$ использовалась величина $[1 - P(S|D)]$.

Пример расчетов с данными по 11 симптомам, встречающихся у пациентов с псориазом:

$$P(D_1|S_j) = \frac{P(D_1) [1-P(S_1|D_1)] P(S_3|D_1) [1-P(S_4|D_1)] [1-P(S_5|D_1)] \times \\ \times [1-P(S_6|D_1)] [1-P(S_7|D_1)] P(S_8|D_1) P(S_9|D_1)] \times \\ \times [1-P(S_{10}|D_1)] P(S_{11}|D_1)}{\text{Числитель данной формулы} + P(D_2) [1-P(S_1|D_2)] P(S_3|D_2) [1-P(S_4|D_2)] \times \\ \times [1-P(S_5|D_2)] [1-P(S_6|D_2)] [1-P(S_7|D_2)] P(S_8|D_2) P(S_9|D_2)] \times \\ \times [1-P(S_{10}|D_2)] P(S_{11}|D_2)} \quad (7)$$

Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несет отношение правдоподобия (точнее, отношение двух правдоподобий):

$$L = P(S|D_i) / P(S|D_j), \text{ при } i \neq j \quad (8)$$

где L – отношение правдоподобия;

$P(S|D_i)$ и $P(S|D_j)$ – вероятность наличия симптома при заболевании (состоянии) D_i и D_j .

Эта величина характеризует выраженность, специфичность симптома для данного заболевания, иными словами – его информативность. При $L < 1$ анализируемый симптом (признак) скорее нехарактерен для данного состояния, чем характерен.

Чувствительность и специфичность диагностических тестов определялась в соответствии с подходами, описанными в [17].

Чувствительность (sensitivity, англ.) – это доля больных, которые выявляются диагностическим методом как больные. Чувствительный тест при исследовании больных дает много истинно положительных (TP) и мало ложно отрицательных (FN) результатов.

Специфичность (specificity, англ.) – это доля здоровых, которые определяются диагностическим методом как здоровые [17].

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости « p » принимался равным 0,05 [112]. Результаты статистического анализа могли быть статистически незначимыми ($p > 0,05$), значимыми ($p < 0,05$), значимыми с высокой степенью надежности ($p < 0,01$), значимыми с высшей степенью надежности ($p < 0,001$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с вульгарным псориазом с позиций прогнозирования особенностей его течения

По результатам простого описательного исследования клинико-анамнестических признаков группы исследования установлено, что мужчины составили $(78,8 \pm 2,0) \%$, женщины $(21,2 \pm 2,0) \%$.

На рисунке 1 представлен средний возраст начала заболевания и средний возраст группы пациентов, составивший $(43,19 \pm 0,77)$ года.

Анализируя взаимосвязь между появлением первых манифестных признаков заболевания и возрастом больных необходимо отметить, что первые клинические признаки псориаза у наблюдаемых нами больных наиболее часто отмечались в возрасте 25 – 30 лет.

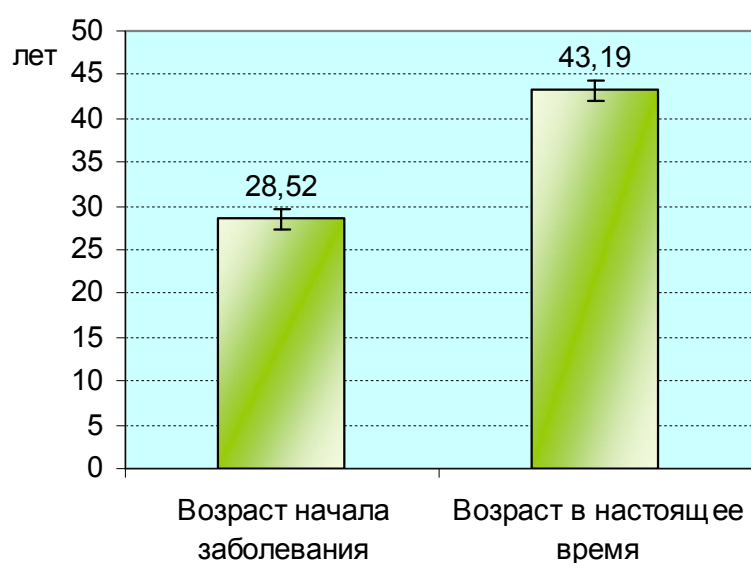


Рисунок 1 - Средний возраст начала заболевания и средний возраст пациентов в настоящее время (в годах).

Как видно из рисунка 2, значительное число больных страдали псориазом в течение продолжительного периода времени. Так, почти каждый второй пациент имел длительность заболевания 10 лет и более. Средняя продолжительность

болезни у обследуемых составила 11 (5-22) лет.

Поражение лиц в активном, трудоспособном возрасте от 18 до 60 лет отмечено в 88,0 % случаев. Дебют псориаза у данной группы больных наблюдался в возрасте 20-29 лет у 25,4 % больных (рисунок 3).

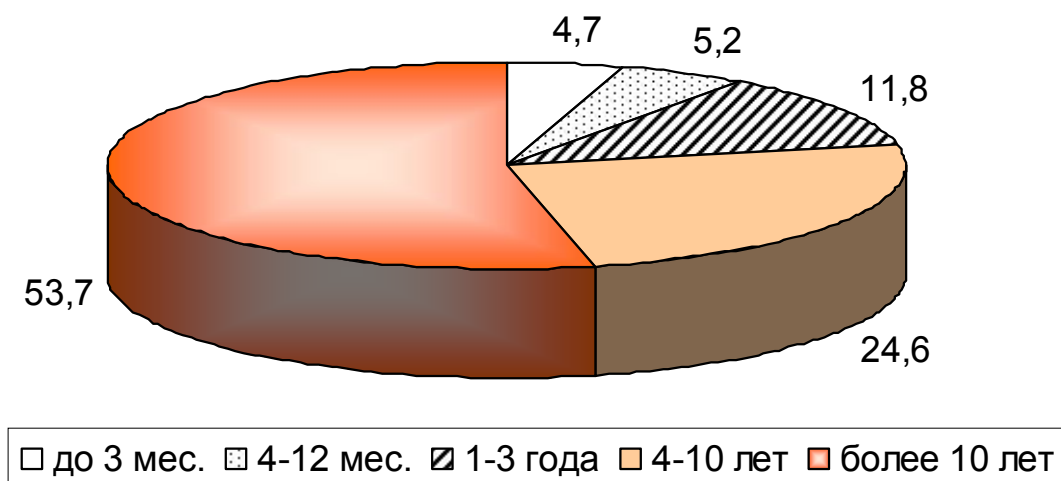


Рисунок 2 - Давность заболевания у пациентов группы исследования, %

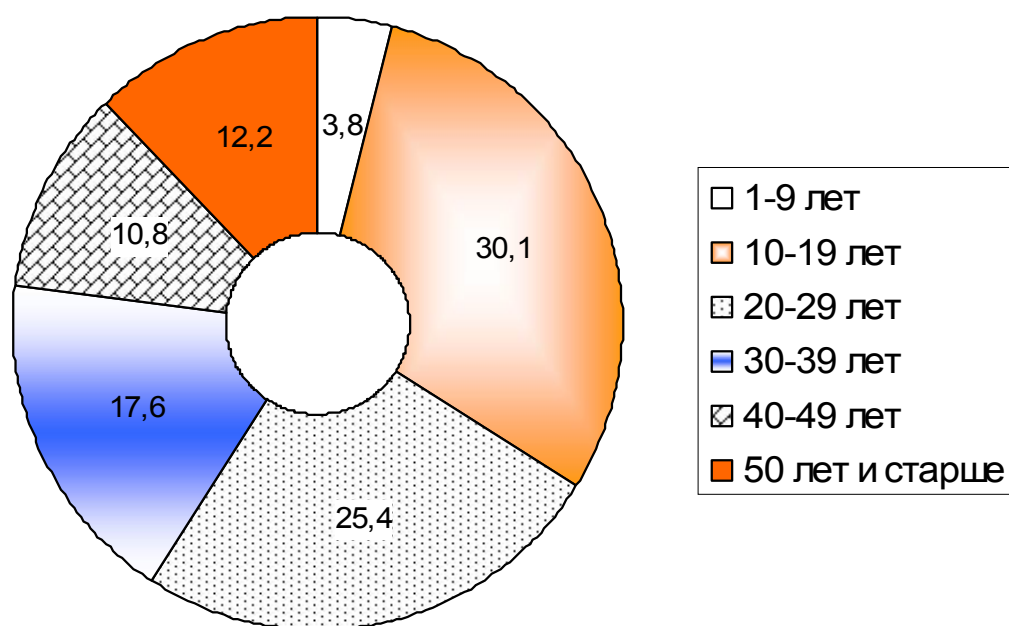


Рисунок 3 - Структура пациентов по показателю «возраст начала заболевания», %

Первые псориатические высыпания у 90,5 % пациентов носили распространенный характер. В дальнейшем течение псориатического процесса сопровождалось постепенным увеличением площади поражения, частыми рецидивами, нарастающей резистентностью к стандартной терапии. На момент включения в исследование у всех больных диагностирована прогрессирующая стадия псориаза.

Изучены факторы, провоцирующие появление первых признаков псориаза и его рецидивов (рисунок 4).

Известно, что развитие псориаза обусловлено, прежде всего, наследственными и средовыми факторами [69, 129]. Настоящее исследование еще раз подтвердило обоснованность такого утверждения.

Первый тип псориаза («наследственный») встречался у $(76,9 \pm 2,0) \%$ пациентов, второй – у $(23,1 \pm 2,0) \%$.

Из факторов, провоцирующих возникновение псориаза и его рецидивов наиболее часто встречался психотравмирующий фактор – 31,3 % и инфекционный фактор – 7,1 %.

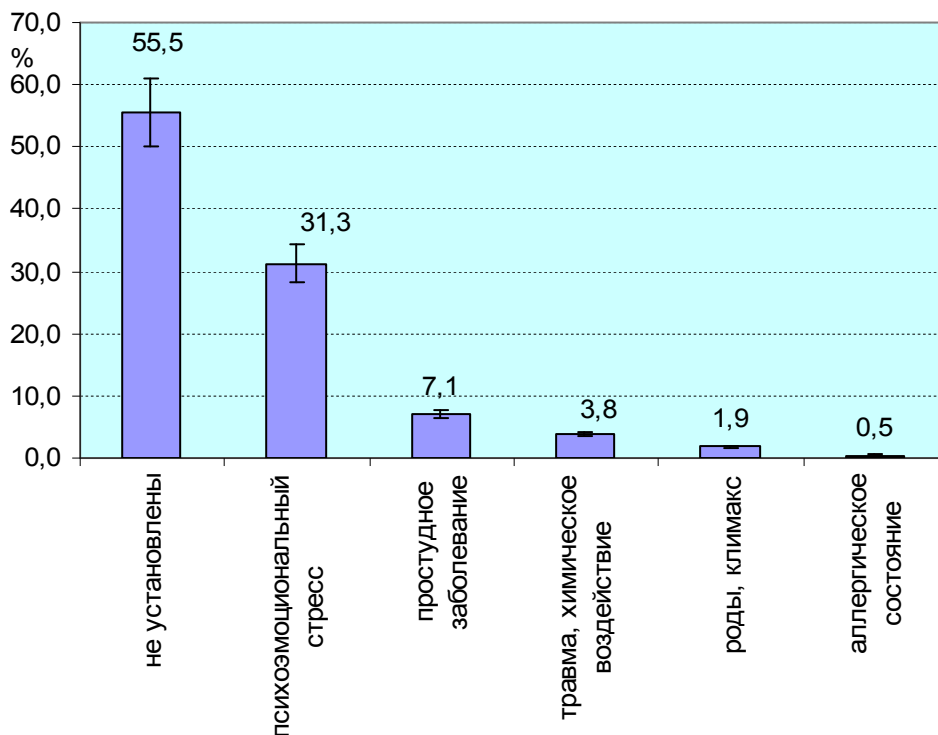


Рисунок 4 - Провоцирующие факторы начала заболевания (на 100 пациентов)

Физическая травма как фактор, послуживший «толчком» для обострения заболевания, выявлен у 3,8 % обследованных. Вместе с тем, практически половина больных (55,5 %) причину, обостряющую патологический процесс, не указала.

Согласно литературным данным, в утяжелении течения псориаза могут иметь значение: нарушение режима, диеты, употребление алкоголя, курение, позднее обращение к врачу и многие другие. Это определяется тем, что у пациентов, длительное время страдающих псориазом и ранее многократно лечившихся, вырабатывается относительная резистентность к обычным методам терапии, что при сопутствующих заболеваниях значительно уменьшает возможности традиционных терапевтических воздействий. Курение отметили $52,0 \% \pm 2,4 \%$ пациентов.

На рисунке 5 представлены анамнестические данные о ранее проводимом лечении и эффекте от него.

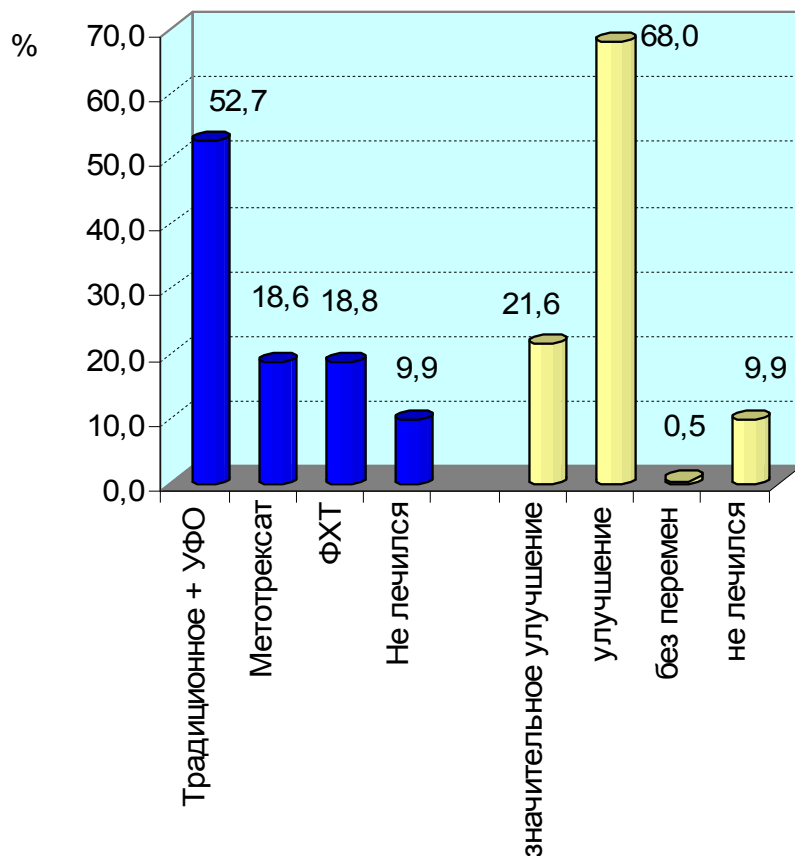


Рисунок 5 – Ранее проводимое лечение и эффект от него (в %)

Стандартную терапию, включающую УФО, получали ранее ($52,7 \pm 2,4$) % пациентов, терапия, включающая метотрексат была применена у ($18,6 \pm 1,9$) % пациентов, фотохимиотерапия (ФХТ) – у ($18,8 \pm 1,9$) % .

На этом же рисунке приведены результаты лечения предшествующего обострения. Так, значительное улучшение отмечено у ($21,6 \pm 2,0$) % пациентов, улучшение – у ($68,0 \pm 2,3$) % , отсутствие эффекта – у ($0,5 \pm 0,3$) % пациентов.

Одним из критериев в оценке степени тяжести течения заболевания является частота обострений данного заболевания. Наибольший удельный вес среди всех находящихся под наблюдением пациентов занимали больные, имеющие одно-два обострения в год – 329 (77,4 %), 32 человека отмечали более двух обострений в год (7,5 %), еще у 8,9 % пациентов имелось непрерывно-рецидивирующее течение заболевания.

У большинства больных рецидивы заболевания наблюдались в осенне-весеннее время (рисунок 6).

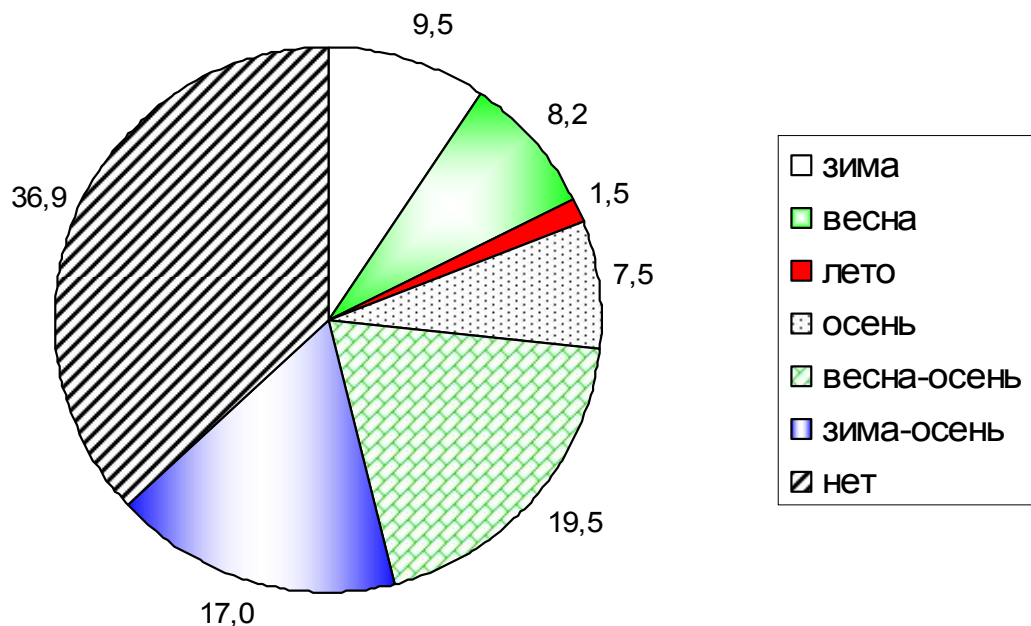


Рисунок 6 – Сезонность обострений

Клиническая картина в прогрессирующую стадию (на момент госпитализации) характеризовалась появлением свежих высыпаний,

продолжающимся ростом уже имевшихся мелких папул и бляшек. Окраска папулезных элементов была яркой, шелушение выражено в центральной части элементов, по периферии имелся венчик роста (гиперемическая кайма, «ободок Пильнова»). В эту стадию процесса при поскабливании высыпных элементов четко выявлялась патогмоничная для псориаза триада симптомов: «стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «точечного кровотечения». Также часто была выражена изоморфная реакция (феномен Кебнера) – появление новых элементов на месте мелких травм и расчесов.

Клиническая картина в стационарную стадию псориаза характеризовалась прекращением появления свежих элементов, отсутствием периферического роста папул и бляшек, снижением яркости высыпных элементов, PASI в стационарной стадии варьировал от 1 до 16 единиц.

В регрессирующую стадию заболевания клиническая картина характеризовалась появлением «псевдоатрофического ободка Воронова», постепенным исчезновением клинических симптомов: исчезало шелушение, нормализовалась окраска, позже рассасывалась папула, часто оставляя после временную гипопигментацию.

Клиническая картина каплевидной формы заболевания была представлена множественными милиарными и лентикулярными эритематозными папулами, покрытыми серебристо-белыми чешуйками, появляющимися одномоментно на большей части кожного покрова. Появлению эффоресценций в большинстве случаев предшествует наличие инфекционного процесса в организме.

Поражение ногтевых пластинок встречалось у 94 (22,1 %) пациентов из общего числа обследуемых.

Клиническая картина тяжести заболевания и его динамика оценивалась по индексу площади и тяжести псориазического процесса, или PASI, который варьировал от 3 до 64 единиц. Медиана значения PASI на 1-е сутки исследования составила 22,3 (14,9-28,1), что указано в таблице 3.

На 21 день показатель PASI существенно снижался и составил 6,6 (4,2-9,6), снизившись за время лечения на 67 % (60-76) (рисунок 7).

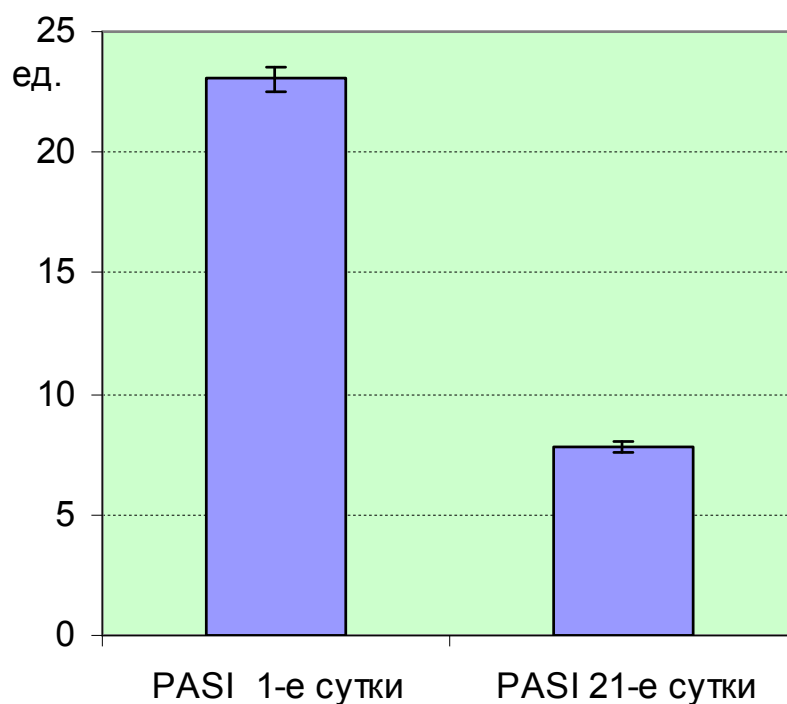


Рисунок 7 – Показатель PASI у пациентов в 1-е и 21-е сутки стандартной терапии

Таблица 3 – Некоторые показатели пациентов группы наблюдения

Показатель	M	SD	SE	P25	P50	P75
PASI 1-е сутки	23,03	11,17	0,54	14,9	22,3	28,1
PASI 21-е сутки	7,79	5,32	0,26	4,2	6,6	9,6
Динамика PASI, %	66,91	11,99	0,58	60,0	67,0	76,0
ДИКЖ	10,78	4,42	0,21	7,0	11,0	14,0

Важным показателем является ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), применяемый врачами-дерматологами для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного. Величина ДИКЖ, оцениваемая при поступлении приведена в таблице 3, а на рисунке 8 – в зависимости от стажа болезни. Отмечена четкая тенденция к ухудшению показателя ДИКЖ с увеличением длительности заболевания.

Псориазная артропатия выявлена у $(28,0 \pm 2,2) \%$, склонность к экссудации псориазных элементов – у $(6,1 \pm 1,2) \%$.

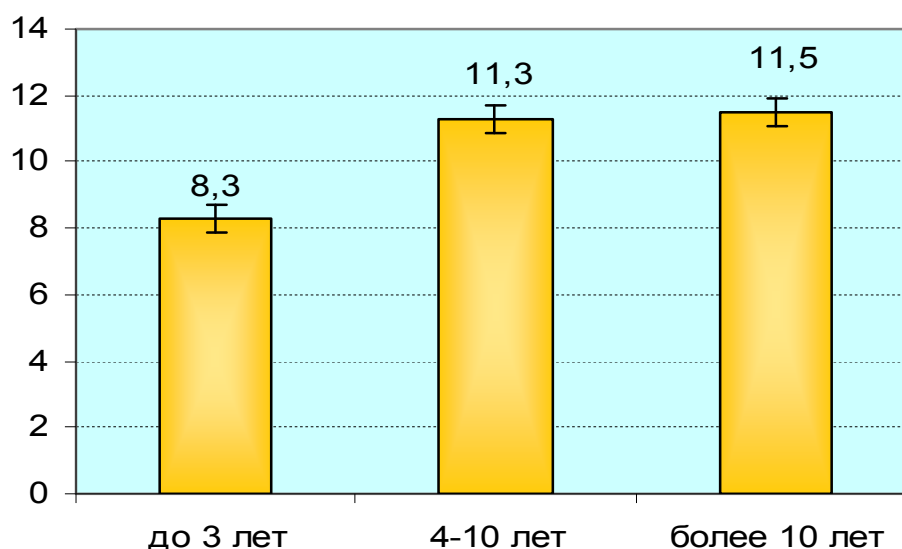


Рисунок 8 – Дерматологический индекс качества жизни у пациентов в зависимости от стажа заболевания (ед.)

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы имелись у $(15,1 \pm 1,7) \%$, инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) – у $(14,6 \pm 1,7) \%$, болезни эндокринной системы – у $(12,7 \pm 1,6) \%$, аллергические заболевания (поллинозы, бронхиальная астма и др.) – у $(2,9 \pm 0,7) \%$ (рисунок 9).

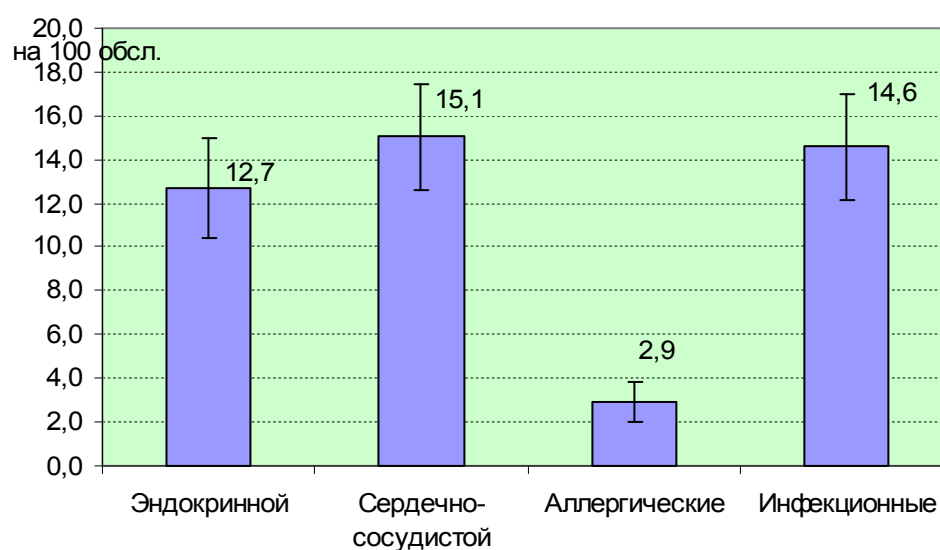


Рисунок 9 – Сопутствующие заболевания у пациентов (частота на 100 обследованных)

Проявления псориаза у $(13,6 \pm 1,7) \%$ человек имели ограниченный характер, поражая не более 30 % кожного покрова. У остальных больных патологический процесс носил распространенный характер $(81,6 \% \pm 1,9 \%)$, превышающий 30 % поверхности кожи, или генерализованный $(4,7 \% \pm 1,0 \%)$.

В дальнейшем, для выявления возможных факторов, способствующих формированию особенностей клинической картины и течения псориаза, от простого описательного исследования перешли к анализу клинико-анамнестических данных с формированием групп «случай – контроль».

Анализ клинико-анамнестических данных проводился с формированием групп «случай – контроль» по следующим признакам:

- наличие / отсутствие частого (более 2 раз в год) рецидивирования псориатического процесса;
- наличие / отсутствие значительного улучшения после лечения;
- тип псориаза (первый, «наследственный»/второй, «ненаследственный»);
- пол (мужчины / женщины);
- с проявлениями / без проявлений псориатической артропатии;
- со склонностью / без склонности к экссудации псориатических элементов;
- наличием псориаза у родственников / без такового.

В описательном сравнительном исследовании сравнения с контролем установлены следующие статистически значимые различия.

Так, в группах, выделенных по наличию или отсутствию частых рецидивов, имелись статистически значимые различия по полу, давности заболевания, сопутствующим заболеваниям аллергической природы, спектру провоцирующих факторов начала заболевания, величине дерматологического индекса качества жизни, а также по эффекту от ранее проводимого лечения, площади поражения кожи и повышению аминотрансфераз, билирубинемии, показателю PASI на 21-е сутки, возрасту пациента, стажу болезни и показателю ДИКЖ (таблицы 4 и 5).

Значимые различия, выделенные в группе по наличию / отсутствию слабого клинического улучшения, были установлены по следующим признакам: пол, диагноз (обыкновенный псориаз, каплевидный псориаз, псориаз с

преимущественным поражением ладоней и подошв), курение, провоцирующие факторы начала заболевания, ДИКЖ, провоцирующие факторы последнего обострения (таблицы 4 и 5).

Значимые различия, выделенные в группах по типу псориаза, были установлены по следующим признакам: давность заболевания, диагноз (обыкновенный псориаз, каплевидный псориаз, псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв), псориаз у родственников, курение, возраст начала заболевания, эффект от ранее проводимого лечения, площадь поражения кожи, изменения ОАК (лейкоцитоз, ускоренное СОЭ) (таблицы 4 и 6).

Значимые различия, выделенные в группе по полу, были установлены по следующим признакам: давность заболевания, диагноз (обыкновенный псориаз, каплевидный псориаз, псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв), склонность к экссудации псориатических элементов, сопутствующие заболевания эндокринной системы, сопутствующие заболевания ССС, курение, провоцирующие факторы начала заболевания, частота рецидивов, эффект от проводимой терапии, распространенность клинического процесса, площадь поражения кожи, провоцирующие факторы последнего обострения, изменения ОАК (лейкоцитоз, ускоренное СОЭ) (таблицы 4 и 7).

Значимые различия, выделенные в группе по наличию / отсутствию артропатии были установлены по следующим признакам: давность заболевания, диагноз (обыкновенный, каплевидный, с поражением ладоней и подошв), сопутствующие заболевания эндокринной системы, сопутствующие заболевания ССС, сопутствующие инфекционные заболевания, провоцирующие факторы начала заболевания, ДИКЖ, возраст начала заболевания, эффект от ранее проводимого лечения, частота рецидивов, распространенность клинического процесса, площадь поражения кожи, изменения ОАК (лейкоцитоз, ускоренное СОЭ) (таблицы 4 и 7).

Значимые различия, выделенные в группе по наличию / отсутствию склонности к экссудации псориатических элементов были установлены по следующим признакам: пол, ДИКЖ, возраст начала заболевания, распро-

страненность клинического процесса, площадь поражения кожи, изменения ОАК (лейкоцитоз, ускоренное СОЭ), показатели PASI на 1-е и 21-е сутки.

Значимые различия, выделенные в группе по наличию / отсутствию псориаза у родственников были установлены по следующим признакам: тип псориаза, давность заболевания, сопутствующие заболевания ССС, сопутствующие инфекционные заболевания, курение, провоцирующие факторы начала заболевания, возраст начала заболевания, эффект от ранее проводимого лечения, площадь поражения кожи, провоцирующие факторы последнего обострения (таблицы 4 и 8).

Результаты подобных аналитических исследований традиционно являются основой для формирования гипотез о возможных факторах риска при изучении особенностей течения заболеваний [17, 153]. Сформулированные на данном этапе гипотезы проверялись в ходе дальнейших исследований, первоначально с помощью статистических методов, а затем обосновывался причинно-следственный характер найденных взаимосвязей.

Установленные особенности клинической картины являются основанием для поиска прогностически важных и информативных факторов, на основании изучения которых возможно прогнозировать клинически значимые состояния.

Разработка максимально объективных оценок прогноза полностью соответствует задачам доказательной медицины, внедрение последней является весьма актуальной задачей современного российского здравоохранения [81].

Одним из методов прогнозирования является применение уравнения логистической регрессии.

Таблица 4 – Результаты сравнительных исследований в группах «случай – контроль» у пациентов с псориазом (качественные признаки)

Признаки	Частые рецидивы	Слабое улучшение	Тип псориаза	Пол	Наличие артропатии	Склонность к экссудации	Псориаз у родственников
Тип псориаза	-	-	н/о	-	-	-	< 0,001
Пол	< 0,001	< 0,001	-	н/о	-	< 0,001	-
Давность заболевания	< 0,001	-	< 0,001	< 0,05	< 0,001	-	< 0,05
Диагноз (обыкновенный, каплевидный, с поражением ладоней и подошв)	-	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,001	-	-
Склонность к экссудации псориатических элементов	-	-	-	< 0,001	-	н/о	-
Псориаз у родственников	-	-	< 0,001	-	-	-	н/о
Сопутствующие заболевания эндокринной системы	-	-	-	< 0,05	< 0,001	-	-
Сопутствующие заболевания ССС	-	-	-	< 0,05	< 0,01	-	< 0,05
Сопутствующие заболевания аллергической природы	< 0,05	-	-	-	-	-	-
Сопутствующие инфекционные заболевания	-	-	-	-	< 0,01	-	< 0,05
Курение	-	< 0,05	< 0,001	< 0,001	-	-	-
Провоцирующие факторы начала заболевания	< 0,01	< 0,05	-	< 0,001	< 0,05	-	< 0,05
ДИКЖ (менее 10 баллов, 10-20, более 20)	< 0,01	< 0,05	-	-	< 0,001	< 0,05	-
Возраст начала заболевания	-	-	< 0,001	-	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Эффект от ранее проводимого лечения	< 0,001	н/о	< 0,05	-	< 0,05	-	< 0,05
Частота рецидивов	н/о	-	-	< 0,001	< 0,001	-	-
Эффект от проводимой терапии	-	н/о	-	< 0,001	-	-	-
Распространенность клинического процесса	< 0,05	-	-	< 0,01	< 0,01	< 0,05	-
Площадь поражения кожи	< 0,01	-	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,05
Провоцирующие факторы последнего обострения	-	< 0,05	-	< 0,01	-	-	< 0,05
Изменения ОАК (лейкоцитоз, ускорен. СОЭ)	-	-	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,01	-
Биохимия крови (повышение аминотрансфераз, билирубинемия)	< 0,01	-	-	-	-	-	-

Таблица 5 – Некоторые количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по признакам частого рецидивирования и слабого клинического улучшения после лечения

Показатель	Группа 1						Группа 2						Стат. значимость различий		
	М	SD	SE	P25	P50	P75	М	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
Группа 1 – рецидивы более 2 раз в год (n = 64), группа 2 – без частого рецидивирования (n = 361)															
PASI, 1-е сутки	22,32	14,17	1,77	11,5	20,9	27,2	23,15	10,57	0,56	16,5	22,4	28,4	10480,0	-1,2	0,2365
PASI, 21-е сутки	7,32	6,74	0,84	3,0	5,1	8,6	7,87	5,04	0,27	4,4	6,8	9,6	9160,0	-2,6	0,0083
Динамика PASI, %	69,50	10,58	1,32	61,0	70,0	78,5	66,45	12,18	0,64	60,0	67,0	76,0	9804,0	1,9	0,0536
Возраст начала заболевания	27,94	15,57	1,95	17,0	22,0	40,5	28,63	14,10	0,74	17,0	25,0	38,0	10870,0	-0,8	0,4514
Возраст	37,38	14,92	1,86	23,5	35,5	53,0	44,22	15,85	0,83	31,0	47,0	56,0	8778,0	-3,1	0,0022
Стаж	9,44	12,54	1,57	0,0	4,0	15,5	15,59	12,26	0,65	6,0	12,0	24,0	7090,0	-4,9	0,0000
ДИКЖ	9,19	4,51	0,56	5,0	8,5	13,5	11,06	4,35	0,23	8,0	11,0	14,0	9064,0	-2,7	0,0060
Группа 1 – слабое клиническое улучшение после лечения (n = 275), группа 2 – клиническое улучшение после лечения (n = 150)															
PASI, 1-е сутки	23,84	11,83	0,71	15,4	22,9	29,0	21,53	9,71	0,79	14,2	21,4	26,4	18402,0	1,8	0,0662
PASI, 21-е сутки	9,52	5,68	0,34	5,9	9,0	10,9	4,60	2,36	0,19	3,0	4,4	6,0	7466,0	10,9	0,0000
Динамика PASI, %	60,39	9,64	0,58	57,0	63,0	67,0	78,87	3,97	0,32	76,0	77,0	81,0	0,0	-17,0	0,0000
Возраст начала заболевания	29,71	14,33	0,86	18,0	26,0	39,0	26,36	14,06	1,15	16,0	22,0	35,0	17561,0	2,5	0,0113
Возраст	45,64	15,87	0,96	31,0	50,0	57,0	38,69	14,94	1,22	23,0	40,0	52,0	15282,0	4,4	0,0000
Стаж	15,93	13,42	0,81	5,0	12,0	25,0	12,33	10,18	0,83	4,0	10,0	19,0	17926,0	2,2	0,0257
ДИКЖ	11,29	4,49	0,27	8,0	12,0	14,0	9,84	4,13	0,34	6,0	10,0	13,0	16966,0	3,0	0,0025

Таблица 6 – Некоторые количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по признаку «тип псориаза»

Показатель	Группа 1						Группа 2						Стат. значимость различий		
	М	SD	SE	P25	P50	P75	М	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
Группа 1 – тип псориаза 1 (n = 327), группа 2 – тип псориаза 2 (n = 98)															
PASI, 1-е сутки	22,74	10,37	0,57	15,4	22,3	27,6	24,00	13,52	1,37	14,1	22,5	30,0	15686,0	-0,3	<i>0,7520</i>
PASI, 21-е сутки	7,70	5,05	0,28	4,2	6,5	9,6	8,09	6,18	0,62	4,1	6,8	9,6	15938,0	0,1	<i>0,9365</i>
Динамика PASI, %	66,98	12,64	0,70	59,0	67,0	77,0	66,67	9,56	0,97	61,0	67,0	76,0	15351,0	0,6	<i>0,5287</i>
Возраст начала заболевания	22,06	8,42	0,47	16,0	21,0	28,0	50,08	6,84	0,69	44,0	50,0	54,0	0,0	- 15,0	<i>0,0000</i>
Возраст	38,93	15,26	0,84	25,0	36,0	52,0	57,39	7,48	0,76	52,0	55,0	62,0	5180,0	- 10,2	<i>0,0000</i>
Стаж	16,87	12,88	0,71	6,0	15,0	25,0	7,31	7,23	0,73	2,0	5,0	10,0	8614,0	6,9	<i>0,0000</i>
ДИКЖ	10,76	4,44	0,25	7,0	11,0	14,0	10,86	4,35	0,44	7,0	11,0	14,0	15902,0	-0,1	<i>0,9097</i>

Таблица 7 – Некоторые количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по полу и наличию псориатической артропатии

Показатель	Группа 1						Группа 2						Стат. значимость различий		
	М	SD	SE	P25	P50	P75	М	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
Группа 1 – мужчины (n = 335), группа 2 – женщины (n = 90)															
PASI, 1-е сутки	24,56	10,76	0,59	17,4	23,0	30,0	17,30	10,84	1,14	9,5	14,7	23,7	8836,0	6,0	0,0000
PASI, 21-е сутки	8,54	5,15	0,28	5,0	7,4	10,2	5,00	5,05	0,53	2,7	3,6	6,3	6922,0	7,9	0,0000
Динамика PASI, %	65,78	11,08	0,61	59,0	66,0	76,0	71,13	14,21	1,50	60,0	75,0	81,0	10850,0	-4,1	0,0000
Возраст начала заболевания	28,40	14,27	0,78	17,0	25,0	39,0	28,98	14,55	1,53	17,0	26,0	38,0	14824,0	-0,2	0,8083
Возраст	44,11	16,24	0,89	30,0	47,0	56,0	39,76	14,05	1,48	26,0	42,0	52,0	12628,0	2,4	0,0180
Стаж	15,71	12,86	0,70	5,0	12,0	24,0	10,78	10,12	1,07	2,0	8,0	19,0	11567,0	3,4	0,0007
ДИКЖ	10,73	4,22	0,23	7,0	11,0	14,0	10,96	5,11	0,54	7,0	12,0	14,0	14512,0	-0,5	0,5863
Группа 1 – с псориатической артропатией (n = 119), группа 2 – без псориатической артропатии (n = 306)															
PASI, 1-е сутки	26,66	14,02	1,28	14,0	24,1	35,0	21,61	9,50	0,54	15,0	21,6	25,9	14418,0	3,3	0,0009
PASI, 21-е сутки	9,12	6,84	0,63	4,2	6,8	11,8	7,27	4,51	0,26	4,2	6,2	9,2	15778,0	2,1	0,0326
Динамика PASI, %	66,62	13,50	1,24	58,0	69,0	77,0	67,02	11,37	0,65	60,0	67,0	76,0	18105,0	0,1	0,9285
Возраст начала заболевания	31,00	13,51	1,24	20,0	29,0	43,0	27,56	14,52	0,83	17,0	23,0	36,0	15132,0	2,7	0,0068
Возраст	52,66	11,48	1,05	48,0	54,0	59,0	39,50	15,85	0,91	25,0	37,0	52,0	9458,0	7,7	0,0000
Стаж	21,66	13,38	1,23	11,0	20,0	31,0	11,94	10,99	0,63	3,0	9,0	18,0	10074,0	7,2	0,0000
ДИКЖ	12,43	4,69	0,43	8,0	13,0	15,0	10,14	4,14	0,24	7,0	11,0	13,0	12991,0	4,6	0,0000

Таблица 8 – Некоторые количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по наличию склонности к экссудации псориазных элементов и наличию псориаза у родственников

Показатель	Группа 1						Группа 2						Стат. значимость различий		
	М	SD	SE	P25	P50	P75	М	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
Группа 1 – со склонностью к экссудации (n = 26), группа 2 – без склонности к экссудации (n = 399)															
PASI, 1-е сутки	29,36	8,28	1,62	24,9	28,8	36,0	22,61	11,22	0,56	14,7	22,0	27,0	2850,0	3,9	<i>0,0001</i>
PASI, 21-е сутки	9,25	3,41	0,67	6,0	10,0	10,4	7,69	5,41	0,27	4,1	6,5	9,5	3368,0	3,0	<i>0,0027</i>
Динамика PASI %	68,92	6,60	1,29	64,0	70,0	76,0	66,78	12,26	0,61	59,0	67,0	76,0	4786,0	0,7	<i>0,5088</i>
Возраст начала заболевания	27,54	9,05	1,77	22,0	24,0	34,0	28,59	14,59	0,73	17,0	25,0	39,0	4948,0	0,4	<i>0,6937</i>
Возраст	41,15	13,28	2,60	31,0	36,0	52,0	43,32	16,04	0,80	28,0	47,0	55,0	4922,0	-0,4	<i>0,6623</i>
Стаж	13,62	8,71	1,71	10,0	11,0	14,0	14,73	12,70	0,64	4,0	11,0	22,0	5042,0	0,2	<i>0,8112</i>
ДИКЖ	8,62	3,87	0,76	5,0	9,0	12,0	10,92	4,42	0,22	7,0	11,0	14,0	3642,0	-2,5	<i>0,0109</i>
Группа 1 – наличие псориаза у родственников (n = 295), группа 2 – нет псориаза у родственников (n = 130)															
PASI, 1-е сутки	23,58	11,26	0,66	16,2	22,8	29,0	21,78	10,91	0,96	14,5	21,6	25,2	17302,0	-1,6	<i>0,1084</i>
PASI, 21-е сутки	8,00	5,38	0,31	4,2	6,8	9,6	7,30	5,19	0,45	4,2	6,0	9,6	17754,0	-1,2	<i>0,2233</i>
Динамика PASI, %	66,64	12,41	0,72	58,0	67,0	76,0	67,52	11,00	0,96	62,0	67,0	76,0	18779,0	0,3	<i>0,7343</i>
Возраст начала заболевания	31,22	14,98	0,87	18,0	28,0	44,0	22,42	10,35	0,91	14,0	20,0	27,0	12562,0	-5,7	<i>0,0000</i>
Возраст	44,67	15,97	0,93	30,0	48,0	56,0	39,83	15,21	1,33	26,0	42,0	52,0	15522,0	-3,1	<i>0,0017</i>
Стаж	13,45	12,20	0,71	3,0	11,0	20,0	17,42	12,72	1,12	7,0	16,0	25,0	15448,0	3,2	<i>0,0014</i>
ДИКЖ	10,90	4,36	0,25	7,0	11,0	14,0	10,51	4,54	0,40	7,0	11,0	14,0	18183,0	-0,9	<i>0,3952</i>

С применением метода логистической регрессии предложено уравнение для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса по приведенным в таблице 9 признакам ($X^2 = 17,28$, $df = 4$, $p = 0,0017$).

Таблица 9 – Параметры уравнения логистической регрессии для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса

А (свободный член уравнения)	В1	В2	В3	В4	Стат. значимость
-0,5796	-0,286 ¹	1,744 ²	0,1512 ³	0,0303 ⁴	$X^2 = 17,28$, $df = 4$, $p = 0,0017$
Примечания: 1 – наличие псориаза у родственников; 2 – наличие сопут. аллерг. заболеваний; 3 – площадь поражения кожных покровов; 4 – возраст.					

Пример расчета прогноза риска частого рецидивирования с помощью уравнения логистической регрессии по формулам (4) и (5) (с. 46):

Исходные данные пациента: имеется псориаз у родственников, имеются сопутствующие аллергические заболевания, площадь поражения кожных покровов 40 %, возраст 32 года.

$$Y = -0,5796 + (-0,2858) \cdot 2 + 1,7439 \cdot 1 + 0,1511 \cdot 3 + (-0,0302) \cdot 32, P = 51,9 \%,$$

у данного пациента высока вероятность частого рецидивирования.

Также предложено уравнение для прогнозирования склонности к экссудации псориатического процесса ($X^2 = 15,00$, $df = 3$, $p = 0,0018$) со следующими параметрами:

А – свободный член уравнения, +21,99;

В1 – пол: 1 – мужской, 2- женский; -25,2571;

В2 - площадь поражения кожных покровов: 1 – менее 10 %, 2 – 10-29 %, 3 – 30-49 %, 4 – 50-69 %, 5 – 70-89 %, 6 – 90-100 %; +0,1463;

В3 – изменения в общем анализе крови: 1 – без изменений; 2 – лейкоцитоз; 3 – билирубинемия; -0,1965854;

В таблице 10 представлены результаты корреляционного анализа

признака «частое рецидивирование» с наличием других клинико-анамнестических данных. Большинство связей являлись слабыми, но статистически значимыми.

Так, частые рецидивы чаще коррелировали с женским полом, в то же время корреляционная связь частого рецидивирования с давностью заболевания была обратной, т.е. частые рецидивы прежде всего возникали у пациентов с маленьким стажем заболевания. Также, в частности, установлена прямая слабая, но статистически значимая связь частого рецидивирования с наличием сопутствующих аллергических заболеваний.

Результаты корреляционного анализа наличия других клинически значимых состояний и признаков приведены в таблицах 11-15.

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа наличия признака «частое рецидивирование» и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пары признаков	r_s	t	p
частые рецидивы & слабое клиническое улучшение	-0,10	-2,11	0,035
частые рецидивы & пол (1 – мужской, 2 – женский)	0,26	5,65	0,000
частые рецидивы & давность заболевания	-0,26	-5,52	0,000
частые рецидивы & наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы	0,14	2,81	0,005
частые рецидивы & ДИКЖ	-0,16	-3,34	0,001
частые рецидивы & эффект от проводимой терапии (1 – значительное улучшение, 2 – улучшение, 3 – незначительное улучшение)	-0,11	-2,22	0,027
частые рецидивы & распространенность клинического процесса	-0,10	-2,12	0,034
частые рецидивы & PASI, 21-е сутки	-0,13	-2,66	0,008
частые рецидивы & динамика PASI, %	0,09	1,94	0,053
частые рецидивы & возраст	-0,15	-3,09	0,002

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа наличия признака «слабое клиническое улучшение» и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пары признаков	rS	t	p
слабое клиническое улучшение & пол (1 - мужской, 2 – женский)	-0,22	-4,63	0,000
слабое клиническое улучшение & Курение	-0,12	-2,45	0,015
слабое клиническое улучшение & Возраст начала заболевания	0,12	2,52	0,012
слабое клиническое улучшение & эффект от проводимой терапии (1 – значительное улучшение, 2 – улучшение, 3 – незначительное улучшение)	0,28	5,60	0,000
слабое клиническое улучшение & стресс в как фактор, провоцирующий обострение	-0,11	-2,25	0,025
слабое клиническое улучшение & возраст начала заболевания	0,12	2,55	0,011
слабое клиническое улучшение & возраст	0,21	4,52	0,000
слабое клиническое улучшение & стаж	0,11	2,24	0,025
слабое клиническое улучшение & ДИКЖ	0,15	3,06	0,002

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа признака «тип псориаза - второй» и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пары признаков	rS	t	p
Тип псориаза 2 & Давность заболевания	-0,33	-7,22	0,000
Тип псориаза 2 & Псориаз у родственников	-0,24	-5,13	0,000
Тип псориаза 2 & Курение	-0,19	-3,97	0,000
Тип псориаза 2 & ОАК	0,22	4,62	0,000
Тип псориаза 2 & Возраст начала заболевания	0,73	21,96	0,000
Тип псориаза 2 & Возраст	0,49	11,68	0,000
Тип псориаза 2 & Стаж	-0,34	-7,38	0,000

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа наличия признака «псориазная артритопатия» и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пары признаков	rS	t	p
Псориазная артритопатия & наличие сопутствующей эндокринной патологии	0,17	3,57	0,000
Псориазная артритопатия & наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы	0,15	3,07	0,002
Псориазная артритопатия & наличие сопутствующих инфекционных заболеваний	0,16	3,29	0,001
Псориазная артритопатия & возраст начала заболевания	0,14	2,81	0,005
Псориазная артритопатия & частота рецидивов	0,10	2,09	0,038
Псориазная артритопатия & площадь поражения кожи	0,16	3,24	0,001
Псориазная артритопатия & изменения ОАК	0,21	4,33	0,000
Псориазная артритопатия & PASI 1-е сутки	0,16	3,37	0,001
Псориазная артритопатия & PASI 21-е сутки	0,10	2,15	0,032
Псориазная артритопатия & возраст	0,37	8,29	0,000
Псориазная артритопатия & стаж	0,35	7,63	0,000
Псориазная артритопатия & ДИКЖ	0,22	4,71	0,000

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа наличия признака «склонность к экссудации» и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пары признаков	rS	t	p
Склонность к экссудации псориазных элементов & частота рецидивов в год	-0,12	-2,33	0,020
Склонность к экссудации & площадь поражения кожи	0,10	2,00	0,046
Склонность к экссудации & простудные инфекционные заболевания как фактор, провоцирующий обострение	0,11	2,21	0,028
Склонность к экссудации & изменения ОАК	0,10	1,98	0,048
Склонность к экссудации & PASI 1-е сутки	0,19	3,92	0,000
Склонность к экссудации & PASI 21-е сутки	0,15	3,03	0,003
Склонность к экссудации & ДИКЖ	-0,12	-2,57	0,011

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа наличия признака «псориаз у родственников» и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пары признаков	rS	t	p
Псориаз у родственников & наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы	-0,11	-2,24	0,026
Псориаз у родственников & наличие сопутствующих инфекционных заболеваний	-0,10	-2,08	0,038
Псориаз у родственников & возраст начала заболевания	-0,27	-5,81	0,000
Псориаз у родственников & площадь поражения кожи	-0,12	-2,49	0,013
Псориаз у родственников & простудные инфекционные заболевания как фактор, провоцирующий обострение	0,11	2,27	0,024
Псориаз у родственников & возраст начала заболевания	-0,28	-5,89	0,000
Псориаз у родственников & возраст	-0,15	-3,17	0,002
Псориаз у родственников & стаж	0,16	3,23	0,001

3.2 Распространенность и вклад полиморфных вариантов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формирование клинической симптоматики у пациентов с псориазом

3.2.1 Характеристика распространенности частот аллелей и генотипов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G).

При исследовании частот аллелей и генотипов у пациентов с псориазом установлена следующая распространенность полиморфных аллелей генов TLRs: TLR4 (C6898A), аллель С ($89,2 \pm 1,1$) % , аллель А ($10,8 \pm 1,1$) % ; TLR9 (A2848G), аллель А ($77,4 \pm 1,4$) % , аллель G ($22,6 \pm 1,4$) % . Структура пациентов с псориазом по генотипам приведена в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение частот аллелей и генотипов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) у больных псориазом

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, %	Генотип	Частота генотипа, %
TLR4 (C6898A)	C	$89,2 \pm 1,1$	C/C	$78,8 \pm 2,0$
	A	$10,8 \pm 1,1$	C/A	$20,7 \pm 2,0$
			A/A	$0,5 \pm 0,3$
TLR9 (A2848G)	A	$77,4 \pm 1,4$	A/A	$65,2 \pm 2,3$
	G	$22,6 \pm 1,4$	A/G	$24,5 \pm 2,1$
			G/G	$10,4 \pm 1,5$

Структура пациентов с псориазом по генотипам была следующей: TLR4 (C6898A): C/C ($78,8 \pm 2,0$) %, C/A ($20,7 \pm 2,0$) %, A/A ($0,5 \pm 0,3$) %; TLR9 (A2848G) A/A ($65,2 \pm 2,3$) %, A/G ($24,5 \pm 2,1$) %, G/G ($10,4 \pm 1,5$) % (таблица 15).

При исследовании частот аллелей и генотипов у лиц контрольной группы установлена следующая распространенность полиморфных аллелей генов TLRs: TLR4 (C6898A), аллель C ($87,1 \pm 1,6$) %, аллель A ($12,9 \pm 1,6$) %; TLR9 (A2848G), аллель A ($73,3 \pm 2,1$) %, аллель G ($26,7 \pm 2,1$) %. Структура пациентов с псориазом по генотипам приведена в таблице 17.

Структура лиц контрольной группы по генотипам была следующей: TLR4 (C6898A): C/C ($74,7 \pm 2,9$) %, C/A ($24,9 \pm 2,9$) %, A/A ($0,4 \pm 0,4$) %; TLR9 (A2848G) A/A ($60,4 \pm 3,3$) %, A/G ($25,8 \pm 2,9$) %, G/G ($13,8 \pm 2,3$) % (таблица 17).

Была оценена статистическая значимость отличий в частотах аллелей и структуре генотипов у пациентов с псориазом и лиц контрольной группы. Установлено, что данные показатели у лиц основной и контрольной групп не отличались (таблица 18).

Таблица 17 – Распределение частот аллелей и генотипов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) у лиц контрольной группы

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, %	Генотип	Частота генотипа, %
TLR4 (C6898A)	C	87,1 ± 1,6	C/C	74,7 ± 2,9
	A	12,9 ± 1,6	C/A	24,9 ± 2,9
			A/A	0,4 ± 0,4
TLR9 (A2848G)	A	73,3 ± 2,1	A/A	60,4 ± 3,3
	G	26,7 ± 2,1	A/G	25,8 ± 2,9
			G/G	13,8 ± 2,3

Таблица 18 – Статистическая значимость отличий в частоте аллелей и структуре генотипов у пациентов с псориазом и лиц контрольной группы

Полиморфизм	По распространенности аллелей	По структуре генотипов
TLR4 (C6898A)	ОР (отн. риск)=1,075 (CI _{0,95} =0,94-1,23) ОШ (отн. шансов)=1,22 (CI _{0,95} =0,86-1,73)	2I = 1,47; p>0,05
TLR9 (A2848G)	ОР (отн. риск)=1,082 (CI _{0,95} 0,98-1,19) ОШ (отн. шансов)=1,246 (CI _{0,95} 0,96-1,62)	2I = 2,08; p>0,05

На последующем этапе была поставлена задача оценки вклада полиморфных вариантов указанных генов в формирование особенностей клинической симптоматики у пациентов с псориазом.

3.2.2 Оценка вклада полиморфных вариантов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формирование клинической симптоматики.

Первоначально был проведен корреляционный анализ наличия «мутантных» аллелей изучаемых генов с выявлением тех или иных симптомов

и признаков (т.е. с особенностями клинической картины заболевания). Результаты анализа приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа наличия редких аллелей исследуемых генов и наличия других симптомов и признаков (приведены только статистически значимые показатели)

Пара признаков	r_s	t	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
аллель A TLR4 (C6898A) & частые рецидивы	0,14	2,82	0,005
аллель A TLR4 (C6898A) & псориаз каплевидный или с преимущественным поражением ладоней и подошв	0,21	4,47	0,000
аллель A TLR4 (C6898A) & псориаз у родственников	0,08	1,67	0,096
аллель A TLR4 (C6898A) & сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	-0,12	-2,52	0,012
аллель A TLR4 (C6898A) & сопутствующие инфекционные заболевания	0,11	2,32	0,021
аллель A TLR4 (C6898A) & «простудные заболевания в качестве провоцирующего обострение фактора»	0,13	2,62	0,009
аллель A TLR4 (C6898A) & стаж заболевания	-0,11	-2,24	0,026
аллель A TLR4 (C6898A) & ДИКЖ	-0,10	-1,98	0,049
аллель G TLR9 (A2848G) & слабое клиническое улучшение	0,12	2,57	0,011
аллель G TLR9 (A2848G) & пол женский	-0,11	-2,23	0,026
аллель G TLR9 (A2848G) & склонность к экссудации псориатических элементов	0,10	2,17	0,031
аллель G TLR9 (A2848G) & сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	0,13	2,73	0,007
аллель G TLR9 (A2848G) & эффект от проводимой терапии (от 1 - значительное улучшение до 3 - без улучшения)	0,13	2,78	0,006
аллель G TLR9 (A2848G) & PASI 21-е сутки	0,08	1,71	0,089
аллель G TLR9 (A2848G) & Динамика PASI %	-0,10	-2,13	0,033
аллель G TLR9 (A2848G) & Возраст	0,08	1,72	0,085
аллель G TLR9 (A2848G) & Стаж заболевания	0,12	2,53	0,012

На следующем этапе уточнялось наличие и характер статистической значимости различий по клинико-анамнестическим признакам в группах с наличием и отсутствием мутантных аллелей (таблица 20).

Таблица 20 – Оценка статистической значимости различий по клинико-анамнестическим признакам в группах с наличием и отсутствием мутантных аллелей

Признаки	TLR4 (C6898A) наличие/ отсутствие аллеля А	TLR9 (A2848G) наличие/ отсутствие аллеля G	TLR9 (A2848G) генотипы AA / AG / GG
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Тип псориаза (1 или 2)	-	-	-
Пол	-	-	< 0,01
Давность заболевания	-	< 0,05	< 0,05
Форма псориаза (обыкновенный, каплевидный, с преимущественным поражением ладоней и подошв)	< 0,001	-	-
Наличие псориатической артропатии	-	-	-
Склонность к экссудации псориатических элементов	-	< 0,001	< 0,001
Псориаз у родственников: 1- нет, 2- есть	-	-	-
Сопут. заб. эндокрин. системы	-	-	-
Сопут. заб. ССС	< 0,01	< 0,001	< 0,01
Сопут. аллергич. заб.	-	-	-
Сопут. инфекционные заб.	< 0,05	-	< 0,01
Курение	-	-	-
Возраст начала заболевания	-	-	-
Частота рецидивов	< 0,05	-	-
Эффект от проводимой терапии	-	-	< 0,001
Распространенность клинического процесса	-	-	-
Площадь поражения кожи	-	-	< 0,01
ОАК (в норме, лейкоцитоз, ускорен. СОЭ)	-	< 0,05	< 0,05
Биохимия крови (в норме, повышение аминотрансфераз, билирубинемия)	-	< 0,01	< 0,05
тип PASI 1-е сутки	-	< 0,001	< 0,001
тип PASI 21-е сутки	-	< 0,05	-
ДИКЖ менее 10 1-да 0-нет	< 0,01	-	-
Частота рецид более 2 в год да 1, нет 0	< 0,01	-	-
слабое клин улучшение или его отсутствие	-	-	< 0,05

Оценка влияния имеющегося генотипа на формирование клинической картины и данных анамнеза у больных псориазом проводилась с помощью дисперсионного анализа. Ее результаты приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Установленные показатели силы влияния полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) у больных псориазом на некоторые клинические и анамнестические признаки (%)

Признак	TLR4 (C6898A)				TLR9 (A2848G)			
	Fфакт	Fкрит	p	Сила влияния, %	Fфакт	Fкрит	p	Сила влияния, %
Пол (мужской, женский)	0,59	3,02	-	-	4,28	3,02	<0,05	1,99
Псориаз обыкновенный / каплевидный или с преимущественным поражением ладоней и подошв	8,43	7,10	<0,001	3,84	0,21	3,02	-	-
Склонность к экссудации псориатических элементов	0,11	3,02	-	-	5,13	4,66	<0,01	2,38
Псориаз у родственников	3,28	3,02	<0,05	1,53	1,24	3,02	-	-
Сопутствующие инфекционные и (или) паразитарные заболевания	4,54	3,02	<0,05	2,11	1,54	3,02	-	-
ДИКЖ (менее 10 баллов, 10-20, более 20 баллов)	5,31	4,66	<0,01	2,46	0,59	3,02	-	-
Частота рецидивов в год: 1-2, более 2-х, непрерывно-рецидивирующее	6,18	4,66	<0,01	2,84	0,89	3,02	-	-
Эффект от проводимой терапии: значительное, умеренное, незначительное клиническое улучшение	1,50	3,02	-	-	6,50	4,66	<0,01	2,99
Площадь поражения кожи, %	0,14	3,02	-	-	6,13	4,66	<0,01	2,82
тип PASI 1-е сутки	1,53	3,02	-	-	4,34	3,02	<0,05	2,01
Динамика PASI %	0,78	3,02	-	-	7,87	7,10	<0,001	3,60
Возраст	1,62	3,02	-	-	6,46	4,66	<0,01	2,97

У пациентов с псориазом установлены ассоциативные связи наличия аллеля А гена TLR4 с:

– наличием каплевидной формы псориаза (сила влияния 3,84 %;

$p < 0,001$);

- наличием псориаза у близких родственников пациента (сила влияния 1,53 %; $p < 0,05$);

- наличием сопутствующих инфекционных заболеваний (сила влияния 2,11 %; $p < 0,05$);

- низкими показателями ДИКЖ (сила влияния 2,46 %; $p < 0,01$);

- частым (3 и более в год) рецидивированием патологического процесса (сила влияния 2,84 %; $p < 0,01$).

У пациентов с псориазом установлены ассоциативные связи наличия аллеля G гена TLR9 с:

- мужским полом (сила связи 1,99 %; $p < 0,05$);

- наличием склонности к экссудации псориазных элементов (сила влияния 2,38 %; $p < 0,01$);

- снижением эффективности проводимой терапии (сила влияния 2,99 %; $p < 0,01$);

- большей площадью поражения кожи (в случае генотипа AG, сила влияния 2,82 %; $p < 0,01$);

- большим показателем PASI до начала лечения (в случае генотипа AG, сила влияния 2,01 %; $p < 0,05$);

- меньшей динамикой снижения PASI в период лечения (в случае генотипа GG, сила влияния 3,6 %; $p < 0,001$);

- более старшим возрастом пациентов (в случае генотипа GG, сила влияния 2,97 %; $p < 0,01$).

3.3 Подходы к повышению эффективности терапии пациентов и снижению частоты рецидивов вульгарного псориаза с учетом данных генотипирования и вероятностной оценки риска

3.3.1 Информативность анамнестических и клинических признаков и полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) для прогнозирования течения псориаза и эффективности терапии.

Одним из направлений в разработке мер повышения эффективности терапии пациентов с вульгарным псориазом является прогнозирование его течения со своевременным назначением дополнительного лечения. С учетом сложности этиопатогенеза заболевания, большое значение в вопросах прогнозирования течения имеют методы, позволяющие оценивать риск возникновения клинически значимых состояний в ближайшем будущем на основании обобщения и анализа частоты таких явлений у аналогичных групп пациентов [16]. Одним из таких методов является байесовский подход, позволяющий на основе различий в частоте отдельных симптомов и признаков рассчитывать величины отношений правдоподобия, которые фактически являются мерой информативности того или иного симптома при изучаемом заболевании.

Были определены субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных (субъективных) симптомов у пациентов с частыми рецидивами псориаза (более 2 в год) (таблица 22).

Таблица 22 – Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных (субъективных) симптомов у пациентов с частыми рецидивами псориаза (более 2 в год)

Код	Симптом, признак	$P(S D_1)$ имеются частые рециди- вы (более 2 в год)	$P(S D_2)$ нет частых реци- дивов	Шанс для пациентов с частыми рецидива- ми	Отношение правдоподобия для пациентов с частыми рецидивами $L(D_1;S)$
1	2	3	4	5	6
S1	Тип псориаза 1	0,7500	0,7729	3,000	0,970
1	2	3	4	5	6
S2	Процесс распространенный	0,1163	0,2500	0,333	2,150
S3	Пол – мужской	0,5312	0,8338	1,133	0,637
S4	Значительное улучшение от ранее проводимого лечения	0,0625	0,2438	0,067	0,256
S5	Давность заболевания до 3 лет	0,3226	0,5734	1,066	0,563
S6	Давность заболевания 4-10 лет	0,1613	0,2604	0,192	0,619
S7	Давность заболевания - более 10 лет	0,516	0,166	0,476	3,108
S8	Псориаз обыкновенный	0,8438	0,9114	5,402	0,926
S9	Псориаз каплевидный	0,1250	0,0775	0,143	1,613
S10	Псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв	0,0312	0,0111	0,032	2,811
S11	Наличие псориагической артропатии	0,2500	0,2853	0,333	0,876
S12	Наличие склонности к экссудации псориагических элементов	0,0312	0,0665	0,032	0,469
S13	Наличие псориаза у родственников	0,2813	0,3102	0,391	0,907
S14	Сопут. забол. эндокринной системы	0,0938	0,1330	0,104	0,705
S15	Сопутствующие заболевания аллергической природы	0,0625	0,0111	0,067	5,631
S16	Сопутствующие инфекционные заболевания	0,0625	0,1607	0,067	0,389
S17	Курение	0,4690	0,5290	0,883	0,887
S18	ДИКЖ менее 10 баллов	0,5940	0,3820	1,463	1,555
S19	Возраст начала заболевания до 30 лет	0,6560	0,5820	1,907	1,127
S20	Площадь поражения кожи 30 и более %	0,5630	0,4790	1,288	1,175
S21	ОАК в норме	0,5313	0,5762	1,134	0,922
S22	Биохимический анализ крови в норме	0,7188	0,7174	2,556	1,002
S23	TLR4 (C6898A): генотип C/C	0,6563	0,8116	1,910	0,809
S24	TLR4 (C6898A): генотип C/A	0,3382	0,1829	0,511	1,849
S25	TLR4 (C6898A): генотип A/A	0,0055	0,0055	0,006	1,000
S26	TLR9 (A2848G): генотип A/A	0,2813	0,2382	0,391	1,181
S27	TLR9 (A2848G): генотип A/G	0,6563	0,6510	1,910	1,008
S28	TLR9 (A2848G): генотип G/G	0,0625	0,1108	0,067	0,564
S29	PASI в первые сутки 20 и более	0,5000	0,6177	1,000	0,809

При анализе отношений правдоподобия для прогнозирования частого рецидивирования (более 2 в год) псориатического процесса наиболее информативными признаками являлись (в порядке убывания величины отношения правдоподобия):

- наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы (БА, поллинозы и др.), $L(D_1;S) = 5,631$, при этом, данная патология встречалась нечасто ($P(S|D_1) = 0,0625$ или у 6,25 % пациентов группы с наличием частых рецидивов;

- давность заболевания более 10 лет, $L(D_1;S) = 3,108$, более, чем у половины пациентов с частыми рецидивами;

- наличие формы псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, $L(D_1;S) = 2,811$;

- распространенность псориатического процесса, $L(D_1;S) = 2,150$;

- наличие генотипа C/A TLR4 (C6898A) , $L(D_1;S) = 1,849$;

- каплевидный псориаз, $L(D_1;S) = 1,613$;

- ДИКЖ менее 10 баллов, $L(D_1;S) = 1,555$;

- наличие генотипа A/A TLR9 (A2848G) , $L(D_1;S) = 1,181$;

- площадь поражения кожи 30 и более % , $L(D_1;S) = 1,175$;

- возраст начала заболевания до 30 лет, $L(D_1;S) = 1,127$;

- наличие генотипа A/G TLR9 (A2848G) , $L(D_1;S) = 1,008$.

С применением аналогичных подходов была проведена оценка информативности симптомов и признаков для прогнозирования риска снижения эффективности стандартной терапии (таблица 23).

Таблица 23 – Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных (субъективных) симптомов у пациентов со слабым клиническим улучшением после лечения

Код	Симптом, признак	P(S D ₁) слабое улучш. или нет эффекта от лечения	P(S D ₂) хороший эффект от лечения (контроль)	Шанс для пациен- тов со слабым улучше- нием	Отношение правдоподобия для пациентов со слабым улучшением L(D ₁ ;S)
1	2	3	4	5	6
S1	Тип псориаза 1	0,7527	0,8000	3,044	0,941
S2	Клинически процесс распространенный	0,1240	0,1600	0,142	0,775
S3	Пол – мужской	0,8550	0,6670	5,897	1,282
S4	Частота рецидивов в год не более 2	0,8760	0,8000	7,065	1,095
1	2	3	4	5	6
S5	Давность заболевания до 3 лет	0,2050	0,2400	0,258	0,854
S6	Давность заболевания 4-10 лет	0,2418	0,2533	0,319	0,954
S7	Давность заболевания - более 10 лет	0,5531	0,5067	1,238	1,092
S8	Псориаз обыкновенный	0,9127	0,8800	10,458	1,037
S9	Псориаз каплевидный	0,0655	0,1100	0,070	0,595
S10	Псориаз с преим. пораж. ладоней и подошв	0,0218	0,0100	0,022	2,182
S11	Наличие псориатической артропатии	0,2730	0,2930	0,376	0,932
S12	Наличие склонности к экссудации псор. Элементов	0,0650	0,0530	0,070	1,226
S13	Наличие псориаза у родственников	0,3200	0,2800	0,471	1,143
S14	Сопут. заболевания эндокр. Системы	0,1236	0,1333	0,141	0,927
S15	Сопутствующие заболевания аллергич. природы	0,0218	0,0133	0,022	1,636
S16	Сопутствующие инфекционные заболевания	0,1380	0,1600	0,160	0,863
S17	Курение	0,4760	0,6000	0,908	0,793
S18	ДИКЖ менее 10 баллов	0,3710	0,4930	0,590	0,753
S19	Возраст начала заболевания до 30 лет	0,5600	0,6530	1,273	0,858
S20	Площадь поражения кожи 30 и более %	0,4980	0,4800	0,992	1,038
S21	ОАК в норме	0,5600	0,5867	1,273	0,955
S22	Биохимический анализ крови в норме	0,7236	0,7067	2,618	1,024
S23	TLR4 (C6898A): C/C	0,8036	0,7600	4,093	1,057
S24	TLR4 (C6898A): C/A	0,1891	0,2337	0,233	0,809
S25	TLR4 (C6898A): A/A	0,0073	0,0063	0,007	1,161
S26	TLR9 (A2848G) A/A	0,2182	0,2933	0,279	0,744
S27	TLR9 (A2848G) A/G	0,6509	0,6533	1,865	0,996
S28	TLR9 (A2848G) G/G	0,1309	0,0533	0,151	2,455
S29	PASI в первые сутки 20 и более	0,6440	0,5200	1,809	1,238

В данной ситуации наиболее информативными признаками являются: наличие генотипа G/G TLR9 (A2848G), $L(D_1;S) = 2,455$; псориаз с

преимущественным поражением ладоней и подошв, $L(D_1;S) = 2,182$; сопутствующие заболевания аллергической природы (БА, поллинозы и др.), $L(D_1;S) = 1,636$; мужской пол, $L(D_1;S) = 1,282$; PASI в первые сутки 20 и более, $L(D_1;S) = 1,238$; наличие склонности к экссудации псориатических элементов, $L(D_1;S) = 1,226$; наличие генотипа A/A TLR4 (C6898A), $L(D_1;S) = 1,161$; наличие псориаза у родственников, $L(D_1;S) = 1,143$.

Количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по результатам генотипирования приведены в таблицах 24 и 25.

Статистически значимые отличия в группах, выделенных по генотипу TLR 4 отмечены лишь по стажу заболевания и показателю ДИКЖ.

Статистически значимые отличия в группах, выделенных по генотипу TLR 9 отмечены по динамике PASI в процессе лечения, возрасту пациента и стажу заболевания. При наличии генотипа TLR9 (A2848G) G/G динамика снижения PASI была менее выражена (таблица 25).

С применением метода логистической регрессии предложено уравнение для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса с учетом данных генотипирования ($X^2 = 15,95$, $df = 4$, $p = 0,0031$) (таблица 26).

Таблица 26 – Параметры уравнения логистической регрессии для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса

А (свободный член уравнения)	В1	В2	В3	В4	Стат. значимость
-1,4674	-0,269 ¹	2,049 ²	0,8341 ³	-0,239 ⁴	$X^2 = 15,95$, $df = 4$, $p = 0,0031$
Примечания: 1 – наличие псориаза у родственников; 2 – наличие сопут. аллерг. заболеваний; 3 – наличие аллеля А гена TLR4 (C6898A); 4 – генотип по TLR9 (A2848G).					

С применением метода логистической регрессии предложено также альтернативное уравнение для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса по приведенным в табл. 27 признакам ($X^2 = 41,29$, $df = 4$, $p = 0,0000$).

Таблица 24 - Некоторые количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по результатам генотипирования

Показатель	Группа 1						Группа 2						Стат. значимость различий		
	М	SD	SE	P25	P50	P75	М	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
Группа 1 – генотип TLR4 (C6898A) C/C (n = 335), группа 2 – генотип TLR4 (C6898A) C/A (n = 90)															
PASI, 1-е сутки	22,98	11,47	0,63	14,7	22,3	28,5	23,19	10,02	1,06	17,8	22,3	26,1	14540,0	-0,5	<i>0,6051</i>
PASI, 21-е сутки	7,86	5,57	0,30	4,0	6,5	9,6	7,52	4,29	0,45	4,5	6,8	10,0	14716,0	-0,3	<i>0,7286</i>
Динамика PASI, %	66,56	12,55	0,69	59,0	67,0	76,0	68,20	9,56	1,01	62,0	68,0	76,0	14425,0	-0,6	<i>0,5298</i>
Возраст начала заболевания	28,37	14,31	0,78	17,0	25,0	39,0	29,09	14,38	1,52	18,0	26,0	38,0	14622,0	-0,4	<i>0,6615</i>
Возраст	43,81	15,67	0,86	30,0	46,0	55,0	40,89	16,54	1,74	22,0	44,0	54,0	13540,0	1,5	<i>0,1379</i>
Стаж	15,43	12,94	0,71	5,0	12,0	24,0	11,80	10,18	1,07	4,0	9,0	20,0	12774,0	2,2	<i>0,0261</i>
ДИКЖ	11,04	4,38	0,24	7,0	11,0	14,0	9,80	4,45	0,47	6,0	9,0	14,0	13043,0	2,0	<i>0,0495</i>
Группа 1 – генотип TLR9 (A2848G) A/A (n = 104), группа 2 – генотипы TLR9 (A2848G) A/G и G/G (n = 321)															
PASI, 1-е сутки	21,95	11,89	1,17	13,9	21,5	28,5	23,38	10,92	0,61	16,2	22,8	27,9	15302,0	1,3	<i>0,2017</i>
PASI, 21-е сутки	7,53	6,21	0,61	3,8	5,9	9,4	7,87	5,01	0,28	4,4	6,8	10,0	14704,0	1,8	<i>0,0678</i>
Динамика PASI, %	67,73	12,80	1,26	61,5	67,0	77,0	66,64	11,73	0,65	59,0	67,0	76,0	15591,0	-1,0	<i>0,3118</i>
Возраст начала заболевания	29,69	15,61	1,53	18,0	25,0	40,5	28,15	13,87	0,77	17,0	25,0	38,0	16071,0	-0,6	<i>0,5684</i>
Возраст	42,81	16,71	1,64	29,0	42,5	57,5	43,31	15,63	0,87	29,0	48,0	55,0	16507,0	0,2	<i>0,8651</i>
Стаж	13,12	11,20	1,10	4,0	9,0	19,5	15,17	12,85	0,72	5,0	12,0	22,0	15274,0	1,3	<i>0,1927</i>
ДИКЖ	10,25	3,92	0,38	7,0	11,0	13,0	10,95	4,56	0,25	7,0	11,0	14,0	15296,0	1,3	<i>0,1997</i>

Таблица 25 - Некоторые количественные показатели у пациентов в группах сравнения, выделенных по генотипу TLR9 (A2848G)

Показатель	TLR9 (A2848G) A/A (n=104)				TLR9 (A2848G) A/G (n=277)				TLR9 (A2848G) G/G (n=44)				Стат. Значимость различий		
	М	P25	P50	P75	М	P25	P50	P75	М	P25	P50	P75	Н	n	Р
PASI, 1-е сутки	21,95	13,90	21,50	28,5	23,9	16,3	23,00	28,40	19,81	14,1	18,7	24,9	5,95	2	<i>0,0511</i>
PASI, 21-е сутки	7,53	3,75	5,90	9,4	7,9	4,2	6,80	10,00	7,95	5,0	6,5	10,0	3,37	2	<i>0,1855</i>
Динамика PASI, %	67,73	61,50	67,00	77,0	67,7	60,0	68,00	76,00	60,23	55,0	65,0	69,0	8,01	2	<i>0,0183</i>
Возраст начала заболевания	29,69	18,00	25,00	40,5	27,9	17,0	24,00	37,00	29,64	19,0	27,0	41,0	1,27	2	<i>0,5307</i>
Возраст	42,81	29,00	42,50	57,5	42,1	28,0	46,00	54,00	51,18	43,0	53,0	60,0	11,43	2	<i>0,0033</i>
Стаж	13,12	4,00	9,00	19,5	14,2	5,0	11,00	21,00	21,55	10,0	19,5	36,0	10,23	2	<i>0,0060</i>
ДИКЖ	10,25	7,00	11,00	13,0	11,0	7,0	11,00	14,00	10,59	8,0	11,0	12,0	2,37	2	<i>0,3054</i>

Таблица 27 – Параметры альтернативного уравнения логистической регрессии для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса

А (свободный член уравнения)	В1	В2	В3	В4	Статистическая значимость
-3,7463	1,5023 ¹	0,9199 ²	-0,084 ³	-0,023 ⁴	$X^2 = 41,29$, $df = 4$, $p = 0,0000$
Примечания: 1 – пол; 2 – наличие аллеля А гена TLR4 (C6898A); 3 – генотип по TLR9 (A2848G); 4 – возраст;					

С применением метода логистической регрессии предложено уравнение для прогнозирования склонности к экссудации псориатического процесса по приведенным в таблице 28 признакам (с учетом данных генотипирования; $X^2 = 12,84$, $df = 3$, $p = 0,0050$).

Таблица 28 – Параметры уравнения логистической регрессии для прогнозирования склонности к экссудации псориатического процесса

А (свободный член уравнения)	В1	В2	В3	В4	Статистическая значимость
21,2275	-0,1344 ¹	-24,55 ²	0,0379 ³	-	$X^2 = 12,84$, $df = 3$, $p = 0,0050$
Примечания: 1 – наличие аллеля А гена TLR4 (C6898A); 2 – генотип по TLR9 (A2848G); 3 – показатель PASI в 1 сутки.					

С применением метода логистической регрессии предложено уравнение для прогнозирования слабого клинического улучшения после курса стандартной терапии по приведенным в таблице 29 признакам ($X^2 = 40,14$, $df = 4$, $p = 0,0000$).

Таблица 29 – Параметры уравнения логистической регрессии для прогнозирования слабого клинического улучшения после курса стандартной терапии

А (свободный член уравнения)	В1	В2	В3	В4	Статистическая значимость
-0,3807	0,9814 ¹	0,2632 ²	-0,371 ³	-0,025 ⁴	$X^2 = 40,14$, $df = 4$, $p = 0,0000$
Примечания: 1 – пол; 2 – наличие аллеля А гена TLR4 (C6898A); 3 – генотип по TLR9 (A2848G); 4 – возраст.					

3.3.2 Разработка оптимального алгоритма дообследования и ведения пациентов с вульгарным псориазом

Результаты проведенных исследований являются основанием для дополнения алгоритма обследования и ведения пациентов с вульгарным псориазом.

В частности, при первичном обращении пациента с вульгарным псориазом для уточнения прогноза течения заболевания и предупреждения низкой эффективности лечения имеются основания рекомендовать использование генотипирования для оценки имеющихся генотипов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G).

Необходимо установление триггерных факторов, индуцирующих развитие псориаза. К числу таких факторов относят стресс, стрептококковые инфекции, злоупотребление алкоголем, лекарственные средства (литий, бета-адреноблокаторы, хлорохин и др.).

Для объективизации прогнозирования течения псориазического процесса, выявления риска частого рецидивирования, риска снижения эффективности

стандартной терапии целесообразно рассчитывать субъективные меры вероятностей, шансы и отношения правдоподобия для клинических симптомов и признаков у пациентов с вульгарным псориазом. В этих целях рекомендуется использовать материалы, приведенные в главе 3.3.1 настоящего исследования.

Безусловно, реализовать алгоритм оценки риска частого рецидивирования и низкой эффективности стандартной терапии гораздо удобнее в виде компьютерной программы для применения в практике в условиях поликлинического приема и в случае госпитализации пациента.

На основе теоремы Байеса предложена формула для расчета риска этих клинических значимых явлений с учетом данных генотипирования.

Для удобства применения формулы и вычислений по ней в клинической практике врачами-дерматовенерологами, она была реализована в виде простого приложения к офисному пакету MS Excel. Экран программы для ЭВМ представлен на рисунке 10.

Вероятность возникновения частого рецидивирования или низкой эффективности стандартной терапии менее 5 % может быть отнесена к случайным событиям, поскольку ошибка первого рода (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы) в правильно организованных медико-биологических исследованиях не превышает 5 %.

В случае, если риск составляет от 5 до 15 % (расценивается как «низкий»), рекомендуется диспансерное наблюдение.

Диагностический порог принятия клинического решения (при котором программа показала наибольшую диагностическую чувствительность, специфичность и эффективность) составляет 15 %. При величине риска свыше 15 % (характеризуется как «неприемлемый», или «высокий») рекомендуется диспансерное наблюдение, активные мероприятия по обследованию пациента с выявлением очагов хронической инфекции, назначение (по результатам обследования) дополнительного лечения.

	A	B	C	D	E	F	G
1							Таблица
2		Таблица для оценки вероятности наличия частого рецидивирования вульгарного псориаза у пациента					
3	Код	Симптом, признак	Признак есть -1 иначе - 0	$P(S D_1)$ есть частые рецидивы (более 2 в год)	$P(S D_2)$ нет частых рецидивов	Шанс для пациентов с частыми рецидивами	Отношение правдоподобия для пациентов с частыми рецидивами $L(D_1;S)$
4	S1	Тип псориаза 1	0	0,7500	0,7729	3,000	0,970
5	S2	Клинически процесс ограниченный	0	0,2500	0,1163	0,333	2,150
6	S3	Национальность - казах	1	0,1563	0,1662	0,185	0,940
7	S4	Пол - мужской	1	0,5312	0,8338	1,133	0,637
8	S5	Значит. улучшение от ранее проводимого лече	0	0,0625	0,2438	0,067	0,256
9	S6	Давность заболевания до 3 лет	1	0,5160	0,1660	1,066	3,108
10	S7	Давность заболевания 4-10 лет	0	0,1613	0,2604	0,192	0,619
11	S8	Давность заболевания - более 10 лет	1	0,3226	0,5734	0,476	0,563
12	S9	Псориаз обыкновенный	0	0,8438	0,9114	5,402	0,926
13	S10	Псориаз каплевидный	0	0,1250	0,0775	0,143	1,613
14	S11	Псориаз с преим. пораж. ладоней и подошв	0	0,0312	0,0111	0,032	2,811
15	S12	Наличие псориатической артропатии	0	0,2500	0,2853	0,333	0,876
16	S13	Наличие склонности к экссудации псор. элеме	0	0,0312	0,0665	0,032	0,469
31	S28	TLR9 (A2848G) A/A	1	0,2813	0,2382	0,391	1,181
32	S29	TLR9 (A2848G) A/G	1	0,6563	0,6510	1,910	1,008
33	S30	TLR9 (A2848G) G/G	0	0,0625	0,1108	0,067	0,564
34	S31	PASI в первые сутки 20 и более	1	0,5000	0,6177	1,000	0,809
35		% ИТОГ - $P(D_1 S_i)$ - вероятность наличия частых рецидивов у данного пациента при дан				46,26	
36							

Рисунок 10 – Экран компьютерной программы для расчета риска частого рецидивирования у пациента с псориазом с учетом данных генотипирования (на основе теоремы Байеса)

Кроме того, предложенные способы математического прогнозирования на основе уравнений регрессии также реализованы в одном пакете с компьютерной программой на основе формулы Байеса.

Использование алгоритма начинается при первом обращении пациента, в дальнейшем с изменением задействованных в прогнозе клинико-анамнестических данных прогноз пересчитывается.

Пациентам с наличием неблагоприятных клинико-анамнестических и генетических факторов показано противорецидивное лечение.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Псориаз – один из наиболее распространенных и активно изучаемых хронических дерматозов, однако до сих пор многие аспекты его этиопатогенеза остаются невыясненными. Это мультифакториальное заболевание, формирование клинической картины и течение которого определяется влиянием большого числа генетических и средовых факторов, причем генетические факторы, по мнению многих авторов, доминируют над средовыми, играя значительную роль в развитии заболевания [37, 98, 139, 158].

Кожа является примером функции врожденного иммунитета, предупреждая хозяина об опасности с помощью чувствительных патоген-ассоциированных видов молекул, Toll-подобных и других видов рецепторов распознавания, в норме обеспечивая защиту без воспаления [14, 24, 166].

В настоящее время научным сообществом активно изучаются функции и значение Toll-подобных рецепторов, играющих центральную роль в системе иммунной защиты кожи. Различные типы этих рецепторов установлены на нескольких основных клеточных популяциях, таких как кератиноциты, фибробласты, антиген-презентирующие клетки и меланоциты [11, 139, 211, 242].

Toll-подобные рецепторы участвуют в гомеостазе и восстановлении ткани, их активация через внутриклеточные сигнальные пути приводит к образованию провоспалительных стимулов и является сигналом опасности, который трансформирует кожу в функциональное состояние защиты [37, 96, 98, 140].

Внутри группы идентифицированы два типа Toll-like рецепторов: поверхностно экспрессируемые (например, 4-го типа), особенно активные против компонентов клеточной стенки бактерий; и внутриклеточные рецепторы, предпочтительно распознающие вирус-ассоциированный характер молекул (например, рецепторы 9-го типа).

В генах, кодирующих структуру TLRs, описаны различные однонуклеотидные полиморфные участки. Возникновение замены одного нуклеотида другим может приводить к снижению функциональности рецептора и

связанным с этим изменением метаболических реакций, что может проявляться в виде особенностей формирования клинической картины [34, 55, 200, 202, 173, 269].

В мировой практике современных научных исследований большое внимание уделяется молекулярно-генетическим методам анализа с определением полиморфизма генов, повышающих риск развития заболеваний.

Хотя отдельный полиморфизм гена повышает общий риск заболевания в популяции на 1–8 %, аддитивный эффект нескольких таких факторов может составлять от 20 до 70 % общего риска, обусловленного генетическими факторами, что весьма существенно [114, 155, 179].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния полиморфизма генов Toll-подобного рецептора 4-го типа и 9-го типа на формирование клинической картины, течение и прогноз у пациентов с вульгарным псориазом для повышения эффективности терапии и снижения частоты рецидивов.

В современных публикациях дискутируется роль вышеназванных рецепторов в патогенезе псориаза, однако вклад и роль полиморфизма генов их кодирующих, в формировании клинической картины и прогноза течения псориатической болезни является недостаточно изученным. Именно это определило круг задач настоящего исследования.

Исследование проведено в дизайне клинического, открытого, наблюдательного поперечного, с элементами вложенных исследований типа «случай – контроль».

Объектом исследования являлись 425 пациентов с различными клиническими вариантами вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии на момент включения и в стационарной и регрессирующей стадиях в процессе исследования. Использованы следующие методы исследования:

- клинические (с оценкой тяжести псориаза по индексу PASI);
- молекулярно-генетические (ПЦР, исследование полиморфизма генов).

Кроме того, для решения поставленных задач применялись различные статистические методы: проверка нормальности распределения и гипотезы о

равенстве генеральных дисперсий, методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, непараметрические критерии, дисперсионный анализ, корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ. Для оценки информативности и прогнозирования течения заболевания использован байесовский вероятностный подход.

Все пациенты прошли стандартное стационарное лечение.

На первом этапе исследования в процессе клинического наблюдения за пациентами была поставлена задача выяснения особенностей клинической картины и выявления прогностически значимых симптомов и признаков. При этом особое внимание было уделено таким клинически значимым состояниям, как частое (более 2 раз в год) рецидивирование псориатического процесса, снижение эффективности стандартной терапии.

При сборе анамнеза было установлено, что значительное число пациентов находились в наиболее активном, трудоспособном возрасте, имели длительный стаж заболевания, течение болезни характеризовалось частыми рецидивами, сопровождающимися, как правило, распространенными поражениями кожи, что приводило к снижению качества жизни. Факторы, провоцирующие обострение заболевания, достаточно часто остаются неустановленными, что придает большое значение разработке научно-обоснованных способов клинического прогноза течения псориаза.

В спектре сопутствующей патологии примерно с одинаковой частотой в 12-15 % встречалась эндокринная патология, сердечно-сосудистая и инфекционная, реже (в 3 % случаев) указывалась аллергическая природа заболеваний.

В дальнейшем, для формирования гипотез о возможных факторах риска от простого описательного исследования перешли к анализу клинико-анамнестических данных с формированием групп «случай – контроль» по следующим признакам: наличие (отсутствие) частого рецидивирования псориатического процесса, значительного улучшения после лечения, тип псориаза, пол, проявления псориатической артропатии, склонность к экссудации

псориазных элементов, псориаз у родственников.

В частности, в группах, выделенных по наличию или отсутствию частых рецидивов, имелись статистически значимые различия по полу, давности заболевания, сопутствующим заболеваниям аллергической природы, спектру провоцирующих факторов начала заболевания, величине дерматологического индекса качества жизни, а также по эффекту от ранее проводимого лечения, площади поражения кожи и повышению аминотрансфераз, билирубинемии.

По результатам аналитических исследований формируются гипотезы о факторах риска при изучении этиологии заболеваний. Сформулированные гипотезы в последующем были проверены с помощью статистических методов, затем обосновывался причинно-следственный характер найденных взаимосвязей.

В дальнейшем, установленные статистические взаимосвязи использованы нами для разработки подходов к прогнозированию клинически-значимых состояний.

Были рассчитаны параметры уравнения логистической регрессии для расчета вероятности частого рецидивирования псориазного процесса. В данном случае, прогноз возможно рассчитать по четырем признакам: наличие псориаза у родственников, наличие сопутствующих аллергических заболеваний, площадь поражения кожных покровов, возраст.

Все предлагаемые модели проверялись на работоспособность. По результатам сравнительных исследований выявлялись значимые различия по клиничко-анамнестическим признакам, связанным с наследственной предрасположенностью. В связи с этим, в рамках решения поставленных задач были изучены частоты аллелей и генотипов генов Toll-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов и оценен их вклад в формирование клинической симптоматики у пациентов с вульгарным псориазом.

Были проанализированы частоты аллелей и структура по генотипам по точкам TLR 4 (C/A; rs11536898) и TLR9 (+2848 G/A; rs352140). Данные точки были выбраны для исследования исходя из того, что в современных мировых и российских публикациях дискутируется вопрос о роли TLRs в патогенезе

хронических дерматозов и открывающихся в связи с этим перспективах терапии псориаза [9393]. Выбор конкретных ОНП определялся либо наличием публикаций о роли этих TLR при псориазе (однако, аспекты изучаемые в настоящем исследовании, в работах других авторов не были освещены) [47], либо отсутствием таких публикаций, хотя имелись указания на возможную их роль в патогенезе и формировании особенностей клинической картины [59].

Данные о роли TLR 4 (C/A; rs11536898) и TLR9 (+2848 G/A; rs352140) в процессах воспаления, формирования иммунного ответа имелись в [255255, 257], при этом данные, характеризующие их роль и значение в патогенезе и клинической картине псориаза отсутствовали, хотя эти рецепторы экспрессируются в клетках кожи [177], а псориаз относится к воспалительным генодерматозам [80, 89, 101].

Кроме того, TLR 4 был определен для изучения TLR как представитель группы наружных рецепторов, а также TLR9 – группы внутренних рецепторов.

Распространенность аллелей и генотипов гена TLR4 (C6898A) у пациентов с псориазом в расчете на 100 обследованных была следующей: аллель C встречался в 89 % случаев, полиморфный вариант – аллель A – лишь в 11 % случаев. Таким образом, аллель A гена TLR4 (C6898A) встречался достаточно редко, что определило соответствующую структуру пациентов по генотипам. Гомозигота A/A встречалась всего у 0,5 % пациентов. В отношении гена TLR9 (A2848G) ситуация была несколько иной, так как аллель G имел более широкое распространение (таблица 17).

Принципиально важным является установленный факт отсутствия статистически значимых отличий частот генотипов и аллелей изучаемых TLRs в группе пациентов с псориазом и в контрольной группе. Данный результат не позволяет сделать однозначный вывод о роли наличия данных ОНП в этиологии псориатической болезни. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, проведении эпидемиологических исследований.

Однако наличие того или иного ОНП (или их комбинации) может приводить к формированию особенностей клинической картины заболевания.

Попытка оценить вклад полиморфизма изучаемых генов в формирование клинической симптоматики была сделана нами с помощью дисперсионного анализа в модификации Н. А. Плохинского [115].

Установлены статистически значимые показатели силы влияния полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 4-го типа на следующие признаки:

- наличие каплевидной формы псориаза или формы с преимущественным поражением ладоней и подошв;
- частое рецидивирование патологического процесса;
- показатели дерматологического индекса качества жизни;
- наличием сопутствующих инфекционных заболеваний;
- наличием псориаза у близких родственников пациента.

Также установлены показатели силы влияния полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 9-го типа на следующие признаки:

- меньшая динамика снижения PASI в период лечения;
- недостаточная эффективность проводимой терапии;
- возраст пациента;
- площадь поражения кожи;
- склонность к экссудации псориазных элементов;
- показатель PASI при поступлении;
- пол пациента.

Установленные показатели силы влияния характеризуют то, насколько часто выявление мутации было сопряжено с сопутствующим изменением того или иного клинико-анамнестического признака. Они являлись статистически значимыми, но были не очень велики, в пределах от 1,5 до 4 %, что вполне соответствует литературным данным.

Учитывая спектр установленных взаимосвязей полиморфизма изучаемых генов и признаков, характеризующих клиническую картину заболевания, была поставлена задача по уточнению характера и патогенетического механизма, объясняющего формирование этих связей.

Наличие более редкого аллеля А гена TLR 4 у пациентов с псориазом было

ассоциировано, в частности, с:

- наличием каплевидной формы псориаза;
- наличием псориаза у близких родственников пациента;
- наличием сопутствующих инфекционных заболеваний;
- «простудным заболеванием» в качестве фактора, провоцирующего начало заболевания;

– частым рецидивированием патологического процесса (в данном случае связь была слабой, но статистически значимой).

Что касается аллеля G гена TLR9, то его наличие коррелировало с:

- наличием склонности к экссудации псориатических элементов;
- большим показателем PASI на 21 сутки лечения и меньшей динамикой его снижения в период лечения;

- наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- с более низким эффектом от проводимой терапии и длительным стажем заболевания.

Наиболее важно отметить, что наличие аллеля A гена TLR4 ассоциировано с более частым рецидивированием псориатического процесса, а наличие аллеля G гена TLR9 связано с риском снижения эффективности стандартной терапии, что необходимо учитывать в клинической практике.

Безусловно наличие статистических связей еще не свидетельствуют о их причинно-следственном характере. Однако большинство этих связей поддаются логическому и патогенетическому объяснению (рисунки 11 и 12).

Указанные схемы основаны на данных современной литературы зарубежных и российских авторов, которые говорят о роли Toll-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов в процессе воспаления, в том числе – в коже, которое, как известно, является одним из главных патогенетических компонентов в развитии псориаза.

TLR4 – мембранный белок, относится к группе Toll-подобных рецепторов, играет ключевую роль во врождённом иммунитете, провоцируя воспалительные реакции на его главные лиганды – липополисахариды (ЛПС) [196].

В норме возможный каскад реакций на воздействие лиганда TLR 4-го типа выглядит следующим образом (рисунок 11).

Наиболее важным TLR 4 – лигандом является LPS – главный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий. TLR4 формирует высокоафинный рецепторный комплекс с участием аксессуарных молекул: мембранного рецептора CD14 и MD-2, молекулы, которая необходима для ответа на LPS. Активация рецептора вызывает выделение ИЛ-1-бета, который стимулирует защитную иммунную реакцию, в том числе в коже.

Некоторыми авторами было отмечено, что при наличии аминокислотной замены в последовательности TLR4 Asp299Gly (D299G) происходит снижение LPS-зависимой продукции лейкоцитами ИЛ-1 β . Носители данного полиморфизма имеют более низкие концентрации провоспалительных цитокинов в ответ на внедрение патогена [26, 163].

Другими авторами было показано, что генотип AA полиморфного локуса rs11536898 гена TLR4 ассоциирован со снижением риска рака толстой кишки [264264].

При снижении функциональности Toll-рецептора вследствие однонуклеотидной замены происходит снижение выработки ИЛ-1 β , создаются более низкие концентрации провоспалительных цитокинов на внедрение патогенов, что приводит к снижению антибактериального иммунитета.

У пациентов с псориазом это проявляется в виде следующих особенностей клинической картины (что было нами подтверждено статистически в сравнительных исследованиях на первом этапе выполнения работы). В частности, это приводит к частому присоединению инфекции, более частому рецидивированию псориатического процесса, к развитию каплевидной формы псориаза.

Таким образом, статистические связи, установленные на этапе формулирования рабочих гипотез, нашли свое подтверждение на этапе оценки возможных патогенетических изменений, происходящих в коже при наличии мутации в гене, кодирующем рецептор 4-го типа.

TLR9 – это рецептор для бактериальных и вирусных ДНК. Как известно, микробные ДНК являются мощными иммуностимуляторами для клеток млекопитающих, способствуя активации В-клеток и вызывая цитокиновый ответ Th1 типа. Отмечено, что сигнализация через TLR9 не только стимулирует Th1-ответ, но также подавляет Th2-ответ. Деметилированные CpG отпечатки обнаружены в микробных ДНК, в то время как в человеческих ДНК они относительно редки. В гене TLR9 обнаружено несколько SNP. Полиморфный маркер A2848G ассоциирован со срочными родами при урогенитальной инфекции и расценивается в качестве протективного, способствуя защите от инфекционных агентов, вызывая при этом усиленный воспалительный ответ [25]. Кроме того, имеются данные о его роли в этиопатогенезе язвенного колита [261261], предрасположенности к развитию рассеянного склероза [255]. В работе Т. Н. Kim et al. [257] приводятся данные о том, что аллель rs352140 G2848A являлся протективным в отношении острого отторжения после трансплантации почки (OR 0,6 , 95 % ДИ 0.40-0.92, $p = 0,018$). GA-генотип rs352140 G2848A реципиента был связан с более низкой скоростью клубочковой фильтрации и с повышенным риском острого отторжения через год после трансплантации почки.

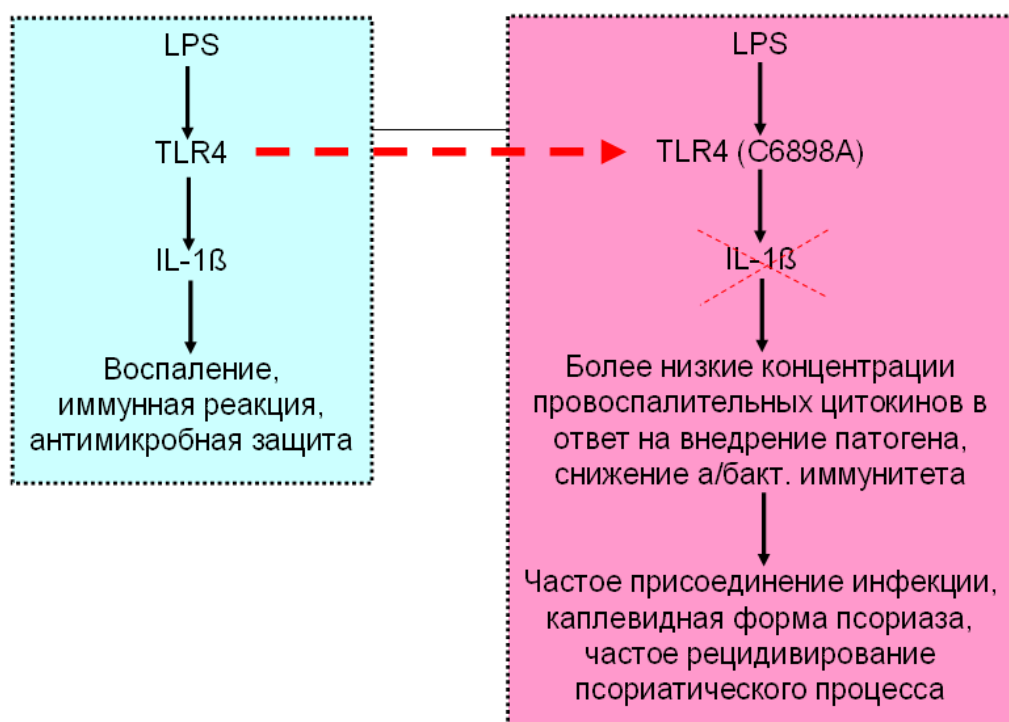


Рисунок 11 – Каскад реакций при воздействии лиганда рецептора TLR4 в норме и при наличии аллеля А гена TLR4(C6898A) у больных псориазом

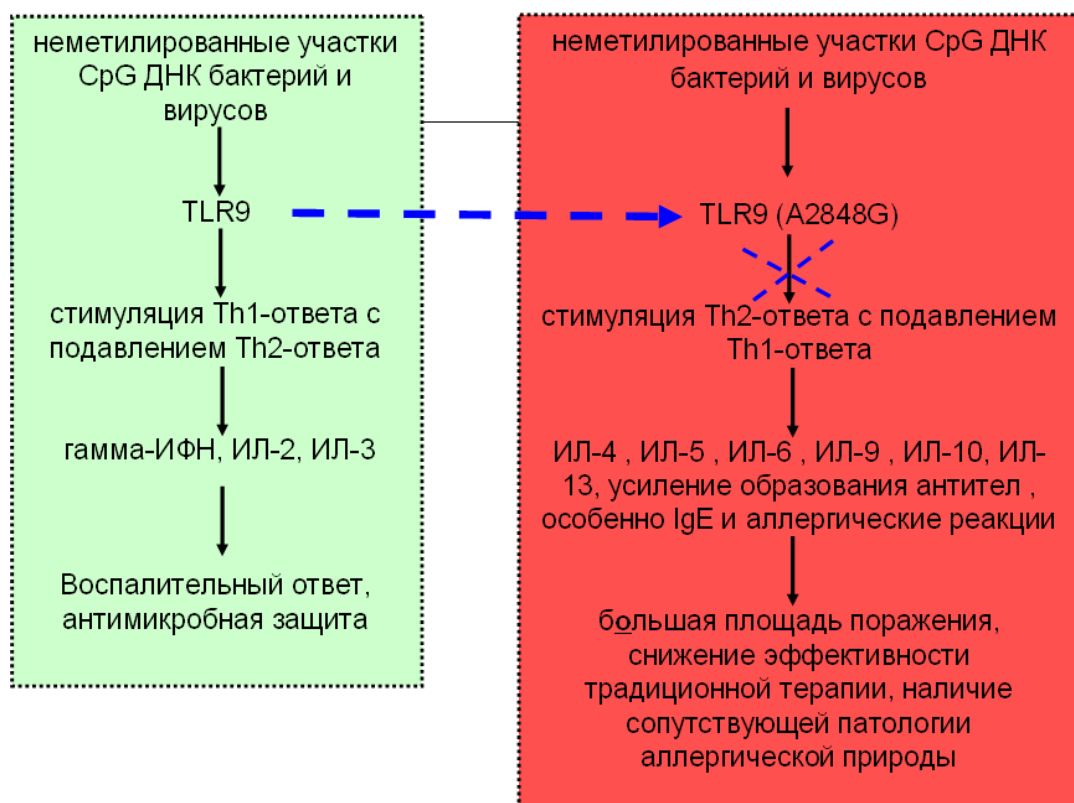


Рисунок 12 – Каскад реакций при воздействии лиганда рецептора TLR9 в норме и при наличии аллеля G гена TLR9 (A2848G) у больных псориазом

В норме при воздействии лиганда, рецептор TLR 9 стимулирует клетки, вызывающий Th1-ответ с одновременным подавлением Th2-ответа. В этом случае усиливается продукция гамма-ИФН, ИЛ-2, ИЛ-3, которые в свою очередь обеспечивают формирование антимикробной защиты.

В случае нарушения функциональности рецептора 9-го типа страдает реализация Th1-ответа, при этом, напротив, стимулируется Th2-ответ, растет продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, усиливается образования антител, особенно IgE, провоцирующих аллергические реакции (рисунок 12).

У пациентов с вульгарным псориазом это может приводить к особенностям клинической картины, которые были установлены в процессе исследования: большая площадь поражения, снижение эффективности стандартной терапии, наличие сопутствующей патологии аллергической природы.

Таким образом, полученные нами статистические взаимосвязи с большой долей вероятности являются причинно-следственными и имеют вполне объяснимые с точки зрения патогенеза и современных знаний причины.

На основе полученных результатов и в целях использования результатов исследований для совершенствования диагностики и лечения пациентов с вульгарным псориазом, были разработаны прикладные инструменты для прогнозирования вероятности частого рецидивирования, снижения эффективности стандартной терапии вульгарного псориаза.

Использованы два основных подхода: прогнозирование формирования клинически значимых состояний на основе уравнений логистической регрессии и прогнозирование на основе вероятностной (байесовской) оценки совокупности симптомов и признаков.

Оценка прогноза по уравнению регрессии проста, доступна и позволяет произвести расчеты на персональном компьютере за 1-2 минуты. Каждая модель введена в файл формата Excel программного обеспечения Windows в персональном компьютере, что позволяет автоматически вычислять прогноз, выражающийся в процентном соотношении (вероятность прогнозируемого

исхода). При получении вероятности $P > 50 \%$, имеется высокий риск, пациент подлежит активным мероприятиям.

Реализация прогнозирования на основе вероятностной (байесовской) оценки совокупности симптомов и признаков имеет дополнительные преимущества, а в целом применение разработанных инструментов не меняет стандартов оказания медицинской помощи, не заменяет врачебное мышление и опыт врача-дерматовенеролога, а облегчает принятие клинических решений, позволяя принимать более объективное, взвешенное и обоснованное решение по изменению тактики ведения больного. Причем это решение принимается на основе обобщения опыта наблюдения за группами аналогичных больных (что полностью соответствует принципам клинической эпидемиологии) и, в то же время, с учетом клинической ситуации в отношении конкретного больного («лечить больного, а не болезнь»), что находится в полном соответствии с принципами доказательной медицины, внедрению которых в практику отечественного здравоохранения (в частности – и дерматовенерологии) придается в настоящее время огромное значение [16].

Важно отметить, что разработанный алгоритм расчета вероятности частого рецидивирования, низкой эффективности стандартной терапии учитывает данные генотипирования и позволяет на основе вычисления информативности симптомов и признаков определять прогноз течения заболевания еще на этапе назначения лечения, облегчая, тем самым, принятие обоснованных решений по расширению или изменению терапии.

Данный алгоритм основан на вероятностном подходе, сформулированном в общем в виде в теореме Байеса. Вначале нами была оценена информативность признаков.

Так, для прогнозирования частого (более 2 раз в год) рецидивирования псориазического процесса наиболее информативными были следующие признаки:

– наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы (бронхиальная астма, поллинозы), хотя данная патология встречалась нечасто;

- давность заболевания более 10 лет, более, чем у половины пациентов с частыми рецидивами;
- наличие формы псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв;
- каплевидный псориаз;
- наличие генотипа A/A TLR9;
- площадь поражения кожи 30 и более %;
- возраст начала заболевания до 30 лет;
- наличие генотипа A/G TLR9.

Наиболее информативными признаками для прогнозирования риска снижения эффективности стандартной терапии псориаза являлись:

- наличие генотипа G/G TLR9;
- псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв;
- сопутствующие заболевания аллергической природы;
- мужской пол;
- PASI в 1-е сутки 20 и более;
- наличие склонности к экссудации псориатических элементов;
- наличие генотипа A/A TLR4;
- наличие псориаза у родственников.

Если эти признаки имеются у пациента, то у него риск снижения эффективности терапии выше, особенно – в случае комбинации этих факторов.

В клинической практике, помимо оценки условных вероятностей симптомов, можно оценивать шансы (или логарифмические отношения правдоподобия), поскольку в некоторых ситуациях для врача и пациента легче оценить именно шансы и отношение правдоподобия, чем условные вероятности. Ведь если условные вероятности показывают, в каком проценте случаев встречается данный симптом, то шансы в их цифровом представлении указывают, во сколько раз данный симптом вероятнее встретится, чем не встретится при данном заболевании.

Математическая связь между шансами $\Omega(D)$ и вероятностью $P(D)$

заболевания может быть выражена следующим образом: $P(D) = \Omega(D) / 1 + \Omega(D)$.

На основании данных исследования нами был разработан алгоритм вычислений, позволяющий определять информативность как отдельных признаков псориаза в группах пациентов (с частым (более 2 раз в год) рецидивированием и без такового, со значительным улучшением после лечения и без такового), так и вычислять общий риск развития указанных состояний, когда клиничко-генетические признаки псориаза оцениваются в совокупности.

Для удобства применения данного алгоритма в клинической практике врачами-дерматовенерологами мы реализовали его в виде простого приложения к офисному пакету MS Excel.

Использование этой программы позволит оптимизировать диагностический процесс за счет выявления лиц, у которых определяется риск частого рецидивирования или низкой эффективности стандартной терапии.

Программа предназначена для применения врачами-дерматовенерологами в условиях поликлинического приема и при госпитализации в ЛПУ дерматологического профиля. Возможности программы позволяют:

- определять информативность диагностических признаков вульгарного псориаза, включая данные генотипирования;
- рассчитывать величину вероятности частого рецидивирования псориазического процесса при наличии определенного симптомокомплекса;
- рассчитывать величину вероятности недостаточной эффективности стандартной терапии при наличии определенного симптомокомплекса;
- рассчитывать условные вероятности (отдельных симптомов и признаков вульгарного псориаза) с их автоматическим уточнением при пополнении базы данных;
- оценивать прогноз развития псориаза при лечении и элиминации корригируемых факторов.

Таким образом, внедрение программы позволит своевременно (еще на этапе первичного обращения и обследования) распознавать и проводить превентивные мероприятия у лиц с выявленным риском неблагоприятных клинических

проявлений, объективно оценивать прогноз для лиц с вульгарными псориазом с учетом данных генотипирования, определять дальнейшую тактику ведения каждого конкретного пациента. Процесс принятия решения в отношении больного облегчается, а само решение при этом будет основано на достоверных (доказательных) данных, а не только на опыте врача. Результаты генотипирования рекомендуется использовать при разработке индивидуальной программы противорецидивных мероприятий.

Внедрение предлагаемых методик в практическое здравоохранение не требует особых технических затрат и специального обучения специалистов, в то же время повышается объективность и обоснованность принятия клинических решений врачом, что полностью отвечает принципам доказательной медицины.

Проверка операционных характеристик данного теста показала что Se (диагностическая чувствительность) алгоритма составила 88,9 % [80,4-97,4], Sp (диагностическая специфичность) 78,6 % [67,5-89,6], диагностическая эффективность 83,6 % [73,7-93,6], прогностическая ценность положительного результата 80,0 % [69,2-90,8].

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований предложены рекомендации по ведению пациентов с вульгарным псориазом с учетом данных генотипирования.

В зависимости от тяжести состояния, локализации и распространенности патологического процесса, характера и степени выраженности функциональных изменений, возникает необходимость целенаправленного воздействия на восстановление нарушенных функций. Одной из задач в комплексе реабилитационных мероприятий при псориазе является увеличение межрецидивных интервалов, когда у больного нет высыпаний.

Наблюдения показывают, что у части больных состояние ремиссии под влиянием респираторных заболеваний, употребления алкогольных напитков, нарушений режима и структуры питания может приводить к обострению заболевания.

В частности, противорецидивные мероприятия (вторичная профилактика

рецидивов «весна – осень» до привычного обострения) включает: витаминотерапию, гипосенсибилизирующую терапию, УФО, закаливание, выявление и санацию очагов хронической инфекции.

Во время лечения при обострении сразу же на фоне стандартной терапии подключается иммуносупрессивная терапия.

С учетом патогенетической роли изменений нервной системы целесообразными являются: формирования благоприятного режима труда и отдыха, особенно в домашних условиях, частое пребывание на свежем воздухе в любое время года, занятие различными видами спорта.

У лиц, имеющих аллель А гена TLR4 (C6898A), большое значение приобретает своевременная санация очагов хронической инфекции (тонзиллит, гайморит, отит, кариес зубов и пр.), что положительно влияет на результаты лечения и продолжительность периода, когда у больного отсутствуют высыпания.

С целью предупреждения появления возврата болезни широко рекомендуются разнообразные курортные факторы в этапном лечении больных.

Пациентам, имеющим клинико-анамнестические и генетические риски частых рецидивов и снижение эффективности стандартной терапии при повторном обращении к дерматологу рекомендовано усиление антипсориазического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Установлены связи признака «частое рецидивирование» с женским полом пациента (на 23,2 % чаще, относительный риск $OR = 3,28 [2,13 - 5,06]$), наличием сопутствующих заболеваний аллергической природы (встречались на 5,2 % чаще, $OR = 3,47 [1,67 - 7,22]$), преимущественно молодым возрастом ($r_s = -0,15$; $p = 0,002$). Возрастание риска недостаточной эффективности стандартной терапии коррелировало с возрастом начала заболевания (старше 40 лет) ($r_s = 0,12$; $p = 0,011$), а риск развития псориатической артропатии повышался с возрастом ($r_s = 0,37$; $p < 0,001$), стажем заболевания ($r_s = 0,35$; $p < 0,001$), площадью поражения кожи ($r_s = 0,16$; $p = 0,001$), наличием сопутствующих эндокринных (на 12,6 %) и инфекционных заболеваний (на 12,4 %). Наличие данных связей характеризовало особенности анамнеза и клинической картины вульгарного псориаза в наблюдаемой группе пациентов.

2. Частоты аллелей полиморфизмов генов TLRs у больных вульгарным псориазом составили: TLR4 (C6898A), аллель С ($89,2 \pm 1,1$ %), аллель А ($10,8 \pm 1,1$ %); TLR9 (A2848G), аллель А ($77,4 \pm 1,4$ %), аллель G ($22,6 \pm 1,4$ %). Структура пациентов с псориазом по генотипам была следующей: TLR4 (C6898A), C/C ($78,8 \pm 2,0$ %), C/A ($20,7 \pm 2,0$ %), A/A ($0,5 \pm 0,3$ %); TLR9 (A2848G) A/A ($24,5 \pm 2,1$ %), A/G ($65,2 \pm 2,3$ %), G/G ($10,4 \pm 1,5$ %). Данные показатели не отличались от таковых у лиц без псориаза.

3. У пациентов с наличием аллеля А гена TLR4 чаще встречались рецидивирование псориатического процесса ($24,4 \% \pm 4,5 \%$ и соответственно $12,5 \% \pm 1,8 \%$ – без аллеля А; $p < 0,01$), формирование каплевидной формы псориаза ($20,0 \% \pm 4,2 \%$ и $5,4 \% \pm 1,2 \%$; $p < 0,001$), наличие псориаза у близких родственников пациента ($37,8 \% \pm 5,1 \%$ и $28,7 \% \pm 2,5 \%$; $p = 0,063$), наличие сопутствующих инфекционных заболеваний ($22,2 \% \pm 4,4 \%$ и $12,5 \% \pm 1,8 \%$; $p < 0,05$), низкие показатели дерматологического индекса качества жизни (менее 10: $55,6 \% \pm 5,2 \%$ и $38,2 \% \pm 2,7 \%$; $p < 0,01$).

4. У пациентов с наличием аллеля G гена TLR9 были более выражены следующие особенности клинической картины: снижение эффективности стандартной терапии ($67,0 \% \pm 2,6 \%$, у лиц без аллеля G – $57,7 \% \pm 3,8 \%$; $p = 0,055$), наличие склонности к экссудации псориатических элементов ($8,1 \% \pm 1,5 \%$ и $0,0 \% \pm 1,0 \%$; $p < 0,001$), большая площадь поражения кожи (более 30 % – соответственно у $50,8 \% \pm 2,5 \%$ и $44,2 \% \pm 2,3 \%$; $p = 0,09$); больший показатель PASI до начала лечения (медианы соответственно 22,8 и 21,5; $p = 0,025$) и меньшая его динамика к снижению в период лечения, что необходимо учитывать в клинической практике.

5. Для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса (более 2 в год) наиболее информативными признаками являются: наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы (величина отношения правдоподобия $L(D1;S) = 5,6$); давность заболевания более 10 лет ($L(D1;S) = 3,1$); преимущественная локализация на ладонях и подошвах; ($L(D1;S) = 2,8$); распространенность псориатического процесса ($L(D1;S) = 2,1$); наличие генотипа C/A TLR4 (C6898A) ($L(D1;S) = 1,8$); каплевидный псориаз ($L(D1;S) = 1,6$); ДИКЖ менее 10 баллов ($L(D1;S) = 1,5$); наличие генотипа A/A TLR9 (A2848G) ($L(D1;S) = 1,2$); площадь поражения кожи более 30 % ($L(D1;S) = 1,2$); дебют заболевания до 30 лет ($L(D1;S) = 1,1$).

6. Риск снижения эффективности стандартной терапии у пациентов с вульгарным псориазом более выражен в случае наличия генотипа G/G TLR9 (A2848G) ($L(D1;S) = 2,5$); формы псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв ($L(D1;S) = 2,2$); наличии сопутствующих заболеваний аллергической природы ($L(D1;S) = 1,6$); мужского пола ($L(D1;S) = 1,3$); величине индекса PASI в первые сутки 20 и более ($L(D1;S) = 1,2$); наличии склонности к экссудации псориатических элементов ($L(D1;S) = 1,2$); наличии генотипа A/A TLR4 (C6898A) ($L(D1;S) = 1,2$) и наличии псориаза у родственников ($L(D1;S) = 1,1$).

7. Диагностическая чувствительность разработанного алгоритма формирования прогноза течения вульгарного псориаза с учетом данных

генотипирования, построенного на основе байесовской модели и уравнений логистической регрессии составила 88,9 % [80,4-97,4], диагностическая специфичность – 78,6 % [67,5-89,6], что дает основания врачу принимать более обоснованные решения по расширению или изменению терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективизации прогнозирования течения псориатического процесса, выявления риска частого рецидивирования, риска низкой эффективности стандартной терапии целесообразно использовать генотипирование TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G).

2. В условиях поликлинического приема и при госпитализации в ЛПУ дерматологического профиля целесообразно прогнозирование течения дерматоза и эффективности терапии с использованием разработанной компьютерной программы.

3. При величине риска частого рецидивирования, рассчитанного с помощью предложенного алгоритма до 15 % (расценивается как «низкий»), рекомендуется диспансерное наблюдение. При величине риска свыше 15 % (характеризуется как «неприемлемый», или «высокий») рекомендуются диспансерное наблюдение, активные мероприятия по обследованию пациента с выявлением очагов хронической инфекции, назначение (по результатам обследования) дополнительного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Абс.	- абсолютные значения
БА	- бронхиальная астма
ДИКЖ	- дерматологический индекс качества жизни
ДНК	- дезоксирибонуклеи́новая кислота́
ИЛ	- Интерлейкин
КЖ	- качество жизни
ОмГМА	- Омская государственная медицинская академия
ОНП (SNP)	- однонуклеотидный полиморфизм
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
Рис.	- рисунок
Табл.	- таблица
УФО	- ультрафиолетовое облучение
	человеческие лейкоцитарные антигены, система генов
HLA	- тканевой совместимости человека (англ. HLA, Human Leucocyte Antigens)
L(D1;S)	- отношение правдоподобия, информативность признака при изучаемом состоянии
LPS	- Липополисахарид
LRR	- Leucine-rich repeat, концевая часть TLR
NOD	- класс цитоплазматических клеточных рецепторов
P (S D)	- Условная вероятность симптома при определенном симптомокомплексе, патологии
PAMP	- pathogen-associated molecular patterns
PASI	- psoriasis area severity index, индекс площади и тяжести псориаза
PRR	- образ-распознающие рецепторы
RIG	- класс клеточных рецепторов
TAE	- трис-ацетатный буфер

TaqMan	- зонд, предназначенный для увеличения специфичности количественной ПЦР
TE	- буферный раствор
Th	- Т-хелпер
TIR	- домен TLR, состоящий из 3 консервативных участков, участвующих в белок-белковом взаимодействии
TLRs, TLR	- Toll-подобные рецепторы
TNF α	- фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветикян, С. С. Особенности клиники, течения и терапии псориаза у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / С. С. Аветикян. – М., 2008. – 103 с.
2. Адаскевич, В. П. Дерматологические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – М. : Мед. кн., 2004. – 165 с.
3. Адаскевич, В. П. Псориаз / В. П. Адаскевич, Н. П. Базеко. – М. : Мед. лит., 2007. – 177 с.
4. Азарова, В. Н. Генетика псориаза / В. Н. Азарова, И. В. Хамаганова, А. В. Поляков // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 6. – С. 29–33.
5. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов медиаторов воспаления (IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6, IL1RN, IL10, TGFb, TLR4, DBP) с развитием хронических заболеваний респираторной системы у детей / Г. Ф. Корытина [и др.] // Мед. генетика. – 2008. – № 2. – С. 17–25.
6. Ассоциация полиморфизма *nat2* с риском развития псориаза в московской популяции / Ж. М. Кожекбаева Ж. М. [и др.] // Молекуляр. биология. – 2009. – № 1. – С. 62–76.
7. Ассоциация полиморфизма гена сигнального рецептора врожденного иммунитета TLR9 с преждевременными родами инфекционного генеза / О. А. Ганковская [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4–5. – С. 406.
8. Бадочкин, В. В. Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечения : автореф. дис ... д-ра мед. наук / В. В. Бадочкин. – М., 2003. – 27 с.
9. Бадочкин, В. В. Современная терапия псориатического артрита / В. В. Бадочкин // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 12–22.
10. Бактериально-вирусные ассоциации при местных нарушениях иммунитета при псориазе / А. С. Быков [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2008. – № 6. – С. 24–28.

11. Бакулев, А. Л. Псориаз как системная патология / А. Л. Бакулев, Ю. В. Шагова, И. В. Козлова // Саратов. науч.-мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 13–20.
12. Белова, О. В. Иммунологические нарушения при псориазе / О. В. Белова // Рос. иммунол. журн. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 121–138.
13. Бердникова, Э. Р. Современные клиничко-анамнестические, иммунологические особенности вульгарного псориаза 2 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. Р. Бердникова; Урал. НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии. – Екатеринбург, 2005. – 22 с.
14. Бережная, Н. М. Toll-подобные рецепторы как физиологические регуляторы врожденного и приобретенного иммунитета: обзор / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 187–190.
15. Вавилов, А. М. Клиничко-иммуноморфологические параллели у больных себорейным дерматитом / А. М. Вавилов, О. Р. Катунина, Н. В. Баконина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2007. – № 2. – С. 22–24.
16. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М. : Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
17. Власов, В. В. Эпидемиология / В. В. Власов. – М. : Гэотар-Мед, 2004. – 462 с.
18. Влияние полиморфизма гена IL8RA на риск развития псориаза / М. И. Дениева, Е. В. Дворянкова, О. Е. Воронько, И. М. Корсунская // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 293–295.
19. Влияние полиморфизмов il-10_g1082a, il-17a_g197a и tlr4_a896g на риск развития колоректального рака / А. Г. Кутихин, А. Е. Южалин, А. С. Животовский, А. С. Волков, А. Д. Еникеева, Ю. А. Попова, Е. Б. Брусина // Мед. альманах. – 2012. – № 3. – С. 166–169.
20. Вулф, К. Дерматология по Томасу Фицпатрику : атлас-справочник / К. Вулф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд ; пер. с англ. Е. А. Окишевой [и др.] ; ред. пер. Е. Р. Тимофеева. – 2-е изд. – М. : Практика, 2007. – 1248 с. : ил.

21. Вульгарный псориаз: особенности патогенеза и терапии / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, М. И. Юрчик, А. В. Патрушев // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 23–27.
22. Галимова, Э. С. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к псориазу / Э. С. Галимова, В. Л. Ахметова, Э. К. Хуснутдинова // Генетика. – 2008. – Т. 44, № 5. – С. 594–605.
23. Галимова, Э. С. Молекулярно-генетическое исследование псориаза : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Э. С. Галимова ; Ин-т биохимии и генетики Уфим. НЦ РАН. – Уфа, 2008. – 22 с.
24. Ганковская, О. А. Взаимодействие вирусов и Toll-подобных рецепторов : обзор / О. А. Ганковская, В. В. Зверев // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 2. – С. 101–105.
25. Ганковская, О. А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 и TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием / О. А. Ганковская // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1–2. – С. 87–94.
26. Ганковская, О. А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. А. Ганковская. – М., 2010. – 51 с.
27. Генетические аспекты псориаза : обзор / Н. Л. Каганова [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009. – № 4. – С. 20–26.
28. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, В. И. Голубцов, С. А. Корхмазова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 23–27.
29. Гинтер, Е. А. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний / Е. А. Гинтер // Мед. генетика. – 2003. – № 2. С. 146–156.
30. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

31. Голева, О. П. О применении некоторых современных методов статистического анализа результатов научных медицинских исследований / О.П. Голева. – Омск : Изд-во ОГМА, 2001. – 82 с.
32. Горский, В. С. Особенности течения псориаза на территориях Тульской области, подверженных радиоактивному загрязнению : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. С. Горский. – М., 2013. – 24 с.
33. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания / Е. В. Гублер. – М. : Медицина, 1978. – 296 с.
34. Гузилова, Ю. И. TLR4 как мишень для активации специфического и неспецифического иммунитета / Ю. И. Гузилова, Е. Ю. Москалева // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. – 2009. – № 3. – С. 58–64.
35. Дениева, М. И. Роль полиморфизмов генов в предикции псориаза и псориатической артропатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. И. Дениева. – М., 2013. – 23 с.
36. Дмитрук, В. С. Хронотерапевтический подход в решении проблемы лечения псориаза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. С. Дмитрук. – Новосибирск, 2012. – 38 с.
37. Довжанский, С. И. Генетические и иммунологические факторы в патогенезе псориаза / С. И. Довжанский, И. Я. Пинсон // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 14–18.
38. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Изд-во ФОЛИАНТ, 2003. – 432 с.
39. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. – М. : Статистика. – 1976. – 537 с.
40. Знаменская, Л. Ф. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. Ф. Знаменская. – М., 2012. – 37 с.
41. Знаменская, Л. Ф. Препараты ингибиторов фактора некроза опухолей альфа в терапии больных псориазом / Л. Ф. Знаменская // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 7–15.

42. Знаменская, Л. Ф. Протеомные технологии в изучении патогенеза псориаза / Л. Ф. Знаменская // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 27–33.
43. Зубарева, Е. Ю. Клинико-морфологическая оценка эффективности тимодепрессина при лечении псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ю. Зубарева. – Омск, 2007. – 24 с.
44. Изменение содержания TNF-а и IL-1 β в периферической крови у больных псориазом на фоне комплексного лечения / А. И. Новиков [и др.] // Омск. науч. вестн. – 2010. – № 1 (97). – С. 98–102.
45. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза / А. А. Минеева [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 30–38.
46. Изучение роли полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов и цитокинов в патогенезе псориаза / В. А. Охлопков [и др.] // Омск. науч. вестн. – 2012. – № 1 (108). – С. 53–56.
47. Изучение экспрессии Toll-подобных рецепторов при некоторых заболеваниях [Электронный ресурс] : обзор // Вестн. КазНМУ. Сер. Иммунология. – Режим доступа: kaznmu.kz>press/2011/10/07/.
48. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии : обзор / А. А. Кубанова [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
49. Казиханова, С. Р. Эндокринные аспекты патогенеза псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Р. Казиханова. – СПб., 2012. – 23 с.
50. Капулер, О. М. Характеристика взаимосвязи метаболических и иммунологических нарушений в патогенезе псориаза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. М. Капулер ; Башк. гос. мед. Ун-т. – Екатеринбург, 2011. – 35 с.
51. Караулов, А. В. Иммунология, микробиология, иммунопатология кожи / А. В. Караулов, С. А. Быков, А. С. Быков. – М. : Бином, 2012. – 328 с.

52. Катунина, О. Р. Toll-подобные рецепторы – возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 55–57.

53. Катунина, О. Р. Взаимодействие структур врожденного и адаптивного иммунитета в пораженной коже больных тяжелыми формами псориаза на фоне системной антицитокиновой терапии (иммуноморфологическое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Р. Катунина. – М., 2011. – 49 с.

54. Катунина, О. Р. Иммуногистохимический анализ молекулярно-клеточных структур врожденного и адаптивного иммунитета у больных псориазом в процессе биологической терапии / О. Р. Катунина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 70–77.

55. Катунина, О. Р. Иммуногистохимический и морфометрический анализ содержания Toll-подобных рецепторов 2 и 4, клеток Лангерганса и субпопуляций Т-лимфоцитов в пораженной коже больных псориазом / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 51–54.

56. Катунина, О. Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе / О. Р. Катунина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 25–28.

57. Катунина, О. Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО-α в очагах пораженной кожи больных псориазом / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 25–30.

58. Катунина, О. Р. Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза : обзор / О. Р. Катунина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С. 43–48.

59. Катунина, О. Р. Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина, О. И. Колыхалова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 5. – С. 84–91.

60. Катунина, О. Р. Участие факторов врожденного иммунитета в патогенезе псориаза / О. Р. Катунина // Арх. патологии. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 40–43.
61. Кашутин, С. Л. Особенности клинического течения наследственного псориаза / С. Л. Кашутин, Ю. С. Дегтяр // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2008. – № 1. – С. 27–29.
62. Кашутин, С. Л. Проявление резервных и компенсаторных возможностей иммунных реакций при псориазе / С. Л. Кашутин, Ю. С. Дегтяр // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2007. – № 4. – С. 15–17.
63. Кашеева, Я. В. Псориатическая эритродермия: клинико-иммунологические аспекты и терапия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я. В. Кашеева. – Екатеринбург, 2012. – 25 с.
64. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции / Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова, А. С. Шмакова, О. М. Ипатова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2009. – № 5. – С. 23–27.
65. Ковальчук, Л. В. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева, А. С. Варивода // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 4. – С. 96–104.
66. Кожные и венерические болезни : рук. для врачей : в 2 т. Т. 2 / под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1999. – С. 116–156.
67. Колядо, В. Б. Медицинская статистика / В. Б. Колядо, С. В. Плугин, И. М. Дмитриенко. – Барнаул, 1998. – 152 с.
68. Комбинированное лечение тяжелых форм псориаза / Л. С. Круглова [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2013. – № 1. – С. 34–36.
69. Короткий, Н. Г. Псориаз как следствие включения бета-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) / Н. Г. Короткий, М. Ю. Песляк // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 9–19.

70. Короткий, Н. Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, О. А. Сидоренко; под ред. Н. Г. Короткого. – 2 изд., перераб. и доп. – М. : Экзамен, 2007. – С. 154–168.
71. Корсун, В. Ф. О вирусной этиологии псориаза / В. Ф. Корсун, А. В. Станевич // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1999. – № 4. – С. 9–12.
72. Корсунская, И. М. Стратегия терапии псориазической болезни / И. М. Корсунская, М. М. Резникова // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 176–179.
73. Корхмазова, С. А. Роль генетических факторов в этиопатогенезе псориаза (по материалам Краснодарского края) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Корхмазова ; Кубан. гос. мед. Ун-т. – Краснодар, 2007. – 22 с.
74. Кочергин, Н. Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11–15.
75. Кочергин, Н. Г. Индексы шкалы симптомов и качества жизни в дерматологии / Н. Г. Кочергин, С. Н. Кочергин // Материалы Всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 2001. – С. 72.
76. Кочергин, Н. Г. Наша главная задача – совершенствовать подходы к лечению наиболее распространенных дерматозов / Н. Г. Кочергин // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 8. – С. 4–5.
77. Кочергин, Н. Г. Псориаз: последние новости / Н. Г. Кочергин // Consilium Medicum. Прил.: Дерматология. – 2007. – № 2. – С. 14–17.
78. Кошкин, С. В. К вопросу о патогенезе псориаза / С. В. Кошкин, Т. В. Чермных, С. С. Коробейникова // Клин. дерматология и венерология. – 2008. – № 1. – С. 32–36.
79. Крючко, Т. А. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии / Т. А. Крючко, О. Я. Ткаченко, Ю. А. Вовк // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6. – С. 42–45.
80. Кубанова А. А. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе / А. А. Кубанова, О. Р. Катунина // Вестн. дерматологии и

венерологии. – 2010. – № 1. – С. 70–79.

81. Кубанова, А. А. Новые аспекты в патогенезе и лечении псориаза / А. А. Кубанова, В. А. Самсонов, С. М. Федоров // Вестн. дерматологии и венерологии. 2000. – № 4. – С. 27–31.

82. Кунгуров, Н. В. Псориатическая болезнь / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина. – Екатеринбург : Изд-во Уральск. Ун-та, 2002. – 200 с.

83. Курдина, М. И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза / М. И. Курдина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3–8.

84. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. // М.: Высшая школа, 1980. – 293 с.

85. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2000. – 319 с.

86. Ластед, Л. Введение в проблему принятия решений в медицине / Л. Ластед. – М. : Мир, 1971. – 282 с.

87. Лебедев, К. А. Болезни конфликта организма с его микрофлорой – новый вид иммунопатологии, связанной с нарушением реакции Toll-подобных образраспознающих рецепторов / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Успехи соврем. биологии. – 2008. – Т. 128, № 3. – С. 252–259.

88. Лукьянов, А. М. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза / А. М. Лукьянов, В. А. Малютин, Т. А. Сикорская // Здравоохранение. – 2013. – № 6. – С. 19–24.

89. Лыкова, С. Г. Интегральный подход к вопросам патогенеза псориаза / С. Г. Лыкова, О. Б. Немчанинова // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. – 2001. – № 1. – С. 7–9.

90. Лыкова, С. Г. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома / С. Г. Лыкова, О. Б. Немчанинова, О. С. Петренко // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 4. – С. 34–37.

91. Малишевская, Н. П. Состояние заболеваемости и диспансерного наблюдения больных хроническими дерматозами населения Свердловской области / Н. П. Малишевская, М. В. Пазина // Современ. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 57–63.

92. Маниатис, Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Д. Сэмбрук. – М., 1984. – 480 с.

93. Маркеры эффективности инфликсимаба у больных псориазом / А. А. Кубанова [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 64–69.

94. Медведева, О. В. Некоторые особенности иммунного статуса и клинической картины у больных псориазом, проживающих в различных регионах Тюменской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Медведева ; Тюменск. гос. Ун-т. – Тюмень, 2004. – 21 с.

95. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра [Электронный ресурс]. – М., 2003. – 1 электр. опт. диск (CD-ROM).

96. Миннибаев, М. Т. Псориатическая болезнь: гетерогенность патогенеза, иммунологические особенности, комплексная терапия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Т. Миннибаев. – М., 2012. – 48 с.

97. Мишина, О. С. Стратегические подходы к организации медицинской помощи больным псориазом [Электронный ресурс] / О. С. Мишина // Медицина и образование в Сибири. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1031.

98. Мордовцев, В. Н. Псориаз / В. Н. Мордовцев, В. Ю. Бутов, В. В. Мордовцева // Клиническая дерматовенерология : в 2 т. Т. 2 / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 212–233.

99. Мошкалов, А. В. Молекулярно-генетические детерминанты псориаза / А. В. Мошкалов // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2008. – № 1. – С. 25–26.

100. Немчанинова, О. Б. Клинические варианты течения онихопатий при псориазе [Электронный ресурс] / О. Б. Немчанинова, Е. П. Симонова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1031.
101. Немчанинова, О. Б. Системные нарушения гомеостаза при псориазической болезни: принципы патогенетической терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Б. Немчанинова. – Новосибирск, 2003. – 24 с.
102. Новиков, А. И. Патоморфологическое обоснование современной иммуносупрессивной терапии псориаза / А. И. Новиков, А. В. Кононов // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 7. – С. 36–37.
103. Новицкая, Н. Н. Качество жизни и псориаз: психологические аспекты / Н. Н. Новицкая, А. И. Якубович // Сиб. мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 8–13.
104. Новоселов, В. С. Псориаз: патогенетические и клинικο-терапевтические аспекты проблемы / В. С. Новоселов, А. В. Новоселов // Consilium Medicum. Прил.: Дерматология. – 2007. – № 1. – С. 14–18.
105. Олисова, О. Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом / О. Ю. Олисова // Рос. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 4. – С. 7–15.
106. Опыт терапии ладонно-подошвенного псориаза / Л. Ш. Тогоева, М. Т. Миннибаев, Е. Н. Лукьянова, И. М. Корсунская // Вестн. дерматологии и венерологии. – № 1. – 2011. – С. 91–95.
107. Охлопков В. А. Клинико-морфологическая характеристика вульгарного псориаза в условиях терапии / В. А. Охлопков. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2004. – 166 с.
108. Оценка экспрессии Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов в коже больных вульгарным псориазом / В. А. Охлопков [и др.] // Омск. науч. вестн. – 2012. – № 1. – С. 49–52.
109. Перламутров, Ю. Н. Псориаз и современные методы его лечения / Ю. Н. Перламутров, А. М. Соловьев // Леч. врач. – 2004. – № 5. – С. 38–43.

110. Песляк, М. Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориатический процесс [Электронный ресурс] / М. Ю. Песляк. – изд. 4.0. – М. : МУРЕ, 2012. – 94 с. – Режим доступа: http://psorias.info/ru/9785905504013_MPP_Part1_Systemic_psoiratic_process_rus.pdf.
111. Петренко, О. С. Клинико-лабораторное исследование течения псориатической болезни на фоне метаболического синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Петренко. – Новосибирск, 2004. – 24 с.
112. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР МЕД, 2003. – 144 с.
113. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19–25.
114. Пирузян, А. Л. Молекулярная генетика псориаза / А. Л. Пирузян, Р. М. Абдеев // Вестн. РАМН. – 2006. – № 3. – С. 33–43.
115. Плохинский, Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – М. : Изд-во МГУ, 1970. – 367 с.
116. Поиск новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии больных иммунозависимым заболеванием кожи – псориазом / А. А. Кубанов, Н. В. Фриго, С. В. Ротанов, Р. Ф. Хайруллин, Л. Ф. Знаменская, С. И. Свищенко // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С. 24–34.
117. Полиморфизм генов TLR2 и TLR4 у ожоговых больных с сепсисом / Е. П. Кузьмина, А. Л. Бурмистрова, Ю. Ю. Филиппова, Т. А. Сулова // Вестн. Челябинск. Гос. ун-та. – 2013. – № 7. – С. 21–23.
118. Полиморфизм генов toll-рецепторов 4-го и 9-го типов у больных псориазом / В. А. Охлопков [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 26–29.
119. Потекаев, Н. Н. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита / Н. Н. Потекаев, Д. Н. Серов // Клин. дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 4–9.

120. Правдина, О. В. Клинико-морфологическая оценка эффективности препарата глутоксим в комплексной терапии больных псориазом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Правдина. – Новосибирск, 2004. – 24 с.
121. Про- и противовоспалительные цитокины при псориазе / Г. П. Адаменко, Т. В. Тихон, Е. И. Скребло, Е. С. Головки // Вестн. Витебск. Гос. мед. ун-та. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 108–112.
122. Протеомные исследования псориаза как подход к идентификации потенциальных мишеней фармакотерапии / С. А. Брускин [и др.] // Клин. дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 28–31.
123. Псориаз и псориатический артрит / В. А. Молочков, В. В. Бадюкин, В. И. Альбанова, В. А. Волнухин. – М., 2007. – 332 с.
124. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения / под ред. Е. В. Соколовского. – СПб. : СОТИС, 1999. – Вып. 3. – С. 70–133.
125. Различия показателей воспалительного ответа в коже при распространенном вульгарном псориазе и псориатическом артрите / А. Ю. Громова [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2005. – № 5. – С. 23–27.
126. Ранние медико-генетические факторы риска развития псориаза / М. И. Дениева, Е. В. Дворянкова, О. Е. Воронько, И. М. Корсунская // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 321.
127. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
128. Рецепторы врожденного иммунитета : подходы к количественной и функциональной оценке TLR человека / Л. В. Ковальчук [и др.] // Иммунопатология и клин. Иммунология. – 2008. – № 4. – С. 223–227.
129. Родионов, А. Н. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика / А. Н. Родионов. – СПб. : Наука и техника, 2011. – С. 555–572.

130. Роль антигенпрезентирующих клеток в обострении вульгарного псориаза / Р. В. Городилов [и др.] // Омск. науч. вестн. – 2010. – № 1. – С. 34–37.
131. Роль и биологическое значение Toll-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А. Л. Байракова [и др.] // Вестн. РАМН. – 2008. – № 1. – С. 45–54.
132. Роль интерлейкинов в патогенезе псориаза / В. В. Соболев [и др.] // Современ. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и лечеб. косметологии. – 2010. – № 5. – С. 79–84.
133. Роль полифункциональных белков–иммуномодуляторов в патогенезе псориаза и атопического дерматита / В. Н. Зорин [и др.] // Клин. дерматология и венерология. – 2013. – № 2. – С. 11–15.
134. Сепетлиев, Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях: / Д. Сепетлиев; под ред. И. М. Меркова; пер. с болгарск. – М. : Медицина, 1986. – 420 с.
135. Симбирцев, А. С. Toll-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368–377.
136. Симбирцев, А. С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А. С. Симбирцев, А. Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
137. Симонова, Н. И. Генетические аспекты витилиго : (обзор литературы) / Н. И. Симонова, К. М. Ломоносов, О. А. Бабешко // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – С. 55–59.
138. Системный воспалительный ответ и прогрессирование ВИЧ-инфекции / Г. Р. Хасанова [и др.] // Вестн. современ. клин. медицины. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 21–27.
139. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – М., 2011. – С. 302–303.
140. Снарская, Е. С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль Toll-подобных рецепторов / Е. С.

Снарская // Леч. врач. – 2012. – № 4. – С. 109.

141. Снарская, Е. С. Роль Toll-подобных рецепторов (TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов : обзор / Е. С. Снарская // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2012. – № 2. – С. 47–50.

142. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза : обзор литературы / В. Р. Хайрутдинов [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2007. – № 1. – С. 3–7.

143. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза : перспективы применения статинов / М. Н. Школьник [и др.] // Клин. дерматология и венерология. – 2008. – № 4. – С. 10–17.

144. Сорокина, Е. В. Toll-подобные рецепторы и первичное распознавание патогенезе при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии / Е. В. Сорокина // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 2. – С. 6–15.

145. Сорокина, Е. В. Первичное распознавание патогенов с помощью Toll-подобных рецепторов при инфекционных заболеваниях кожи / Е. В. Сорокина, С. А. Масюкова // Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и лечеб. косметологии. – 2011. – № 1. – С. 78–83.

146. Сорокина, Е. В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е. В. Сорокина, С. А. Масюкова // Клин. дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 13–17.

147. Суколин, Г. И. Клинический полиморфизм некоторых паранеопластических и неопластических реакций кожи / Г. И. Суколин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 5. – С. 33–35.

148. Сульская, Ю. В. Генетический полиморфизм toll-like рецепторов 4 типа у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю. В. Сульская // Таврический мед.-биол. вестн. – 2009. – Т. 12, № 3(47). – С. 72–74.

149. Toll-подобные рецепторы, распознающие лиганды вируса герпеса / О. А. Ганковская [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 2. – С. 108–111.

150. Toll-рецепторы – распознающие рецепторы врожденной иммунной системы и глаз (литературный обзор) / М. З. Саидов [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – № 3. – С. 77–82.
151. Тлиш, М. М. Клинико-морфологические особенности каплевидного псориаза / М. М. Тлиш, Н. Л. Сычева, Л. А. Фаустов // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 65–71.
152. Федоров, С. М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты / С. М. Федоров // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 11. – С. 447–451.
153. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 392 с.
154. Хайрутдинов, В. Р. Генетический паспорт больного псориазом / В. Р. Хайрутдинов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 14–19.
155. Хайрутдинов, В. Р. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели Т-лимфоцитов и дендритных клеток в патогенезе псориаза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Р. Хайрутдинов. – М., 2013. – 34 с.
156. Характер экспрессии TLR-2 и TLR-4 в псориазической папуле у пациентов на фоне проводимой терапии комбинацией кальципотриола и бетаметазона дипропионата / В. А. Охлопков [и др.] // Соврем. проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 274–274.
157. Хардинова, С. А. Состояние пищеварительной системы при псориазе / С. А. Хардинова, Э. И. Белобородова // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 2. – С. 13–19.
158. Хобейш, М. М. Псориаз и качество жизни / М. М. Хобейш // Мед. вестн. – 2006. – № 38. – С. 12–13.
159. Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазической кожей / С. А. Ильина [и др.] // Технологии живых систем. – 2010. – Т. 7, № 8. – С. 38–44.
160. Экспрессия интерлейкина-17 в коже больных псориазом / Н. Л. Стародубцева [и др.] // Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и

врачеб. косметологии. – 2011. – № 2 (15). – С. 38–41.

161. Юрьев, В. К. Влияние стационарного лечения на качество жизни больных псориазом / В. К. Юрьев, М. Г. Хведелидзе // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56, № 1.2. – С. 302–307.

162. Якубович, А. И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза А. И. Якубович, Н. Н. Новицкая, Н. И. Баранчук // Сиб. мед. журн. 2013. – Т. 118, № 3. – С. 5–8.

163. A functional nonsynonymous toll-like receptor 4 gene polymorphism is associated with metabolic syndrome, surrogates of insulin resistance, and syndromes of lipid accumulation / A. P. Steinhardt [et al.] // Metab. Clin. Experim. – 2010. – Vol. 59. – № 5. – P. 711–717.

164. A review of the clinical variants and the management of psoriasis / B. Ladizinski [et al.] // Adv. Skin Wound Care. – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 271–284.

165. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis / H. Takahashi [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2002. – Vol. 28, № 3. – P. 187–197.

166. Abreu, M. T. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research / M. T. Abreu, M. Arditi // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 144. – P. 421–429.

167. Abreu, M. T. TLR signaling in the gut in health and disease / M. T. Abreu, M. Fukata, M. Arditi // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 4453–4460.

168. Aderem, A. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response / A. Aderem, R. J. Ulevitch // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 782–787.

169. Akira, S. Role of adapters in Toll-like receptor signaling / S. Akira, M. Yamamoto, K. Takeda // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31. – P. 637–642.

170. Akira, S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 499–511.

171. Analysis of genetic variants of class II cytokine and their receptor genes in psoriasis patients of two ethnic groups from the Volga-Ural region of Russia / Galimova E. [et. al.] // J. Dermatol. Sci. – 2012. – Vol. 16. [Epub ahead of print]

172. Association of functional variants of PTPN22 and tp53 in psoriatic

arthritis: a case-control study / C. Butt [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – R. 27.

173. Association study of Toll-like receptor 9 gene polymorphism in Korean patients with systemic lupus erythematosus / J. W. Hur [et al.] // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 65. – P. 266–270.

174. Azevedo, V. F. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis / V. F. Azevedo, P. G. Buier // *An. Bras. Dermatol.* – 2013. – Vol. 88, № 2. – P. 233–236.

175. Baker, B. S. Recent advances in psoriasis: the role of the immune system / B. S. Baker. – Imperial College Press, 2000. – 180 p.

176. Barker, J. N. W. Genetic aspects of psoriasis / J. N. W. Barker // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2001. – Vol. 26. – P. 321–325.

177. Bhattacharjee, R. N. Передача сигнала через Toll-подобные рецепторы: новые возможности в медицине и роль при различных заболеваниях у человека / R. N. Bhattacharjee, S. Akira // *Аллергология и иммунология.* – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 449–457.

178. Bos, J. D. Psoriasis, innate immunity, and gene pools / J. D. Bos // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, № 3. – P. 468–471.

179. Bowcock, A. M. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity / A. M. Bowcock // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 93–122.

180. Campalani, E. The Clinical Genetics of Psoriasis / E. Campalani, J. N. Barker // *Cur. Genomics.* – 2005. – Vol. 6. – P. 51–60.

181. Capon, F. An update on the genetics of psoriasis / F. Capon, R. C. Trembath, J. N. Barker // *Dermatol. Clin.* – 2004. – Vol. 22. – P. 339–347.

182. Charlesworth, E. N. Immunomodulation in dermatology lessons learned in the treatment of psoriasis / E. N. Charlesworth // *Allergy Asthma Proc.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 123–125.

183. Clark, R. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity / R. Clark, T. Kupper // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 125. – № 4. – P. 629–637.

184. Clinical and genetic registries in psoriatic disease / D. D. Gladman [et al.] // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 1458–1463.
185. Common human Toll-like receptor 9 polymorphisms and haplotypes: association with atopy and functional relevance / B. Berghöfer [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 1147–1154.
186. Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor $\gamma\delta$ in plaque and guttate psoriasis / N. R. Seung [et al.] // J. Cutan. Pathol. – 2007. – Vol. 34. – P. 903–911.
187. Connolly, D. J. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics / D. J. Connolly, L. A. O'Neill // Curr. Opin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 510–518.
188. Cristofaro, P. Role of TLR in infection and immunity / P. Cristofaro, S. M. Opal // Drugs. – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 15–29.
189. Cultured human melanocytes express functional Toll-like receptors 2-4, 7 and 9 / N. Yu. [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2009. – Vol. 56, № 2. – P. 113–120.
190. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population / J. M. Gelfand [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51, № 5. – P. 704–708.
191. Endres, I. M. C. Investigation of polymorphisms in the Toll-like receptor 9 (TLR9) gene in inflammatory bowel diseases : Diss. ... doct. of medicine / I. M. C. Endres. – Kaufbeuren, 2010. – 149 p.
192. Ermertcan, A. T. Toll-like receptors and skin / A. T. Ermertcan, F. Öztürk, K. Gündüz // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 25, № 9. – P. 997–1006.
193. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes / A. Pivarsci [et al.] // Int. Immunol. – 2003. – Vol. 15, № 6. – P. 721–730.
194. Fry, L. Triggering psoriasis: the role of infections and medications / L. Fry, B. S. Baker // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 606–615.
195. Functional Consequences of Toll-like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda [et al.] // Mol. Med. – 2008. – Vol. 14, № 5/6. – P. 346–352.

196. Functional linkage of cirrhosis–predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell responses / J. Guo [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2009. – Vol. 49. – № 3. – P. 960–968.
197. Gaspari, A. A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis / A. A. Gaspari // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, № 3. – S67–S80.
198. Gene polymorphisms (G82S, 1704G/T, 2184A/G and 2245G/A) of the receptor of advanced glycation end products (RAGE) in plaque psoriasis / V. Vasku [et al.] // *Arch Dermatol. Res.* – 2002. – Vol. 294. – P. 127–130.
199. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis / A. Pietrzak, A. Zalewska, G. Chodorowska, P. Nockowski, A. Michalak-Stoma, P. Osemlak, D. Krasowska // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2008. – Vol. 46, № 1. – P. 11–21.
200. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // *Lancet.* – 2007. – Vol. 21, № 370(9583). – P. 263–271.
201. Harris, G. Role of Toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract / G. Harris, R. KuoLee, W. Chen // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2149–2160.
202. Has toll-like receptor 4 been prematurely dismissed as an inflammatory bowel disease gene? Association study combined with meta-analysis shows strong evidence for association / B. L. Browning [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2504–2512.
203. Homey, B. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris / B. Homey, S. Meller // *Clin. Dermatol.* – 2008. – Vol. 26, № 5. – P. 539–545.
204. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptor 4 / P. I. Song [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 119, № 2. – P. 424–432.
205. Human keratinocytes express functional toll–like receptor 3, 4, 5, and 9 / M. C. Lebre [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, № 2. – P. 331–341.
206. Immunopathogenesis of psoriasis / R. Sabat [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 16, № 10. – P. 779–798.

207. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis / S. Garcia-Rodriguez [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 242–250.
208. Influence of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in psoriasis risk / P. Coto-Segura [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2011. – Vol. 303. – P. 445–449.
209. Innate Immune-Related Receptors in Normal and Psoriatic Skin / J. L. Curry [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – Vol. 127. – P. 178–186.
210. Iwasaki, A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. Iwasaki, R. Medzhitov // Nature Immunol. – 2004. - Vol. 5, № 10. – P. 987–995.
211. Kaisho, T. Toll-like receptor function and signaling / T. Kaisho, S. Akira // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117. – P. 979–987.
212. Kang, S. S. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease / S. S. Kang, L. S. Kauls, A. A. Gaspari // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, № 6. – P. 951–983.
213. Kawai, T. TLR signaling / T. Kawai, S. Akira // Semin. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 24–32.
214. Krenzel, S. Psoriasis / S. Krenzel, G. M. Schaumburg-Lever, C. C. Geilen. - 3 ed. 1998.
215. Krueger, J. G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J. G. Krueger, A. Bowcock // Ann. Rheumat. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1130–1136.
216. Lai Yu. Toll-Like Receptors in Skin Infections and Inflammatory Diseases / Yu. Lai, R. L. Gallo // Infect. Dis. Drug Targets. – 2008. – № 8. – P. 144–155.
217. Langley, R. G. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life / R. G. Langley, G. G. Krueger, C. E. Griffiths // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 18–23.
218. Lee, M. R. Immunopathogenesis of psoriasis / M. R. Lee, A. J. Cooper // Australas. J. dermatol. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 51–59.
219. Lien, E. Toll-like receptors / E. Lien, R. R. Ingalls // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. S1–S11.

220. Lowes, M. A. Krueger Pathogenesis and therapy of psoriasis / M. A. Lowes, A. M. Bowcock, J. G. Krueger // *Nature*. – 2007. – Vol. 445, № 7130. – P. 866–873.
221. McInturff, J. E. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease / J. E. McInturff, R. L. Modlin, J. Kim // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 125, № 1. – P. 1–8.
222. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on toll-like receptor 4 / R. Shimazu [et al.] // *J. Experim. Med.* – 1999. – Vol. 189, № 11. – P. 1777–1782.
223. Mechanisms and treatment of psoriasis / J. Joachim [et al.] // *Presse Med.* – 2005. – Vol. 34, № 22, pt. 1. – P. 1727–1736.
224. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nat. Rev. Immunology*. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 135–145.
225. Miller, L. S. Human keratinocyte Toll-like receptors promote distinct immune responses / Miller L. S., R. L. Modlin // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – 127, № 2. – P. 262–263.
226. Miller, L. S. Toll-like receptors in skin / L. S. Miller // *Adv. Dermatology*. – 2008. – Vol. 24. – P. 71–87.
227. Musette, P. Innate immunity: cutaneous expression of Toll-like receptors / P. Musette, I. A. Auckbur, E. Begon // *Med. Sci. (Paris)*. – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 149–152.
228. Naldi, L. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks / L. Naldi, C. E. Griffiths // *Br. J. Dermatol.* 2005. – Vol. 152, № 4. – P. 597–615.
229. Navarini, A. A. Psoriasis / A. A. Navarini, R. M. Trüeb // *Ther Umsch.* – 2010. – Vol. 67, № 4. – P. 153–165.
230. Netea, M. G. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility / M. G. Netea, C. Wijmenga, L. A. J. O'Neill // *Nat. Immunol.* Navarini – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 535–542.
231. Nickoloff, B. J. Immunopathogenesis of psoriasis / B. J. Nickoloff, J. Z.

Qin, F. O. Nestle // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2007. – Vol. 33, № 1–2. – P. 45–56.

232. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis / B. S. Baker [et al.] // Brit. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148, № 4. – P. 670–679.

233. O'Neill, L. A. J. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know / L. A. J. O'Neill // Cur. Opin. Immunol. – 2006. – Vol. 18. – P. 3–9.

234. Oda, K. A comprehensive map of the toll-like receptor signaling network / K. Oda, H. Kitano // Mol. System. Biology. – 2006. – Vol. 2. – P. 12–15.

235. Palfreeman, A. C. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast / A. C. Palfreeman, K. E. McNamee, F. E. McCann // Drug Des Devel. Ther. – 2013. – Vol. 7. – P. 201–210.

236. Petry, V. Toll-like receptors and dermatology / V. Petry, A. A. Gaspari // Int. J. Dermatol. 2009. – Vol. 48, № 6. – P. 558–570.

237. Polymorphisms and haplotypes in TLR9 and MYD88 are associated with the development of Hodgkin's lymphoma: a candidate–gene association study Role of TLR9 and MYD88 in HL / V. Mollaki [et al.] // J. Human Genetics. – 2009. – Vol. 54. – P. 655–659

238. Polymorphisms of toll–like receptor 9 (TLR9) gene with systemic lupus erythematosus in Chinese / M. W. Ng [et al.] // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. 1456–1468.

239. Prinz, J. C. The role of streptococci in psoriasis / J. C. Prinz // Hautarzt. – 2009. – Vol. 60, № 2. – P. 109–115.

240. Psoriasis prediction from genome-wide SNP profiles / E. Fang [et al.] // BMC Dermatol. – 2011. – Vol. 11. – 1. – <http://www.biomedcentral.com/1471-5945/11/1>.

241. Rahman, P. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis / P. Rahman, J. T. Elder // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, Suppl 2. – P. 37–39.

242. Raut, A. S. Psoriasis clinical implications and treatment: a review / A. S. Raut, R. H. Prabhu, V. B. Patravale // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 183–216.

243. Robert, C. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance / C. Robert, T. S. Kupper // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341:1817–1828.
244. Sandor, F. Toll-like receptors. Structure, function and their ligands / F. Sandor, M. Buc // *Fol. Biol (Praha)*. – 2005. – Vol. 1(5). – P. 148–57.
245. Schnare, M. Toll-Like Receptors: sentinels of host defence against bacterial infection / M. Schnare, M. Röllinghoff, S. Qureshi // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 139. – P. 75–85.
246. Schon, M. P. Psoriasis / M. P. Schon, W.N. Boehncke // *N Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1699–1912.
247. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case–control disease association studies / R. Lazarus [et al.] // *Genomics*. – 2003. – Vol. 81. – P. 85–91.
248. Stenson, W. F. Toll-like receptors and intestinal epithelial repair. *Current Opinion in Gastroenterology* / W. F. Stenson. – 2008. – Vol. 24. – P. 103–107.
249. Takeda, K. Roles of Toll-like receptors in innate immune responses / K. Takeda, S. // *Akira Genes Cell*. – 2001. – Vol. 6. – P. 733–742.
250. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, Kaisho T., S. Akira // *Ann. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.
251. The Epidemiology of psoriasis / A. L. Neimann [et al.] // *Exp. Rev. Dermatol.* – 2006. – 1(1). – P. 63–75.
252. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis / M. H. Allen [et al.] // *J. Inv. Dermatol.* – 2005. – 124, № 1. – P. 103–106.
253. The Role of TLR in host defenses and their relevance to dermatologic diseases / D. Terhorst [et al.] // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 1–10.
254. TLR 7/9 Antagonist as Therapeutics for Immune-mediated Inflammatory disorders / S. Sun [et al.] // *Inflam. Allergy Drug. Target.* – 2007. – № 6. – P. 223–235.
255. TLR3c.1377, TLR9-1486, and TLR9 2848 gene polymorphisms and

multiple sclerosis / X. Ji, Y. Wang, G. Huang, W. Zhou // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 116–22.

256. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N. C. Arbour [et al.] // *Nature. Genet.* – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 187–191.

257. TLR9 gene polymorphism (rs187084, rs352140): association with acute rejection and estimated glomerular filtration rate in renal transplant recipients / T. H. Kim [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2013. – 40, Vol. 6. – P. 502–508.

258. TNF-alpha gene promoter-238G.A and -308G.A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis / C. Li [et al.] // *J. Inv. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 1886–1892.

259. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis / S. Pabst [et al.] // *Clin. Experim. Immunol.* – 2006. – Vol. 143. – P. 420–426.

260. Toll-like receptor 9 (TLR9) polymorphism associated with symptomatic malaria: a cohort study / A. H. Omar [et al.] // *Malar J.* – 2012. – Vol. 17, № 11. – P. 168.

261. Toll-like receptor 9 gene mutations and polymorphisms in Japanese ulcerative colitis patients / K. Fuse, K. Katakura, N. Sakamoto, H. Ohira / *World J Gastroenterol.* – 2010. - Vol. 16, № 46. – P. 5815–5821.

262. Toll-like receptor 9 polymorphisms are associated with severity variables in a cohort of meningococcal meningitis survivors / M. S. Sanders [et al.] // *BMC Inf. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 112.

263. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor κ B controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is Toll-like receptor 2 but not Toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent / M. Mempel [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121, № 6. – P. 1389–1396.

264. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis / M. L. Slattery, J. S. Herrick, K. L. Bondurant, R. K. Wolff // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 130, № 12. – P. 2974–2980.

265. Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens:

bringing specificity to the innate immune system / M. G. Netea [et al.] // J. Leukoc. Biology. – 2004. - Vol. 75, № 5. – P. 749–755.

266. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses / S. A. Arancibia [et al.] // Biol. Res. – 2007. – Vol. 40, № 2. – P. 97–112.

267. Toll-like receptors in dermatology / M. Mempel [et al.] // J. Ring, Dermatol. Clin. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 531–540.

268. Toll-Like Receptors in Health and Disease: Complex Questions Remain / I. Sabroe [et al.] / J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 1630–1635.+

269. Toll-Like Receptors: Role in Dermatological Disease / A. Hari, T. L. Flach, Y. Shi, P.R. Mydlarski // Mediat. Inflamm. – Vol. 2010. – Article ID 437246.

270. Transcriptional regulatory network for psoriasis / X. Lu [et al.] // J. Dermatol. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 48–53.

271. Uematsu, S. Toll-Like receptors (TLRs) and their ligands / S. Uematsu, S. Akira // Handb Exp. Pharmacol. – 2008. – Vol. 183. – P. 1–20.

272. Valins, W. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators / W. Valins, S. Amini, B. Berman // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2010. – Vol. 3, № 9. – P. 20–29.

273. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes / G. Kollisch [et al.] // Immunology. – 2005. - Vol. 114, № 4. – P. 531–541.

274. Veale, D. J. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / D. J. Veale, C. Ritchlin, O. FitzGerald // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, 2. – P. 26–29.

275. Villanova, F. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis / F. Villanova, P. Meglio Di, F. O. Nestle // Ann Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, Suppl. 2. – P. ii104–110.

276. Weigle, N. Psoriasis / N. Weigle, S. McBane // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 1, № 87(9). – P. 626–33.

277. Werling, D. Toll-like receptor linking innate and adaptive immune response / D. Werling, T. W. Jungi // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2003. – Vol. 91. – P. 1–12.

278. Zell, D. Genetic alterations in psoriasis / D. Zell, S. Hu, R. Kirsner // J. Invest. Dermatol. – 2008. Vol. 128. – P. 1614.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)

ОБРАЗЕЦ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИОННОЙ КАРТЫ

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Взят 1) _____ 2) _____ 3) _____ Дата « _____ » _____ г.
История болезни № _____
Карта обследования № _____

Ф.И.О. _____
Домашний адрес _____
Место работы _____
1. Профессия (должность) _____
2. Возраст _____
3. Клинический диагноз _____
4. Осложнение основного диагноза _____
5. Сопутствующие заболевания _____
6. Пол: 1) мужской 2) женский _____
7. Семейное положение: в браке состоит, не состоит _____
8. Национальность _____

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

9. Аллергологический анамнез _____
10. Наследственность _____
11. Перенесенные соматические заболевания _____
12. Производственные вредные факторы: 1) лет 2) дня _____
13. Вредные привычки: курение; злоупотребление алкоголем; наркотики _____
14. Давность заболевания: до 3-х месяцев 3-6 месяцев 7-11 месяцев 1-3 года 4-6 лет 7-10 лет 11-15 лет свыше 15 лет _____
15. Предполагаемые провоцирующие факторы: нервный стресс; травма; простудное заболевание; беременность; роды; климакс; алиментарный; аллергический процесс; без видимых причин _____

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

16. Давность начала заболевания: 5-10 лет 11-20 лет 21-30 лет 31-40 лет 41-50 лет 51 года _____
17. Локализация первичных кожных высыпаний: _____
Голова Верхние конечности Туловище Нижние конечности
18. Раннее проводимое лечение: _____
Стандартная терапия; ПУВА-терапия; УФО; Глютоксим; Метотрексат; Тимолегрессин
19. Эффект от проводимого лечения: 1) клиническое выздоровление 2) значительное улучшение 3) улучшение 4) без перемен 5) ухудшение _____
20. Сезонность рецидивов: зима весна лето осень не отмечается _____
21. Частота рецидивов в год: 1-2 более двух непрерывно-рецидивирующее течение _____

АНАМНЕЗ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

22. Длительность настоящего обострения: недели 2-3 недели 1 месяц более месяца _____
23. Предполагаемые провоцирующие факторы настоящего обострения: нервный стресс; простудное заболевание; травма; беременность; роды; климакс; алиментарный; время года; без видимых причин _____
24. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI): менее 10 10-20 более 20 _____
25. Наличие жалоб на боль в суставах: _____
Нет; Есть (возраст появления жалоб, указать название суставов) _____
26. Препараты и методы: _____
Стандартная терапия; ПУВА-терапия; УФО; Глютоксим; Метотрексат; Тимолегрессин _____
27. Эффект от проводимой терапии: клиническое выздоровление; значительное клиническое улучшение; клиническое улучшение; без перемен; ухудшение _____

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

28. Распространенность патологического процесса: ограниченный; диссеминированный; генерализованный; универсальный; симметричный; ассиметричный _____
29. Локализация кожных высыпаний: _____
Голова; лицо; волосистая часть; шея; слизистая полости рта _____
Верхние конечности: плечи; предплечья; ладони; кисти; локтевые суставы _____
Туловище; грудь; живот; боковые поверхности; спина; поясница; ягодицы; паховая область; половые органы _____
Нижние конечности: бедра; голени; стопы; подошвы; колени _____
30. Оценка инфильтрации в очагах: незначительная; умеренная; выраженная _____
31. Гиперемия в очагах: незначительная; умеренная; выраженная _____
32. Шелушение в очагах: незначительное; умеренное; выраженное _____
33. Площадь поражения кожи: менее 5% 6-10% 11-20% 21-50% более 50% _____
34. Индекс PASI: 1-е сутки: _____ 14-е сутки: _____ 21-е сутки: _____
35. Изменение ногтевых пластинок: стоп; кистей _____
36. Характер изменений: симптом «наперстка»; симптом «масляного пятна» _____

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

37. Клинический анализ крови: _____
до лечения: СОЭ гемоглобин кол-во Эц кол-во Лц кол-во Тц
формула крови: В% Э% Н% Мг Ю П С Л% М%
после лечения: СОЭ гемоглобин кол-во Эц кол-во Лц кол-во Тц
формула крови: В% Э% Н% Мг Ю П С Л% М%
38. Биохимические показатели: _____
до лечения: АлаТ АсаТ общ. билирубин креатинин мочевины
сахар крови после лечения: АлаТ АсаТ общ. билирубин креатинин мочевины
сахар крови _____