

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

На правах рукописи

Барило Анна Александровна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Смирнова С.В.

Красноярск

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Факторы риска развития псориаза и псориатического артрита.....	14
1.2. Клинико-anamnestические особенности псориаза	19
и псориатического артрита.....	19
1.3. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при псориазе и	
псориатическом артрите	26
1.4. Иммунореактивность и цитокиновая регуляция межклеточных	
взаимодействий при псориазе и псориатическом артрите	30
1.5. Полиморфизм генов цитокинов IL-4 и IL-10 при псориазе и псориатическом	
артрите.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Объект исследования	41
2.2. Дизайн исследования	42
2.2.1. Клинические методы исследования	45
2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования	46
2.2.3. Иммунологические методы исследования	46
2.2.4. Молекулярно-генетические методы.....	49
2.2.5. Инструментальные методы исследования.....	52
2.2.6. Статистические методы исследования.....	52
2.2.7. Перечень и объем выполненных исследований	55
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСОРИАЗА	
И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА	57
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика псориаза и псориатического	
артрита.....	57
3.2. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы и липидного	
спектра периферической крови больных псориазом и псориатическим артритом	
.....	67

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	78
4.1. Содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток в периферической крови больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести заболевания.....	78
4.2. Содержание иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести заболевания.....	83
ГЛАВА 5. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНОВ <i>C-590T (rs2243250)</i> ГЕНА <i>IL4</i> И <i>C-597A (rs1800872)</i> ГЕНА <i>IL10</i> ПРИ ПСОРИАЗЕ И ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ	88
5.1. Концентрация TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови и приоритетный характер иммунного реагирования при псориазе и псориатическом артрите в зависимости от степени тяжести заболевания.....	88
5.2. Полиморфизм промоторных регионов <i>C-590T (rs2243250)</i> гена <i>IL4</i> и <i>C-597A</i> (<i>rs1800872</i>) гена <i>IL10</i> при псориазе и псориатическом артрите	94
ГЛАВА 6. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ	105
6.1. Корреляционный анализ показателей при псориазе и псориатическом артрите.....	105
6.2. Дискриминантный анализ показателей при псориазе и псориатическом артрите.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АсТ – аспартатаминотрансфераза
АлТ – аланинаминотрансфераза
ГБС – гепатобилиарная система
ДИ – доверительный интервал
ДС – диагностическая специфичность (доля лиц с отрицательным результатом теста среди группы сравнения)
ДЧ – диагностическая чувствительность (доля лиц с положительным результатом анализа среди больных с изучаемым симптомокомплексом)
ДЭ – диагностическая эффективность (среднее между диагностической чувствительностью и специфичностью)
ИМТ – индекс массы тела
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ОШ – отношение шансов
ПБ – псориазная болезнь
ПС – псориаз
ПсА – псориазный артрит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ФР – факторы риска
ЦИК-С1q – циркулирующие иммунные комплексы, связанные с фактором комплемента С1q (классический путь)
ЦИК-С3d – циркулирующие иммунные комплексы, связанные с фактором комплемента С3d (классический и альтернативный пути)
CD16⁺ – натуральные киллеры
CD3⁺ – Т-лимфоциты
CD4⁺ – Т-хелперы
CD8⁺ – Т-цитотоксические
Ig A, M, G – иммуноглобулины А, М, G
IL – интерлейкин
PASI – Psoriasis area and severity index (индекс охвата и тяжести ПС)
SNPs – single-nucleotide polymorphisms (однонуклеотидные полиморфизмы)
Th – Т-хелперы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Псориаз (ПС) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, популяционная частота которого в мире, по данным различных авторов, составляет 57,6–60,4 случаев на 100 000 населения [88, 208]. Псориаз и псориатический артрит – системные иммуноассоциированные заболевания мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующиеся гиперпролиферацией эпидермоцитов, нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [100, 111, 161].

За последние годы значительно увеличилась частота возникновения тяжелых и резистентных к проводимой терапии клинических форм заболевания, таких как псориатический артрит («псориаз артропатический» по МКБ-10) [43, 162, 190]. Псориатический артрит (ПсА) является прогрессирующим воспалительным заболеванием суставов и позвоночника, которое приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [162, 180]. При отсутствии своевременного лечения у больных ПсА наблюдается прогрессирующее поражение суставов и серьезные ограничения физической активности, ведущие к инвалидизации [88]. Кроме того, в литературе, посвященной ПсА, значительное место отводится не только функциональным нарушениям пораженных суставов, но и увеличению смертности больных ПсА в сравнении с популяционной: у мужчин на 59% и у женщин на 65% [114, 130, 244]. Все эти факторы в конечном итоге приводят к социальным и экономическим потерям, что обуславливает актуальность изучения псориатического артрита [43, 108].

Возникновение псориаза и псориатического артрита обусловлено действием многофакторных влияний окружающей среды с доминирующей ролью генетической предрасположенности [44, 53, 78]. Однако единого мнения о факторах риска развития ПС и ПсА, определяющих характер клинического течения

заболевания, инициирующих обострение и влияющих на развитие осложнений, не существует, что определяет необходимость их изучения.

Вариабельность клинической картины и разнообразие механизмов, приводящих к развитию ПС, существенно затрудняют раннюю диагностику ПсА. В свою очередь, отсутствие ранней и своевременной диагностики ПсА препятствует усовершенствованию существующих методов лечения и профилактики тяжелых клинических форм ПС [215]. Рассмотрение особенностей клинического течения заболевания и данных анамнеза требует проведения тщательного анализа с целью выявления предикторов псориаза и псориатического артрита.

Известно, что иммунопатогенез ПС и ПсА является сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы, при этом ключевая роль принадлежит CD3⁺-лимфоцитам [27, 99, 140, 208]. Активация Т-лимфоцитов в пораженной коже при ПС и синовиальной жидкости при ПсА сопровождается выбросом различных цитокинов, приводящих к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и синовиальной оболочки [70, 96, 213]. Согласно современным представлениям, важнейшим фактором активации пролиферации клеток эпидермиса и синовиальной оболочки при ПС и ПсА является нарушение регуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. ПС и ПсА относят к «Th1-зависимым заболеваниям» [121, 137, 167]. Преобладание цитокинов Th2-профиля наблюдается при тяжелых формах ПС, увеличении длительности заболевания, а также при наличии сопутствующих иммунодефицитных состояний [253]. Следовательно, тяжелое клиническое течение ПС и наличие сопутствующих иммунодефицитных состояний, способствуя развитию хронической эндогенной интоксикации, приводят к переключению иммунного ответа с Th1- на Th2-тип.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении иммунопатогенеза ПС и ПсА в клинической практике отсутствуют четкие иммунологические маркеры прогрессирования заболевания с формированием его тяжелых форм. Разнообразие механизмов, приводящих к развитию ПсА, указывает на необходимость анализа цитокинов – основных регуляторов иммунного ответа, продукция которых

является генетически детерминированной и зависит от изменения структуры кодирующих их генов [64, 100, 149]. Наличие изменений в последовательности нуклеотидов в кодирующей части гена (однонуклеотидные полиморфизмы или single-nucleotide polymorphisms, SNPs) влияет на уровень экспрессии белка (определенного цитокина), что приводит к иммунологическим сдвигам, способствующим возникновению патологии с определенными фенотипическими особенностями, степенью тяжести, темпами прогрессирования заболевания [218]. Изучение иммуногенетических особенностей ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания позволит выявить единые диагностические критерии прогрессирования патологии, а значит, усовершенствовать профилактические меры по предотвращению псориатической болезни.

Изучение причинно-следственной связи поражения гепатобилиарной системы (ГБС) при псориазе и псориатическом артрите является актуальной задачей, поскольку печень и билиарный тракт являются одними из основных органов-мишеней, вовлеченных в системный псориатический процесс [51, 82, 205]. Важная роль отводится коморбидности заболеваний гепатобилиарной системы, ПС и ПсА, наличие которой негативно влияет на течение кожного процесса [75]. Развитие коморбидных заболеваний обусловлено общностью генетических, эпигенетических и патогенетических механизмов [63]. Несмотря на проявленный интерес исследователей к вопросу о взаимосвязи патологии ГБС и псориаза, нет данных о клинико-лабораторных и инструментальных предикторах прогрессирования заболевания при их коморбидности.

Таким образом, на сегодняшний день механизмы, приводящие к развитию псориатического процесса, окончательно не выяснены, что указывает на необходимость проведения сравнительного анализа клинических, иммунологических и генетических показателей при псориазе и псориатическом артрите в зависимости от степени тяжести заболевания с целью выявления маркеров прогрессирования патологии.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ иммунологических и генетических показателей в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита.

Задачи исследования

1. Оценить количественные характеристики Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток в периферической крови больных псориазом и псориатическим артритом и провести сравнительный анализ в зависимости от степени тяжести клинических проявлений заболевания.

2. Изучить концентрацию иммуноглобулинов (А, М, G), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК-С1q, ЦИК-С3d) в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом и провести сравнительный анализ в зависимости от степени тяжести клинических проявлений заболевания.

3. Провести сравнительную оценку концентрации провоспалительных (IL-6, TNF-а) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести клинических проявлений заболевания.

4. Проанализировать частоту распределения однонуклеотидных полиморфизмов в промоторных регионах генов цитокинов (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) и их ассоциацию с концентрацией цитокинов ((IL-4, IL-10) в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести клинических проявлений псориаза и псориатического артрита.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые показаны изменения иммунологических и генетических показателей в зависимости от степени тяжести клинических проявлений псориаза и псориатического артрита.

При псориазе легкой степени тяжести определено повышенное количество в периферической крови фагоцитирующих нейтрофилов и низкое фагоцитарное

число, при среднетяжелой степени тяжести – повышенная концентрация в сыворотке крови ЦИК-С3d. При псориатическом артрите легкой степени тяжести выявлена повышенная концентрация в сыворотке крови ЦИК-С3d в сравнении со среднетяжелой степенью тяжести заболевания.

Установлены изменения концентрации цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α в сыворотке крови при псориазе и псориатическом артрите вне зависимости от степени тяжести заболевания. При псориазе и псориатическом артрите в сравнении с контролем отмечена повышенная концентрация IL-6 и сниженная концентрация IL-10 в сыворотке крови. При псориатическом артрите дополнительно определено повышенное содержание TNF- α и IL-4 в сыворотке крови в сравнении с псориазом и контролем.

Впервые изучены полиморфные варианты промоторных регионов генов цитокинов (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) и их ассоциация со степенью тяжести клинических проявлений псориаза и псориатического артрита. Псориаз легкой степени тяжести ассоциирован с носительством генотипа *C/C* полиморфизма *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* и *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10*. Псориаз среднетяжелой степени тяжести ассоциирован с генотипом *A/A* полиморфизма *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10*. Псориатический артрит среднетяжелой степени тяжести ассоциирован с носительством генотипа *T/T* полиморфизма *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* и генотипом *A/A* полиморфизма *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10*.

Впервые определена статистически значимая ассоциация низкого уровня IL-10 в сыворотке крови при псориазе и псориатическом артрите независимо от степени тяжести заболевания с наличием определенного генотипа полиморфизма *C-597A* гена *IL10*: при псориазе – с генотипами *C/A* и *A/A*, при псориатическом артрите – с генотипом *C/C*.

На основании научно-обоснованного подхода с учетом результатов комплексного клинического, иммунологического и генетического обследования разработан алгоритм диагностических маркеров псориаза и псориатического артрита.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в расширении представлений и систематизации данных о факторах риска, клинико-иммунологических и генетических особенностях псориаза и псориатического артрита.

Выявленные изменения иммунологических показателей при псориазе и псориатическом артрите указывают на наличие как общих по отношению к контролю, так и межгрупповых различий. Особенности иммунологических параметров при псориазе и псориатическом артрите свидетельствуют о наличии сопряженности изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета со степенью тяжести заболевания.

Определение полиморфных вариантов промоторного региона гена *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* и *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10* с учетом степени тяжести псориаза и псориатического артрита, позволит формировать группы риска прогрессирования патологии.

Разработан дифференциальный подход к диагностике псориаза и псориатического артрита, представленный в методических рекомендациях «Алгоритм диагностики псориаза и псориатического артрита: клинические и иммуногенетические предикторы».

Положения, выносимые на защиту

1. Установлены характерные изменения иммунологических показателей для псориаза и псориатического артрита по отношению к контролю: повышенное количество в периферической крови CD16⁺-лимфоцитов, фагоцитирующих нейтрофилов, сниженное фагоцитарное число, сниженная концентрация в сыворотке крови IgA, IgM, IgG, IL-10 и повышенная концентрация IL-6 и ЦИК-S1q; для псориаза по отношению к контролю дополнительно – повышенное содержание CD8⁺-лимфоцитов в периферической крови; а для псориатического

артрита по отношению к контролю и псориазу – повышенная концентрация ЦИК-С3d, TNF- α и IL-4 в сыворотке крови.

2. Особенности изменений иммунологических показателей при псориазе и псориатическом артрите в зависимости от степени тяжести заболевания являются: при псориазе легкой степени тяжести относительно среднетяжелой – повышенное количество в периферической крови фагоцитирующих нейтрофилов, сниженное фагоцитарное число и концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови; при псориатическом артрите легкой степени тяжести относительно среднетяжелой – повышенная концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови.

3. Степень тяжести клинических проявлений псориаза и псориатического артрита ассоциирована с носительством определенного генотипа полиморфизма *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* и *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10*. Определена взаимосвязь полиморфизма *C-597A* гена *IL10* с низким уровнем IL-10 в сыворотке крови.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей-дерматологов, иммунологов, терапевтов, гастроэнтерологов НИИ медицинских проблем Севера, КГБУЗ «Красноярского краевого кожно-венерологического диспансера № 1» (г. Красноярск), ООО «Доктор», а также используются в учебном процессе кафедр клинической иммунологии, дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII, XIII, XIV научно-практических конференциях молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск, 2014, 2015, 2016 гг.), XX Ежегодном Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (г. Москва, 2015 г.), XV Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.),

II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (г. Новосибирск, 2015 г.), 18-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2015 г.), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука: проспект Свободный 2015» (г. Красноярск, 2015 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири» (г. Новосибирск, 2015 г.), Объединенной XXI Российской гастроэнтерологической недели (г. Москва, 2015 г.), European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2015 (Barcelona, 2015 г.), Конференции молодых ученых Красноярского научного центра СО РАН (г. Красноярск, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской генетики» (г. Томск, 2016 г.), Научно-практической школы-конференции «Иммунология в клинической практике» (г. Красноярск, 2016 г.).

В 2015 г. награждена дипломом II степени за доклад на международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука: проспект Свободный 2015» (г. Красноярск). В 2015 г. награждена дипломом II степени за вклад в развитие медико-биологической науки Сибири и активное участие в конкурсе молодых ученых XIII Научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск).

В 2016 г. награждена дипломом II степени за вклад в развитие медико-биологической науки Сибири и активное участие в конкурсе молодых ученых XIX Конференции молодых ученых КНЦ СО РАН (г. Красноярск).

В 2016 г. награждена дипломом I степени за активное участие в конкурсе молодых ученых XIV Научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» и вклад в развитие медико-биологической науки Сибири (г. Красноярск).

Лауреат Премии Главы города молодым талантам «за высокие достижения в научно-учебной деятельности», 2016 г.

Личный вклад автора

Автором выполнен весь объем клинических и лабораторных исследований, сформирована база данных, проведена статистическая обработка материала.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, в том числе 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, изданы методические рекомендации, получены две приоритетные справки на патенты.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», собственных результатов исследования, отраженных в четырех главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и 30 таблицами. Список литературы содержит 254 источника, в том числе 66 работ отечественных и 188 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Факторы риска развития псориаза и псориатического артрита

Псориаз и псориатический артрит – многофакторные заболевания с генетической предрасположенностью к их развитию и значимым влиянием факторов окружающей среды [56, 57, 162]. Среди них рассматриваются средовые и триггерные факторы, особенности течения обменных процессов, наличие сопутствующей патологии различных органов и систем организма (иммунной, пищеварительной, нервной и др.) [103, 105]. Однако единого мнения как о внешних, так и о генетически детерминированных факторах риска развития ПС и ПсА, определяющих характер клинического течения заболевания, инициирующих обострение и влияющих на развитие осложнений, к настоящему моменту времени не существует.

Факторы риска, способные спровоцировать развитие и обострение ПС и ПсА условно могут быть разделены на экзогенные и эндогенные [95, 136, 170, 230].

К наиболее значимым эндогенным предикторам ПС относятся стресс, психотравмирующие ситуации, психо-эмоциональное и физическое перенапряжение. Нейропептиды (субстанция Р, интестинальный вазоактивный пептид, фактор роста нервной ткани), синтезирующиеся в организме при стрессе и перенапряжении, запускают формирование воспалительного процесса в коже в результате воздействия на кератиноциты [217, 230]. По данным некоторых авторов, развитие ПС ассоциировано с наличием очагов хронической инфекции и колонизацией *C. albicans* и *S. Aureus* [170]. Бактериальные, грибковые, вирусные агенты, сенсibiliзируя организм через систему Т-супрессоров, оказывают воздействие на базальную мембрану дермы, приводя к гиперпролиферации кератиноцитов. Ожирение является важным предрасполагающим фактором формирования ПС в связи с тем, что при изменении липидного обмена адипоциты

продуцируют провоспалительные цитокины, которые стимулируют формирование хронического воспалительного процесса в коже [95, 136].

Изучение возрастных особенностей заболевания показало, что ПС и ПсА могут развиваться в любом возрасте. Описаны случаи возникновения псориаза как у младенцев, так и у глубоких стариков [140, 196]. Однако при исследовании европеоидных (Норвегии, Шотландии, Испании) и азиатских (Тайвани) популяций выявлено, что ПС развивается преимущественно в молодом возрасте (от 15 до 35 лет), тогда как средний возраст больных ПсА варьирует в пределах 30–55 лет [125].

Данные о гендерных особенностях ПС и ПсА противоречивы. Есть данные, что распространенность ПС среди мужчин и женщин одинакова [238]. Отдельными авторами выявлено повышение частоты встречаемости ПС у мужчин в Дании, Австралии, Швеции, Китае. Согласно результатам исследований, проведенных в США, Норвегии, Германии, ПС чаще встречается у женщин [196]. При изучении ПсА выявлено, что данное заболевание чаще встречается у мужчин, что подтверждают исследования испанской популяции и популяции перуанских островов [113, 228]. В исследованиях европеоидных популяций (норвежской, исландской) отмечено, что распространенность ПсА у женщин и мужчин одинакова [122, 231]. Есть данные, что ПсА чаще встречается у женщин [224].

В формировании псориазических кожных повреждений принимают участие такие экзогенные факторы, как местная травматизация кожи, курение, профессиональные вредности, употребление алкоголя, прием медикаментов. Возникновение псориазических высыпаний на месте повреждения кожи (изоморфная реакция) подтверждается наличием симптома Кебнера, важным условием возникновения которого является травматизация на уровне дермы [154]. Доказано, что регулярное воздействие табачного дыма способствует развитию ПС в результате изменения кожной микроциркуляции, снижения антиоксидантной защиты организма, высвобождения фактора хемотаксиса, способствующего выработке медиаторов воспаления [158, 194]. Отмечено, что употребление алкоголя является предиктором развития ПС, что может быть связано с

алкогольной интоксикацией, влияющей на генерализацию процесса, возникновение осложнений, укорочение ремиссий [187].

При изучении влияния лекарственных препаратов на формирование псориатических повреждений на коже отмечено, что прием бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, противомаларийных средств, препаратов лития, тетрациклинов ассоциирован как с развитием ПС, так и с обострением существующего кожного процесса [148].

Псориатический артрит также представляет собой заболевание многофакторной природы. Данные об эндогенных и экзогенных факторах риска развития ПсА противоречивы [74, 115]. К эндогенным факторам относятся мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), локализация кожных поражений в 3-х различных областях, распространенная форма заболевания, ПС ногтей, ПС с локализацией на волосистой части головы, ПС перианальной области, отягощенный наследственный анамнез по ПС либо ПсА, беременность.

В одних исследованиях доказана протективная роль эстрогенов в развитии псориатических повреждений опорно-двигательного аппарата, что подтверждается повышением частоты встречаемости ПсА в ранний послеродовой и менопаузальный периоды, при которых отмечено повышение уровня тестостерона в сыворотке крови [115, 241]. В других исследованиях сообщается, что беременность является пусковым фактором развития суставных повреждений при ПсА в результате влияния гормонозависимых механизмов [129, 227]. При ПС ногтей повышение иммунореактивности приводит к развитию воспалительного процесса в суставах. Формирование ПсА при псориазе ногтей может быть связано с переходом воспалительного процесса с ногтевой фаланги на область межфаланговых суставов [108].

Распространение площади поражения при ПС приводит к повышению системного уровня провоспалительного цитокина TNF- α , играющего ключевую роль в повреждении опорно-двигательного аппарата у больных ПсА [108]. Кроме того, по мере увеличения распространения ПС на коже в псориатических бляшках выявляется высокий уровень микробной колонизации, являющейся триггерным

фактором развития ПсА в результате активации гиперреактивного иммунного ответа [241]. Расположение кожных псориатических высыпаний на участках преобладания микробной флоры (волосистая часть головы, перианальные складки) также ассоциировано с развитием [198, 210]. Наличие высокого индекса массы тела не только приводит к развитию ПсА, но и ассоциировано с неэффективностью анти-TNF- α -терапии, что связано с повышением выработки хемокинов (в том числе TNF- α) адипоцитами [106]. Высокая частота положительного наследственного анамнеза по ПС у больных ПсА подтверждает роль генетических факторов в развитии заболевания [89].

Экзогенные воздействия на организм человека, влияющие на развитие ПсА, связаны с травмированием суставов, антибиотикотерапией инфекционных процессов, лечением глюкокортикостероидами, курением у женщин. Ассоциация развития ПсА с травмированием суставов основывается на феномене Кебнера, согласно которому развитие псориатических повреждений формируется в местах значительного повреждения кожи и эпидермиса. К травматизации, запускающей иммунологические механизмы, способствующие выработке провоспалительных цитокинов с последующим развитием ПсА, относятся хирургические операции на суставах, ушибы, ожоги, переломы и растяжения связок [226, 237].

Данные об ассоциации курения с развитием ПсА противоречивы. В одних исследованиях, отмечено, что сигаретный дым, запуская в организме оксидантный стресс, способствует формированию псориатических высыпаний и повреждению опорно-двигательного аппарата при ПсА. Ключевым моментом влияния курения на патогенез ПсА является активация Т-клеток и гиперпродукция провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 и IFN- γ) [158]. В других исследованиях обсуждается возможная протективная роль курения в развитии псориатической артропатии, которая связана с угнетением провоспалительных механизмов формирования артрита в результате активации α 7никотиновых рецепторов ацетилхолина [131].

Терапия кортикостероидами и антибактериальными препаратами ассоциирована с повышенным риском развития ПсА у больных ПС [103].

Способствовать развитию ПсА могут коморбидные состояния, ассоциированные с ПС. Так, у больных ПсА чаще отмечается высокий уровень индекса массы тела (ИМТ) и абдоминальный тип ожирения в сравнении с группой больных ПС и группой контроля [165]. У больных ПсА сывороточные уровни адипокина (особенно адипонектина и лептина у женщин) выше в сравнении с группой больных ПС [106]. Есть данные, что ПсА характеризуется высокими уровнями лептина и оментина на фоне снижения уровня адипонектина в сыворотке крови в сравнении с группой контроля [248].

У больных ПсА распространенность артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний, желудочно-кишечных расстройств и патологии печени значительно выше в сравнении с группой больных ПС [101, 134].

Данные о факторах риска тяжелого течения ПсА противоречивы. В одних исследованиях, выявлено, что факторами риска тяжелого течения ПсА являются мужской пол, молодой возраст (до 30 лет), дебют заболевания с поражения периферических суставов и позвоночника, экссудативный, эритродермический и пустулезный ПС, повышение СОЭ, эрозии суставных поверхностей, предшествующий прием системных глюкокортикостероидов, потребность в активной терапии при первом обращении к врачу [108, 156]. В других исследованиях отмечено, что мужской пол и повышение уровня СОЭ ассоциированы с минимальной степенью активности ПсА [199].

Таким образом, ПС и ПсА являются многофакторными заболеваниями, при которых факторы риска не только влияют на развитие заболевания, но и определяют особенности его клинического течения, степень тяжести, наличие осложнений. Дальнейшее изучение и количественная оценка имеющихся у больных факторов риска позволят существенно повысить эффективность профилактических мероприятий прогрессирования ПС. Многообразие предрасполагающих факторов и противоречивые сведения о них определяют необходимость изучения анамнестических и клинических особенностей ПС и ПсА.

1.2. Клинико-anamнестические особенности псориаза и псориатического артрита

Механизмы развития псориаза и псориатического артрита остаются до конца не изученными. Для выяснения взаимосвязи прогрессирования патологии с клинико-anamнестическими особенностями псориаза необходимо изучение особенностей клинической картины и характера течения заболевания. Проведение сравнительного анализа клинического течения ПС и ПсА позволит усовершенствовать раннюю диагностику, оценку активности заболевания и эффективности лечения [52].

Возраст дебюта псориаза оказывает влияние на течение заболевания и его клинические особенности. Данные литературы о клиническом течении заболевания у больных с ранним и поздним дебютом ПС противоречивы [155, 200]. В популяции европеоидов выявлено, что дебют заболевания до 30 лет ассоциирован с отягощенным наследственным анамнезом по ПС, бляшечным типом ПС, вовлечением в патологический процесс ногтей, тяжелым и обширным поражением кожи, рецидивирующим течением, негативным психоэмоциональным состоянием [155]. У больных с поздним началом ПС чаще отмечается ладонно-подошвенный тип ПС и легкое клиническое течение заболевания [200].

Изучение особенностей течения псориаза в тайской популяции показало, что у больных с ранним дебютом ПС чаще регистрировался отягощенный наследственный анамнез и каплевидный ПС, тогда как в группе с поздним дебютом заболевания отмечалось преобладание ладонно-подошвенного типа ПС [92]. Среди пакистанцев больных с ранним и поздним дебютом ПС не выявлено существенных клинических и демографических различий [109].

Дебют ПС в возрасте старше 60 лет ассоциирован с легким клиническим течением заболевания, вовлечением в патологический процесс кожи волосистой части головы, высокой распространенностью эритродермии, снижением частоты встречаемости каплевидного и пустулезного ПС в сравнении с группой больных с более ранним дебютом ПС [155, 200].

Среди больных старше 70 лет псориаз чаще регистрируется у женщин. В структуре патологии преобладали каплевидная и инверсная форма заболевания, коморбидные состояния (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания), поздний дебют заболевания, реже регистрировался отягощенный наследственный анамнез и вульгарный тип ПС [178, 203].

Возраст дебюта псориатического артрита характеризуется рядом особенностей. Так, у европеоидов ранний дебют ПсА ассоциирован с длительным латентным периодом с момента появления псориатических высыпаний до выявления суставного синдрома, отягощенным наследственным анамнезом, тяжелым течением ПС и высоким индексом степени тяжести (PASI), наличием высокого индекса массы тела ($>25 \text{ кг/см}^2$), псориатической онихопатии, энтезитов и олигоартритов в отличие от позднего дебюта заболевания [86, 202].

При дебюте ПсА старше 45 лет отмечается ассоциация с артритом периферических суставов и отсутствие различий в степени тяжести заболевания в сравнении с больными ПсА с ранним дебютом заболевания [191].

Таким образом, при дебюте ПС в возрасте старше 60 лет отмечена легкая степень тяжести клинических проявлений заболевания, в то время как ранний дебют ПС ассоциирован с тяжелым клиническим течением кожного процесса. У больных ПсА в отличие от больных ПС независимо от возраста дебюта заболевания преобладает тяжелое клиническое течение болезни.

Клинические проявления ПС и ПсА имеют ряд особенностей. Так, псориатический процесс на коже представлен мономорфной сыпью, состоящей из плоских папул различных размеров, имеющих тенденцию к слиянию в крупные бляшки розово-красного цвета, характеризующиеся эпидермальной гиперпролиферацией и аберрантной дифференциацией эпидермиса [31, 238]. Основным диагностическим критерием ПС является триада феноменов: стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения, наблюдаемая при соскабливании чешуек [31, 161].

ПС проявляется разнообразными клиническими формами, среди которых, согласно МКБ-10, выделяют бляшечный или вульгарный; экссудативный; каплевидный типы ПС, а также тяжелые формы заболевания, к которым относятся эритродермия, пустулезный ПС, ПсА. В зависимости от площади псориатического поражения кожи выделяют локализованный процесс (менее 10%) и распространенный процесс (более 10%) [31, 32, 161, 238]. По отношению к климатическим и метеорологическим факторам различают зимний (обострение в холодное время года), летний и внесезонный (смешанный) типы ПС [31].

В патологический процесс при ПС вовлекается не только кожа, но и ее придатки (ногти). Распространенность псориатической ониходистрофии у больных ПС колеблется от 10,0 до 78,0% [4, 68, 73, 174]. ПС ногтей может возникать в виде изолированного поражения ногтевых пластин при отсутствии кожных высыпаний в 5,0–10,0% случаев [4, 71, 195, 225]. В структуре ПС ногтей выделяют 2 типа патологических процессов – поражение ногтевого матрикса и изменение ногтевого ложа. Поражения матрикса ногтя включают «симптом наперстка» (точечные вдавления ногтевых пластин), лейконихия (белесоватые борозды и полосы на ногтевой пластине), истончение и крошение ногтевой пластины, продольная и поперечная исчерченность, трахионихия (тусклость и шершавость ногтевой пластины), красные пятна в области ногтевой лунки. Среди повреждений ногтевого ложа выделяют симптом «масляного пятна» (псориатические папулы розового или желтоватого цвета, расположенные на ногтевом ложе и просвечивающие сквозь ногтевую пластинку), дистальный онихолизис (отслоение дистального участка ногтевой пластины от ногтевого ложа), подногтевой гиперкератоз, подногтевые гемморагии [216, 249]. В исследованиях наблюдается прямая корреляция между риском развития псориатической ониходистрофии и увеличением возраста больного, стажа болезни, а также степени тяжести кожного процесса [77, 195].

Показателем тяжести кожного процесса при ПС является индекс PASI (Psoriasis area and severity index) – индекс тяжести поражения, который вычисляется с учетом размера пораженного участка, выраженности гиперемии, инфильтрации и шелушения. Значения PASI от 0 (нет кожных проявлений болезни) до 10 баллов

расцениваются как легкое течение заболевания; до 20–30 баллов – средняя степень тяжести процесса; от 30 баллов до 72 (максимально выраженные кожные проявления) – тяжелое течение ПС. Индекс PASI широко применяется в клинической практике, однако основан на субъективной оценке диагностических критериев, проводимых на основании визуального осмотра пациента.

Клинические проявления псориатического артрита весьма разнообразны. Тяжесть клинических проявлений заболевания при ПсА варьирует от легкой до тяжелой степеней. Причем степень тяжести кожного процесса и артрита по-разному коррелируют друг с другом [91, 119]. По мнению ряда авторов, в 60,0–75,0% случаев суставной синдром наблюдается у больных с длительно существующим псориатическим процессом, реже суставные изменения предшествуют кожным (15,0%) или возникают одновременно с ними (10,0%) [37, 142]. Есть данные о синхронном ухудшении в клиническом течении кожного и суставного синдромов [115].

Патологические изменения на коже при псориатическом артрите могут быть вульгарными, эритродермическими, экссудативными или пустулезными [91]. ПсА наиболее часто встречается у больных вульгарным ПС, реже – у больных пустулезным и каплевидным ПС. ПсА встречается при изолированном поражении ногтей при отсутствии высыпаний на коже в 1,0–2,0% случаев [210, 236]. У больных ПсА чаще выявляется ПС межъягодичной и перианальной областей, вульгарный ПС с локализацией на волосистой части головы, ПС ногтей [94, 236].

Степень поражения и активность воспалительного процесса опорно-двигательного аппарата при ПсА напрямую зависят от выраженности кожных проявлений [98]. Однако в литературе описаны примеры, при которых не наблюдается прямой зависимости между тяжестью кожного процесса и поражением суставов у больных ПсА [162]. Установлено, что при минимальном или даже полном отсутствии псориатических изменений кожи может формироваться поражение суставов тяжелой степени, в то время как при ПС умеренной или тяжелой степени может наблюдаться артрит средней степени тяжести [212].

Предметом специального изучения является поражение ногтей при псориатическом артрите. У больных ПсА поражения ногтей отмечаются в 32,0–97,0% случаев [212, 231]. Частота встречаемости ПС ногтей была различна в популяциях: в американской популяции составила около 55,0% случаев, в европеоидных – 80,5 %, в индийской – 85,7% [81, 231, 240]. Согласно проведенным исследованиям, развитие ПсА ассоциировано с околоногтевым ПС и псориатическим поражением в области дистальных межфаланговых суставов, подногтевыми гемorragиями, онихолексисом, красными пятнами в области ногтевой лунки, крошением ногтевой пластины [212]. Есть данные, что ПС ногтей ассоциирован с формированием дистального межфалангового воспаления суставов при ПсА [94, 214]. Существует гипотеза, согласно которой причинно-следственная связь вовлечения в патологический процесс ногтевых пластинок при ПсА обусловлена анатомической близостью расположения ногтевого ложа и суставных поверхностей, в результате чего происходит распространение воспалительного процесса с одной области на другую [94, 179]. Следовательно, ПС ногтей является фактором риска развития ПсА.

Повреждения опорно-двигательного аппарата при ПсА представлены разнообразными клиническими проявлениями: осевые повреждения скелета, периферическое воспаление суставов, энтезит, тендовагинит или дактилит [119]. Данные изменения встречаются изолированно либо в сочетании друг с другом. Выявлено, что среди больных ПсА в 40,0–60,0% случаев отмечены эрозивно-деформирующие повреждения суставов [140].

Выделяют 5 основных клинических форм ПсА: асимметричный моно- либо олигоартрит, симметричный полиартрит, мутилирующий артрит, артрит дистальных межфаланговых суставов, псориатический спондилит [98].

В одном исследовании установлено, что у мужчин европеоидов чаще отмечается спондилоартрит и поражение позвоночника, в то время как у женщин чаще выявляется поражение периферических суставов [153]. Другое исследование, напротив, свидетельствует о том, что у мужчин чаще, чем у женщин, встречается артрит периферических и осевых суставов [212]. Данные показатели могут быть

связаны с различиями в физической активности и особенностями гормонального фона.

На ранних стадиях заболевания ПсА в 60,0% случаев проявляется асимметричным олигоартритом, ограниченным вовлечением в патологический процесс одного или нескольких мелких суставов кистей, стоп, дистальных суставов [153, 206]. По мере увеличения продолжительности заболевания преобладают множественные повреждения суставов в результате эволюции олигоартрита в полиартрит [139]. Причем полиартрит в 50,0–60,0% случаев является симметричным [98].

Дактилит присутствует у 32,0–48,0% больных ПсА [140, 236]. Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца кисти – аксиальный или осевой артрит. Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, что придает пораженному пальцу «сосискообразный» вид. Кожа над пораженными суставами, особенно пальцев кистей и стоп, нередко приобретает багровую или багрово-синюшную окраску [204].

У больных ПсА в 16,0–40,0% случаев наблюдается вовлечение в процесс позвоночника с развитием псориатического спондилита [211, 251]. Сакроилеит также является частым проявлением ПсА, распространенность которого составляет 34,0–78,0% [98, 127]. Как правило, в дебюте заболевания наблюдается односторонний процесс, который по мере увеличения длительности ПсА приобретает двусторонний характер [127]. Доказано, что через 5 лет от начала заболевания сакроилеит регистрируется лишь у одной трети больных ПсА, в то время как при длительности заболевания в течение 10 лет данная патология встречается в 50,0% случаев. Следовательно, длительный стаж болезни может быть причиной увеличения распространенности сакроилеита [120]. У мужчин сакроилеит развивается в три раза чаще, чем у женщин [140].

Энтезит развивается в 35,0–53,0% случаев у больных ПсА [86, 223]. У больных ПсА наиболее часто наблюдается повреждение ахиллова сухожилия, подошвенной фасции и большого вертела [86, 236]. До начала лечения ПсА энтезит

регистрировался лишь у 15,0% больных, однако по мере прогрессирования заболевания данный показатель увеличился до 36,0% [86].

Существующие индексы оценки активности ПсА (The Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), the Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), The Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), Disease Activity Score of 28 joints (DAS 28)) отражают степень поражения суставов и их взаимосвязь со стандартными острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ).

Недостатками существующих индексов оценки степени тяжести ПсА являются неспецифичность показателей (аналогичные изменения наблюдаются и при других серонегативных спондилоартропатиях), недостаточная достоверность из-за субъективности критериев, отсутствие маркеров нарушений иммунной системы, связанных с дисбалансом цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию в коже и суставах у больных псориатическим артритом.

В литературе есть данные о стратегии ведения больных псориатическим артритом – «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target – T2T) – направленной на достижение ремиссии или минимальной активности болезни [220]. Принципы данной стратегии являются общими для лечения больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и ПсА. Ключевые принципы T2T основаны на мониторинге клинического течения заболевания, поэтому являются субъективными [29].

Своевременную диагностику ПсА затрудняет многообразие кожных, суставных и внесуставных признаков, а также отсутствие четких диагностических и дифференциально-диагностических критериев. Изучение особенностей клинического течения Пс и ПсА позволит усовершенствовать профилактические меры по предотвращению прогрессирования патологии.

1.3. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при псориазе и псориатическом артрите

Манифестация заболеваний печени и желчевыводящих путей может проявляться различными внеорганными признаками, в том числе кожными высыпаниями [243]. Важная роль в изучении ПС и ПсА отводится функциональным изменениям гепатобилиарной системы (ГБС), распространенность которой составляет от 42,0 до 71,0% случаев [12, 26, 36, 51, 72]. Заболевания ГБС негативно влияют на течение псориаза и псориатического артрита, обуславливая частые рецидивы, утяжеление кожного процесса и резистентность к проводимой фармакотерапии [6, 35, 60]. В связи с тем, что печень участвует в белковом, жировом, углеводном, водном, минеральном и пигментном обменах, а также выполняет детоксикационную функцию, можно предположить, что в патогенезе ПС и ПсА гепатобилиарная система инициирует и усугубляет выраженность эндотоксикоза, воспалительного ответа, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации в коже и суставах [39, 82]. Кроме того, эндотоксинемия и длительная иммуносупрессивная терапия при ПС также приводят к повреждению печеночных клеток [7, 23, 30].

Несмотря на интерес исследователей к вопросу о взаимосвязи патологии ГБС и псориаза, нет данных о клинико-функциональных предикторах прогрессирования патологии. Следствием этого является ограниченное количество данных в литературе о методах скрининга билиарной патологии у больных с различными клиническими формами и степенью тяжести ПС, а также при прогрессировании патологии. Изучение причинно-следственной связи поражения ГБС с псориазом является актуальной задачей, поскольку печень является одним из основных органов-мишеней, вовлекающихся в системный псориатический процесс.

К основным синдромам повреждения ГБС у больных псориазом и псориатическим артритом относятся цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности, синдром иммунного воспаления [85, 232]

Цитолиз обусловлен изменением проницаемости мембран гепатоцитов и выделением внутриклеточного содержимого в межклеточный матрикс и кровь. Цитолиз является одним из основных показателей активности патологического процесса в печени и характеризуется повышением активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)), билирубина, витамина В12 и железа [15, 18].

Холестаз обусловлен повреждением мембран гепатоцитов и желчевыводящих путей и характеризуется гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией, повышением активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфолипидов и желчных кислот в сыворотке крови [2, 14, 19].

Синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется нарушением синтетической и метаболизирующей функции печени, гиперазотемией, снижением активности холинэстеразы в сыворотке крови. Иммуновоспалительный синдром характеризуется сенсбилизацией клеток иммунокомпетентной ткани, активацией ретикулогистиоцитарной системы, повышением уровня общего белка, глобулинов в крови, иммуноглобулинов классов А, М, G, изменением иммунорегуляторного индекса, появлением антител к ДНК гепатоцитов [6, 72].

При ПС и ПсА повышен риск формирования хронического гепатита и неалкогольной жировой болезни печени [175, 205].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частым проявлением патологии ГБС у больных ПС и ПсА, которая формируется в результате избыточного накопления триглицеридов в гепатоцитах при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя. НАЖБП классифицируется по степени тяжести: простая НАЖБП представлена жировой инфильтрацией печени, безалкогольный стеатогепатит характеризуется жировой инфильтрацией и очаговым воспалением гепатоцитов, НАЖБП с фиброзом или циррозом печени является наиболее тяжелой стадией процесса и может прогрессировать до гепатоцеллюлярной карциномы [177]. НАЖБП относится к печеночным

проявлениям метаболического синдрома и связана с сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [9, 205]. Ассоциация НАЖБП с псориазом обусловлена запуском провоспалительными адипокинами и цитокинами кожи хронического воспаления, которое приводит к повышению инсулинорезистентности и активации аккумуляции липидов в гепатоцитах [205], а также связана с нарушением циркуляции и транспортировки желчных кислот [175]. НАЖБП у больных ПС коррелирует с тяжестью заболевания в результате выработки воспаленной печеночной тканью активных форм кислорода, С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и других провоспалительных цитокинов [118].

Наличие НАЖБП у больных псориазом ассоциировано с ожирением, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и метаболическим синдромом, отношением АсТ/АлТ >1 , более высоким уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови, тяжелым течением болезни, высоким индексом PASI и риском формирования печеночного стеатоза и фиброза в сравнении с группой контроля [118].

Риск развития неалкогольной жировой болезни печени статистически значимо выше у больных ПсА в сравнении с псориазом. У больных ПсА ожирение было единственным независимым фактором риска формирования НАЖБП и лекарственных повреждений печени. Риск развития НАЖБП у больных ПсА выше в сравнении с группой больных ПС [85].

Псориаз наряду с крапивницей, кожной порфирией, красным плоским лишаем, кожным зудом и тромбоцитопенической пурпурой является наиболее частым внеорганным проявлением вирусного гепатита С (НСV) [126]. НСV является триггерным фактором формирования ПС, особенно у больных с поздним дебютом заболевания [135]. В одних исследованиях отмечена ассоциация ПС и ПсА с НСV, НВV [69]. В других исследованиях, напротив, не обнаружено ассоциации ПС с НСV, НВV [143].

Не существует единого мнения о функциональном состоянии печени у больных ПС и ПсА. В одних исследованиях изучение ферментативной активности АЛТ, АСТ, ГГТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), монооксигеназной системы не

выявили каких-либо специфичных изменений. Отмечались лишь достоверные изменения функций печени при тяжелых, торпидных и осложненных формах псориаза [40]. Другие исследователи, напротив, отмечают ассоциацию ПС с наличием патологических изменений со стороны желчного пузыря (наличие деформации пузыря, утолщение его стенок, увеличение его размеров, наличие в полости пузыря конкрементов) у 68% больных ПС, у 54% из них на фоне изменений печени (повышение эхогенности паренхимы, ее диффузное утолщение, изменение желчных ходов) и у 18% – на фоне изменений поджелудочной железы (усиление или неоднородность эхогенности, ее утолщение) [61].

Частота встречаемости гиперхолестеринемии и конкрементов в желчном пузыре статистически значимо выше при ПС и ПсА в сравнении с группой контроля [245]. Согласно данным литературы, нарушение липидного обмена обуславливает развитие воспалительного процесса в суставах и определяет степень его активности [65, 184].

Таким образом, коморбидность заболеваний гепатобилиарной системы при ПС и ПсА не вызывает сомнений [12, 36, 51, 75]. Однако до сих пор не вполне ясно, являются ли нарушения функций печени следствием системного псориазического процесса, результатом гепатотоксического воздействия препаратов в процессе терапии ПС, или же патология гепатобилиарной системы является своеобразным «триггерным» фактором развития заболевания. В то же время в литературе недостаточно данных о методах скрининга билиарной патологии у больных с различными клиническими формами ПС, частоте и характере указанных нарушений у больных с различной степенью тяжести заболевания, недостаточно рекомендаций по проведению терапии у больных ПС с различными видами коморбидной билиарной патологии.

1.4. Иммунореактивность и цитокиновая регуляция межклеточных взаимодействий при псориазе и псориатическом артрите

Псориаз и псориатический артрит рассматриваются как Th1/Th17-зависимые заболевания [99, 141]. Активация Т-лимфоцитов в пораженной коже при ПС и синовиальной жидкости при ПсА сопровождается выбросом различных цитокинов, хемокинов, факторов роста и приводит к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и синовиальной оболочки [27, 46, 130, 145, 173]. Т-лимфоциты и дисбаланс продуцируемых ими провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играют основную роль в инициации и поддержании воспалительного процесса при ПС и ПсА [59, 70, 99].

В основе патогенеза ПС и ПсА лежит формирование межклеточных взаимодействий Т-лимфоцитов, кератиноцитов, синовицитов, находящихся под влиянием сложной регуляторной цитокиновой сети, обладающей плеiotропным действием и активирующей воспалительные процессы и тканевую деструкцию [64, 163, 172]. Т-лимфоциты на фоне стимуляции кератиноцитами продуцируют провоспалительные цитокины Th1-профиля (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-8, IL-17, IL-23), которые приводят к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и клеток синовиальной оболочки. Преобладание TNF- α , IL-2 в сыворотке крови способствует угнетению Th2-иммунного ответа наряду с низкой концентрацией противовоспалительных Th2-цитокинов (IL-4, IL-10) [8, 11, 160]. В результате сдвига цитокинового профиля в сторону Th1-клеток, ПС и ПсА относят к «Th1-зависимым заболеваниям» [99].

Однако в литературе описаны примеры повышения концентрации цитокинов Th2-профиля в сыворотке крови при тяжелых формах ПС, таких как псориатическая эритродермия и пустулезный генерализованный ПС [41, 253]. Таким образом, значительный интерес представляет изучение концентрации цитокинов Th1- (TNF- α) и Th2-профиля (IL-4, IL-6, IL-10) в сыворотке крови при ПС и ПсА с целью выявления маркеров прогрессирования патологии.

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) является провоспалительным цитокином, играющим ключевую роль как в патогенезе ПС, так и ПсА. В организме человека способностью синтезировать TNF- α обладают различные типы клеток, однако основными источниками синтеза TNF- α являются активированные Т-лимфоциты, NK-клетки, моноциты и тканевые макрофаги, нейтрофилы. TNF- α обладает широким спектром биологических эффектов: повышение экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, кератиноцитов и дендритных клеток, активация миграции лейкоцитов в очаг воспаления, активация лимфоцитов и пролиферации фибробластов [70, 237].

При псориазе TNF- α активирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего ангиогенез, повышение проницаемости капилляров и миграцию лимфоцитов к очагу поражения, индуцирует созревание клеток Лангерганса и их перемещение к лимфатическим узлам для дальнейшей Т-клеточной активации с формированием Т-клеточных инфильтратов в очагах псориазического поражения кожи. TNF- α участвует в формировании характерных псориазических высыпаний в результате активации пролиферации кератиноцитов и предотвращения их апоптоза посредством увеличения количества рецепторов вазоинтестинального пептида (VIP), активации PAI-2 (ингибитора активатора плазминогена 2-го типа) и ингибитора сериновой протеазы [70, 160].

При ПС отмечено увеличение внутриклеточной продукции TNF- α моноцитами [152]. В псориазических очагах поражения кожи при ПС выявлено достоверное повышение концентрации TNF- α . При псориазе отмечена прямая корреляция между уровнем TNF- α в сыворотке крови и индексом тяжести заболевания (PASI), выраженностью метаболических нарушений и системного воспаления [34, 247].

У больных псориазическим артритом TNF- α способствует внутриклеточной передаче сигналов в суставной ткани, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, С-реактивного и других острофазовых белков, тормозит апоптоз воспалительных клеток [160]. В патогенезе псориазического артрита TNF- α активирует синтез матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина и

желатиназы), способствующих костно-хрящевой деструкции, а также принимает участие в костном ремодулировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез в результате миграции остеокластов в синовиальную жидкость и субхондральный отдел кости [108, 237].

В пораженной коже, синовиальной оболочке, синовиальной жидкости у больных ПсА выявлено достоверное повышение концентрации TNF- α . Выявлена положительная корреляция между уровнем TNF- α в сыворотке крови и индексом тяжести (PASI) при ПсА [160].

Цитокиноterapia препаратами анти-TNF- α способствовала снижению активности заболевания и уменьшению Т-клеточных инфильтратов в коже и синовиальной оболочке как при ПС, так и ПсА, что свидетельствует о том, что TNF- α , являясь одним из ключевых медиаторов иммуновоспалительного процесса при псориатической болезни, приводит к активации Th1-лимфоцитов с последующим усилением клеточного ответа и, следовательно, может быть одной из важнейших мишеней для биологической терапии [181, 137].

Ведущую роль в формировании псориатических повреждений при ПС и ПсА играет цитокин интерлейкин-4 (IL-4), оказывающий иммуносупрессивное действие, связанное с ингибированием Th1-иммунного ответа [25, 124]. Интерлейкин-4 секретируется Th2-лимфоцитами и кератиноцитами [25]. IL-4 является специфическим ростовым фактором для Th2- и В-лимфоцитов, увеличивает продукцию антител, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов, стимулирует активацию и пролиферацию фибробластов, Т-хелперы, макрофаги, кератиноциты, клетки Лангерганса [25, 124].

Являясь важным компонентом Th2-иммунного ответа, IL-4 в патогенезе ПС и ПсА ингибирует экспрессию TNF- α и IFN- γ кератиноцитами [169]. Есть данные, что повышение концентрации IL-4 приводит к развитию тяжелой формы ПС – псориатической эритродермии. Высокая концентрация коррелирует с уровнем лейкоцитов и С-реактивного белка в сыворотке крови, а также с тяжестью заболевания при генерализованном пустулезном ПС [234, 250].

В отношении уровня ИЛ-4 в сыворотке периферической крови при ПС в литературе встречаются разноречивые данные. В одних исследованиях выявлена ассоциация повышенного уровня ИЛ-4 в сыворотке крови с развитием ПС [138]. В других исследованиях у больных ПС в сыворотке крови отмечено снижение уровня ИЛ-4 [134]. Есть сведения, что уровень ИЛ-4 в сыворотке крови у больных ПС и здоровых людей не имел достоверных различий [153].

Противовоспалительный эффект ИЛ-4 используется с лечебной целью. Цитокиноterapia тяжелых форм ПС с помощью ИЛ-4 приводила к положительному эффекту, который связан с индукцией Th2-ответа и ингибированием Th1/ИЛ-23/Th17-иммунного ответа [169]. Таким образом, ИЛ-4 является одним из ключевых цитокинов, регулирующих баланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также важной мишенью биологической терапии при ПС и ПсА.

В патогенезе псориатического артрита ИЛ-4 играет защитную роль, поскольку в экспериментах на животных отмечено, что данный цитокин предотвращает развитие воспалительного процесса в суставах [116].

Несмотря на то, что ИЛ-4 является одним из основных цитокинов, вовлеченных в патогенез псориатической болезни, работ по изучению его ассоциации с ПсА немного. Есть данные о повышенном уровне ИЛ-4 в сыворотке крови больных ПсА в прогрессирующую стадию заболевания [138].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее важных воспалительных цитокинов, играющих роль в патогенезе ПС и ПсА. Под воздействием соответствующих стимулов данный цитокин синтезируется различными клетками организма, в том числе Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и адипоцитами [93]. Установлено, что ИЛ-6 более активно продуцируется кератиноцитами на фоне стимуляции ИЛ-17F. Некоторые авторы предполагают, что ИЛ-17F может быть решающим цитокином, который инициирует экспрессию ИЛ-6 в эпидермальных кератиноцитах. ИЛ-6 действует как фактор хемотаксиса для Т-клеток, стимулируя их миграцию в эпидермис, влияет на рост и дифференцировку клеток эпидермиса, а также принимает участие в кроветворении [25].

В патогенезе ПС интерлейкин-6 контролирует дифференцировку Th17-клеток из наивных Т-клеток путем последовательного воздействия на IL-21 и IL-23 сигнальные пути, которые относятся к основным патогенетическим механизмам развития псориатического воспаления в коже. Активируя экспрессию IL-1 α , интерлейкин-6 способствует гиперпролиферации кератиноцитов при ПС.

Интерлейкин-6 является фактором активации хемотаксиса нейтрофилов в очаги повреждения кожи при ПС, что приводит к избыточному накоплению нейтрофилов в псориатических очагах и формированию типичных интрадермальных пустул, характерных для пустулезного ПС [97].

У больных ПС отмечен повышенный уровень IL-6 как в эпидермисе и дерме пораженных очагов, так и в сыворотке крови. Причем доказана положительная корреляция между повышением уровня IL-6 и индекса PASI у больных ПС [93]. Выявлена ассоциация повышения концентрации IL-6 в сыворотке крови с клинической тяжестью пустулезного ПС, уровнем лейкоцитов, СОЭ, С-реактивного белка в сыворотке крови [250]. При пустулезном ПС снижение сывороточного уровня IL-6 после проведенной тонзилэктомии приводило к клиническому улучшению [250]. Однако в другом исследовании не выявлено положительной ассоциации повышения концентрации IL-6 в сыворотке крови с тяжестью ПС [221]. Есть данные, что наличие IL-6 у больных ПС ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений [104].

IL-6 ответственен за повышение уровня провоспалительных белков, синтезированных в печени, и возникновение системных реакций при ПС, в частности, формирование ПсА [93]. В патогенезе ПсА данный цитокин способствует развитию синовита в результате неоваскуляризации, воспалительной инфильтрации клеток, синовиальной гиперплазии. При псориатическом артрите IL-6 способствует резорбции костной ткани в результате активации остеокластов в синовиальной ткани и дегенерации суставного хряща под действием матричных металлопротеиназ [181].

В литературе встречаются разноречивые данные в отношении уровня IL-6 в сыворотке крови при ПсА. В одном исследовании у больных ПсА отмечено

повышение уровня IL-6 в сыворотке крови и синовиальной жидкости [79]. Причем повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови коррелирует с тяжестью ПсА. В других исследованиях не выявлено ассоциации уровня IL-6 сыворотке крови с развитием ПсА [110].

IL-10 является полипотентным противовоспалительным и иммуносупрессивным цитокином, играющим важную роль в регуляции иммунного ответа, в том числе при ПС и ПсА [99, 167]. В организме IL-10 синтезируется Th2-лимфоцитами, регуляторными T-лимфоцитами (T-reg), моноцитами, макрофагами. Функциональная роль IL-10 заключается в угнетении преимущественно Th1-иммунного ответа, что происходит в результате ингибирования антигенпрезентирующих функций макрофагов [99]. С дисбалансом продукции IL-10 связано развитие многих иммунопатологических заболеваний, в частности, ПС и ПсА [9].

В патогенезе псориаза и псориатического артрита IL-10 играет защитную роль, следовательно, дефицит данного цитокина имеет ключевое значение в прогрессировании заболевания и определяет особенности его клинического течения [144]. Поскольку псориатическая болезнь характеризуется повышением продукции цитокинов Th1-лимфоцитов (IL-2, IFN- γ , TNF- α), преобладание эффектов провоспалительных цитокинов при ПС и ПсА обуславливает снижение уровня противовоспалительного IL-10. IL-10 оказывает супрессивное воздействие на макрофаги и цитотоксические лимфоциты, что приводит к торможению гиперпролиферации кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки. Дефицит IL-10 при ПС и ПсА способствует запуску ауторегулируемого процесса поляризации Th0-клеток в сторону Th2-лимфоцитов, что запускает аутоиммунные механизмы формирования воспалительных процессов в коже и суставах [50, 144].

Данные в отношении уровня IL-10 в сыворотке периферической крови при ПС и ПсА противоречивы. В одном исследовании выявлена ассоциация повышения уровня IL-10 в сыворотке крови с развитием ПС [1]. В другом исследовании у больных ПС в сыворотке крови отмечено снижение уровня IL-10 [234]. Есть сведения, что уровень IL-10 в сыворотке крови у больных ПС и

здоровых людей не имел достоверных различий [253]. Сведения об ассоциации уровня IL-10 в сыворотке крови с ПсА крайне немногочисленны. Так, выявлена статистически значимо высокая концентрация IL-10 в сыворотке крови при ПсА, однако уровень данных цитокинов не коррелировал с тяжестью кожных и суставных повреждений [79].

В патогенезе Пс и ПсА ведущая роль отводится новому подтипу Т-хелперов – Th17 и продуцируемым ими цитокинам IL-17, IL-22, IL-23 [197]. Семейство IL-17 представлено IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F. Основная биологическая роль IL-17 – активация воспалительного процесса. IL-17 участвует в мобилизации нейтрофилов и стимуляции секреции IL-6, IL-8, простагландина E2 (PGE2) и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [87, 252].

В патогенезе псориаза и псориатического артрита IL-17 активирует пролиферацию кератиноцитов в результате индукции экспрессии кератина 17 в кератиноцитах, активации β -дефензинов, протеинов S100A, липокальцина, обеспечивающих активацию иммунного ответа, подавления образования филаггрина и других факторов клеточной адгезии, приводящих к повреждению кожного барьера [130; 149].

По данным литературы, у больных Пс и ПсА установлена высокая концентрация IL-17 в сыворотке крови и очагах поражения кожи, коррелирующая с тяжестью заболевания. У больных ПсА отмечена высокая концентрация IL-17 в синовиальной жидкости. Есть данные о вовлечении IL-17 в процессы активации остеокластогенеза в суставах больных ПсА [186; 238].

Активированные Th17 и Th22-лимфоциты являются основным источником интерлейкина-22 (IL-22) [187]. IL-22 обладает мощной пролиферативной и противовоспалительной активностью. Есть данные, что IL-22 играет важную роль в формировании паннуса, а также в активации остеокластогенеза. У больных псориазом установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией IL-22, площадью псориатического поражения кожи и индексом тяжести (PASI). У

больных ПсА концентрация ИЛ-22 в синовиальной жидкости выше в сравнении с уровнем ИЛ-22 в пораженной коже и периферической крови [183].

ИЛ-23 секретируется преимущественно макрофагами и дендритными клетками и играет ключевую роль в дифференцировке Th17-лимфоцитов [123, 187]. ИЛ-23 наряду с ИЛ-12 принадлежат к небольшой группе гетеродимерных цитокинов и имеют общую субъединицу p40. Являясь мощным стимулом, приводящим к продукции ИЛ-17, ИЛ-23 играет ключевую роль в развитии воспаления в периферических тканях [252]. В патогенезе псориатического артрита ИЛ-23 действует на макрофаги, которые являются продуцентами провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке. Есть данные, что ИЛ-17 и ИЛ-23 вовлечены в процессы активации остеокластогенеза суставов у больных ПсА [130; 149].

Отмечена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-23 в синовиальной ткани и уровнем системных маркеров воспаления. У больных ПС отмечается высокая концентрация ИЛ-23 в очагах псориатического поражения кожи [130].

Цитокиновая сеть и взаимодействия внутри нее играют важную роль в патогенезе ПС и ПсА. Противоречивые данные об уровне ключевых цитокинов, вовлеченных в патогенез ПС и ПсА, обуславливают необходимость дальнейшего детального изучения иммуногенетических показателей заболевания.

1.5. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 при псориазе и псориатическом артрите

Псориаз и псориатический артрит являются иммунозависимыми многофакторными заболеваниями, развитие которых определяется результатом сложного комбинированного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды [24, 53, 58, 89, 151, 171, 176]. Анализ генетических основ многофакторных заболеваний – одно из наиболее перспективных и стремительно развивающихся направлений в молекулярной биологии. Наиболее перспективным методом исследования предрасположенности к ПС и ПсА является поиск генов-

кандидатов, который основан на анализе конкретных генов, продукты экспрессии которых играют роль в развитии заболевания [55, 76, 102, 108, 193]. Продукция цитокинов является генетически детерминированной и зависит от уровня экспрессии конкретных генов (генов-кандидатов). Отклонения в последовательности единичных нуклеотидов генов-кандидатов (SNPs) обуславливают нарушение их функции, что приводит к изменению уровня конечного продукта, возникновению патологии, влиянию на фенотип заболевания, определяя различия в степени тяжести, частоте обострения, чувствительности к фармакотерапии, темпах прогрессирования патологического процесса [28, 44, 54, 78, 89, 159, 218]. Большинство выявляемых SNPs не отражаются на аминокислотной последовательности транслируемого белка, поскольку затрагивают 5'- либо 3'-концевые регуляторные участки генов или располагаются в некодирующих областях (интронах). Однако часть из них влияет на скорость транскрипции генов, стабильность мРНК и приводит к увеличению или уменьшению количества и уровня биологической активности синтезируемого пептида. Это явление получило название «функционального аллельного полиморфизма гена» (ответственного за измененную экспрессию, определяющую фенотипическое проявление гена). Однонуклеотидные замены, расположенные в различных частях гена, за счет формирования специфических аллелей генов вносят существенный вклад в фенотипические различия течения одних и тех же нозологических форм у носителей разных вариантов того или иного гена [44, 53, 78, 254].

Уровень синтеза IL-4 является генетически детерминированным и оказывает влияние на характер иммунопатологических нарушений при различных заболеваниях. Ген, кодирующий продукцию IL-4, расположен на 5q31.1 хромосоме [78]. Выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторном регионе гена *IL4* (*G-3017T* (*rs 2227284*), *A-1520G* (*rs2243267*), *C-1098T* (*rs 2243248*), *C-590T* (*rs 2243250*), *A-574G*(*rs2243274*), *C-33T* (*rs 2070874*) [150].

При ПС и ПсА наибольшее функциональное значение имеет полиморфизм *C-590T* (*rs2243250*) гена *IL4* в связи с его влиянием на уровень продукции IL-4 [150].

Нарушение регуляции продукции ИЛ-4 приводит к девиации иммунного ответа в сторону Th1-опосредованного иммунного ответа и привлечению ИЛ-17-продуцирующих Т-клеток в очаги псориатических повреждений кожи и суставов [124, 192].

Данные литературы об ассоциации полиморфизма *rs2243250* гена *IL4* с ПС и ПсА крайне немногочисленны. Есть данные об ассоциации аллельного варианта С полиморфного варианта *rs 2243250* гена *IL4* с развитием ПС [185]. В азиатской популяции полиморфизм *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* ассоциирован с повышенным риском развития патологии гепатобилиарной системы (гепатит С, гепатоцеллюлярная карцинома) [246].

Анализ изучения полиморфизма генов цитокинов, обуславливающих изменение уровня конечного продукта, позволяет установить их патогенетическую роль в возникновении особенностей клинического течения заболевания. Исследования, проведенные на различных популяциях, выявили ассоциативную связь аллеля *T* полиморфного варианта *rs2243250* гена *IL4* с гиперпродукцией ИЛ-4, одного из ключевых цитокинов Th2-профиля, играющего важную роль в формировании воспаления при ПС и ПсА [90]. Следовательно, точечная замена в положении *-590* (аллель *T-590*) обуславливает повышение продукции ИЛ-4 и, как следствие, может быть одним из факторов развития псориатической болезни.

Ген интерлейкина 10 (*IL10*) является одним из ключевых генов-кандидатов в результате кодирования иммунорегуляторного цитокина, который является ключевым медиатором воспаления, апоптоза и развития Т-клеток, участия в клеточном иммунитете [144]. Ген, кодирующий ИЛ-10, расположен на длинном плече 1q31–q32 хромосомы и содержит 4 интрона и 5 экзонов [112]. Известны следующие полиморфные участки промоторного региона гена *IL10* (*T-3575A (rs1800890)*, *G-1082A (rs1800896)*, *C-819T (rs1800871)*, *C-597A (rs1800872)*), кодирующие уровень ИЛ-10 в сыворотке крови [133]. Наибольшее функциональное значение при ПС и ПсА имеют полиморфизмы гена *IL10* (*G-1082A (rs1800896)*, *C-819T (rs1800871)*, *C-597A (rs1800872)*), поскольку многочисленными

исследованиями доказана их ассоциация с развитием псориатической болезни [144].

Особый интерес представляет изучение ассоциативной связи полиморфизма промоторного региона *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* с уровнем продукции IL-10 в результате того, что дефицит данного цитокина играет ключевую роль в развитии ПС и ПсА и влияет на фенотип заболевания. Данные об уровне концентрации IL-10 в зависимости от генотипа *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* при ПС и ПсА крайне немногочисленны. Есть данные, что точечная замена в положении -597 (аллель *A-597*) обуславливает снижение концентрации IL-10 в сыворотке крови [62, 233]. Поскольку дефицит IL-10 при ПС играет ключевую роль в развитии заболевания, можно предположить, что полиморфизм *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* ассоциирован с формированием псориатической болезни [144].

Таким образом, наиболее перспективным представляется изучение однонуклеотидных полиморфизмов промоторных регионов генов *IL4* и *IL10* в патогенезе псориаза и псориатического артрита, так как эти цитокины являются одними из ключевых регуляторов иммунного ответа и приводят к формированию иммунореактивности того или иного типа. Это позволит выделить генетические предикторы псориаза и псориатического артрита.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Исследования одобрены на заседании этического комитета НИИ МПС. Протокол обследования больных и практически здоровых людей (контрольная группа) соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС (Протокол № 12 от 10.12.2013 г.). Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента.

Обследование больных и набор материала проводились в 2008/2009 и 2013/2014 гг. в рамках выполнения научных тематик НИИ МПС «Патогенетические механизмы и закономерность изменения регуляторно-метаболических параметров лимфоцитов и нейтрофилов при различных нарушениях системы иммунореактивности у населения Восточной Сибири» (№ гос. регистрации 01200950339) и «Изучение распространенности и механизмов развития иммунометаболических нарушений у населения Сибири» (№ гос. регистрации 01201351110). Общеклинические, биохимические, иммунологические исследования проводились на базе лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ МПС (зав. лабораторией – д. м. н., проф. Савченко А.А.). Обследование больных и набор материала проводился на базе КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1» г. Красноярск (главный врач – Г.И. Катцына).

Объектом изучения были больные вульгарным псориазом, псориатическим артритом и практически здоровые доноры крови (контрольная группа), сопоставимые по полу, возрасту и расовой принадлежности с больными.

Все больные соответствовали критериям включения/исключения.

Критерии включения больных в исследование:

1. Наличие клинически подтвержденного вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии.
2. Наличие клинически подтвержденного псориатического артрита.
3. Европеоидное происхождение (3 поколения).
4. Возраст от 18 до 66 лет.
5. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний.
2. Обострение сопутствующих хронических заболеваний.
3. Указание в анамнезе на терапию цитостатиками и системными глюкокортикостероидами.
4. Наличие доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, системных и психических заболеваний.
5. Беременность и лактация.
6. Алкоголизм и/или наркомания.

2.2. Дизайн исследования

Исследование проводилось в три этапа.

1-й этап. Анализ клинико-anamнестических данных больных псориазом и псориатическим артритом.

1.1. Анкетирование больных псориазом и псориатическим артритом

На каждого больного заполнялись информированное согласие на участие в научном исследовании и индивидуальная регистрационная карта.

Основные разделы регистрационной карты включали:

1. Паспортную часть.
2. Жалобы.
3. Оценку характера кожного процесса (распространенность и локализацию высыпаний, кожный зуд, наличие феномена Кебнера).

4. Значение индекса массы тела (ИМТ).
5. Оценку клинических данных по индексу PASI.
6. Оценку индекса CASPAR.
6. Оценку характера суставного синдрома (топическая локализация процесса, характер болей в суставах, утренняя скованность, изменение конфигурации суставов).
7. Оценку факторов риска ПС и ПсА (наследственный анамнез, влияние алиментарных и неврогенных факторов на обострение процесса, курение, связь заболевания с патологией ГБС).
8. Оценку анамнеза болезни (дебют заболевания, сезонность, длительность обострения, ранее проводимая терапия, связь обострений кожного и суставного процесса).
9. Оценку анамнеза жизни (беременность, роды, аллергологический анамнез, сопутствующие хронические заболевания, условия работы и профессиональные вредности).
10. Оценку состояния гепатобилиарной системы: пальпация живота, пальпация желчного пузыря, исследование симптомов Керра, Мюсси – френикус-симптом, Ортнера-Грекова.

1.2. Характеристика обследованных

В исследовании выделены следующие группы: 1-я – больные вульгарным ПС (n=84), 2-я – больные ПсА (n=101), 3-я – практически здоровые доноры крови (n=103). Возраст всех обследуемых больных варьировал от 18 до 66 лет.

Распределение больных по группам, характеристика по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Наименование группы	Количество, n	Пол		Возраст, лет
		мужчины, n	женщины, n	
ПС	84	54	30	32±1,36
ПсА	101	41	60	49±1,30
Контроль	103	57	47	34±1,01

Для оценки иммунологических показателей и липидного спектра крови в исследовании выделены группы больных ПС и ПсА, сопоставимые по полу и возрасту. Распределение больных по группам, характеристика по полу и возрасту представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Наименование группы	Количество, n	Пол		Возраст, лет
		Мужчины, n	Женщины, n	
ПС	67	37	30	34±1,45
ПсА	60	27	33	39±1,58

В зависимости от степени тяжести заболевания, определяемой на основании значения индекса PASI, выделены группы: легкая степень тяжести псориаза – до 9,9 баллов включительно, от 10,0–30,0 баллов – средняя степень тяжести псориаза, 30,0 баллов и более – тяжелая степень тяжести псориаза (таблица 3).

Таблица 3

Распределение исследуемых больных по степени тяжести

Псориаз			Псориатический артрит		
общая группа (1)	легкая степень тяжести (2)	среднетяжелая степень тяжести (3)	общая группа (4)	легкая степень тяжести (5)	среднетяжелая степень тяжести (6)
n=67	n=19	n=48	n=60	n=12	n=48

1.3. Определение клинико-anamnestических особенностей псориаза и псориатического артрита

В работе были проанализированы результаты анкетирования и клинического обследования больных псориазом и псориатическим артритом. Факторы риска псориаза и псориатического артрита разделены на группы: основные анамнестические показатели (гендерные и возрастные особенности, длительность заболевания, отягощенный анамнез), триггеры обострения и клиническое течение заболевания, особенности локализации кожного процесса, заболевания гепатобилиарной системы с позиции коморбидности. Рассчитано количественное

значение (ОШ) и степень значимости статистически значимых факторов риска в группах больных ПС и ПсА.

2-й этап. Лабораторно-инструментальное обследование больных псориазом и псориатическим артритом, включающее исследование функционального состояния гепатобилиарной системы, оценку уровня цитокинов в сыворотке крови, иммунного статуса, полиморфизма генов цитокинов.

3-й этап. Сравнительный анализ иммунологических и генетических показателей у больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести клинических проявлений заболевания.

Расчет диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), корреляционный и дискриминантный анализ.

2.2.1. Клинические методы исследования

Все больные обследованы в прогрессирующую стадию кожного процесса до начала проведения симптоматической и патогенетической терапии. Вопрос о клинической фазе болезни решался с учетом клинических критериев диагностики.

Диагноз псориаза подтверждался наличием типичных высыпаний: папулезных или бляшечных элементов, четко отграниченных от здоровой кожи, розовато-красного или насыщенно-красного цвета, покрытых рыхлыми чешуйками серебристо-белого цвета, с последующим выявлением при поскабливании элементов последовательной псориатической триады феноменов («стеаринового пятна», «терминальной пленки», «точечного кровотечения») [Скрипкин Ю.К. 2005]. Площадь поражения определялась «правилом девяток». При распространенности кожного поражения до 24% площади тела процесс считался ограниченным, свыше 24% – распространенным (метод Вилявина В. Д.).

Оценка степени тяжести и распространенности кожного процесса в группах больных псориазом и псориатическим артритом проводилась с использованием индекса охвата и тяжести псориаза (Psoriasis area and severity index (PASI)),

который рассчитывался с учетом уровня выраженности основных клинических проявлений (эритемы, инфильтрации, десквамации) и площади патологического процесса [157, 164].

Диагноз псориатического артрита устанавливался на основании классификационных критериев CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) [128].

2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования

В качестве материала для лабораторного исследования использовалась венозная кровь, взятая утром натощак в количестве 5 мл в вакутейнер без антикоагулянта. Все лабораторные обследования проводились согласно стандартам оказания медицинской помощи – биохимическое исследование крови с определением билирубина и его фракций, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего холестерина, липопротеидов. Для определения в сыворотке крови, билирубина и его фракций, АСТ, АЛТ, общего холестерина, липопротеидов применяли реагенты фирмы *BPC+BioSed* (Италия). Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе *GLOBAL 300/600* с электролитным блоком с функцией *RANDOM ACCESS*.

2.2.3. Иммунологические методы исследования

В качестве материала для иммунологического исследования использовалась венозная кровь, взятая утром натощак из локтевой вены. Один вакутейнер (без антикоагулянта) объемом 5 мл для определения антигена вируса гепатита В (HbsAg), суммарных антител к вирусу гепатита С (anti-HCV), антигенам гельминтов (*Opisthorchis felineus*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus*, *Lambliа intestinalis*) методом иммуноферментного анализа.

Определение антигена вируса гепатита В (HbsAg) в сыворотке крови проводили с использованием тест-системы «Вектогеп В – HbAg-антиген». Определение суммарных антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) в сыворотке крови проводили с использованием тест-системы «Бест анти-ВГС».

Определение уровня специфических антител класса G к антигенам *Opistorchis felineus*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus*, *Lambliа intestinalis* в сыворотке крови проводили с использованием тест-систем «Описторх - IgG - ИФА - БЕСТ», «Токсокара - IgG - ИФА - БЕСТ», «Трихинелла - IgG - ИФА - БЕСТ», «Эхинококк - IgG - ИФА - БЕСТ», «Лямблия - антитела - ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Второй вакутейнер (с ЭДТА) объемом 5 мл использовался для определения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Определение показателей клеточного звена иммунитета проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ (ТОО «Сорбент», г. Москва, Россия) на проточном 5-параметровом цитометре *Cytomics™ FC 500* (США).

Метод проточной цитометрии основан на детекции флюоресценции клеток, окрашенных моноклональными антителами, а также определении параметров прямого и бокового светорассеяния. Антитела специфично связываются с присутствующими в клетке антигенами. Количественные характеристики клеточного звена иммунитета в периферической крови исследуемого получены путем определения: общего анализа крови с лейкоцитарной формулой; абсолютного (*10⁹ клеток/л) и относительного (%) популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови исследовали методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к поверхностным (дифференцировочным антигенам) рецепторам CD3, CD4, CD8, CD16, CD19. Рассчитывали абсолютное и относительное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD19⁺-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ, соотношение CD4⁺/CD8⁺), фагоцитарный индекс.

Гуморальное звено иммунитета оценивалось определением концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) в сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Метод твердофазного ИФА основан на принципе «сэндвича». Специфическими реагентами являются антитела к исследуемому субстрату, сорбированные на поверхности лунок полистирольного планшета. Сначала проводится разведение калибровочных и контрольных образцов с известной концентрацией исследуемого показателя. Затем исследуемые и контрольные образцы инкубируются в лунках с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ). На второй стадии связавшийся в лунках Ig (A, M, G) обрабатывают конъюгатом МКАТ к Ig (A, M, G) с пероксидазой - конъюгат МКАТ и иммобилизованные в лунках планшета МКАТ специфичны к разным участкам молекулы Ig (A, M, G). После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованные МКАТ - Ig (A, M, G) - конъюгат» выявляют ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (орто-фенилендиамина). Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации Ig (A, M, G) в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитываются фотометрически. Концентрацию Ig (A, M, G) в пробах определяют по калибровочному графику.

Концентрацию ЦИК-C1q и ЦИК-C3d определяли в сыворотке крови больных методом твердофазного иммуноферментным с использованием тест-систем DIA.METRA CIC-C1 и CIC-C3D (Италия).

Третий вакутейнер (с гепарином) объемом 5 мл использовался для выделения плазмы крови методом центрифугирования. Сыворотка крови замораживалась до этапа определения концентрации цитокинов. Количественная оценка уровня цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) в сыворотке крови проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). На поверхность пластиковых планшетов с иммобилизованными антителами вносят по 100 мкл раствора в каждую лунку

(буфера С, стандартов IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , исследуемых образцов). Сорбцию антител осуществляют путем инкубирования планшета в течение 1 ч. при 37°C, сопровождают непрерывным встряхиванием. Несорбированные антитела удаляют из лунок троекратным промыванием отмывочным буфером и однократным – дистиллированной водой. Затем аспирируют оставшуюся жидкость. После этого в каждую лунку вносят по 100 мкл раствора вторых антител и плату инкубируют 2 ч. при 18–20°C при непрерывном встряхивании. Затем удаляют жидкость троекратным промыванием буфера и однократным – дистиллированной водой. Оставшееся содержимое полностью аспирируют. В последующем в лунки вносят конъюгат, меченный пероксидазой хрена со стрептавидином, имеющим очень высокое сродство к биотину, разбавленный буфером (100 мкл). Затем инкубируют планшеты 30 мин. при 18–20°C при постоянном встряхивании. Удаляют жидкость из ячеек, троекратно промывают буфером, аспирируют оставшуюся жидкость. Затем двукратно промывают планшеты дистиллированной водой. После чего планшеты обсушивают. Затем в лунки вносят окрашивающий раствор ортофенилендиамина (5 мг на планшет) и 1 каплю 30%-ного пергидроля. Платы инкубируют в течение 10–20 мин. при комнатной температуре в защищенном от прямых солнечных лучей месте, после чего останавливают реакцию, добавляя в каждую лунку 50 мкл раствора серной кислоты. Строят калибровочную кривую «оптическая плотность/концентрация», пользуясь известными данными о количестве внесенного стандарта. По полученной кривой подсчитывают концентрацию IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α в образцах.

2.2.4. Молекулярно-генетические методы

В качестве материала для лабораторного исследования использована венозная кровь, взятая утром натощак из локтевой вены. Кровь забирали в количестве 5 мл в специальный вакутейнер с ЭДТА, который сразу замораживался до момента выделения ДНК. Выделение ДНК проводилось при помощи стандартного набора для выделения ДНК цельной венозной крови (ООО

«Лаборатория МЕДИГЕН», г. Новосибирск). Для генотипирования использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови (в количестве 100 мкл) методом высаливания. Выделение геномной ДНК происходит с использованием лизиса ткани гуанидинизотиацинатом с последующей сорбцией ДНК на стеклянном носителе. В результате центрифугирования и действия гуанидинизотиацината происходит быстрый лизис клеток, удаление фрагментов клеточных органелл и мембран. Затем производят осаждение ДНК этанолом, удаление надосадочной жидкости, растворение в буферном растворе. К 100 мкл крови последовательно добавлялось 30 мкл изопропилового спирта, 200 мкл раствора для сорбции, 15 мкл денатурирующего раствора, 100 мкл раствора для промывки 1, раствора для промывки 1, раствора для промывки 2, 50 мкл дистиллированной воды.

После завершения всех этапов выделения, согласно рекомендациям производителя, в водной фазе получаем ДНК, пригодную для последующих ферментативных реакций (ПЦР, рестрикция).

Генотипирование цитокинов

Исследовано 2 полиморфных варианта генов цитокинов: *C-590T IL4*, *C-597A IL10*. Все изученные мутации локализованы в промоторных участках соответствующих генов.

Генотипирование аллельных вариантов осуществлялось методом рестриктного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) специфических участков генома. Амплификация проводилась в пробирках типа «Эппендорф» путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе (таблица 4), и учитывая применение амплификатора Tercik MC2 («ДНК-технология», Москва).

Реакционная среда общим объемом 20 мкл состояла из буфера для проведения ПЦР («Сибэнзим», Новосибирск), включающего в себя следующие реагенты: 60 mM Трис-НСl (рН 8,5); 25 mM КСl; 1,5 mM MgCl₂; 10 mM 0,1% меркаптоэтанола; Triton X-100; а также 30 пкмоль каждого олигонуклеотида; 125 мкМ каждого dNTP («Сибэнзим», Новосибирск); 50-200 нг геномной ДНК и 1-2

ед. Таq полимеразы («Сибэнзим», Новосибирск). Смесь помещалась в пробирки типа «Эппендорф» и покрывалась 15-20 мкл минерального масла (ICN, USA) для предотвращения испарения.

Таблица 4

Характеристики исследованных полиморфизмов генов цитокинов

Полиморфизм гена	Структура праймеров	t отжига праймеров, °C	Фермент рестрикции	Продукты гидролиза, п.о.		Литература
				аллель «дикого» типа	редкий аллель	
<i>C-590T IL4</i>	5'cacctaaacttg gagaacatggt3' 5'gttgtaatgcagtc ctcctg3'	60	Bme 18I	194; 23	217	Y.V.Gervaziev et al., 2006
<i>C-597A IL10</i>	5'atccaagacaac actactaa 3' 5'taaatatacctcaaa gttcc- 3'	58	Rsa I	306; 232; 42	240; 232; 66; 42	E. Alamartine et al., 2003

Программа амплификации включала стандартно предварительную денатурацию при 94°C в течение 5 минут с последующими 30-35 циклами отжига при специфической для каждой пары праймеров температуре (1 мин), элонгации цепи при 72°C (1 мин.) и денатурации при 94°C (1 мин.). Программу завершала финальная элонгация при 72°C в течение 5 минут.

Затем продукты амплификации подвергались рестрикции соответствующими эндонуклеазами (таблица 4). Рестрикционная смесь в случае определения полиморфизма генов *IL4* и *IL10* включала 7-9 мкл амплификата, 1,0-1,2 мкл 10xбуфера для рестрикции, поставляемого фирмой-производителем («Сибэнзим», Новосибирск), и 1-2 единицы активности фермента (в зависимости от эффективности его работы). Рестрикцию продукта амплификации гена *IL4* проводили в течение 6 часов при 65°C. Рестрикцию продукта *IL10* проводили в течение 8 часов при 37°C.

После проведения ПЦР 3-5 мкл амплификата разделялись в агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл этидиум бромид при напряжении 120-130 В в течение нескольких минут для последующей визуализации в УФ-свете, подтверждающей

наличие продукта амплификации. Агароза смешивалась с необходимым количеством буфера TAE (0,04 М трис-ацетат, 0,002 М ЭДТА, pH 8,0) и нагревалась в микроволновой печи до полного расплавления агарозы. Раствор охлаждался до +50-60°C и заливался в камеру для электрофореза, в которой предварительно устанавливалась гребенка для образования лунок. Для формирования геля его оставляли на 30-40 минут, затем камера заполнялась буфером TAE так, чтобы он слегка покрывал гель, гребенка убиралась. В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («Сибзнизим», Новосибирск).

2.2.5. Инструментальные методы исследования

Оценка состояния гепатобилиарной системы у больных ПС, ПсА и здоровых доноров проводилась с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости на аппарате ALOKA-SSD 630. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводится натощак в положении пациента лежа на спине. Перед процедурой на кожу пациента в области передней брюшной стенки наносится ультразвуковой гель. Датчик 3,5 МГц помещается центрально в верхней части живота под мечевидным отростком, затем врач просит пациента глубоко вдохнуть и задержать дыхание на вдохе.

2.2.6. Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере Intel Pentium IV. По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2000 была сформирована база данных, на основе которой с помощью статистических пакетов прикладных программ Statistica 6.0 производился статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием следующих методик: непараметрического критерия

Манна-Уитни; расчета обобщающих коэффициентов: медиана (Me), ошибка средней m , критерий Стьюдента.

Данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей (Me, Q 25 - Q 75). При проведении сравнений независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости принимали $p \leq 0,05$. Для исследования взаимосвязей использовали метод непараметрического корреляционного анализа Спирмена, вычисляли коэффициент (r). Направленность корреляции характеризовалась прямой и обратной связью; сила корреляции оценивалась при показателях: до 0,2 как очень слабая, в интервале от 0,2 до 0,5 как слабая, 0,5-0,7 – средняя, 0,7-0,9 – высокая, и более 0,9 – очень высокая.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера. Частоту встречаемости отдельных генотипов и их комбинаций определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип (комбинацию генотипов), к общему числу обследованных в группе по формуле: $f = n/N$, где n – количество раз встречаемости генотипа (комбинации генотипов), N – численность обследованных. Достоверность (P) ассоциаций и различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [17]. Отбор генетических комплексов, пригодных для индивидуального прогнозирования эффективности терапии, проводился на основе значений трех статистических критериев: двусторонний вариант точного метода Фишера; информационная мера Кульбака (J_{ku}); диагностический (прогностический) коэффициент по формуле: $DK = 10 \lg(P1/P2)$, где $P1$ и $P2$ – частота прогностического признака в сравниваемых группах.

Для оценки степени риска прогрессирования псориатической болезни рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) для бинарного признака по четырехпольной таблице, с определением 95% доверительного интервала по

методу Woolf. Для вычисления ОШ выделялись группы, где одна из них (А+В) подвергалась воздействию признака, другая (С+Д) не подвергалась. В результате $ОШ=АД/ВС$.

Диагностическая чувствительность (ДЧ) лабораторно-инструментального метода определяли по формуле: $a/(a+c)$, где a – истинно положительный результат, c – ложноположительный результат. Диагностическую специфичность (ДС) лабораторно-инструментального метода определяли по формуле: $d/(b+d)$, где b – ложноположительный результат, d – истинно отрицательный. Диагностическая эффективность (ДЭ) определялась как среднее между диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью.

Для определения наиболее значимых клинико-иммунологических показателей и оценки равномерности исследуемых показателей в контрольной группе и больных нами применен дискриминантный анализ, проводившийся по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0). Количество заданных шагов соответствовало количеству исследуемых иммунологических параметров.

2.2.7. Перечень и объем выполненных исследований

Перечень и объем выполненных исследований представлен в таблице 5.

Таблица 5

Объем выполненных исследований в группах больных псориазической болезнью и контрольной группе

№	Наименования исследований	Число наблюдений/ исследований в группе больных ПБ	Число наблюдений/ исследований в контрольной группе
1	Анкетирование	185	103
2	Клиническое обследование больных ПС и ПсА		
	расчет индекса массы тела	185	-
	расчет индекса PASI	185	-
	расчет индекса CASPAR	185	-
	объективный осмотр	185	-
	исследование состояния гепатобилиарной системы (пальпация и перкуссия печени, пальпация желчного пузыря с целью выявления симптомов Керра, Мюсси (френикус-симптом), Ортнера-Грекова	97	-
	исследование состояния костно-суставной системы (конфигурация суставов, наличие отечности, гиперемии, повышения температуры кожи над суставами, болезненности при пальпации, ограничения подвижности в суставах	97	-
исследование характера изменения ногтевых пластин (наличие деформации, симптома «наперстка», «масляных пятен»)	97	-	
3	Лабораторное исследование		
	<u>биохимическое исследование крови</u>		
	общий билирубин	67	30
	АСТ, АЛТ	67	30
	общий холестерин	92	30
	липопротеиды	52	30
	ИФА с определением антител к антигенам гельминтов (<i>Opisthorchis felineus</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Echinococcus granulosus</i>)	30	30
	ИФА с определением антител к антигенам <i>Lambliа intestinalis</i>	78	30

	данные серологического исследования: определение HbsAg и суммарных антител к вирусу гепатита С	57	30
	определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgA, IgM, IgG, IgE) методом ИФА	78	87
	определение популяционного состава лимфоцитов – флюоресцентная микроскопия с использованием моноклональных антител к поверхностным рецепторам	86	101
	определение функциональной активности фагоцитов	86	30
	определение IgG-содержащих ЦИК, связанных с C1q (ЦИК-C1q) и C3d (ЦИК-C3d) методом ИФА	86	36
	определение концентрации цитокинов в сыворотке крови (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) методом ИФА	91	94
4	Инструментальное исследование: УЗИ органов брюшной полости	54	30
5	Генетическое исследование		
	выделение ДНК	97	94
	генотипирование с определением полиморфных вариантов генов цитокинов (<i>C-590T IL4</i> , <i>C-597A</i>)	97	94
6	Статистический анализ	175	103

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика псориаза и псориатического артрита

Вариабельность клинической картины псориаза указывает на необходимость проведения анализа клинико-анамнестических особенностей заболевания. Выявление и устранение факторов риска (ФР) псориатического артрита является высокоэффективным методом контроля над течением псориатического процесса. Особенности клинического течения и степень тяжести ПС могут быть обусловлены различными факторами риска (триггерами), к которым относятся гендерные, анамнестические и клинические параметры. Методологическим подходом в выявлении ФР является сравнительная оценка набора признаков у больных ПС и ПсА с контрольной группой, однако при сравнении с контрольной группой были выделены также и признаки, являющиеся ФР развития самого заболевания (ПС). В связи с этим в нашем исследовании приведен сравнительный анализ факторов риска в группах больных ПС и ПсА без сравнения с группой практически здоровых людей.

В результате проведенных нами исследований установлены гендерные и возрастные особенности псориаза и псориатического артрита (таблица 6).

Так, псориатический артрит чаще диагностирован у женщин, а псориаз – у мужчин $ОШ=2,63$ ($95\% ДИ=1,39-5,01$), $p_{1,2}=0,001$.

Средний возраст больных ПсА статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС: $49,0\pm 1,30$ и $32,5\pm 1,36$ соответственно, $p_{1,2}<0,001$, что свидетельствует о появлении суставных повреждений в зрелом возрасте. Проведен сравнительный анализ по наличию фактора риска «возраст больных старше 40 лет» в группах с расчетом частоты встречаемости, $ОШ$, $ДИ$ и достоверности наличия признака. Так, возраст больных старше 40 лет статистически значимо чаще

встречался в группе больных ПсА в сравнении с группой больных ПС: 36,9% (31) и 62,4% (63) соответственно, ОШ 2,83 (95% ДИ=(1,49-5,40), $p_{1,2}<0,001$).

Таблица 6

Характеристика больных псориазом и псориатическим артритом
по полу и возрасту

Показатели	ПС (1) (n=77)	ПсА (2) (n=98)	ОШ (95% ДИ)	p
Женщины, % (n)	35,7% (30)	59,4% (60)	2,63 (1,39-5,01)	$p_{1,2}=0,001$
Мужчины, % (n)	64,3% (54)	40,6% (41)	0,38 (0,20-0,72)	$p_{1,2}=0,001$
Средний возраст больных, лет	32,5 [27,0;49,0]	49,0 [38,0;56,0]	–	$p_{1,2}<0,001$
Возраст больных старше 40 лет, % (n)	36,9% (31)	62,4% (63)	2,83 (1,49-5,40)	$p_{1,2}<0,001$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

В результате проведенных нами исследований выявлены особенности анамнестических показателей, характерные для ПС и ПсА (таблица 7).

Таблица 7

Анамнестическая характеристика больных псориазом и псориатическим артритом

Показатели	ПС (1) (n=49)	ПсА (2) (n=48)	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст дебюта заболевания, лет	23,9±1,67	26,1±2,09	–	$p_{1,2}=0,1$
Длительность заболевания более 10 лет, %	36,7% (18)	66,7% (32)	3,44 (1,38-8,70)	$p_{1,2}=0,003$
Длительность заболевания менее 10 лет, %	63,3% (31)	33,4% (16)	0,29 (0,11-0,72)	$p_{1,2}=0,003$
Отягощенный наследственный анамнез по ПС, % (n)	57,1% (28)	50,0% (24)	0,75 (0,31-1,80)	$p_{1,2}=0,5$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

Дебют заболевания рассматривается как важный показатель влияния средовых и генетических факторов на заболеваемость псориаза и псориатического артрита. Так, возраст дебюта заболевания у обследованных больных варьировался от 4 до 57 лет. В группе больных псориатическим артритом статистически значимо чаще отмечена длительность заболевания более 10 лет с ОШ=3,44 (95% ДИ=1,38-

8,70), $p_{1,2}=0,003$, что позволяет говорить об ассоциации данного фактора риска с ПсА.

При анализе возрастных особенностей ПсА выявлено, что средний возраст дебюта суставного синдрома у больных составил $35,5 \pm 1,39$ лет. При изучении длительности течения псориаза у больных ПсА нами отмечено, что в 70,8% случаев длительность заболевания суставов составила более 5 лет, причем у 64,6% больных суставной синдром наблюдался при длительно существующем псориатическом процессе. Реже суставные изменения предшествовали кожным (27,1%) или возникали одновременно с псориатическими высыпаниями (8,3%).

Поскольку в развитии ПС и ПсА важная роль принадлежит наследственным факторам нами проведено изучение наличия фактора риска «отягощенного семейного анамнеза по псориазу» в приведенных группах с расчетом частоты встречаемости, ОШ, ДИ и достоверности наличия признака. Так, отягощенный наследственный анамнез по ПС в 1-й группе больных отмечен в 57,1% случаев, во 2-й группе – в 50,0% случаев, ОШ= 0,75 (95% ДИ=0,31-1,80), $p_{1,2}=0,5$. В результате проведенных нами исследований не выявлено ассоциации ПС и ПсА с отягощенным наследственным анамнезом (таблица 7).

При ранжировании по ОШ достоверно значимые «анамнестические факторы риска» псориатического артрита распределились следующим образом: «длительность заболевания более 10 лет» (ОШ=3,44 (95% ДИ=1,38-8,70), $p_{1,2}=0,003$), «возраст больного старше 40 лет» (ОШ 2,83 (95% ДИ=(1,49-5,40), $p_{1,2}<0,001$), «женский пол» (ОШ=2,63 (95% ДИ=1,39-5,01), $p_{1,2}=0,001$) (рисунок 1).

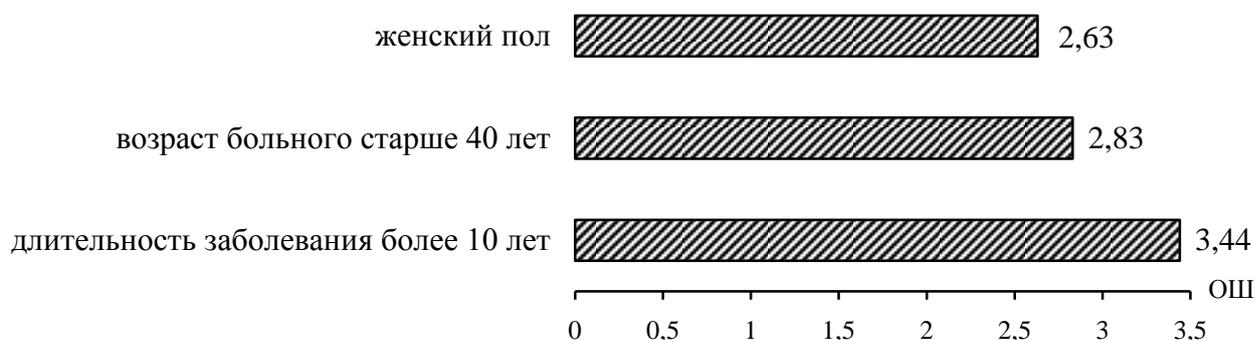


Рисунок 1. Анамнестические факторы риска псориатического артрита

При изучении триггеров псориаза и псориатического артрита выявлены некоторые различия (таблица 8).

Таблица 8

Триггеры псориаза и псориатического артрита

Показатели, % (n)	ПС (1) (n=49)	ПсА (2) (n=48)	ОШ (95% ДИ)	p
Стресс	75,5% (37)	75,0% (36)	0,97 (0,35-2,70)	$p_{1,2}=0,9$
Алиментарный фактор	67,3% (33)	60,4% (29)	0,74 (0,30-1,84)	$p_{1,2}=0,5$
Курение	57,1% (28)	41,6% (20)	0,54 (0,22-1,29)	$p_{1,2}=0,1$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

Проведено изучение важнейших провоцирующих факторов ПС и ПсА, к которым относятся психоэмоциональный стресс, алиментарный фактор (употребление жирной и жареной пищи, копченостей и маринадов, специй, сладкого). В результате проведенных нами исследований установлено, что на обострение кожного процесса при ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания влияют эмоционально-стрессовые ситуации с ОШ=0,97 (95% ДИ=0,35-2,70, $p_{1,2}=0,9$) и алиментарный фактор с ОШ=0,74 (95% ДИ=0,30-1,84, $p_{1,2}=0,5$). Однако не выявлено статистически значимой ассоциации данных факторов риска с псориатическим артритом.

Проведен сравнительный анализ по наличию фактора риска «курение» в приведенных группах с расчетом частоты встречаемости, ОШ, ДИ и достоверности наличия признака. Так, частота встречаемости курения в группе больных ПС составила 57,1% случаев, в группе больных ПсА – 41,6%, ОШ=0,54 (95% ДИ=0,22-1,29, $p_{1,2}=0,1$), что свидетельствует о негативной роли табачного дыма в развитии псориатического воспалительного процесса. Однако ассоциации данного фактора риска с ПсА не выявлено.

Проведена оценка особенностей клинических форм псориаза и псориатического артрита (таблица 9).

Характеристика клинических форм псориаза и псориатического артрита

Показатели, % (n)	ПС (1) (n=49)	ПсА (2) (n=48)	ОШ (95% ДИ)	p
I тип псориаза	51,0% (25)	41,7% (20)	0,69 (0,28-1,65)	$p_{1,2}=0,4$
II тип псориаза	20,4% (10)	31,3% (15)	1,77 (0,64-4,95)	$p_{1,2}=0,2$
Летний тип псориаза	14,3% (7)	0% (0)	–	$p_{1,2}=0,3$
Зимний тип псориаза	38,8% (19)	35,4% (17)	0,87 (0,35-2,14)	$p_{1,2}=0,7$
Отсутствие сезонности обострения псориаза	46,9% (23)	64,6% (31)	2,06 (0,84-5,07)	$p_{1,2}=0,08$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

Проведен сравнительный анализ по наличию фактора риска «тип псориаза» в приведенных группах с расчетом частоты встречаемости, ОШ, ДИ и достоверности наличия признака. Так, I тип псориаза, характеризующийся ранним дебютом заболевания (до 25 лет) и отягощенным наследственным анамнезом, несколько чаще отмечен при ПС в сравнении с ПсА (ОШ=0,58 (95% ДИ=0,24-1,41)), $p_{1,2}=0,4$. Напротив, II тип ПС с более поздним началом болезни (старше 40 лет) и отсутствием семейного анамнеза преобладал в группе больных ПсА в сравнении с ПС с ОШ=1,77 (95% ДИ=0,64-4,95, $p_{1,2}=0,2$), однако статистической достоверности значения не достигли, что не позволяет говорить об ассоциации типа ПС с псориатическим артритом.

При оценке сезонной метеозависимости ПС и ПсА выявлено, что частота зимнего типа заболевания (обострение в осенне-зимний период) в группе больных ПС и ПсА одинакова (ОШ=0,87 (95% ДИ=0,35-2,14), $p_{1,2}=0,7$), в то время как летний тип ПС, характеризующийся обострением кожного процесса в весенне-летний период, при ПсА отсутствует. Отсутствие сезонности обострения ПС чаще отмечено в группе больных ПсА в сравнении с группой больных с изолированным поражением кожи (ОШ=2,06 (95% ДИ=0,84-5,07), $p_{1,2}=0,08$), что может свидетельствовать о непрерывно-рецидивирующем течении заболевания.

Проведенный анализ факторов риска «клинические формы заболевания» по ОШ не выявил статистически значимых различий, однако при ПсА отмечена

тенденция к отсутствию влияния сезонных метеорологических факторов на течение заболевания.

Также проведена оценка особенностей клинического течения в группе больных псориазом и псориатическим артритом (таблица 10).

Таблица 10

Особенности клинического течения псориаза и псориатического артрита

Показатели	ПС (1) (n=49)	ПсА (2) (n=48)	ОШ (95% ДИ)	p
Положительный феномен Кебнера, % (n)	40,8% (20)	54,1% (26)	1,71 (0,71-4,15)	$p_{1,2}=0,2$
Кожный зуд, % (n)	65,3% (32)	83,3% (40)	2,66 (0,93-7,77)	$p_{1,2}=0,04$
Обострение псориаза 1-2 раза в месяц, % (n)	18,4% (9)	12,5% (6)	0,63 (0,18-2,19)	$p_{1,2}=0,4$
Круглогодичное обострение псориаза, % (n)	30,6% (15)	64,5% (31)	4,13 (1,63-10,61)	$p_{1,2}=0,0008$
Стационарное лечение >14 койко-дней, % (n)	38,8% (19)	62,5% (30)	2,63 (1,07-6,51)	$p_{1,2}=0,02$
Легкая и средняя степень тяжести псориаза, % (n)	63,3% (31)	29,0% (14)	0,24 (0,09-0,61)	$p_{1,2}=0,0007$
Тяжелая степень псориаза, % (n)	36,7% (18)	71,0% (34)	4,18 (1,65-10,78)	$p_{1,2}=0,0007$
Индекс PASI, баллы	14,3±0,9	17,8±0,9	–	$p_{1,2}=0,03$
ПС волосистой части головы с площадью поражения более 30%, % (n)	22,5% (11)	58,3% (28)	4,84 (1,84-12,95)	$p_{1,2}=0,0003$
Псориаз ногтей, % (n)	53,0% (26)	89,6% (43)	7,61 (2,45-26,23)	$p_{1,2}=0,00007$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

Анализ фактора риска «феномен Кебнера» в наших исследованиях установил, что данный феномен чаще регистрировался при ПсА в сравнении с псориазом, однако значения статистически недостоверны, что не подтверждает наличие ассоциации данного фактора риска с псориатическим артритом ОШ=1,71 (95% ДИ=0,71-4,15), $p_{1,2}=0,2$.

При проведении анализа фактора риска «кожный зуд» в наших исследованиях отмечена статистически значимо высокая частота встречаемости

данного фактора при ПсА в сравнении с ПС, что может свидетельствовать о наличии интоксикационного синдрома либо является следствием вовлечения в патологический процесс нервной и/или ГБС организма при псориатическом артрите $OШ=2,66$ (95% ДИ=0,93-7,77), $p_{1,2}=0,04$.

При исследовании частоты обострений кожного синдрома на основании данных анамнеза нами установлено, что при ПсА статистически значимо чаще отмечается непрерывно-рецидивирующее течение заболевания с $OШ=4,13$ (95% ДИ=1,63-10,61, $p_{1,2}=0,0008$), а при псориазе – обострение 1-2 раза в год $OШ=0,29$ (95% ДИ=0,11-0,74, $p_{1,2}=0,004$). При псориатическом артрите частота стационарного лечения в год за последние 12 месяцев колеблется от 1 до 3 случаев (60,4%), в то время как при ПС в 61,2% наблюдается отсутствие ежегодных госпитализаций, $p_{1,2}=0,04$. Общая продолжительность стационарного лечения при ПсА достоверно выше (более 14 койко-дней) в сравнении с псориазом $OШ=2,63$ (95% ДИ=1,07-6,51), $p_{1,2}=0,02$.

Проведен сравнительный анализ по наличию фактора риска «площадь поражения кожи при псориазе» в приведенных группах с расчетом частоты встречаемости, $OШ$, ДИ и достоверности наличия признака. При оценке индекса PASI выявлено, что при псориатическом артрите степень тяжести кожного процесса значительно выше, чем при ПС. Так, индекс PASI при псориатическом артрите достоверно выше в сравнении с ПС. Причем в группе больных ПсА в подавляющем большинстве случаев отмечена тяжелая степень кожного процесса ($OШ=4,18$ (95% ДИ=1,65-10,78), $p_{1,2}=0,03$), а при ПС, напротив, превалирует легкая и средняя степень тяжести $OШ=0,24$ (95% ДИ=0,09-0,61), $p_{1,2}=0,0007$.

При оценке особенностей локализация кожных поражений при ПС и ПсА выявлены достоверные межгрупповые различия. Так, вовлечение в патологический процесс волосистой части с площадью поражения более 30% отмечалось у 58,3 % (28) больных ПсА, при ПС – у 22,5 % (11), $OШ=4,84$ (95% ДИ=1,84-12,95), $p_{1,2}=0,0003$.

Проведен сравнительный анализ по наличию фактора риска «псориаз ногтей» в приведенных группах с расчетом частоты встречаемости, $OШ$, ДИ и

достоверности наличия признака. В результате проведенных нами исследований выявлено, что поражение ногтей при ПсА отмечено в 89,6 % (43) случаев, в то время как при ПС – в 53,0 % (26), ОШ=7,61 (95% ДИ=2,45-26,23), $p_{1,2}=0,00007$. В группе больных ПсА нами выявлено следующее распределение частоты вовлечения ногтевых пластин в патологический процесс: деформация ногтевых пластин (16,7%), точечные вдавления (наперстковый ПС) (12,5%), симптом «масляного пятна» (14,6%), сочетанный характер поражения (45,8%), отсутствие псориатической ониходистрофии (10,4%).

При ранжировании по ОШ клинические факторы риска псориатического артрита расположились следующим образом: «псориаз ногтей» (ОШ=7,61(95% ДИ=2,45-26,23), $p_{1,2}=0,00007$), «псориаз волосистой части головы с площадью поражения более 30%» (ОШ=4,84 (95% ДИ=1,84-12,95), $p_{1,2}=0,0003$), «тяжелая степень псориаза» (ОШ=4,18 (95% ДИ=1,65-10,78), $p_{1,2}=0,03$), «непрерывно-рецидивирующее течение псориаза» (ОШ=4,13 (95% ДИ=1,63-10,61), $p_{1,2}=0,0008$), «продолжительность стационарного лечения более 14 койко-дней» (ОШ=2,63 (95% ДИ=1,07-6,51), $p_{1,2}=0,02$) (рисунок 2).



Рисунок 2. Клинические факторы риска формирования псориатического артрита

Оценка остальных факторов риска не выявила статистически значимых отличий.

Изучение нами особенностей клинических форм поражения суставов при ПсА показало, что в структуре суставного синдрома преобладали множественное поражение суставов (41,6%) и изолированное вовлечение в воспалительный процесс крупных (коленных, локтевых, плечевых) суставов (29,2%). Другие разновидности поражения суставов отмечались реже. Так, сакроилеит (поражение поясничного отдела позвоночника) отмечался в 12,5% случаев, артрит межфаланговых суставов кистей – в 8,3%, стоп – в 4,2%, лучезапястных и голеностопных суставов – в 4,2% случаев.

Изучение частоты встречаемости субъективных ощущений (болевой синдром и скованность суставов) при ПсА выявили некоторые особенности. Так, утренняя скованность в суставах при ПсА отмечена в 66,6% случаев. При ПсА преобладал сочетанный характер болевого синдрома (боли в суставах в покое и при движении), который был выявлен в 43% (21) случаев, боли в суставах только при движении – в 39,5% (19) случаев. Высокая частота встречаемости скованности и болей в суставах при ПсА отражают активность и выраженность воспалительного процесса в костно-суставной системе.

Итак, суммируя полученные данные, проведено ранжирование клинико-анамнестических факторов риска псориатического артрита по показателю ОШ (95% ДИ) (рисунок 3).

Таким образом, значимыми клинико-анамнестическими факторами риска прогрессирования ПС с развитием ПсА с определением рангового места являются «псориаз ногтей», «псориаз с локализацией на волосистой части головы с площадью поражения более 30%», «тяжелая степень псориаза», «непрерывно-рецидивирующее течение псориаза», «длительность заболевания более 10 лет», «возраст больного старше 40 лет», «женский пол», «продолжительность стационарного лечения более 14 койко-дней».



Рисунок 3. Ранжирование клиничко-анамнестических факторов риска псориатического артрита по показателю ОШ (95% ДИ)

Таким образом, проведенное нами изучение клинических и анамнестических данных в группах больных ПС и ПсА позволило вывить маркеры формирования псориатического поражения костно-суставной системы, к которым относятся гендерные и возрастные особенности, длительность заболевания, степень тяжести кожного процесса, локализация псориатических повреждений.

Многообразие и вариабельность клиничко-анамнестических данных, затрудняющих дифференциально-диагностический поиск предикторов ПС и ПсА, определяет необходимость расширения диагностических возможностей за счет изучения иммунологических и генетических показателей.

3.2. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы и липидного спектра периферической крови больных псориазом и псориатическим артритом

Несмотря на значительное количество работ, посвященных особенностям и взаимосвязям патологии гепатобилиарной системы при ПС и ПсА, не существует единого мнения о клинико-лабораторных данных, отражающих функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных с различными клиническими формами псориатической болезни. Кроме того, многообразие поражений ГБС при ПС и ПсА обуславливает необходимость тщательного изучения клинических форм и степени тяжести патологии печени и билиарного тракта при псориатической болезни. Объективность и информативность методов лабораторно-инструментальной диагностики нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у больных ПС помогут добиться существенного прогресса в выявлении маркеров псориатического артрита.

При изучении клинических особенностей функционального состояния гепатобилиарной системы при псориазе и псориатическом артрите выявлены статистически значимые межгрупповые отличия (таблица 11).

Проведен сравнительный анализ по наличию фактора риска «диспепсические жалобы» в приведенных группах с расчетом частоты встречаемости, ОШ, ДИ и достоверности наличия признака. Так, при ПсА чаще выявляются диспепсические жалобы, в сравнении с ПС: 43,8% и 24,5%, ОШ=2,40 (95% ДИ=0,93-6,26), $p_{1,2}=0,05$. Данные показатели свидетельствуют о повышении частоты встречаемости признаков заболеваний ГБС при псориатическом артрите.

При изучении нами данных анамнеза выявлено, что при ПсА достоверно чаще отмечалась связь обострений кожного процесса с заболеваниями ГБС, чем при ПС: 22,9% и 4,1% соответственно, ОШ=6,99 (95% ДИ=1,33-48,83), $p_{1,2}=0,006$.

При оценке фактора риска «индекс массы тела» в группах больных ПС и ПсА нами выявлены статистически значимые различия. Так, при ПсА показатель ИМТ статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС. Избыточная

масса тела ($ИМТ \geq 25$) статистически значимо чаще отмечалась при ПсА, чем при псориазе с $ОШ=4,35$ (95% ДИ=1,68-11,42), $p_{1,2}=0,0006$. Высокая ИМТ у больных псориатическим артритом свидетельствует о метаболических изменениях, которые, вероятно, способствуют развитию жирового гепатоза и неалкогольной жировой болезни печени при артропатическом псориазе.

При изучении ИМТ в группах больных, сопоставимых по полу и возрасту, установлено, что ИМТ статистически значимо выше в группе больных ПсА, в сравнении с группой больных ПС: 27,0 [24,4; 31,6] и 23,7 [21,8; 26,1] соответственно.

Таблица 11

Клинические признаки нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы при псориазе и псориатическом артрите

Признаки, % (n)	ПС (1) (n=49)	ПсА (2) (n=48)	ОШ (95 % ДИ)	p
Диспепсические жалобы	24,5% (12)	43,8% (21)	2,40 (0,93-6,26)	$p_{1,2}=0,05$
Связь обострений кожного процесса с патологией ГБС	4,1% (2)	22,9% (11)	6,99 (1,33-48,83)	$p_{1,2}= 0,006$
$ИМТ \geq 25$ кг/см ²	40,8% (20)	75,0% (36)	4,35 (1,68-11,42)	$p_{1,2}=0,0006$
Синдром правого подреберья	16,3% (8)	35,4% (17)	3,00 (1,04-8,86)	$p_{1,2}=0,02$
Пузырные симптомы	49,0% (24)	79,2% (38)	3,96 (1,49-10,72)	$p_{1,2}=0,002$
Моновалентные пузырные симптомы	75,0% (18)	42,1% (16)	0,24 (0,07-0,85)	$p_{1,2}=0,01$
Поливалентные пузырные симптомы	25,0% (6)	57,9% (22)	4,13 (1,18-14,98)	$p_{1,2}=0,01$
Симптом Кера	45,8% (11)	50,0% (19)	1,18 (0,38-3,73)	$p_{1,2}=0,7$
Симптом Ортнера-Грекова	25,0% (6)	44,7% (17)	2,43 (0,70-8,74)	$p_{1,2}=0,1$
Симптом Мерфи	25,0% (6)	21,1% (8)	0,80 (0,20-3,15)	$p_{1,2}=0,7$
Симптом Мюсси	8,3% (2)	10,5% (4)	1,29 (0,18-11,25)	$p_{1,2}=0,8$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

В оценке функционального состояния гепатобилиарной системы при ПС и ПсА важная роль отводится состоянию желчевыводящих путей. Так, на основании

объективного исследования нами установлено, что в группе больных ПсА в сравнении с группой больных ПС статистически значимо чаще отмечается синдром правого подреберья (болезненность в области правого подреберья при пальпации), который свидетельствует о вовлечении в патологический процесс ГБС при артропатическом псориазе $ОШ=3,00$ (95% ДИ=1,04-8,86), $p_{1,2}=0,02$.

Кроме того, в группе больных ПсА статистически значимо чаще определяется повышение частоты встречаемости пузырных симптомов в сравнении с группой больных псориазом с изолированным поражением кожи $ОШ=3,96$ (95% ДИ= 1,49-10,72), $p_{1,2}=0,002$.

На основании проведенных нами исследований выявлено, что ПсА в сравнении с ПС характеризуется наличием поливалентных клинических признаков хронического холецистита. У больных ПС преобладают моновалентные признаки заболеваний желчного пузыря (1 пузырный симптом) – 75,0%, а у больных ПсА – поливалентные (2 и более пузырных симптомов), выявленные в 57,9% случаев, $ОШ=4,13$ (95% ДИ=1,18-14,98), $p_{1,2}=0,01$. Так, в структуре признаков заболеваний желчного пузыря по данным объективного осмотра при ПсА преобладают симптомы Кера (39,6%) и Ортнера-Грекова (35,4%), реже выявлены симптомы Мерфи (16,6%) и Мюсси (10,4%).

При ПС преобладают симптомы Кера (45,8%), симптомы Ортнера-Грекова и Мерфи определяются с одинаковой частотой (25,0%), реже выявлен симптом Мюсси (8,3%). При сравнении структуры признаков заболеваний желчного пузыря по данным объективного осмотра у больных ПС и ПсА не выявлено статистически значимых различий.

Таким образом, выявлены статистически значимые клиничко-анамнестические факторы риска псориазического артрита при коморбидности нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы по показателю $ОШ$: «связь обострений кожного процесса с заболеваниями ГБС» ($ОШ=6,99$ (95% ДИ=1,33-48,83), $p_{1,2}=0,006$), «ИМТ ≥ 25 кг/см²» ($ОШ=4,35$ (95% ДИ=1,68-11,42), $p_{1,2}=0,0006$), «поливалентные признаки заболеваний желчного пузыря» ($ОШ=4,13$ (95% ДИ=1,18-14,98), $p_{1,2}=0,01$), «пузырные симптомы» ($ОШ=3,96$ (95% ДИ= 1,49-

10,72), $p_{1,2}=0,002$), «синдром правого подреберья» (ОШ= 3,00 (95% ДИ=1,04-8,86), $p_{1,2}=0,02$) (рисунок 4).

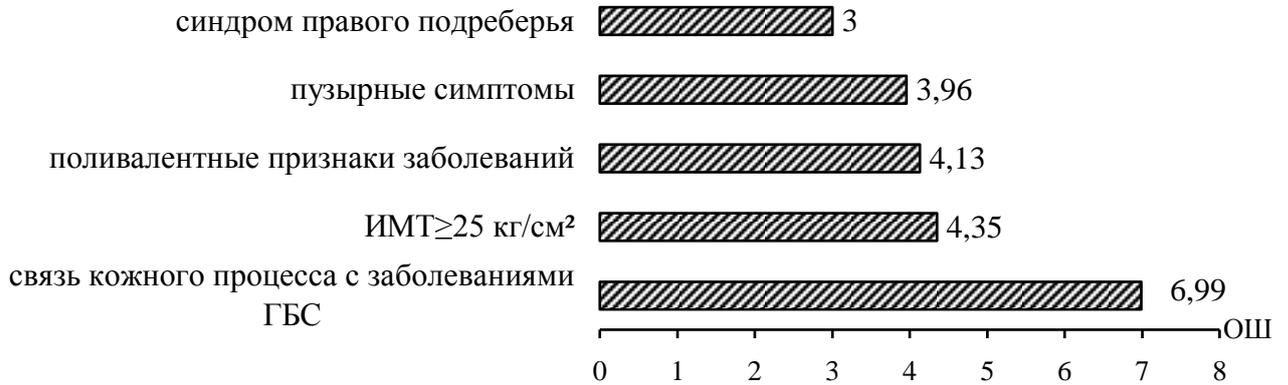


Рисунок 4. Факторы риска формирования псориатического артрита, выявляемые при объективном обследовании гепатобилиарной системы

К биохимическим показателям сыворотки крови, отражающим функциональное состояние печени и билиарного тракта, относятся уровень общего билирубина и холестерина, активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)).

При изучении нами биохимических показателей крови в группах больных ПС и ПсА, сопоставимых по полу и возрасту, выявлен цитолитический синдром повреждения ГБС (таблица 12).

Таблица 12

Биохимические показатели крови при псориазе и псориатическом артрите,

Me [C₂₅;C₇₅]

Показатели	ПС (1)	ПсА (2)	Контроль (3)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	14,7 [12,2; 17,0]	14,6 [11,2; 17,8]	12,3 [10,5; 13,6]	$p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,02$
АЛТ, Ед/л	18,7 [15,0; 25,0]	21,9 [14,1; 35,9]	18,5 [14,0; 23,6]	$p_{1,2}=0,9$ $p_{1,3}=0,5$ $p_{2,3}=0,5$
АСТ, Ед/л	25,6 [18,2; 39,1]	23,5 [18,5; 36,3]	15,7 [12,9; 20,9]	$p_{1,2}=0,6$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}<0,0001$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

В результате проведенных нами исследований выявлено, что концентрация общего билирубина в сыворотке крови больных ПС и ПсА статистически значимо выше в сравнении с группой контроля, $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,3}=0,02$. При изучении активности трансаминаз в сыворотке крови установлено, что концентрация АсТ статистически значимо выше у больных ПС и ПсА в сравнении с группой контроля, $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}<0,0001$.

Нами проведено изучение липидного профиля крови в группах больных ПС и ПсА, сопоставимых по полу и возрасту. В результате проведенных исследований установлено, что у больных ПсА независимо от степени тяжести заболевания концентрация общего холестерина ($p_{4,7}=0,01$; $p_{5,7}=0,009$; $p_{6,7}=0,02$) и липопротеидов низкой плотности ($p_{4,7} <0,001$; $p_{5,7} <0,001$; $p_{6,7} <0,001$) в сыворотке крови статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (таблица 13). Дислипидемия, которая характеризуется высокой концентрацией общего холестерина и изменением соотношения липопротеидов в пользу преобладания холестерина (ЛПНП), отражает высокую активность холестаза при ПсА, а также свидетельствует о том, что нарушение липидного обмена является важными патогенетическим фактором развития артропатической формы псориаза.

Проведена оценка диагностической значимости определения концентрации общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови для группы больных ПсА, в качестве стандарта сравнения были взяты показатели от 5 до 95 перцентиля. Расчеты показали, что для концентрации общего холестерина в сыворотке крови ДЧ составила 46,0%, ДС –70,0%, ДЭ – 58,0%, по уровню холестерина ЛПНП в сыворотке крови ДЧ – 73,3%, ДС –74,2%, ДЭ – 73,8%.

Кроме того, при изучении липидного спектра установлено, что в общих группах больных ПС и ПсА концентрация триглицеридов в сыворотке крови статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой. Низкая концентрация триглицеридов в периферической крови при псориатическом процессе может быть связана с наличием паренхиматозных повреждений печени у больных ПС и ПсА.

Показатели липидного спектра периферической крови в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита,
Me [C₂₅; C₇₅]

Показатели	Псориаз			Псориатический артрит			контроль (7)	p
	общая группа (1)	легкая (2)	среднетяжелая (3)	общая группа (4)	легкая (5)	среднетяжелая (6)		
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 [3,9; 5,5]	4,5 [4,0; 5,1]	4,6 [3,9; 5,5]	4,9 [4,3; 5,6]	5,0 [3,9; 6,8]	4,9 [4,3; 5,5]	4,3 [3,9; 5,0]	p _{4,7} =0,01 p _{5,7} =0,009 p _{6,7} =0,02
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,4]	1,9 [1,5; 2,5]	1,9 [1,8; 2,4]	2,6 [1,9; 3,0]	2,7 [1,9; 3,4]	2,5 [2,3; 2,9]	1,7 [1,5; 2,1]	p _{4,7} <0,001 p _{5,7} <0,001 p _{6,7} <0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,4; 1,9]	1,5 [1,3; 2,0]	1,6 [1,5; 1,7]	1,7 [1,3; 1,9]	1,9 [1,3; 1,9]	1,6 [1,5; 1,9]	1,5 [1,2; 1,7]	-
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,6; 1,5]	0,7 [0,5; 1,2]	1,1 [0,6; 1,7]	1,1 [0,8; 1,6]	1,1 [0,9; 1,7]	1,2 [0,8; 1,5]	1,7 [1,5; 1,9]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} =0,001 p _{3,7} =0,03 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,008 p _{6,7} <0,001
Индекс атерогенности	1,7 [1,3; 2,0]	2,0 [1,4; 2,3]	1,6 [1,4; 2,0]	1,8 [1,3; 2,6]	2,1 [1,8; 2,7]	1,5 [1,3; 2,5]	2,1 [1,4; 2,5]	-

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни. Значения p указаны только при p<0,05.

Расчеты показали, что по концентрации триглицеридов в сыворотке крови в группе псориаза ДЧ составила 72,7%, ДС –74,2%, ДЭ – 73,5%, в группе псориатического артрита: 73,3%, ДС –74,2%, ДЭ – 73,8%

При изучении особенностей липидного спектра у больных ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания выявлена статистически значимо повышенная концентрация общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови больных ПсА легкой и среднетяжелой степени тяжести заболевания в сравнении с контрольной группой. В группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания выявлена статистически значимо сниженная концентрация триглицеридов в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой.

При сравнении биохимических показателей крови больных ПС и группы контроля статистически значимых изменений концентрации прямого билирубина, АЛТ, холестерина ЛПВП не выявлено.

Итак, изменения биохимических показателей сыворотки крови у больных ПС и ПсА выявило наличие синдрома цитолиза гепатоцитов. У больных ПсА в сравнении с ПС выявлена статистически значимо повышенная концентрация общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, что свидетельствует о наличии метаболических нарушений при артропатической форме заболевания. Кроме того, доказана практическая значимость определения основных показателей липидного профиля крови, что подтверждено статистически значимо высокой частотой встречаемости повышенной концентрации ЛПНП в сыворотке крови при ПсА. Анализ точности метода подтвержден расчетом ДЧ, ДС, ДЭ, что позволяет рассматривать данный маркер в качестве дополнительного диагностического теста при ПсА.

В патогенезе ПС и ПсА паразитарная инвазия является одним из триггерных факторов развития воспалительного аутоиммунного процесса.

В результате проведенных нами исследований установлено, что лямблиоз статистически значимо чаще выявлялся в 24,0% случаев при ПсА и 17,8% случаев при ПС, $p_{1,2}=0,5$; $p_{1,3}=0,045$, $p_{2,3}=0,02$. На основании проведенных нами исследований можно предположить, что лямблиоз в патогенезе ПС и ПсА,

вероятно, обуславливает наличие эндогенной интоксикации, аутоенсибилизации организма, дисбаланса иммунных механизмов, патологии гепатобилиарной системы, приводящих к развитию хронической системной воспалительной реакции с формированием псориатических повреждений кожи и суставов. Кроме того, наличие патологии желчевыводящих путей с явлениями холестаза при псориатическом процессе, вероятно, обуславливает высокую вероятность инфицирования *Lamblia intestinalis* больных ПС и ПсА.

При анализе частоты встречаемости суммарных антител к антигенам *Opistorchis felineus*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus* не выявлено статистически значимых различий между группами больных, что не позволяет говорить об их ассоциации с заболеванием.

Изучение этиологического фактора патологии печени и билиарного тракта при псориазе и псориатическом артрите обуславливает необходимость обследования больных на наличие вирусных гепатитов, которые могут являться триггерами развития псориатического воспалительного процесса.

Поскольку хроническое поражение печени, вызванное вирусами гепатитов В и С, может быть одной из возможных причин формирования псориатических повреждений кожи и суставов, проведено изучение наличия маркеров вирусных гепатитов В и С при ПС и ПсА.

В результате проведенных нами исследований установлено, что при ПС статистически значимо чаще отмечалось носительство вируса гепатита С в сравнении с ПсА: 25,0% и 5,5% соответственно, $p_{1,2}=0,1$; $p_{1,3}=0,004$, $p_{2,3}=0,2$. При анализе частоты встречаемости носительства вируса гепатита В не выявлено статистически значимых различий между группами больных ПС, ПсА и группой контроля.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований выявлена статистически значимая роль фактора риска «носительство вируса гепатита С» в развитии ПС. Кроме того, не выявлено ассоциации носительства вируса гепатита С и его триггерной роли в развитии ПсА.

Проведен анализ данных ультразвукового исследования органов брюшной полости у больных ПС и ПсА, которое является неинвазивным, объективным и информативным методом оценки функционального состояния ГБС, позволяющим оценить размеры печени, наличие паренхиматозных и протоковых изменений, объемных образований, состояние желчевыводящих протоков и желчного пузыря.

На основании анализа данных ультразвукового исследования органов брюшной полости нами установлено, что в обеих группах больных ПС статистически значимо чаще выявлены паренхиматозные изменения печени, проявляющиеся диффузным изменением структуры печени с повышением или понижением эхоплотности органа ($p_{1,3}=0,002$; $p_{2,3}<0,001$) в сравнении с контрольной группой (таблица 14).

Таблица 14

Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости при псориазе и псориатическом артрите

Признаки, % (n)	ПС (1) (n=25)	ПсА (2) (n=29)	Контроль (3) (n=30)	p
Диффузные изменения печени	28,0% (7)	44,4% (12)	0% (0)	$p_{1,2}=0,3$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,00007$
Гепатомегалия	12,0% (3)	34,5% (10)	0,0% (0)	$p_{1,2}=0,05$ $p_{1,3}=0,05$ $p_{2,3}=0,00004$
Жировой гепатоз печени	4,0% (1)	13,8% (4)	0% (0)	$p_{1,2}=0,2$ $p_{1,3}=0,3$ $p_{2,3}=0,03$
Протоковые изменения печени	88,0% (22)	62,1% (18)	13,3% (4)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}\leq 0,0001$ $p_{2,3}=0,0001$
Утолщение стенок желчного пузыря	20,0% (5)	3,4% (1)	0% (0)	$p_{1,2}=0,053$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,3$
Диффузные изменения поджелудочной железы	20,0% (5)	44,8% (13)	0% (0)	$p_{1,2}=0,05$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,00003$

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

В результате изучения структурных изменений печени установлено, что при ПсА статистически значимо чаще отмечается гепатомегалия в сравнении с группой

контроля, что свидетельствует о высокой частоте встречаемости увеличения размеров печени при артропатической форме заболевания, $p_{1,2}=0,05$, $p_{2,3}=0,0004$, $p_{1,3}=0,05$.

Результаты исследования показали, что в группе больных ПсА частота встречаемости жирового гепатоза печени статистически значимо выше в сравнении с группой контроля, $p_{2,3}=0,03$. Высокая частота встречаемости гепатомегалии при ПсА в сочетании с диффузными изменениями паренхимы печени и жировым гепатозом может быть обусловлена наличием неалкогольной жировой болезни печени, которая является предиктором формирования артропатического псориаза.

При изучении состояния билиарного тракта по данным ультразвукового исследования нами установлено, что при ПС и ПсА статистически значимо чаще выявлены протоковые изменения печени ($p_{1,3}\leq 0,0001$; $p_{2,3}=0,0001$) в сравнении с контрольной группой, что является признаком наличия холестаза. Частота встречаемости протоковых изменений печени при ПС статистически значимо выше в сравнении с ПсА ($p_{1,2}=0,03$), что может быть обусловлено тенденцией к ограниченному и локализованному характеру гепатопатий с отсутствием вовлечения в патологический процесс паренхимы печени.

При изучении признаков хронического холецистита отмечена высокая частота встречаемости утолщения стенок желчного пузыря в группе больных ПС в сравнении с контрольной группой ($p_{1,3}=0,01$).

В группах больных ПС и ПсА статистически значимо чаще отмечались диффузные изменения поджелудочной железы в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о системности воспалительного процесса при псориатической болезни. У больных ПсА отмечена более высокая частота встречаемости диффузных изменений поджелудочной железы в сравнении с ПС, однако изменения статистической достоверности не достигли.

Таким образом, анализ данных ультразвукового исследования печени и билиарного тракта у больных с различными клиническими формами псориаза показал статистически значимо высокую частоту встречаемости диффузных и протоковых изменений печени, диффузных изменений поджелудочной железы при

псориатической болезни, и гепатомегалии и жирового гепатоза при псориатическом артрите. Повышенная частота встречаемости метаболических изменений в сочетании с увеличением размеров печени и признаками жирового гепатоза при ПсА отражают свидетельствуют о тяжелой степени повреждения печени при псориатическом артрите.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. Содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток в периферической крови больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести заболевания

Изучение иммунологических особенностей развития ПС и ПсА позволяет установить маркеры прогрессирования патологии и ориентировать клиницистов в направлении патогенетически обоснованной коррекции выявленных нарушений, что поможет предотвратить формирование тяжелых форм ПС и благоприятно повлиять на прогноз заболевания.

Проведен анализ функциональных особенностей фагоцитирующих нейтрофилов, являющихся компонентами неспецифической защиты организма и обеспечивающих лизис поврежденных клеточных структур, патогенов при псориазе и псориатическом артрите.

В наших исследованиях при изучении функциональной активности фагоцитов в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести клинических проявлений выявлено статистически значимо повышенное количество фагоцитирующих нейтрофилов наряду со сниженным фагоцитарным числом в сравнении с контрольной группой (таблица 15).

В группе больных ПС легкой степени тяжести заболевания количество фагоцитирующих нейтрофилов статистически значимо выше, а фагоцитарное число статистически значимо ниже в сравнении с группой больных ПС среднетяжелой степени тяжести, ПсА легкой степени тяжести и контрольной группой.

Показатели клеточного звена иммунитета в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита,

Ме [C₂₅; C₇₅]

Показатели	Псориаз			Псориатический артрит			контроль (7) (n=35)	p
	общая группа (1) (n=67)	легкая (2) (n=19)	среднетяжелая (3) (n=48)	общая группа (4) (n=60)	легкая (5) (n=12)	среднетяжелая (6) (n=48)		
CD3 ⁺ , %	78,0 [73,0; 82,0]	76,0 [73,0; 79,0]	78,0 [71,0; 84,0]	76,5 [72,0; 81,0]	75,0 [72,0; 81,0]	77,0 [71,5; 80,5]	73,8 [68,3; 79,2]	p _{1,7} =0,01 p _{3,7} =0,04
CD3 ⁺ , кЛ/мкл	1398 [1156; 1779]	1398 [1172; 1642]	1362 [1124; 1779]	1339 [1036; 1833]	1291 [980; 1539]	1373 [1067; 1834]	1423 [1123; 1619]	-
CD4 ⁺ , %	44,0 [34,0; 51,0]	40,0 [31,0; 49,0]	44,0 [35,0; 52,0]	43,5 [38,0; 49,0]	43,0 [30,0; 47,0]	44,0 [38,0; 49,0]	43,6 [36,6; 49,2]	-
CD4 ⁺ , кЛ/мкл	807 [515; 1043]	799 [5536; 1031]	813 [515; 1043]	753 [508; 968]	693 [508; 789]	813 [568; 980]	848 [648; 1034]	-
CD8 ⁺ , %	31,5 [29,0; 36,0]	30,0 [29,0; 35,0]	32,0 [29,5; 37,0]	29,5 [24,0; 34,0]	32,0 [27,0; 37,0]	28,0 [24,0; 33,0]	25,5 [22,1; 31,7]	p _{1,7} =0,02 p _{3,7} =0,01
CD8 ⁺ , кЛ/мкл	567 [482; 689]	533 [457; 690]	569 [488; 641]	534 [459; 623]	543 [513; 592]	535 [437; 628]	474 [358; 634]	p _{1,7} =0,03 p _{3,7} =0,03
CD16 ⁺ , %	8,0 [7,0; 11,5]	9,0 [7,5; 12,5]	8,5 [7,0; 12,0]	9,0 [7,0; 13,0]	8,0 [6,0; 10,0]	9,5 [7,0; 13,5]	3,7 [2,3; 6,5]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} <0,001 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,005 p _{6,7} <0,001
CD16 ⁺ , кЛ/мкл	155 [114; 211]	158 [109; 220]	150 [126; 198]	162 [121; 232]	140 [121; 233]	164 [122; 230]	98 [37; 134]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} =0,002 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,04 p _{6,7} =0,003

Продолжение таблицы 15

CD19 ⁺ , %	10,0 [7,0;15,0]	9,0 [5,0;15,0]	10,0 [7,0;14,0]	12,0 [8,0; 15,0]	10,5 [7,0;13,0]	12,0 [8,0;15,0]	11,0 [9,0; 13,0]	-
CD19 ⁺ , кл/мкл	211 [140; 244]	211 [102; 253]	210 [174; 240]	222 [180; 239]	184 [145; 247]	223 [187; 239]	215 [139; 273]	-
ИРИ, CD4 ⁺ / CD8 ⁺	1,4 [1,0; 1,7]	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,0; 1,7]	1,4 [1,1; 2,0]	1,3 [0,9; 2,0]	1,5 [1,2; 1,9]	1,6 [1,05; 2,2]	-
Количество фагоцити- рующих нейтро- филов, %	49,0 [32,0; 64,0]	58,0 [38,0; 67,0]	43,0 [32,0; 65,0]	41,0 [36,0; 56,0]	40,0 [38,0; 42,0]	42,5 [35,0; 56,5]	33,0 [29,0; 36,0]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} <0,001 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,002 p _{6,7} <0,007 p _{2,3} =0,003 p _{2,5} =0,004
Фагоцитар- ное число	4,6 [4,0; 5,36]	4,0 [3,8; 4,7]	4,7 [4,1; 5,5]	4,7 [4,2;5,3]	4,6 [4,3; 5,3]	4,8 [4,1; 5,3]	5,6 [4,9; 5,9]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} <0,001 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,007 p _{6,7} =0,001 p _{2,3} =0,03 p _{2,5} =0,04

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни. Значения p указаны только при p<0,05.

Проведена оценка диагностической значимости определения количества фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа в периферической крови в группе больных ПС легкой степени тяжести. Расчеты показали, что по количеству фагоцитирующих нейтрофилов в периферической крови ДЧ составила 70,6%, ДС – 70,0%, ДЭ – 70,3%, по уровню фагоцитарного числа: ДЧ – 52,9%, ДС – 73,8%, ДЭ – 63,4%. Таким образом, высокая ДЧ и ДЭ изученных показателей подтверждает практическую значимость определения количества фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарного числа при ПС легкой степени тяжести.

При сравнении основных показателей фагоцитоза в периферической крови в общих группах больных ПС и ПсА между ними не выявлено статистически значимых различий фагоцитарной активности нейтрофилов.

Наличие дисбаланса показателей клеточного звена иммунитета с ведущей ролью Т-лимфоцитов при псориатическом процессе обуславливает необходимость изучения количества основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у больных ПС и ПсА с целью выявления маркеров псориаза и псориатического артрита.

Проведен анализ основных показателей клеточного иммунитета при ПС и ПсА. В нашем исследовании отмечено, что относительное число $CD3^+$ -лимфоцитов в периферической крови в общей группе больных ПС и группе больных ПС среднетяжелой степени тяжести заболевания статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (таблица 15). Однако при изучении абсолютного числа $CD3^+$ -клеток в периферической крови больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания и контрольной группы не выявлено статистически значимых межгрупповых различий.

В результате проведенных нами исследований выявлено, что относительное и абсолютное количество субпопуляции $CD8^+$ -лимфоцитов в периферической крови статистически значимо выше в общей группе больных ПС и группе больных ПС среднетяжелой степени в сравнении с контрольной группой (таблица 15). Повышенное количество $CD8^+$ -лимфоцитов у больных псориазом общей группы и среднетяжелой степени тяжести может указывать на преобладание цитотоксических аутоиммунных механизмов псориатического повреждения кожи, а

также увеличение супрессорной активности лимфоцитов, способствующей подавлению процессов воспаления и тканевой деструкции опорно-двигательного аппарата.

Проведена оценка диагностической значимости определения количества в $CD8^+$ -лимфоцитов в периферической крови больных ПС среднетяжелой степени тяжести ДЧ составила 28,6%, ДС –74,3%, ДЭ – 51,5%.

В результате проведенных нами исследований установлено, что в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания относительное и абсолютное количество субпопуляции $CD16^+$ -лимфоцитов в периферической крови статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (таблица 15).

Проведена оценка диагностической значимости определения количества фагоцитов, фагоцитарного числа, $CD8^+$ - и $CD16^+$ -лимфоцитов в периферической крови в общих группах больных ПС и ПсА (рисунок 5). Так, наибольшая диагностическая эффективность при псориазе и псориатическом артрите выявлена для количества фагоцитирующих нейтрофилов .

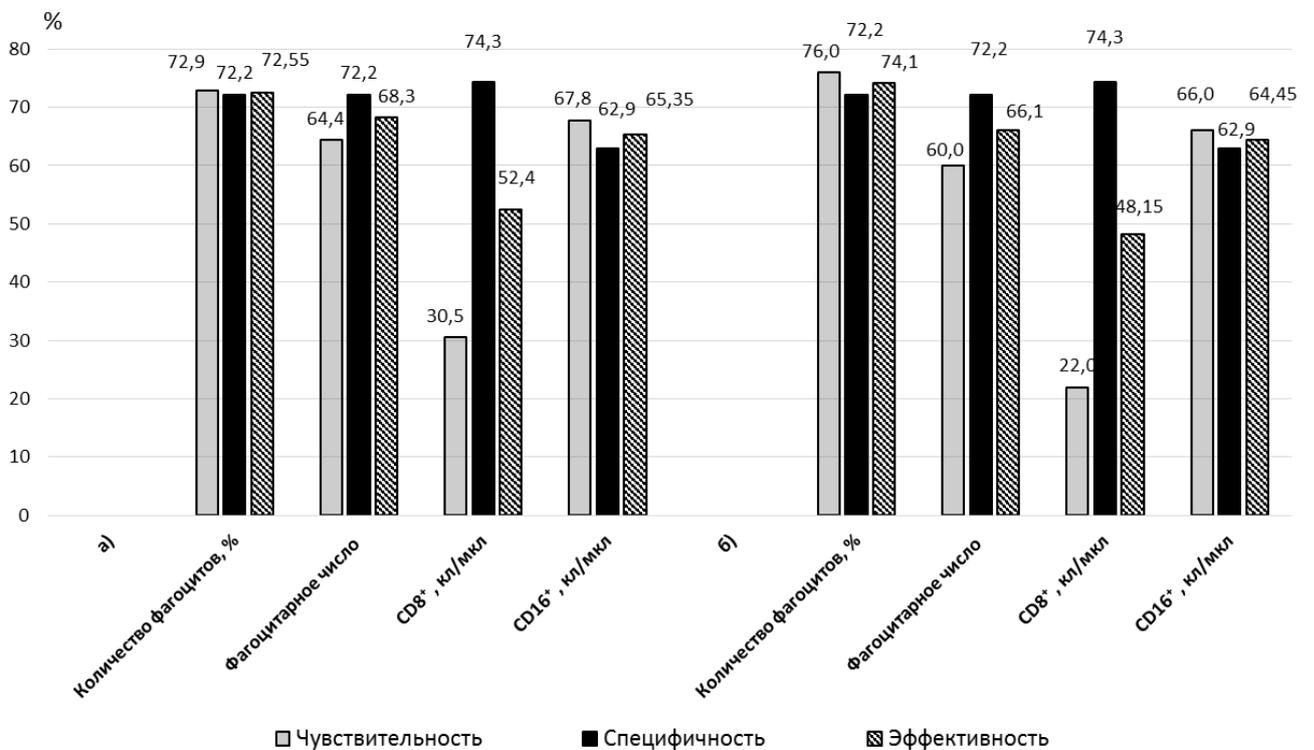


Рисунок 5. Оценка информативности показателей клеточного звена иммунитета при псориазе (а) и псориатическом артрите (б), $p < 0,05$

Достоверных различий абсолютного и относительного количества CD4⁺- и CD19⁺- лимфоцитов у больных ПС и ПсА в сравнении с группой контроля не выявлено. При сравнении основных иммунологических показателей клеточного иммунитета у больных ПС и ПсА между ними не выявлено достоверных межгрупповых различий относительного и абсолютного количества CD3⁺-, CD8⁺-, CD4⁺-, CD16⁺-, CD19⁺-лимфоцитов.

Итак, проведенные нами исследования иммунологических показателей подтверждают влияние изменений клеточного звена иммунитета в развитии воспалительного процесса при псориазе и псориатическом артрите. В группах больных псориазом и псориатическим артритом выявлен дисбаланс иммунологических показателей в зависимости от степени тяжести заболевания.

4.2. Содержание иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести заболевания

На основании определения уровня различных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови проведена оценка изменений гуморального звена иммунитета у больных ПС и ПсА. Исследования лабораторных показателей подтверждают роль нарушений гуморального звена иммунитета в развитии и поддержании воспалительного процесса при ПС и ПсА. При изучении показателей гуморального звена иммунитета в группах больных ПС и ПсА выявлены статистически значимые различия концентрации IgA, IgM, IgG в сравнении с контрольной группой (таблица 16).

В ходе исследования было определено, что в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания отмечена статистически значимо низкая концентрация IgA, IgM, IgG в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о депонировании иммуноглобулинов в органах-мишенях либо о присутствии их в составе ЦИК при псориатической болезни.

Гуморальное звено иммунитета в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита, Ме [C₂₅; C₇₅]

Показатели	Псориаз			Псориатический артрит			контроль (7) (n=35)	p
	общая группа (1) (n=67)	легкая (2) (n=19)	среднетяжелая (3) (n=48)	общая группа (4) (n=60)	легкая (5) (n=12)	среднетяжелая (6) (n=48)		
IgA, г/л	1,65 [1,3; 2,5]	1,6 [1,3; 1,9]	1,7 [1,2; 2,5]	1,9 [1,5; 2,4]	2,0 [1,6; 2,5]	1,85 [1,4; 2,4]	2,9 [1,7; 3,9]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} =0,007 p _{3,7} =0,002 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,01 p _{6,7} <0,001
IgM, г/л	0,9 [0,5; 1,3]	1,1 [0,8; 1,3]	0,96 [0,5; 1,2]	1,0 [0,5; 1,5]	1,2 [0,6; 1,8]	1,1 [0,5; 1,6]	3,3 [2,3; 3,7]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} <0,001 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,0009 p _{6,7} <0,001
IgG, г/л	10,7 [7,5; 13,1]	7,7 [6,9; 11,2]	11,0 [9,3; 13,8]	10,1 [8,1; 12,6]	11,1 [9,8; 14,0]	9,9 [7,9; 12,3]	25,3 [10,7; 33,2]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} =0,001 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,01 p _{6,7} <0,001
ЦИК-С1q, мгIgG/мл	1,8 [1,6; 2,5]	2,1 [1,8; 2,5]	1,9 [1,6; 2,3]	1,9 [1,5; 2,8]	2,4 [1,9; 5,4]	2,0 [1,6; 2,9]	1,5 [1,3; 1,8]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} <0,001 p _{3,7} =0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} <0,004 p _{6,7} =0,001
ЦИК-С3d, мгIgG/мл	19,7 [14,6; 29,5]	17,9 [12,9; 19,9]	21,4 [16,3; 29,5]	25,9 [19,4; 42,3]	38,8 [29,7; 46,5]	22,5 [17,5; 35,3]	18,4 [15,6; 21,6]	p _{4,7} <0,001 p _{5,7} <0,001 p _{6,7} =0,01 p _{1,4} =0,02 p _{2,5} =0,0002 p _{2,3} =0,02 p _{5,6} =0,01

При изучении особенностей показателя гуморального иммунного ответа у больных ПС и ПсА между ними не выявлено достоверных различий концентрации IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, что не позволяет говорить об ассоциации данных показателей с заболеванием.

При ПС и ПсА определение ЦИК, связанных с фактором комплемента C1q, дает информацию об активации комплемента по классическому пути и является важным критерием оценки активности заболевания. Выявление ЦИК, связанных с C3d, указывает на активацию комплемента как по классическому пути, так и по альтернативным путям. Таким образом, использование этих двух систем тестирования дает возможность дифференцировать классический и альтернативные пути активации системы комплемента при псориазе и псориатическом артрите, а также разное участие ЦИК в патогенезе заболевания.

При изучении концентрации ЦИК установлено, что в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания концентрация ЦИК-C1q статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой, $p_{1,3}=0,002$, $p_{2,3}=0,002$ (таблица 16).

Итак, наши исследования показали, что псориаз характеризуется изменениями гуморального звена иммунитета, которые проявляются сниженной концентрацией IgA, IgM, IgG и повышенной концентрацией ЦИК-C1q. Следовательно, можно предположить, что псориатическая болезнь является системным заболеванием, при котором иммуноглобулины, входящие в состав циркулирующих иммунных комплексов, играют патогенетическую роль в процессах иммунологического повреждения кожи, суставов, органов-мишеней.

Установлено, что концентрация ЦИК-C3d в сыворотке крови в общей группе больных ПсА статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой, $p_{2,3}=0,02$. Повышенная концентрация ЦИК-C3d в сыворотке крови при ПсА свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента.

Проведена оценка диагностической значимости концентрации IgA, IgM, IgG, ЦИК-C1q, ЦИК-C3d в сыворотке крови для общих групп больных ПС и ПсА (рисунок 6).

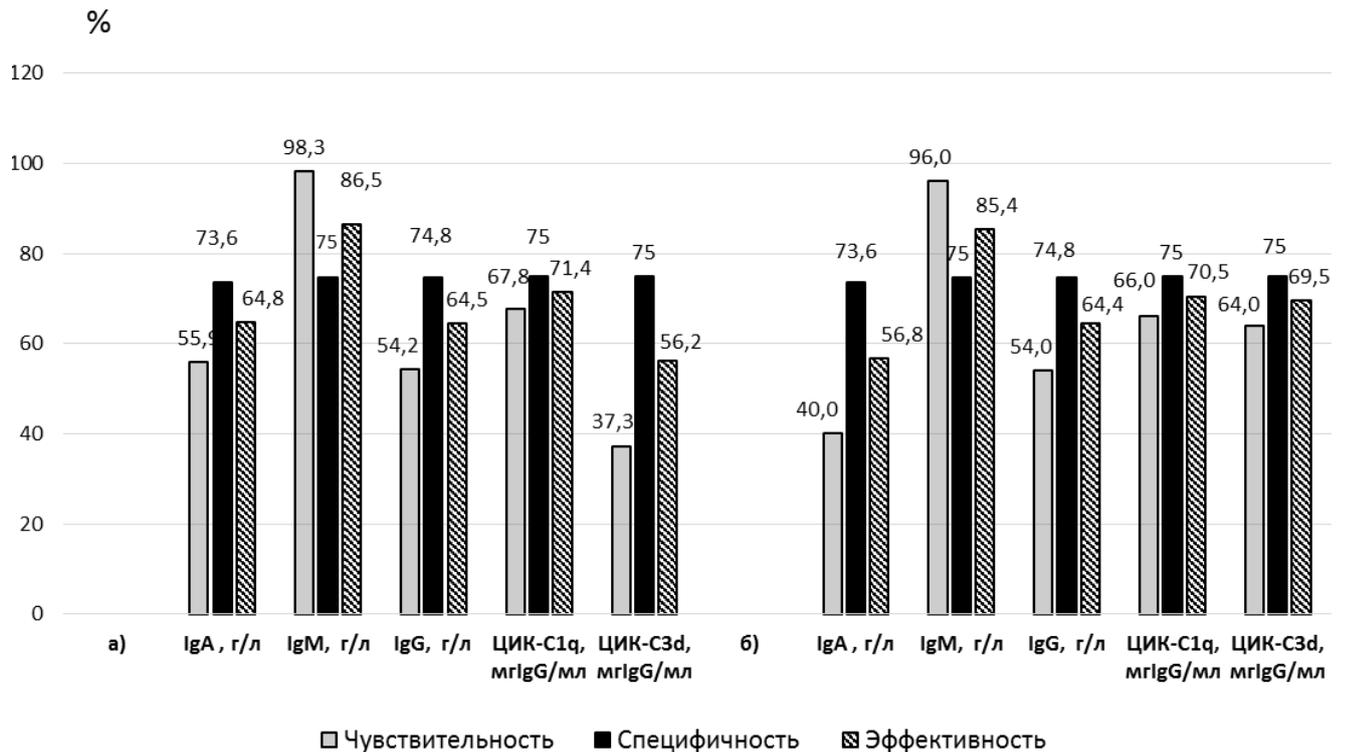


Рисунок 6. Оценка информативности показателей гуморального звена иммунитета при псориазе (а) и псориатическом артрите (б), $p < 0,05$

Так, наибольшая диагностическая эффективность при псориазе и псориатическом артрите отмечена для концентрации IgM. Таким образом, высокая ДЧ, ДС и ДЭ данного показателя, позволяет рассматривать его в качестве дополнительного объективного диагностического маркера при псориазе и псориатическом артрите.

При изучении концентрации IgA, IgM, IgG, ЦИК-С1q в сыворотке крови при ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания нами не выявлено статистически значимых межгрупповых различий.

Проведен анализ концентрации ЦИК-С3d в сыворотке крови при ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания (таблица 16). Так, у больных легкой степени тяжести ПсА концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПсА среднетяжелой степени тяжести, группами больных ПС легкой и среднетяжелой степени тяжести, и контрольной группой. Данные изменения могут свидетельствовать о миграции ЦИК-С3d в ткани опорно-двигательного аппарата и важной роли активации

альтернативного пути комплемента в процессах костно-суставной деструкции при среднетяжелых формах ПсА. Проведена оценка диагностической значимости определения концентрации ЦИК-С3d в сыворотке крови для группы больных ПсА легкой степени тяжести ДЧ составила 60,0%, ДС –75,0%, ДЭ – 67,5%.

В группе больных ПС среднетяжелой степени тяжести концентрации ЦИК-С3d в сыворотке крови статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС легкой степени тяжести. Вероятно, в процессе прогрессирования псориаза при среднетяжелых формах заболевания важную патогенетическую роль приобретает активация альтернативного пути комплемента, способствующая развитию патологического иммунокомплексного синдрома с повреждением как кератиноцитов, так и различных органов-мишеней. Проведена оценка диагностической значимости определения концентрации ЦИК-С3d в сыворотке крови для группы больных ПС среднетяжелой степени тяжести: ДЧ составила 57,1%, ДС –70,5%, ДЭ – 63,8%.

Итак, проведенные нами исследования иммунологических показателей подтверждают влияние изменений гуморального звена иммунитета в развитии воспалительного процесса при ПС и ПсА. Изменения концентрации ЦИК-С3d в группах больных ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания свидетельствуют об участии гуморальных механизмов в процессе прогрессирования патологии.

**ГЛАВА 5. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОЛИМОРФИЗМ
ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНОВ C-590T (rs2243250) ГЕНА IL4 И C-597A
(rs1800872) ГЕНА IL10 ПРИ ПСОРИАЗЕ И ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

**5.1. Концентрация TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови и приоритетный
характер иммунного реагирования при псориазе и псориатическом артрите в
зависимости от степени тяжести заболевания**

Активация Т-лимфоцитов при ПС и ПсА влияет на синтез и экспрессию различных цитокинов, способствующих развитию воспалительной реакции в коже и суставах и определяющих приоритетный характер иммунного реагирования. Изучение уровня цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитов в сыворотке крови при ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания поможет выделить дифференциально-диагностические маркеры прогрессирования патологии.

Для анализа патогенетических особенностей воспалительной реакции при ПС и ПсА различной степени тяжести нами изучена концентрация цитокинов TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови.

В результате проведенных исследований установлены статистически значимые изменения концентрации цитокинов (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10) при ПС и ПсА в сравнении с контрольной группой (таблица 17).

Ключевую роль в патогенезе псориатической болезни играет TNF- α , который является провоспалительным цитокином Th1-лимфоцитов. Приводя к гиперпролиферации кератиноцитов и предотвращению их апоптоза, TNF- α способствует формированию псориатических повреждений на коже. В патогенезе псориатического артрита высокий уровень TNF- α активирует пролиферацию эпидермальных и синовиальных фибробластов, что приводит к развитию артропатии.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести псориаза и псориатического артрита,
Me [C₂₅; C₇₅]

Показатели	Псориаз			Псориатический артрит			контроль (7) (n=35)	p
	общая группа (1) (n=67)	легкая (2) (n=19)	среднетяжелая (3) (n=48)	общая группа (4) (n=60)	легкая (5) (n=12)	среднетяжелая (6) (n=48)		
TNF- α	7,9 [4,1; 13,5]	7,0 [4,2; 11,2]	9,0 [3,4; 18,6]	15,5 [7,7; 26,0]	18,7 [10,2; 22,8]	14,2 [7,7; 28,9]	5,7 [3,3; 22,2]	p _{4,7} =0,002 p _{5,7} =0,001 p _{6,7} =0,003 p _{1,4} <0,001 p _{2,5} =0,04 p _{3,6} =0,001
IL-4	3,0 [2,0; 5,5]	2,5 [1,7; 3,3]	3,2 [1,9; 8,8]	5,2 [2,9; 9,9]	5,4 [4,8; 9,5]	5,3 [2,7; 10,4]	3,8 [1,5; 7,8]	p _{4,7} =0,01 p _{5,7} =0,04 p _{6,7} =0,03 p _{1,4} =0,001 p _{2,5} =0,002 p _{3,6} =0,04-
IL-6	3,5 [1,8; 4,1]	2,9 [1,4; 4,1]	3,1 [1,3; 4,1]	3,8 [2,7; 4,5]	3,8 [1,4; 4,7]	3,9 [2,8; 4,5]	1,4 [0,2; 3,6]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} =0,01 p _{3,7} <0,001 p _{4,7} <0,001 p _{5,7} =0,02 p _{6,7} <0,001
IL-10	1,3 [0,0; 2,0]	1,4 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,2]	1,4 [0,0; 2,4]	1,2 [0,0; 1,7]	1,5 [0,0; 2,6]	1,9 [0,8; 4,1]	p _{1,7} <0,001 p _{2,7} =0,03 p _{3,7} =0,002 p _{4,7} =0,007 p _{5,7} =0,02 p _{6,7} =0,03

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни. Значения p указаны только при p<0,05.

При исследовании концентрации противовоспалительных цитокинов нами установлено, что концентрация TNF- α в сыворотке крови статистически значимо выше в группе больных ПсА независимо от степени тяжести заболевания в сравнении с контрольной группой и группой больных ПС.

Интерлейкин-4 является противовоспалительным цитокином Th2-лимфоцитов, который стимулирует переключение иммунного ответа с Th1- на Th2-тип. В патогенезе псориаза и псориатического артрита IL-4 ингибирует экспрессию TNF- α и IFN- γ кератиноцитами. В результате проведенных нами исследований установлено, что у больных ПсА независимо от степени тяжести заболевания концентрация IL-4 в сыворотке периферической крови статистически значимо выше в сравнении с ПС и контрольной группой.

Интерлейкин-6 (IL-6) относится к провоспалительным цитокинам Th2-клеток, играющим важную роль в патогенезе ПС и ПсА. При псориазе IL-6, синергически взаимодействуя с TNF- α , принимает участие в механизмах гиперпролиферации эпидермальных клеток. В патогенезе ПсА данный цитокин способствует костной резорбции, дегенерации суставного хряща и развитию синовита. В результате проведенных нами исследований установлено, что концентрация IL-6 в сыворотке крови статистически значимо выше в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания в сравнении с контрольной группой.

IL-10 является противовоспалительным иммуносупрессивным цитокином, играющим важную роль в регуляции иммунного ответа при ПС и ПсА в результате угнетения преимущественно Th1-иммунного ответа. Под действием IL-10 происходит торможение пролиферации кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки, что свидетельствует о протективной роли данного цитокина в патогенезе ПС и ПсА. При анализе IL-10 в сыворотке крови нами обнаружена статистически значимо низкая концентрация данного провоспалительного цитокина в группе больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания в сравнении с контрольной группой, что может свидетельствовать об угнетении активности Th2-лимфоцитов и гуморального звена иммунитета при псориатическом процессе.

Кроме того, сниженная концентрация IL-10 в сыворотке крови, обладающего иммуносупрессивными свойствами, может свидетельствовать о подавлении активации Т-регуляторных лимфоцитов, контролирующих силу и продолжительность иммунного ответа в патогенезе псориатической болезни.

Проведена оценка диагностической значимости определения концентрации TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови для общих групп больных ПС и ПсА (рисунок 7). Так, наибольшая диагностическая эффективность при ПС и ПсА отмечена для концентрации IL-6 в сыворотке крови.

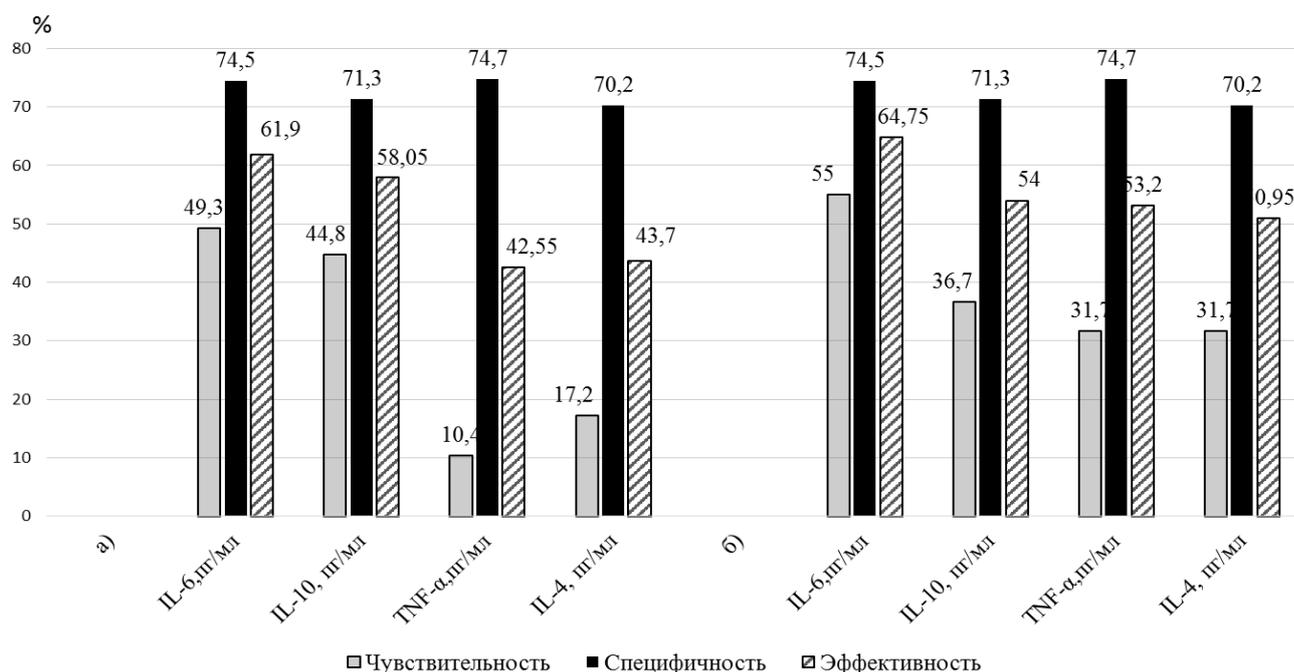


Рисунок 7. Оценка информативности показателей цитокинового статуса при псориазе (а) и псориатическом артрите (б), $p < 0,05$

Итак, анализ концентрации цитокинов при различных клинических вариантах псориаза выявил особенности цитокинового статуса. Так, у больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания установлена статистически значимая повышенная концентрация IL-6 и сниженная концентрация IL-10 в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии выраженной воспалительной реакции, присутствующей у больных псориазом и псориатическим артритом в прогрессирующую стадию кожного процесса.

Кроме того, при анализе концентрации цитокинов при ПсА установлена статистически значимо повышенная концентрация цитокинов TNF- α и IL-4 в сыворотке крови в сравнении с ПС и контролем. Таким образом, псориатический артрит характеризуется повышением уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что, вероятно, позволяет рассматривать псориатическую артропатию как более тяжелую степень проявления псориаза. Статистически значимо высокая концентрация TNF- α в сыворотке крови приводит к усилению клеточного ответа за счет активации Th1-лимфоцитов, а высокая концентрация IL-4 – к активации Th2-профиля либо компенсаторному контролю Th1-пути на фоне псориатического артрита.

Следующим этапом нашего исследования было определение степени значимости иммунологических маркеров ПС и ПсА путем сравнения количественного значения (ОШ) (рисунок 8).

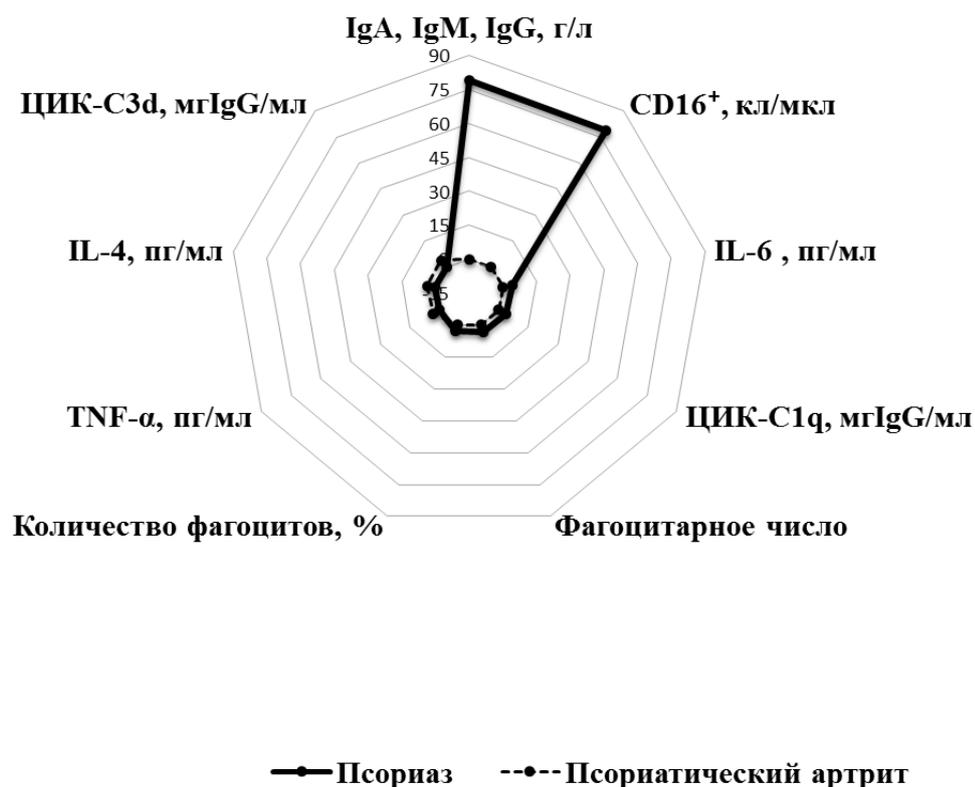


Рисунок 8. Ранжирование иммунологических факторов риска псориаза и псориатического артрита по показателю ОШ (95% ДИ)

При ранжировании по ОШ исследуемые нами иммунологические факторы риска псориаза распределились следующим образом: «IgA, IgM, IgG» ОШ=78,79 (95% ДИ=10,02-1591,59), «CD16⁺» ОШ=78,5 (95% ДИ=11,11-1577,4), «IL-6» ОШ=4,39 (95% ДИ=2,18-8,90), «ЦИК-С1q» ОШ=3,63 (95% ДИ=1,46-9,08), «Фагоцитарное число» ОШ=3,33 (95% ДИ=1,33-8,43), «Количество фагоцитов» ОШ=2,81 (95% ДИ=1,16-6,90).

При ранжировании по ОШ иммунологические предикторы псориатического артрита расположились следующим образом: на первом месте фактор риска «TNF- α », на втором – «IL-4», на третьем – «ЦИК-С3d» (рисунок 8).

Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают наличие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в развитии псориатического воспалительного процесса. Широкий спектр цитокинов, участвующих в патогенезе ПС и ПсА, обуславливает необходимость дальнейшего детального изучения уже известных цитокинов и их биологических эффектов.

Поскольку уровень продукции цитокинов является генетически детерминированным, особый интерес представляет изучение генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза ПС и ПсА.

5.2. Полиморфизм промоторных регионов *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* и *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* при псориазе и псориатическом артрите

Наиболее перспективным методом исследования предрасположенности к ПС и ПсА является поиск функциональных генов-кандидатов, который основан на анализе конкретных генов, продукты экспрессии которых играют роль в развитии заболевания. Наибольший исследовательский интерес представляет изучение полиморфизма генов ключевых цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитов, участвующих в патогенезе ПС и ПсА, в том числе IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α .

Ген, кодирующий продукцию IL-4, расположен на 5q31.1 хромосоме. Полученная нами частота распределения генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов *IL4 (C-590T, rs2243250)* у здоровых доноров крови и больных псориазом и псориатическим артритом отражает характерные для европеоидных популяций черты (таблица 18).

В проведенных нами исследованиях полиморфизма промоторного региона *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* во всех группах обследованных выявлено преобладание генотипа *C/C*, в то время как максимальная частота редкого варианта *T/T* была отмечена при ПсА (10,4%), однако в сравнении с ПС (2,0%) и группой контроля (9,6%) статистической достоверности значения не достигли. Полученные нами данные не позволяют говорить об ассоциации полиморфизма *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* с развитием ПС и ПсА.

При изучении частот генотипов и аллелей полиморфизма *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* в зависимости от степени тяжести отмечена высокая частота встречаемости генотипа *C/C* при легкой степени тяжести ПС в сравнении с группой больных среднетяжелым ПС.

В группе больных ПсА среднетяжелой степени тяжести частота регистрации редкого варианта *T/T* полиморфизма *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС легкой степени тяжести.

Частоты генотипов и аллелей *C-590T* (*rs2243250*) гена *IL4* у больных псориазом, псориатическим артритом и группы контроля, % (n)

Генотип	Группы							ОШ (95%ДИ)	p
	псориаз			псориатический артрит			контроль (7), (n=94)		
<i>IL4 C-590T</i>	общая группа (1), (n=49)	легкая (2), (n=10)	среднетяжелая (3), (n=39)	общая группа (4), (n=48)	легкая (5), (n=7)	среднетяжелая (6), (n=41)			
<i>C/C</i>	63,3 (31)	90,0 (9)	56,4 (22)	62,5 (30)	71,4 (5)	61,0 (25)	64,9 (61)	ОШ _{1,7} (95% ДИ)= 1,20 (0,65-2,20) ОШ _{2,6} (95% ДИ)= 6,54 (0,82-51,9) ОШ _{4,7} (95% ДИ)= 0,91 (0,51-1,63)	p _{1,7} =0,56
<i>C/T</i>	34,7 (17)	10,0 (1)	41,0 (16)	27,1 (13)	28,6 (2)	26,8 (11)	25,5 (24)		p _{4,7} =0,76
<i>T/T</i>	2,0 (1)	0 (0)	2,6 (1)	10,4 (5)	0 (0)	12,2 (5)	9,6 (9)		p _{2,3} =0,07
<i>C</i>	0,81 (79)	0,95 (19)	0,77 (60)	0,76 (73)	0,86 (12)	0,74 (61)	0,78 (146)		p _{2,5} =0,4
<i>T</i>	0,19 (19)	0,05 (1)	0,23 (18)	0,24 (23)	0,14 (2)	0,26 (21)	0,22 (42)		p_{2,6}=0,04
									p _{2,7} =0,07
									p _{3,6} =0,7
									p _{3,7} =0,9
									p _{5,6} =0,4
									p _{5,7} =0,5
									p _{6,7} =0,6

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни;

значение χ^2 критерия_{1,3} = 0,18; p=0,67;

значение χ^2 критерия_{2,3} = 0,02; p=0,87.

Следовательно, в результате проведенных нами исследований отмечено, что частота встречаемости генотипа *T/T* полиморфного варианта *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* выше в группе больных ПсА и ассоциирована с развитием среднетяжелой формы заболевания. Высокая частота встречаемости генотипа *C/C* полиморфного варианта *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* в группе больных ПС легкой степени тяжести отражает тенденцию к протективной роли в отношении прогрессирования псориаза. При увеличении выборок исследуемых, возможно, ассоциация будет сильнее.

Ген, кодирующий продукцию IL-10, расположен на 1q31.3 хромосоме. Наибольшее функциональное значение при ПС и ПсА имеют полиморфизмы гена *IL10 (G-1082A (rs1800896), C-819T (rs1800871), C-597A (rs1800872))*, поскольку многочисленными исследованиями доказана их роль в развитии псориазической болезни. Результаты проведенной нами работы показали, что частота распределения генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов *rs1800872* гена *IL10* в контрольной группе и больных псориазом и псориазическим артритом отражает характерные для европеоидных популяций черты (таблица 19). При анализе распределения частот генотипов полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* во всех группах обследованных выявлено преобладание частоты гомозиготного варианта *C/C*. Редкий генотип *A/A* чаще встречался в группе контроля (7,4%), однако в сравнении с группой больных ПС (4,1%) и ПсА (4,2%) статистической достоверности значения не достигли, $p_{1,7}=0,63$, $p_{4,7}=0,85$. Анализ распределения отдельных аллельных вариантов полиморфного маркера *C-597A IL10* в общих группах больных ПС и ПсА, проведенный нами, не выявил статистически значимой ассоциации с патологией.

При сравнении генотипов полиморфного варианта *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* больных ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено, что частота встречаемости генотипа *C/C* в группе больных с легким течением ПС статистически значимо выше в сравнении с группами больных среднетяжелым ПС, среднетяжелым ПсА и контрольной группой.

Частоты генотипов и аллелей *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* у больных псориазом, псориатическим артритом и группы контроля, % (n)

Генотип	Группы							ОШ (95%ДИ)	p
	псориаз			псориатический артрит			контроль (7), (n=94)		
<i>IL10 C-597A</i>	общая группа (1), (n=49)	легкая (2), (n=10)	среднетяжелая (3), (n=39)	общая группа (4), (n=48)	легкая (5), (n=7)	среднетяжелая (6), (n=41)			
<i>C/C</i>	59,2 (29)	90,0 (9)	51,3 (20)	56,2 (27)	85,7 (6)	51,2 (21)	57,5 (54)	ОШ _{2,3} (95% ДИ)= 7,0 (0,88-55,6) ОШ _{2,6} (95% ДИ)= 6,97 (0,88-55,18) ОШ _{2,7} (95% ДИ)= 6,33 (0,83-48,6)	p _{1,7} =0,63 p _{4,7} =0,85 p_{2,3}=0,01 p _{2,5} =0,8 p_{2,6}=0,04 p_{2,7}=0,04 p _{3,5} =0,1 p _{3,6} =0,2 p _{3,7} =0,7 p _{4,6} =0,7 p _{5,6} =0,1 p _{5,7} =0,1 p _{6,7} =0,7
<i>C/A</i>	36,7 (18)	10,0 (1)	43,6 (17)	39,6 (19)	14,3 (1)	43,9 (18)	35,1 (33)		
<i>A/A</i>	4,1 (2)	0 (0)	5,1 (2)	4,2 (2)	0 (0)	4,9 (2)	7,4 (7)		
<i>C</i>	0,78 (76)	0,95 (19)	0,73 (57)	0,76 (73)	0,93 (13)	0,73 (60)	0,75 (141)		
<i>A</i>	0,22 (22)	0,05 (1)	0,27 (21)	0,24 (23)	0,07 (1)	0,27 (22)	0,25 (47)		

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни;
 значение χ^2 критерия_{1,7} = 0,11; p=0,73;
 значение χ^2 критерия_{4,7} = 0,0; p=0,96.

Высокая частота регистрации генотипа *C/C* полиморфизма *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* в группе больных с легким течением ПС свидетельствует о его протективной роли в отношении прогрессирования заболевания.

В группах больных ПС и ПсА среднетяжелой степени тяжести частота регистрации редкого варианта *A/A* полиморфизма *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС легкой степени тяжести. Следовательно, в результате проведенных нами исследований отмечено, что генотип *A/A* полиморфного варианта *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* ассоциирован с развитием среднетяжелой формы ПС и ПсА. И при увеличении выборок исследуемых, возможно, ассоциация будет сильнее.

Поскольку особое внимание в изучении генетических основ различных заболеваний уделяется межполовым различиям, нами проведен анализ гендерных особенностей распределения частот генотипов в общей группе больных ПС (объединенных с группой больных с артропатологией) и здоровых доноров (таблица 20).

Таблица 20

Частоты генотипов и аллелей *C-590T* (*rs2243250*) гена *IL4* в общей группе больных псориазом и здоровых лиц в зависимости от пола, %

Генотип	Группы			
	ПС мужчины (А), (n=56)	контроль мужчины (В), (n=50)	ПС женщины (С), (n=41)	контроль женщины (D), (n=44)
<i>C/C</i>	64,3 (36)	70,0 (35)	60,9 (25)	59,1 (26)
<i>C/T</i>	28,6 (16)	24,0 (12)	34,2 (14)	27,3 (12)
<i>T/T</i>	7,1 (4)	6,0 (3)	4,9 (2)	13,6 (6)
<i>C</i>	0,79 (88)	0,82 (82)	0,80 (64)	0,73 (64)
<i>T</i>	0,21 (24)	0,18 (18)	0,20 (16)	0,27 (24)
ОШ (95% ДИ)	ОШ _{А,В} (95% ДИ) =1,24 (0,63 – 2,46)		ОШ _{С,Д} (95% ДИ) =0,75 (0,37 – 1,51)	
p	p _{А,В} = 0,53		p _{С,Д} = 0,42	

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

При анализе различий частот распределения генотипов в группах больных и здоровых в зависимости от пола нами показано, что мутантный аллель (*T-590*) чаще встречается в группе больных ПС мужчин (0,21 и 0,18 соответственно,

$p_{A,B}=0,53$), а у женщин – в группе здоровых в сравнении с ПС (0,20 и 0,27 соответственно, $p_{C,D}=0,42$). Необходимо отметить, что среди мужчин увеличение частоты встречаемости аллельного варианта *T-590*, ассоциированного с высокой концентрацией в сыворотке крови ИЛ-4, может свидетельствовать о положительной связи генотипа *T/T* с развитием ПС. В свою очередь, высокая частота встречаемости редкого варианта *T-590* у женщин может свидетельствовать об отсутствии ассоциации генотипа *T/T* с псориазом у женского пола. Генотип *C/T* чаще отмечен среди мужчин и женщин, больных ПС и ПсА, в сравнении с группой контроля.

Проведен анализ распределения частот генотипов полиморфизма *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* в группе больных ПС (объединенных с группой больных с артропатологией) и здоровых доноров различного пола (таблица 21).

Таблица 21

Частоты генотипов и аллелей *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* в общей группе больных псориазом и здоровых лиц в зависимости от пола, %

Генотип	Группы			
	ПС мужчины (A), (n=56)	контроль мужчины (B), (n=50)	ПС женщины (C), (n=41)	контроль женщины (D), (n=44)
<i>C/C</i>	53,6 (30)	64,0 (32)	63,4 (26)	50,0 (22)
<i>C/A</i>	41,1 (23)	34,0 (17)	34,2 (14)	36,4 (16)
<i>A/A</i>	5,4 (3)	2,0 (1)	2,4 (1)	13,6 (6)
<i>C</i>	0,74 (83)	0,81 (81)	0,80 (66)	0,66 (60)
<i>A</i>	0,26 (29)	0,19 (19)	0,20 (16)	0,32 (28)
ОШ (95% ДИ)	ОШ _{A,B} (95% ДИ)=1,49 (0,77 – 2,87)		ОШ _{C,D} (95% ДИ)=0,52 (0,26 – 1,05)	
<i>p</i>	$p_{A,B}=0,23$		$p_{C,D}=0,07$	

Примечание: достоверность различий (*p*) – критерий Манна-Уитни.

Анализ распределения генотипов *IL10* в группах больных ПС и здоровых доноров выявил следующие отличия: у мужчин частота генотипа *A/A* выше в группе больных ПС ($p_{A,B}=0,23$), у женщин – в группе здоровых ($p_{C,D}=0,07$). Среди мужчин частота генотипа *C/A* выше в группе больных ПС в сравнении с группой контроля ($p>0,05$). Аллельный вариант *A-597* ассоциирован с низкой концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови, гиперпродукция которого ингибирует

выработку цитокинов Th1-лимфоцитами, переключая иммунный ответ на Th2-тип [Jacob S.E. 2003, Karam R.A. 2014, Trifunovic J. 2015]. Высокая частота встречаемости аллельного варианта *A-597* в группе мужчин больных ПС может свидетельствовать о положительной связи генотипа *A/A* с развитием псориаза.

Исследования полиморфизма генов определяют генетическую основу межиндивидуальных различий в иммунном ответе путем изучения взаимосвязи между аллельными вариантами генов цитокинов и продукцией белкового продукта. Результатом является выявление отдельных аллелей генов, ассоциированных с высокой либо низкой концентрацией соответствующего цитокина. Следовательно, анализ изучения полиморфизма генов цитокинов, обуславливающих изменение уровня конечного продукта, позволяет установить их патогенетическую роль в возникновении особенностей клинического течения заболевания.

При изучении концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови в зависимости от генотипа *C-590T (rs2243250)* гена *IL4* нами не обнаружено статистически значимой ассоциации генотипов по полиморфному варианту с ПС и ПсА в общей группе и в группах больных различной степенью тяжести заболевания в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$) (таблица 22). В результате проведенных нами исследований не выявлено статистически значимой ассоциации аллеля *T-590* с высокой концентрацией ИЛ-4 при ПС и ПсА. Отсутствие ассоциации генотипа *T/T* полиморфизма *C-590T (rs2243250)* гена *IL-4* с высокой концентрацией ИЛ-4, вероятно, связано с малым числом выборок исследуемых.

Особый интерес представляет изучение ассоциативной связи полиморфизма промоторного региона *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* с концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови в результате того, что дефицит данного цитокина играет ключевую роль в развитии ПС и ПсА и влияет на фенотип заболевания. Исследование концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови в зависимости генотипов полиморфного варианта *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* выявило статистически значимые ассоциации с ПС и ПсА в сравнении с группой контроля (таблица 23).

Концентрация IL-4 в зависимости от генотипа *C-590T* (*rs2243250*) гена *IL4* при псориазе и псориатическом артрите,
Me [C₂₅; C₇₅]

ПС общая группа (1)		ПС среднетяжелая (2)		ПсА общая группа (3)		ПсА среднетяжелая (4)		Контроль (5)		p
генотип <i>IL4</i> (<i>C-590T</i>)	концент- рация IL-4 (пг/мл)	генотип <i>IL4</i> (<i>C-597A</i>)	концент- рация IL-4 (пг/мл)	генотип <i>IL4</i> (<i>C-590T</i>)	концент- рация IL-4 (пг/мл)	генотип <i>IL4</i> (<i>C-597A</i>)	концент- рация IL-4 (пг/мл)	генотип <i>IL4</i> (<i>C-597A</i>)	концент- рация IL-4 (пг/мл)	
<i>C/C</i> (n=31)	3,3 [2,2; 15,4]	<i>C/C</i> (n=22)	3,3 [2,1; 18,8]	<i>C/C</i> (n=30)	5,2 [2,5; 9,7]	<i>C/C</i> (n=26)	5,0 [2,4; 10,0]	<i>C/C</i> (n=61)	3,8 [1,7; 7,5]	p _{1,3} =0,7 p _{1,5} =0,3 p _{3,5} =0,1 p _{2,5} =0,2 p _{4,5} =0,4 p _{1,2} =0,9 p _{1,4} =0,7 p _{2,3} =0,5 p _{2,4} =0,5 p _{3,4} =0,8
<i>C/T</i> и <i>T/T</i> (n=18)	3,0 [1,8; 18,2]	<i>C/T</i> и <i>T/T</i> (n=17)	2,6 [1,8; 18,2]	<i>C/T</i> и <i>T/T</i> (n=18)	5,5 [2,9; 14,1]	<i>C/T</i> и <i>T/T</i> (n=15)	5,5 [2,7; 13,7]	<i>C/T</i> и <i>T/T</i> (n=33)	3,8 [1,5; 10,0]	p _{1,3} =0,7 p _{1,5} =0,4 p _{3,5} =0,2 p _{2,5} =0,3 p _{4,5} =0,7 p _{1,2} =0,8 p _{1,4} =1,0 p _{2,3} =0,8 p _{2,4} =0,8 p _{3,4} =0,8
	p=0,9		p=0,2		p=0,7		p=0,4		p=0,7	

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

Концентрация ИЛ-10 в зависимости от генотипа *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10* при псориазе и псориатическом артрите,
Ме [C₂₅; C₇₅]

ПС общая группа (1)		ПС среднетяжелая (2)		ПсА общая группа (3)		ПсА среднетяжелая (4)		Контроль (5)		p
генотип <i>IL10</i> (<i>C-597A</i>)	концентрация ИЛ-10 (пг/мл)	генотип <i>IL10</i> (<i>C-597A</i>)	концентрация ИЛ-10 (пг/мл)	генотип <i>IL10</i> (<i>C-597A</i>)	концентрация ИЛ-10 (пг/мл)	генотип <i>IL10</i> (<i>C-597A</i>)	концентрация ИЛ-10 (пг/мл)	генотип <i>IL10</i> (<i>C-597A</i>)	концентрация ИЛ-10 (пг/мл)	
<i>C/C</i> (n= 29)	1,7 [0,0; 2,3]	<i>C/C</i> (n=20)	1,75 [0,0; 2,35]	<i>C/C</i> (n=27)	1,3 [0,0; 2,1]	<i>C/C</i> (n=21)	1,4 [0,0;2,1]	<i>C/C</i> (n=54)	1,9 [0,8;4,1]	p _{1,5} =0,1 p _{2,5} =0,2 p_{3,5}=0,02 p_{4,5}=0,04 p _{1,3} =0,6 p _{1,2} =0,9 p _{1,4} =0,4 p _{2,3} =0,5 p _{2,4} =0,5 p _{3,4} =0,7
<i>C/A</i> и <i>A/A</i> (n=20)	0,8 [0,0; 1,9]	<i>C/A</i> и <i>A/A</i> (n=19)	0,6 [0,0; 1,9]	<i>C/A</i> и <i>A/A</i> (n=21)	2,2 [0,0; 3,2]	<i>C/A</i> и <i>A/A</i> (n=20)	2,15 [0,0; 3,3]	<i>C/A</i> и <i>A/A</i> (n=40)	1,9 [0,7; 4,4]	p_{1,5}=0,02 p_{2,5}=0,003 p _{3,5} =0,7 p _{4,5} =0,7 p_{1,3}=0,04 p _{1,2} =1,0 p _{1,4} =1,0 p _{2,3} =1,0 p_{2,4}=0,02 p _{3,4} =1,0
	p=0,34		p=0,2		p=0,02		p=0,04		p=0,9	

Примечание: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни.

Показано, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови у больных ПС, носителей генотипов *C/A* и *A/A*, статистически значимо ниже в сравнении с носителями этих генотипов в группах больных ПсА и здоровых доноров, $p_{1,2}=0,04$; $p_{1,3}=0,02$. Данные изменения свидетельствуют об ассоциации генотипов *C/A* и *A/A* полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* с низкой концентрацией ИЛ-10. Поскольку ИЛ-10 обладает защитным эффектом в отношении прогрессирования псориатической болезни, можно утверждать, что дефицит данного цитокина у больных ПС, носителей генотипов *C/A* и *A/A*, играет ключевую роль в формировании псориатических повреждений кожи.

При изучении концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови в зависимости от генотипа полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* у больных ПС и ПсА с различной степенью тяжести заболевания выявлены статистически значимые различия (таблица 24). Так, у больных ПС среднетяжелой степени, носителей генотипов *C/A* и *A/A*, концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови статистически значимо ниже в сравнении с носителями этих генотипов в группах больных среднетяжелым ПсА и здоровых доноров. Кроме этого, при псориатическом артрите среднетяжелой степени тяжести выявлена ассоциация генотипа *C/C* с низкой концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови в сравнении с группой контроля и группой больных ПсА среднетяжелой степени тяжести, носителей генотипов *C/A* и *A/A*.

Следовательно, при среднетяжелых формах ПС и ПсА установлена ассоциация генотипов полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* с низкой концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови.

При сравнении частот аллелей генов *IL4* и *IL10* между группами больных и здоровых не выявлено статистически значимой ассоциации аллельных вариантов с прогрессированием псориаза.

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что полиморфизм *C-597A (rs1800872)* гена *IL10* влияет на ключевые звенья патогенеза ПС и ПсА, обуславливая тем самым тяжесть клинического течения заболевания. В результате того, что аллельные варианты полиморфизма *C-597A (rs1800872)* гена

IL10 ассоциированы с изменением концентрации IL-10 в сыворотке крови, представляется возможным последовательно выявить сочетания вариантов генов, характерных для ПС и ПсА. Предиктором ПсА может служить носительство генотипа *C/C* полиморфного варианта *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10*, $p_{2,3}=0,02$. Наличие генотипов *C/A* и *A/A* полиморфного варианта *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10*, ассоциированное с низкой концентрацией IL-10 в сыворотке крови может служить предиктором ПС, $p_{1,2}=0,04$; $p_{1,3}=0,02$. Тем не менее, пока можно говорить лишь о тенденции к ассоциации изученных нами потенциальных предикторов с псориазом и псориатическим артритом.

ГЛАВА 6. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

6.1. Корреляционный анализ показателей при псориазе и псориатическом артрите

Определение корреляции иммунологических показателей и липидного спектра при ПС и ПсА было следующим этапом работы.

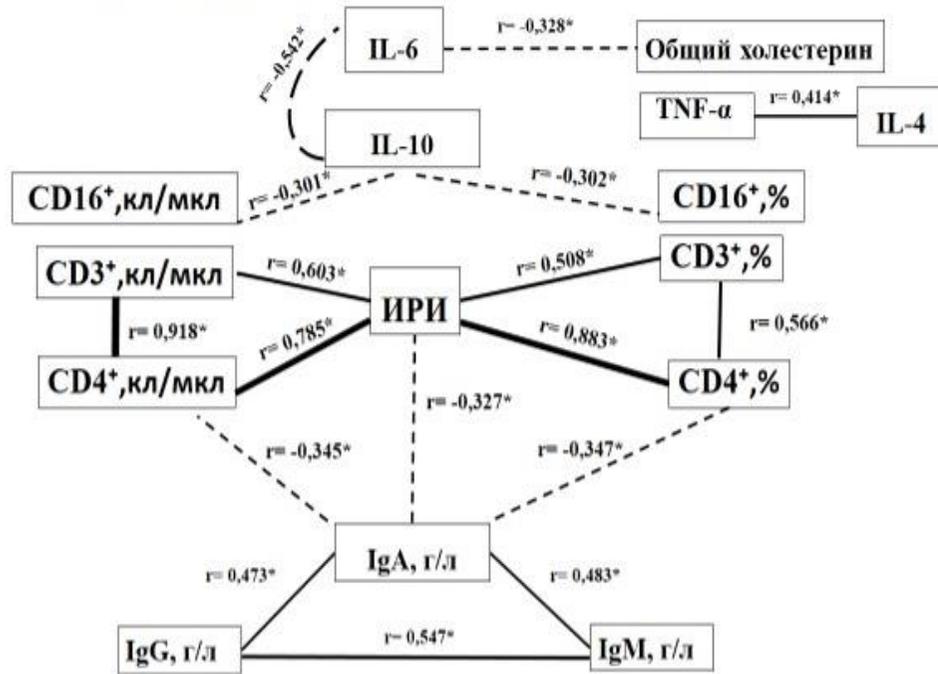
Проведен корреляционный анализ статистически значимых иммунологических показателей и липидного спектра крови у больных ПС (рисунок 9).

При изучении корреляционных связей в группе больных ПС и контрольной группе выявлены межгрупповые различия. Так, наибольший коэффициент корреляции при ПС выявлен для абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, корреляционная зависимость прямая, очень высокой силы с коэффициентом корреляции $r=0,918$ ($p<0,05$). Коэффициент корреляции для абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в контрольной группе ниже в сравнении с ПС, $r=0,743$ ($p<0,05$).

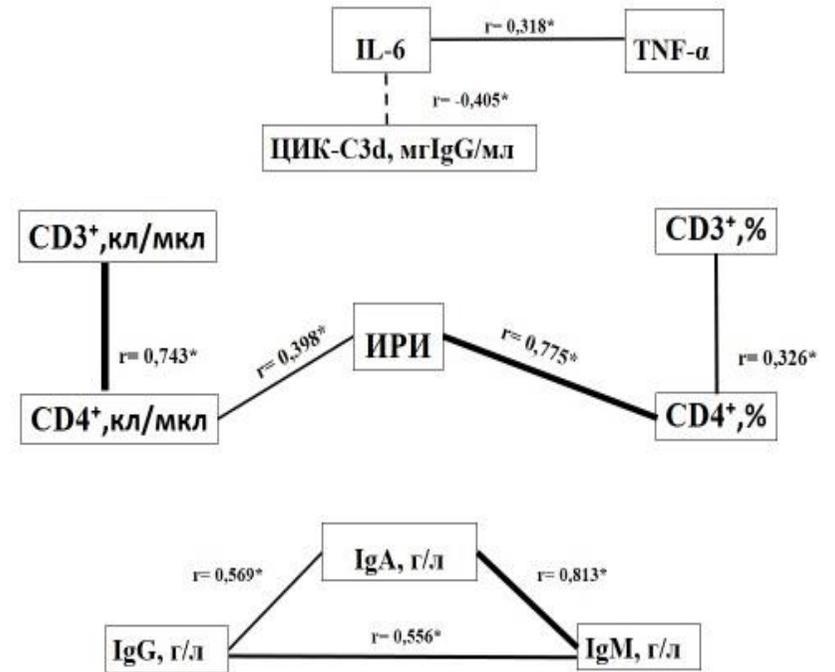
Сила корреляционной зависимости для абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса в группе больных ПС выше в сравнении с контрольной группой: $r=0,785$ и $r=0,398$ соответственно ($p<0,05$).

Для относительного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в группе больных ПС выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы с коэффициентом корреляции $r=0,566$ ($p<0,05$). Для относительного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в контрольной группе отмечена слабая корреляционная зависимость, $r=0,326$ ($p<0,05$).

--- обратная корреляция
 ————— прямая корреляция



а) Псориаз



б) Контроль

Рисунок 9. Корреляционные связи статистически значимых показателей при псориазе (а) и в контрольной группе (б), $p < 0,05$

При анализе концентрации IgA у больных ПС выявлена обратная корреляционная зависимость слабой силы с ИРИ ($r=-0,327$), относительным и абсолютным количеством CD4⁺-лимфоцитов ($r=-0,347$ и $r=-0,345$, соответственно) ($p<0,05$).

При анализе концентрации IL-6 и IL-10 в сыворотке крови установлена обратная корреляционная зависимость, коэффициент корреляции средней силы составил $r=-0,542$ ($p<0,05$). Выявлена обратная корреляционная связь слабой силы концентрации IL-6 в сыворотке крови с содержанием общего холестерина, $r=-0,328$ ($p<0,05$). В группе больных ПС выявлена обратная корреляционная связь слабой силы концентрации IL-10 в сыворотке крови с относительным и абсолютным количеством CD16⁺-лимфоцитов с коэффициентом корреляции $r=-0,302$ и $r=-0,301$ соответственно ($p<0,05$). При анализе концентрации IL-4 в сыворотке крови выявлена прямая корреляционная зависимость слабой силы с концентрацией TNF- α в сыворотке крови, $r=0,414$ ($p<0,05$).

Проведен корреляционный анализ иммунологических показателей и липидного спектра крови при ПсА (рисунок 10).

При изучении корреляционных связей в группе больных ПсА и контрольной группе выявлены межгрупповые различия. Так, наибольший коэффициент корреляции при ПсА выявлен для абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов с коэффициентом корреляции $r=0,899$ ($p<0,05$). Коэффициент корреляции для абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в контрольной группе ниже в сравнении с ПС, $r=0,743$ ($p<0,05$).

Для абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса при ПсА выявлена прямая корреляционная зависимость высокой силы с коэффициентом корреляции $r=0,709$. В контрольной группе для абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса выявлена прямая корреляционная зависимость слабой силы, $r=0,398$ ($p<0,05$). Для относительного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов при ПсА выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы с коэффициентом корреляции $r=0,695$ ($p<0,05$).

Для относительного количества $CD3^+$ - и $CD4^+$ -лимфоцитов в контрольной группе отмечена корреляционная связь низкой силы, $r=0,326$ ($p<0,05$). Для относительного и абсолютного уровня $CD3^+$ -клеток с ИРИ при ПсА выявлена прямая корреляционная зависимость слабой и средней силы с коэффициентом корреляции $r=0,483$ и $r=0,508$ соответственно ($p<0,05$).

Для концентрации IgA установлена прямая корреляционная зависимость слабой силы с содержанием общего холестерина, $r=0,341$ ($p<0,05$). При анализе концентрации IgM выявлена обратная корреляционная зависимость слабой силы с ИРИ ($r=-0,350$), относительным и абсолютным количеством $CD4^+$ -лимфоцитов ($r=-0,330$ и $r=-0,291$ соответственно) ($p<0,05$).

При анализе концентрации IL-6 и IL-10 в сыворотке крови установлена обратная корреляционная зависимость, коэффициент корреляции средней силы составил $r=-0,544$ ($p<0,05$). В группе больных ПсА выявлена прямая корреляционная связь слабой силы концентрации IL-10 в сыворотке крови с относительным и абсолютным количеством $CD19^+$ -лимфоцитов с коэффициентом корреляции $r=0,423$ и $r=0,330$ соответственно ($p<0,05$). При анализе концентрации IL-4 в сыворотке крови выявлена прямая корреляционная зависимость слабой силы с концентрацией IL-10 ($r=0,483$) и TNF- α в сыворотке крови, $r=0,315$ ($p<0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы концентрации общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови, $r=0,648$ ($p<0,05$). Установлена прямая корреляционная связь средней силы концентрации ЛПНП и триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,642$ ($p<0,05$).

Прямая корреляционная связь слабой силы при ПсА установлена для концентрации ЦИК-C1q и ЦИК-C3d с коэффициентом корреляции $r=0,462$ ($p<0,05$).

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно заключить, что ПС и ПсА характеризуются корреляционными взаимосвязями показателей гуморального и клеточного звена иммунитета, цитокинового профиля. Корреляционные связи подтверждают патогенетическую роль $CD3^+$ -, $CD4^+$ -лимфоцитов, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных (TNF- α , IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-

10) в развитии псориатической болезни. Наличие корреляционных взаимосвязей количества CD16⁺-лимфоцитов с концентрацией IL-10 свидетельствует о роли клеточных цитотоксических механизмов повреждения кожи при ПС.

При сравнительном анализе корреляционных связей при ПС и ПсА выявлены межгрупповые различия. Так, корреляционная связь количества CD19⁺-лимфоцитов с концентрацией IL-10, а также концентрация ЦИК-C1q с ЦИК-C3d при ПсА являются подтверждением активации как клеточных, так и гуморальных механизмов повреждения кожи и суставов при данной форме псориатической болезни. Корреляционные связи при ПсА в сравнении с ПС характеризуются наличием зависимости показателей липидного спектра крови средней силы. Установлены корреляционные взаимосвязи иммунологических показателей и липидного спектра крови при ПсА в сравнении с ПС.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно заключить, что псориатический артрит характеризуется сложными корреляционными взаимодействиями иммунологических показателей и липидного спектра крови, что свидетельствует о тяжести клинического течения данной формы заболевания.

6.2. Дискриминантный анализ показателей при псориазе и псориатическом артрите

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих клинические формы ПС, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группе больных ПС и ПсА нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 11). Величины и статистическая достоверность Уилксовской и частичной λ представлены в таблице 24.

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров и липидного спектра дискриминантной модели «Псориа – Псориатический артрит»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
IL-6, пг/мл	0,687	0,876	0,0001
TNF- α , пг/мл	0,790	0,845	0,00089
ЛПНП, ммоль/л	0,644	0,933	0,005
Количество фагоцитирующих нейтрофилов, %	0,270	0,807	0,0011
IgA, г/л	0,261	0,837	0,00302
IL-10, пг/мл	0,646	0,931	0,004
IgM, г/л	0,643	0,935	0,006
IgG, г/л	0,631	0,953	0,020
CD8 ⁺ , %	0,630	0,954	0,020

Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Псориаз – Псориатический артрит» являются концентрация IL-6, TNF- α , ЛПНП, количество фагоцитов, концентрация IgA, IL-10, IgM, IgG, количество CD8⁺-лимфоцитов (по убыванию). В итоге 77,9% примеров классификатором были распознаны правильно.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих ПС, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группе больных ПС и контрольной группе нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 9). Число заданных шагов соответствовало числу исследуемых иммунологических параметров. Значения

коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в таблице 25.

Таблица 25

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров дискриминантной модели «Контроль – Псориаз»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
IgM, г/л	0,380	0,731	0,0000001
Триглицериды, ммоль/л	0,326	0,854	0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	0,300	0,926	0,007
IL-6, пг/мл	0,290	0,956	0,04
ЛПВП, ммоль/л	0,294	0,946	0,02

Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Контроль – Псориаз» являются концентрация IgM, триглицеридов, общего холестерина, IL-6, ЛПВП (по убыванию). В итоге 93,3% примеров классификатором были распознаны правильно.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих ПсА, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группе больных ПсА и контрольной группе нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 10). Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в таблице 26.

Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Контроль – Псориатический артрит» являются концентрация триглицеридов, IgM, IL-6, ЛПВП, общего холестерина, IgG (по убыванию). В итоге 94,8% примеров классификатором были распознаны правильно.

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров дискриминантной модели «Контроль – Псориатический артрит»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
Триглицериды, ммоль/л	0,299	0,851	0,0002
IgM, г/л	0,268	0,949	0,035
IL-6, пг/мл	0,278	0,914	0,005
ЛПНП, ммоль/л	0,273	0,931	0,013
Общий холестерин, ммоль/л	0,273	0,932	0,014
IgG, г/л	0,269	0,945	0,029

Таким образом, результаты проведенного дискриминантного анализа подтверждают важную роль изменений клеточного, гуморального звеньев иммунитета, цитокинового и липидного профиля в патогенезе ПС и ПсА и свидетельствуют об общности иммунологических механизмов псориатической болезни.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих степень тяжести ПС, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группах больных ПС легкой и среднетяжелой степени тяжести нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 10). Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в таблице 27.

Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Псориаз легкой степени тяжести – Псориаз среднетяжелой степени тяжести» являются концентрация IgG, индекс атерогенности, количество фагоцитирующих нейтрофилов, фагоцитарное число (по убыванию). В итоге 82,1% примеров классификатором были распознаны правильно.

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров и липидного спектра крови дискриминантной модели «Псориаз легкой степени тяжести – Псориаз среднетяжелой степени тяжести»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
IgG, г/л	0,721	0,875	0,0065
Индекс атерогенности	0,713	0,885	0,0094
Количество фагоцитирующих нейтрофилов, %	0,684	0,992	0,0346
Фагоцитарное число	0,711	0,887	0,0099

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих степень тяжести ПсА, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группах больных ПсА легкой и среднетяжелой степени тяжести нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 7). Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в таблице 28.

Таблица 28

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров и липидного спектра крови дискриминантной модели «Псориатический артрит легкой степени тяжести – Псориатический артрит среднетяжелой степени тяжести»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
ЦИК-С3d, мгIgG/мл	0,877	0,843	0,0030

Наиболее значимым параметром дискриминантной модели «Псориатический артрит легкой степени тяжести – Псориатический артрит среднетяжелой степени

тяжести» является концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови. В итоге 85,0% примеров классификатором были распознаны правильно.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих степень тяжести ПС и ПсА, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группах больных ПС и ПсА легкой степени тяжести нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 7). Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в табл. 29.

Таблица 29

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров и липидного спектра крови дискриминантной модели «Псориаз легкой степени тяжести – Псориатический артрит легкой степени тяжести»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
ЦИК-С3d, мгIgG/мл	0,670	0,381	0,000003
ЛПВП	0,355	0,718	0,0063

Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Псориаз легкой степени тяжести – Псориатический артрит легкой степени тяжести» являются концентрация ЦИК-С3d и ЛПВП в сыворотке крови. В итоге 93,5% примеров классификатором были распознаны правильно.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра, характеризующих степень тяжести ПС и ПсА, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группах больных среднетяжелой степени тяжести ПС и ПсА нами проведен дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 7). Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в таблице 30.

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров и липидного спектра крови дискриминантной модели «Псориаз среднетяжелой степени тяжести – Псориатический артрит среднетяжелой степени тяжести»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
TNF- α , пг/мл	0,653	0,819	0,00005
IL-6, пг/мл	0,636	0,841	0,0001
IL-10, пг/мл	0,619	0,865	0,0005
IgM, г/л	0,581	0,921	0,0009
CD8 ⁺ , %	0,594	0,902	0,003
ЛПНП, ммоль/л	0,575	0,932	0,015
Количество фагоцитирующих нейтрофилов, %	0,571	0,937	0,02
IgA, г/л	0,565	0,947	0,035
IgG, г/л	0,563	0,951	0,043

Таким образом, результаты проведенного дискриминантного анализа подтверждают важную роль в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита изменений клеточного, гуморального звеньев иммунитета, цитокинового и липидного профиля, и позволяют выделить наиболее значимые показатели с учетом степени тяжести заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз – хроническое, рецидивирующее, системное заболевание с преимущественным поражением кожи, возникающее в результате нарушения процессов кератинизации и являющееся важнейшей медико-социальной проблемой. В структуре заболеваемости ПС составляет около 25–30% среди всех заболеваний кожи. Отмечается тенденция к росту частоты встречаемости данной патологии, а также увеличение числа случаев заболевания в молодом возрасте, тяжелых форм течения болезни, таких как псориатический артрит [88, 208]. Псориатический артрит представляет ассоциированное с ПС воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, приводящее к эрозивно-деструктивным изменениям в костной ткани. Псориатический артрит приводит к прогрессирующему поражению суставов, серьезным ограничениям физической активности и является распространенной причиной инвалидизации среди больных ПС [37, 43, 162, 190].

Патогенетической основой развития ПС и ПсА является совокупность взаимодействия генетических, иммунологических и средовых факторов. Однако в литературе встречаются разноречивые данные о предикторах развития и прогрессирования заболевания, что обуславливает необходимость их дальнейшего тщательного изучения [103, 105, 108, 189].

Псориаз и псориатический артрит являются иммунозависимыми заболеваниями, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит Т-лимфоцитам, запускающим иммуновоспалительные реакции в организме в результате выработки в псориатических поражениях кожи и суставной ткани факторов роста, хемокинов, цитокинов [99, 140, 208]. Цитокины при ПС и ПсА образуют сложную иммунорегуляторную сеть, обеспечивающую межклеточные взаимодействия кератиноцитов, Т-лимфоцитов и синовицитов. Согласно данным литературы, ПС и ПсА характеризуются преобладанием цитокинов Th1-клеток [121, 137, 167, 168]. Однако есть данные, что при тяжелых формах заболевания отмечено повышение

уровня цитокинов Th2-лимфоцитов [41, 253]. Следовательно, определение приоритетного характера иммунного реагирования при ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания поможет установить маркеры прогрессирования патологии.

Иммунологические изменения при ПС и ПсА являются генетически детерминированными и зависят от изменения в последовательности нуклеотидов в кодирующей части гена, которая приводит к формированию иммунореактивности того или иного типа и возникновению заболевания с определенными фенотипическими особенностями, степенью тяжести, темпами прогрессирования [193, 219]. Изучение иммуногенетических особенностей ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания позволит выявить единые диагностические критерии формирования тяжелых форм заболевания, а значит, усовершенствовать профилактические меры.

Несвоевременная диагностика ПсА в результате отсутствия четких диагностических критериев, вариабельности клинической картины заболевания и разнообразия механизмов, приводящих к его развитию, способствует прогрессированию ПС с формированием его тяжелых форм [208, 241].

Сравнительный анализ клинико-anamnestических, иммунологических и генетических показателей при ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания позволит выделить специфичные особенности прогрессирования патологии.

При рассмотрении анамnestических факторов нами выявлены гендерные и возрастные особенности: ПсА чаще диагностирован у женщин, а ПС – у мужчин, при этом средний возраст больных при ПсА выше, чем при ПС. Гендерные особенности ПсА согласуются с данными литературы о повышении частоты встречаемости аутоиммунных заболеваний у женщин в сравнении с мужчинами, что, вероятно, можно объяснить гормонзависимыми механизмами, происходящими при артропатическом псориазе, а именно воздействием половых гормонов на тимус, Т- и В-клетки и систему макрофагов [146,166].

При изучении триггерных факторов обострения и развития псориатической болезни нами выявлена роль психоэмоционального стресса, алиментарного фактора при ПС и ПсА, что согласуется с данными литературы [103, 188, 242].

В результате проведенных нами исследований выявлена высокая частота встречаемости курения при ПС и ПсА, что подтверждает данные литературы о негативной роли табачного дыма в развитии воспалительного псориатического процесса [107, 158].

Наиболее часто встречающимся симптомом среди больных ПС и ПсА является кожный зуд, распространенность которого составляет от 64,0 до 97,0% случаев [201, 222, 239]. В проведенных нами исследованиях отмечено повышение частоты встречаемости кожного зуда в группе больных ПсА в сравнении с ПС, что может свидетельствовать о наличии интоксикационного синдрома, либо является следствием вовлечения в патологический процесс нервной и/или гепатобилиарной систем организма.

В результате анализа особенностей клинического течения кожного процесса нами установлено, что ПсА характеризуется длительным, непрерывно-рецидивирующим и тяжелым течением кожного процесса, что объясняется наличием системного воспалительного процесса с последующей тенденцией к формированию внесуставных проявлений заболевания [108, 210]. Ассоциация ПсА с тяжелым клиническим течением ПС позволяет полагать, что ПсА является одной из тяжелых клинических форм заболевания.

Повышение частоты встречаемости ПС ногтей и ПС с локализацией на волосистой части головы при псориатическом артрите может свидетельствовать о прогрессировании патологии в результате наличия системного воспалительного процесса.

В результате проведенных нами исследований установлено, что среди внеорганных проявлений ПС наибольшее значение имеет патология гепатобилиарной системы, повышение частоты встречаемости которой отмечено в группе больных ПсА. При клиническом обследовании больных ПсА достоверно чаще отмечены поливалентные клинические признаки хронического холецистита,

свидетельствующие о том, что при артропатическом псориазе в патологический процесс вовлекаются не только гепатоциты, но и желчевыводящие пути.

Наличие высокого индекса массы тела чаще отмечено при ПсА, чем при ПС, что свидетельствует о преобладании метаболических нарушений, способствующих формированию неалкогольной жировой болезни печени. Результаты проведенных нами исследований подтверждают данные литературы о важной роли избыточной массы тела в структуре коморбидных состояний при ПсА [86, 106].

Совокупность данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, отражающих состояние гепатобилиарной системы больных разными клиническими вариантами ПС, выявило ряд характерных различий. При псориазе и псориазическом артрите выявлены признаки цитолиза гепатоцитов и холестаза. Наличие повреждения гепатоцитов и билиарного тракта при псориазе подтвердили данные ультразвукового исследования, при проведении которого нами установлено, что в обеих группах больных ПС выявлено повышение частоты встречаемости паренхиматозных и протоковых изменений печени. Паренхиматозные повреждения печени при ПС и ПсА могут являться следствием проводимой лекарственной терапии либо отражать наличие гепатита, стеатоза, фиброза и цирроза печени, формирующихся в результате системного аутоиммунного воспалительного псориазического процесса [16, 45]. Протоковые изменения печени являются признаком наличия холестаза и хронического холецистита, наличие которых свидетельствуют о том, что поражение желчевыводящих путей является внеорганным проявлением заболевания [20, 47]. Снижение уровня триглицеридов при ПС и ПсА, вероятно, может быть связано с наличием паренхиматозных повреждений печени при псориазическом процессе.

Итак, выявлена взаимосвязь коморбидности патологии гепатобилиарной системы с ПС и ПсА, подтверждающая данные литературы о том, что печень и билиарный тракт являются одними из основных органов-мишеней, вовлеченных в системный псориазический процесс [7, 45].

При изучении особенностей лабораторно-инструментальных показателей гепатобилиарной системы при ПсА нами выявлены статистически значимые различия. Так, при оценке липидного спектра нами выявлено, что в группе больных ПсА отмечается статистически значимая повышенная концентрация общего холестерина и ЛПНП, что свидетельствует о наличии метаболических нарушений при артропатической форме псориаза. Дислипидемия при ПсА, вероятно, обуславливает выработку активированными иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 и IFN- γ в атеросклеротических бляшках, которые способствуют формированию воспалительного процесса в суставах [33, 184, 207, 229]. Повышение уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови больных ПсА согласуется с данными литературы об ассоциации данного фактора риска с тяжестью клинического течения заболевания [65, 184].

Гепатомегалия при псориатическом артрите может являться следствием жировой дегенерации печени в результате нарушения липидного обмена либо отражает системность аутоиммунного воспалительного процесса в гепатоцитах [7, 13, 66]. Повышение частоты встречаемости гепатомегалии при ПсА в сочетании с диффузными изменениями паренхимы печени может быть обусловлено наличием неалкогольной жировой болезни печени, которая является предиктором формирования тяжелых форм псориаза [21, 147, 209].

Наличие изменений липидного обмена в сочетании с гепатомегалией при ПсА может являться проявлением неалкогольной жировой болезни печени, формирующейся в результате жировой инфильтрации и очагового воспаления гепатоцитов при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя. Следовательно, неалкогольная жировая болезнь печени является предиктором псориатического артрита у больных псориазом, что согласуется с данными литературы [9, 85].

Таким образом, поливалентные признаки хронического холецистита и неалкогольной жировой болезни печени могут рассматриваться как внеорганные предикторы псориатического артрита.

При оценке иммунологических показателей в группах больных ПсА в сравнении с контрольной группой выявлены характерные межгрупповые различия.

В патогенезе псориазической болезни большое внимание уделяется функциональным особенностям фагоцитирующих нейтрофилов, которые являются компонентами неспецифической защиты организма, обеспечивающей лизис поврежденных клеточных структур и патогенов [22, 49, 80, 168, 172]. В проведенных нами исследованиях установлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов при ПС и ПсА, что может быть связано с хроническим длительным рецидивирующим течением аутоиммунного заболевания и являться следствием неадекватной реакции организма в ответ на развившийся патологический процесс.

Наиболее выраженное снижение фагоцитарного числа при ПС легкой степени тяжести и повышение его при ПС среднетяжелой степени тяжести может свидетельствовать о протективной роли моноцитарно-макрофагальной системы в процессе прогрессирования псориазического процесса. Повышение фагоцитарного числа при среднетяжелых формах ПС происходит, вероятно, в результате увеличения концентрации ЦИК в сыворотке крови.

При изучении уровня основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных ПС и ПсА увеличение содержания CD16⁺-лимфоцитов, свидетельствующее о преобладании Th1-зависимых цитотоксических аутоиммунных механизмов в патогенезе заболевания [83, 84]. Характерным проявлением ПС с изолированным поражением кожи является повышение уровня CD8⁺-клеток, что может указывать на высокий уровень цитотоксической активности Т-лимфоцитов при данной форме заболевания [42, 49, 149, 172, 182, 235].

При изучении уровня основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено повышение концентрации CD8⁺-лимфоцитов у больных псориазом среднетяжелой степени тяжести заболевания. Повышенное количество CD8⁺-лимфоцитов у больных псориазом среднетяжелой степени тяжести может свидетельствовать о преобладании цитотоксических аутоиммунных механизмов псориазического повреждения кожи в процессе прогрессирования патологии, а

также увеличении супрессорной активности лимфоцитов, способствующей подавлению процессов воспаления и тканевой деструкции опорно-двигательного аппарата [49, 149, 172]. Сниженное количество $CD8^+$ -лимфоцитов в периферической крови больных ПС легкой степени тяжести может свидетельствовать об отсутствии активации цитотоксических механизмов тканевой деструкции при данной форме заболевания. Отсутствие увеличения $CD8^+$ -клеток при ПсА, вероятно, связано с преобладанием гуморальных аутоиммунных механизмов при повреждении суставов либо миграцией данной субпопуляции Т-лимфоцитов в органы-мишени.

В группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания отмечена статистически значимо сниженная концентрация IgA, IgM, IgG в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой, что может свидетельствовать об угнетении гуморального звена иммунитета при псориатическом процессе либо является следствием тканевого депонирования иммуноглобулинов в составе ЦИК.

Важную роль в иммунных нарушениях в патогенезе псориатической болезни подтверждает наличие циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови [5, 38, 48]. При изучении уровня ЦИК в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания выявлена статистически значимо повышенная концентрация ЦИК-C1q в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об активации классического пути комплемента при псориазе.

В группе больных ПсА отмечена статистически значимо повышенная концентрация ЦИК-C3d в сыворотке крови, что, вероятно, связано с развитием патологического «иммунокомплексного» синдрома, способствующего повреждению опорно-двигательного аппарата у больных ПС при активации альтернативного пути комплемента [10, 132].

При сравнительном анализе концентрации ЦИК-C3d в сыворотке крови больных ПсА и ПС в зависимости от степени тяжести заболевания выявлены особенности прогрессирования патологии. Так, повышенная концентрация ЦИК-C3d в сыворотке крови при ПС среднетяжелой степени тяжести относительно легкой, вероятно, отражает активацию не только клеточного, но и гуморального

звена иммунитета в процессе прогрессирования псориаза. Концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови больных ПсА статистически значимо выше при легкой степени тяжести заболевания в сравнении со среднетяжелой, что может свидетельствовать о депонировании иммунных комплексов в органах-мишенях в процессе прогрессирования патологии.

Изучение концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови больных ПС и ПсА выявило ряд характерных отличий, вне зависимости от степени тяжести заболевания. Общими изменениями цитокинового профиля при ПС и ПсА являются повышение уровня ИЛ-6 и снижение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови, что свидетельствует о важной роли воспалительного процесса в формировании псориатических очагов повреждения кожи и суставов.

Повышенная концентрация цитокина TNF- α в сыворотке крови больных ПсА оказывает влияние на ключевое звено патогенеза псориаза – запуск цитокинового каскада, стимулирующего синтез провоспалительных медиаторов, способствующих формированию воспалительного процесса как в коже, так и в суставах [208, 237]. Повышенная концентрация TNF- α при псориатическом артрите свидетельствует о преобладании Th1-зависимых иммунных механизмов и подтверждает ключевую роль активации клеточного звена иммунитета при артопатической форме заболевания.

Полученные нами результаты о концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови больных ПсА согласуются с данными литературы об ассоциации повышенного уровня ИЛ-4 с развитием тяжелых форм ПС [234, 250, 253]. Повышенная концентрация ИЛ-4, обладающего противовоспалительными свойствами, может быть результатом компенсаторного его увеличения в ответ на преобладание провоспалительного цитокина TNF- α [25]. Повышение концентрации ИЛ-4 при ПсА, вероятно, способствует стимуляции продукции иммуноглобулинов с формированием иммунных комплексов, отложение которых в тканях опорно-двигательного аппарата способствует костно-деструктивным изменениям в суставах. Кроме того, можно предположить, что псориатический артрит, являясь

одной из форм прогрессирования псориаза, характеризуется активацией Th2 иммунного ответа.

Таким образом, характер изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных ПсА позволяет отнести псориазическую артропатию к «Th1- и Th2-опосредованной патологии», являющейся тяжелой формой заболевания.

С целью изучения полиморфизма промоторных регионов *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* и *C-597A* гена *IL10* при псориазе и псориазическом артрите обследованы жители Красноярского края, европеоиды в 3 поколениях.

Изучение полиморфизма промоторного участка *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* в общих группах обследованных выявило преобладание генотипа *C/C*, в то время как максимальная частота редкого варианта *T/T* была отмечена при ПсА (10,4%) в сравнении с ПС (2,0%) и группой контроля (9,6%) ($p_{1,3}=0,56$, $p_{2,3}=0,76$).

Установлено, что частота встречаемости генотипа *T/T* полиморфного варианта *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* выше в группе больных ПсА и ассоциирована с развитием среднетяжелой формы заболевания. Повышение частоты генотипа *C/C* полиморфного варианта *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* в группе больных ПС легкой степени тяжести отражает его протективную роль в отношении прогрессирования псориаза.

Повышение частоты встречаемости генотипа *C/C* полиморфного варианта *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10* в группе больных с легким течением ПС свидетельствует о его протективной роли в отношении прогрессирования заболевания. Повышенная частота встречаемости генотипа *A/A* полиморфного варианта *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10* при ПС и ПсА среднетяжелой степени тяжести свидетельствует о важной роли *A*-аллеля в процессе прогрессирования патологии.

Анализ распределения генотипов полиморфизма *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10* в группах больных ПС и здоровых доноров выявил, что частота генотипа *A/A* в группе больных ПС у мужчин была достоверно выше, чем в контрольной. Увеличение частоты встречаемости аллельного варианта *A-597* в группе больных

ПС может свидетельствовать о положительной связи генотипа *A/A* с развитием псориаза у мужчин.

Полученные нами данные по изучению концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови в зависимости от генотипа *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* при ПС и ПсА не позволяют говорить об ассоциации полиморфизма *C-590T (rs 2243250)* гена *IL4* в сочетании с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови с заболеванием.

Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови в общей группе больных ПС и ПС среднетяжелой степени тяжести заболевания, носителей генотипа *C/A* и *A/A*, статистически значимо ниже в сравнении с носителями этих генотипов в группах больных ПсА и здоровых доноров, что свидетельствует об ассоциации редкого *A*-аллеля с низкой концентрацией ИЛ-10 и развитием ПС. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы об ассоциации *A*-аллеля с уменьшением продукции ИЛ-10 в сыворотке крови у европеоидов [233].

В результате проведенных нами исследований выявлено, что при ПсА независимо от степени тяжести заболевания носительство генотипа *C/C* полиморфного варианта *C-597A (rs 1800872)* гена *IL10* ассоциировано со сниженной концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови в сравнении с больными ПсА, носителями генотипов *C/A* и *A/A*. Данных об ассоциации *C*-аллеля полиморфного варианта *C-597A (rs 1800872)* со сниженной концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови при псориатической болезни в доступной литературе нет. Наличие генотипа *C/C*, ассоциированное со снижением уровня ИЛ-10 в сыворотке крови при ПсА, вероятно, приводит к псориатическому поражению опорно-двигательной системы, которое может быть связано с проявлениями эндотоксинемии либо наличием острого воспалительного процесса.

Таким образом, в результате сравнительного анализа клинических, иммунологических и генетических показателей при псориазе и псориатическом артрите в зависимости от степени тяжести заболевания установлены особенности, имеющие диагностическое и прогностическое значение.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что псориаз и псориатический артрит по сравнению с контролем характеризуются статистически значимо повышенным содержанием в периферической крови $CD16^+$ -лимфоцитов, фагоцитирующих нейтрофилов и сниженным фагоцитарным числом, сниженной концентрацией в сыворотке крови иммуноглобулинов (А, М, G) и повышенной концентрацией ЦИК-С1q, однако при псориазе дополнительно отмечено повышенное содержание $CD8^+$ -лимфоцитов в периферической крови, а при псориатическом артрите – ЦИК-С3d в сыворотке крови. Псориаз и псориатический артрит различаются между собой по концентрации в сыворотке крови ЦИК-С3d, которая повышена при псориатическом артрите. Выявленные особенности иммунологических показателей при псориазе и псориатическом артрите указывают на наличие как общих по отношению к контролю, так и межгрупповых различий.

2. Определены изменения иммунологических параметров в зависимости от тяжести клинических проявлений заболевания: при псориазе легкой степени тяжести относительно среднетяжелой, количество фагоцитирующих нейтрофилов в периферической крови статистически значимо выше, а фагоцитарное число ниже; при псориазе среднетяжелой степени тяжести относительно легкой и псориатическом артрите легкой степени тяжести относительно среднетяжелой, концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови статистически значимо выше. Полученные показатели свидетельствуют о наличии сопряженности изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета со степенью тяжести заболевания.

3. Выявлены изменения концентрации в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при псориазе и псориатическом артрите независимо от степени тяжести заболевания: повышенная концентрация IL-6 и сниженная концентрация IL-10, однако при псориатическом артрите дополнительно определена повышенная концентрация TNF- α и IL-4, что указывает на более выраженные нарушения в содержании сывороточных

цитокинов и смешанный тип иммунного реагирования при псориатическом артрите.

4. Установлена ассоциация псориаза легкой степени тяжести с носительством генотипа *C/C* полиморфизма *C-590T* (*rs2243250*) гена *IL4* и *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10*, а псориаза среднетяжелой степени тяжести – с носительством генотипа *A/A* полиморфизма *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10*; псориатического артрита среднетяжелой степени тяжести – с носительством генотипа *T/T* полиморфизма *C-590T* (*rs2243250*) гена *IL4* и генотипом *A/A* полиморфизма *C-597A* (*rs1800872*) гена *IL10*, что свидетельствует о протективной роли генотипа *C/C* и взаимосвязи редких аллелей (*A* и *T*) в процессе прогрессирования патологии.

5. Отмечена взаимосвязь наличия генотипа полиморфизма *C-597A* гена *IL10* с низкой концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови независимо от степени тяжести заболевания: при псориазе – с генотипами *C/A* и *A/A*, при псориатическом артрите – с генотипом *C/C*, что свидетельствует о генетической детерминированности заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В клинической практике при проведении дифференциальной диагностики псориаза и псориатического артрита врачам дерматологам, ревматологам, терапевтам, аллергологам-иммунологам дополнительно рекомендовано:

1) оценить концентрацию ЦИК-С3d, цитокинов TNF- α и IL-4 в сыворотке крови, повышенные показатели которых характерны для псориаза среднетяжелой степени тяжести (ЦИК-С3d) и псориатического артрита вне зависимости от степени тяжести (ЦИК-С3d, TNF- α и IL-4);

2) определить концентрацию IL-10 в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом с учетом носительства определенных генотипов полиморфизма *C-597A* гена *IL10*, сниженное значение IL-10 ассоциировано с носительством генотипов *C/A* и *A/A* при псориазе, и генотипом *C/C* – при псориатическом артрите.

3) определить полиморфные варианты промоторного региона гена *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* и *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10*, с которыми ассоциирована тяжесть клинических проявлений заболевания: легкая степень тяжести псориаза – с генотипом *C/C*, среднетяжелая степень тяжести псориаза и среднетяжелая степень тяжести псориатического артрита – с генотипами *A/A* и *T/T*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахлупкина, М. В. Особенности нарушений липидного спектра крови и цитокинового статуса при псориазе различной степени тяжести и патогенетическое обоснование повышения эффективности комплексной терапии заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Ахлупкина. – Саратов, 2012. – 25 с.
2. Бабак, О.Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу / О.Я. Бабак // Украинский терапевт. журн. – 2005. – № 3. – С. 4–22.
3. Байтяков, В.В. Клинико-анамнестические и иммунологические особенности псориазической ониходистрофии / В.В. Байтяков, Н.Н. Филимонкова // Фундаментальные исследования. – 2012. – №5. – С. 1–5.
4. Байтяков, В.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности методов экстракорпоральной гемокоррекции при распространенном псориазе / В.В. Байтяков, Н.Н. Филимонкова // Клини. дерматология и венерология. – 2012. – №4. – С.10–13.
5. Байтяков, В.В. Характеристика иммунных нарушений у больных распространенным псориазом в периоде обострения / В.В. Байтяков, Л.В. Новикова // Казан. мед. журн. – 2011. – Т.92, №6. – С. 807–813.
6. Бакулев, А.Л. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности / А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С. 112–117.
7. Бакулев, А.Л. Псориаз как системная патология / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В. Козлова // Саратовский науч.-мед. журн. – 2008. – №1. – С. 13–19.
8. Бельтюкова, А.С. Определение уровня 50 цитокинов в сыворотке крови больных псориазом / А.С. Бельтюкова, К.А. Сысоев, М.М. Хобейш [и др.] //

- Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2011. – Т.2, №15. – С. 9–14.
9. Бокова, Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом: учеб. пособие. Под общей редакцией проф. ГВ Римарчук / МЗ Московской обл., ГУ «Московский обл. науч.-исслед. клин. ин-т им. М.Ф. Владимирского», Фак. усовершенствования врачей, Каф. педиатрии / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова, Р.С. Тишенина [и др.]. – М., 2011. – 27 с.
 10. Болевич, С.Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С.Б. Болевич, А.А. Уразалина // Вестн. рос. воен.-мед. академии. – 2013. – Т.2, №42. – С. 202–206.
 11. Борисов, А.Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, С.В. Смирнова // Сиб. мед. журн. – 2008. – Т.23, № 3-1. – С. 13–18.
 12. Бурханова, Н.Р. Оптимизация терапии больных псориазом на основании оценки клинических, биохимических и иммунологических показателей / Н.Р. Бурханова: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2014. – 25 с.
 13. Васильев, Р.Х. Диагностика поражения печени у больных псориазической артропатией / Р.Х. Васильев, В.В. Бадюкин // В кн.: Актуальные проблемы современной клинической хирургии. – Чебоксары, 1981. – С. 35–37.
 14. Вялов, С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов / С.С. Вялов // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2012. – №6. – С. 10–15.
 15. Вялов, С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике / С.С. Вялов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2013. – №1. – С. 42–48.
 16. Гайдукова, И.З. Поражение почек, печени и сосудов у больных с различной активностью псориазического артрита / И.З. Гайдукова, О.Г. Каргальская, А.П. Ребров // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2011. – Т.4, № 2. – С. 55–57.

17. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
18. Гуцол, Л.О. Клиническая патофизиология печени / Л.О. Гуцол, С.Ф. Непоснящих / ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 42 с.
19. Давыдова, А. В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: учебное пособие для студентов / А. В. Давыдова // ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: ИГМУ, 2013. – 46 с.
20. Дашук, А.М. Псориаз и патология гепатобилиарной системы / А.М. Дашук, В.А. Чипиженко, Л.И. Черникова [и др.] // Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции: сб. науч. тр., посвящ. 90-летию со дня рождения профессора Б.А. Задорожного / под ред. А.М. Дашука. – 2013. – С. 98–103.
21. Дюрдь, П.М. Поражение печени при псориатической эритродермии / П.М. Дюрдь // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1983. – №2. – С. 66–67.
22. Зурочка, А.В. Роль нейтрофилов в регуляции иммунной реактивности и репаративных реакций поврежденной ткани / А.В. Зурочка, А.В. Чукичев, О.Л. Колесников // Вестн. РАМН. – 2000. – № 2. – С. 14–19.
23. Иблияминова, А.А. Комплексное лечение больных псориазом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом / А.А. Иблияминова, З.Р. Хисматуллина, О.А. Курамшина // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т.6, №1. – С. 58–61.
24. Капулер, О.М. Связь наследственного фактора с клиническими, метаболическими и иммунологическими характеристиками больных псориазом / О.М. Капулер // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – №5-6. – С. 69–73.
25. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
26. Кожанов, А.С. Сопутствующая патология у больных псориазом / А.С. Кожанов // Вестн. КРСУ. – 2015. – Т.15, №7. – С. 89–91.

27. Козлов, В.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А. Козлов, А.Г. Борисов, С.В. Смирнова, А.А. Савченко. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
28. Коненков, В.И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В.И. Коненков, М.В. Смольникова // Мед. иммунология. – 2003. – Т.5, №1-2. – С. 11–28.
29. Коротаева, Т.В. Стратегия «лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования ремарка) / Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52, №4. – С. 376–380.
30. Корсунская, И.М. Опыт применения Гепат-Мерц в комплексной терапии псориаза / И.М. Корсунская, Д.В. Серов, А.М. Тебloeва [и др.] // Клини. дерматология и венерология. – 2008. – №6. – С.76–78.
31. Кубанова, А.А. Дерматовенерология: клинические рекомендации / А.А. Кубанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.
32. Кубанова, А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.35–47.
33. Кунгуров, Н.В. Системная воспалительная реакция и явления дислипидемии при псориазе / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, Е.П. Топычанова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9. – С. 188–194.
34. Маркушева, Л.И. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л.И. Маркушева, В.А. Самсонов, А.Г. Саруханова [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2004. – №4. – С. 4–6.
35. Матусевич, С.Л. Псориаз и описторхоз / С.Л. Матусевич, Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова. – Тюмень: Вектор Бук, 2000.
36. Матушевская, Ю. И. Оценка эффективности терапии больных тяжелыми формами псориаза с применением генно-инженерного биологического препарата инфликсимаб на основании клинических и иммунологических

- показателей / Ю. И. Матушевская: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.
37. Милевская, С.Г. Псориатический артрит / С.Г. Милевская, П.Н. Пестерев // Томск, 1997. – 213с.
38. Милевская, С.Г. Характеристика иммунных комплексов у больных псориазом. / С.Г. Милевская, Г.В. Потапова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1998. – №5. – С.35–37.
39. Морозов, С.В. Клиническое использование эластографии печени для диагностики выраженности фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / С.В. Морозов, Ю.М. Труфанова, В.А. Исаков // Вестн. РГМУ. – 2010. – №2. – С. 6–11.
40. Никифоров, А.П. Активность ферментов сыворотки крови мужчин и женщин при некоторых патологических состояниях / А.П. Никифоров // Клин. лаб. диагностика. – 1995. – № 1. – С. 14–15.
41. Петрова, А.Г. ВИЧ-инфекция в детском возрасте / А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, С.В. Смирнова. – Иркутск: Папирус, 2007. – 460 с.
42. Пинсон, И.Я. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция с помощью фототерапии 308 нм эксимерным лазером XTRAC / И.Я. Пинсон, И.В. Верхогляд // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – №3. – С.49–57.
43. Потекаев, Н.Н. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита / Н.Н. Потекаев, Д.Н. Серов // Клин. дерматология и венерология. – 2012. – № 4. – С. 4-9.
44. Пузырев, В.П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А. Степанов. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.
45. Розумбаева, Л.П. Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния / Л.П. Розумбаева, И.В. Козлова, А.П. Быкова [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2015. – №2. – С. 24–28.
46. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Брюсстофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

47. Романенко, В.Н. Ливолин форте в комплексном лечении псориаза / В.Н. Романенко, К.В. Романенко // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2005. – №2. – С.47–50.
48. Скрипкин, Ю.К. Роль ЦИК в патогенезе ряда хронических дерматозов / Ю.К. Скрипкин, Н.Г. Короткий // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1980. – № 10. – С. 24–27.
49. Слесаренко, Н.А. Роль инфекционного стимула в инициации и поддержании иммунного воспаления при псориазе / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц, К.А. Куляев [и др.] // Саратовский науч.-мед. журн. – 2014. – Т.10, №3. – С. 530–537.
50. Смирнова, С.В. Иммунопатогенез псориаза и псориазического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Мед. иммунология. – 2014. – №2. – С.127–138.
51. Смирнова, С.В. К механизму формирования внеорганных проявлений патологии печени / С.В. Смирнова // Сиб. мед. журн. – 2004. – №2. – С. 4–12.
52. Смирнова, С.В. Клинико-иммунологические особенности псориаза / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, В.Ю. Райкова // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, № 4. – С. 121–122.
53. Смольникова, М.В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориазического артрита / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Мед. иммунология. – 2014. – Т.16, №3. – С. 211–220.
54. Смольникова, М.В. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека / М.В. Смольникова, В.И. Коненков // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3, №3. – С. 379–389.
55. Смольникова, М.В. Особенности распределения полиморфизма генов *TNFA G-308A* и *IL2 T-330G* у больных псориазическим артритом / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Рос. иммунологический журнал. – 2013. – Т.7, №2-3. – С. 239.
56. Смольникова, М.В.. Ассоциация полиморфных маркеров генов *IL4 (C-590T)* и *IL10 (C-597A)* с псориазическим артритом / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т.3, №2. – С. 190–193.
57. Соболев, В.В. Изучение экспрессии генов C-JUN, JUN-B, JUN-D и C-FOS для оценки эффективности лечения псориаза низкоинтенсивным лазерным

- излучением / В.В. Соболев, А.Г. Соболева, А.Д. Золотаренко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – №1. – С. 16–21.
58. Хайрутдинов, В.Р. Генетический паспорт больного псориазом / В.Р. Хайрутдинов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – №4. – С.14–19.
59. Хайрутдинов, В.Р. Роль иммунной системы кожи в патогенезе псориаза / В.Р. Хайрутдинов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – №2. – С. 54–61.
60. Хардикова, С.А. Нарушения клинико-функционального состояния печени у больных псориазом на фоне хронического описторхоза / С.А. Хардикова, Н.Ю. Куранова, Э.И. Белобородова // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2011. - №4. –С. 17–19.
61. Хардикова, С.А. Состояние пищеварительной системы при псориазе / С.А. Хардикова, Э. И. Белобородова // Клиническая медицина. – 2012. –№2. – С. 13–19.
62. Шевченко, А.В. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF- α у европеоидного населения Западной Сибири / А.В. Шевченко, О.В. Голованова, В.И. Коненков // Иммунология. – 2010. – №4. – С. 176–181.
63. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания - актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский //Сиб. мед. журн. – 2014. – Т.29, №1. –С. 7–12.
64. Ширинский, В.С. Определение содержания цитокинов в решении основных клинических задач / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №3. – С. 355–357.
65. Ширинский, И.В. Связь активности болезни и липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом / И.В. Ширинский, О.И. Желтова, В.С. Ширинский [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. –Т.86, № 12. –С. 40–43.
66. Юсупова, Л.А. Современное состояние проблемы псориазического артрита / Л.А. Юсупова, М.А. Филатова // Практическая медицина. – 2013. – №1-4. – С. 24–28.

67. Alamartine, E. Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation / E. Alamartine, P. Berthoux, C. Mariat [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol.120. – P.5-6.
68. Alka, D. Nail Psoriasis: The Journey So Far / D. Alka, K.A. Amanjot // *Indian J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 59, №4. – P. 319–333.
69. Andrade, D.L. A study about hepatitis C virus infection in patients with psoriasis in a Brazilian reference center / D.L. Andrade, M.F. Oliveira, T.F. Souza [et al.] // *Acta. Gastroenterol. Latinoam.* – 2012. – Vol.42, №4. – P.285–290.
70. Anupam, M. Cytokine-based therapy in psoriasis / M. Anupam, R.S. Fallen, L. H. Cavalcante // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* – 2013. – Vol.44, №2. – P. 173–182.
71. Armesto, S. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients / S. Armesto, A. Esteve, P. Coto-Segura [et al.] // *Actas. Dermosifiliogr.* – 2011. – Vol.102, №5. – P. 365–372.
72. Arrese M. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. / M. Arrese, D. Cabrera, A.M. Kalergis [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – PMID: 26841783.
73. Augustin, M. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease / M. Augustin, K. Reich, C. Blome [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol.163, №3. – P. 580–585.
74. Azevedo, V.F. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis / V.F. Azevedo, P.G. Buiar // *An. Bras. Dermatol.* – 2013. – Vol.88, №2. – P. 233–236.
75. Balato, N. Nonalcoholic fatty liver disease, spleen and psoriasis: New aspects of low-grade chronic inflammation / N. Balato, M. Napolitano, F. Ayala [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.21, №22. – P. 6892–6897.
76. Balding, J. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity / J. Balding, D. Kane, W. Livingstone [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol.48, №5. – P. 1408–1413.
77. Baran, R. The burden of nail psoriasis: an introduction / R. Baran // *Dermatology.* – 2010. – Vol.1. – P. 1–5.

78. Bidwell, J.L. Human cytokine gene nucleotide sequence alignments: supplement 1 / J.L. Bidwell, N.A. Wood, H.R. Morse [et al.] // *Eur. J. Immunogenet.* – 1999. – Vol. 26, №2-3. – P. 135–223.
79. Bogliolo, L. Biomarkers and prognostic stratification in psoriatic arthritis / L. Bogliolo, G. Crepaldi, R. Caporali // *Reumatismo.* – 2012. – Vol.64, №2. – P. 88–98.
80. Bos, J.D. Psoriasis: dysregulation of innate immunity / J.D. Bos, M.A. Rie, M.B. Teunissen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol.152, №6. – P. 1098–1107.
81. Brazzelli, V. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience / V. Brazzelli, A. Carugno, A. Alborghetti [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol.26, №11. – P. 1354–1359.
82. Cabrijan, L. Association of psoriasis with other diseases / L. Cabrijan, T. Kehler // *Acta. Med. Croatica.* – 2015. – Vol.69, №1. – P. 59–63.
83. Cameron, A. Natural killer and natural killer T cells in psoriasis / A. Cameron, B. Kirby, W. Fei [et al.] // *Arch. Derm. Res.* – 2002. – Vol. 294. – P. 363–369.
84. Cameron, A.L. Circulating natural killer cells in psoriasis / A.L. Cameron, B. Kirby, C.E. Griffiths // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol.149, №1. – P. 160–164.
85. Candia, R. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis / R. Candia, A. Ruiz, R. Torres-Robles [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol.29, №4. – P. 656–662.
86. Caso, F. Simple clinical indicators for early psoriatic arthritis detection / F. Caso, L. Costa, M. Atteno // *Springerplus.* –2014. – Vol. 22, №3. – P. 759.
87. Cesare, A. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis / A. Cesare, P. Meglio, F.O. Nestle // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol.129, №6. – P. 1339–1350.
88. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // *J. Autoimmun.* – 2010. – Vol.34. – P. 314–321.

89. Chandran, V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2013. – Vol.44, №2. – P. 149–156.
90. Chang, Y.T. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis / Y.T. Chang, C.T. Chou, C.W. Yu [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol.156, №5. – P. 899–905.
91. Cho, H.H. Diagnosing Psoriatic Arthritis from the Dermatologist's View / H.H. Cho, B.S. Kim // *J. Lifestyle. Med.* – 2013. – Vol.3, №2. – P. 85–90.
92. Chularojanamontri, L. Clinical differences between early- and late-onset psoriasis in Thai patients / L. Chularojanamontri, K. Kulthanan, P. Suthipinittharm [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2014. – Vol.54, №3. – P. 251–376.
93. Coimbra, S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2012. – Vol.51, №4. – P. 389–395.
94. Collamer, A.N. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis / A.N. Collamer, D.F. Battafarano // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2010. – Vol. 40. – P. 233–240.
95. Correia, B. Obesity: a key component of psoriasis / B. Correia, T. Torres // *Acta. Biomed.* – 2015. – Vol.86, №2. – P. 121–129.
96. Cretu, D. Identification of psoriatic arthritis mediators in synovial fluid by quantitative mass spectrometry / D. Cretu, I. Prassas, P. Saraon // *Clin. Proteomics.* – 2014. – Vol. 11, №1. –P. 27.
97. Croxford, A.L. IL-6 regulates neutrophil microabscess formation in IL-17A-driven psoriasiform lesions / A.L. Croxford, S. Karbach, F.C. Kurschus [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2014. – Vol.134, №3. – P. 728–735.
98. Dhir, V. Psoriatic arthritis: a critical review / V. Dhir, A. Aggarwal // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2013. – Vol.44, №2. – P. 141–148.
99. Diani, M. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis / M. Diani, G. Altomare, E. Reali // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – P. 1568–1572.
100. Duarte, G.V. Psoriatic arthritis / G.V. Duarte, C. Faillace, J. Freire de Carvalho // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2012. – Vol.26, №1. – P. 147–156.

101. Dubreuil, M. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study / M. Dubreuil, Y.H. Rho, A. Man [et al.] // *Rheumatology*. – 2014. – Vol.53, №2. – P. 346–352.
102. Duffin, K.C. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association / K.C. Duffin, G.G. Krueger // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol.129, №4. – P. 827–833.
103. Eder, L. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis / L. Eder, T. Law, V. Chandran // *Arthritis Care Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 1091–1097.
104. Eder, L. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. / L. Eder, D.D. Gladman // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2015. – Vol.7, №5. – P. 187–195.
105. Eder, L. Incidence of Arthritis in a Prospective Cohort of Psoriasis Patients / L. Eder, V. Chandran, H. Shen [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2011. – Vol. 63, № 4. – P. 619–622.
106. Eder, L. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity / L. Eder, J. Jayakar, R. Pollock [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol.72, №12. – P. 1956–1961.
107. Eder, L. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients / L. Eder, S. Shanmugarajah, A. Thavaneswaran [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol.71, №2. – P. 219–224.
108. Eder, L. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis - a prospective cohort study / L. Eder, A. Haddad, C.F. Rosen [et al.] // *Arthritis. Rheumatol.* – 2015. – doi: 10.1002/art.39494.
109. Ejaz, A. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan / A. Ejaz, N. Raza, N. Iftikhar [et al.] // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2009. – Vol.75, №1. – P. 36–40.
110. Elkayam, O. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis / O. Elkayam, I. Yaron, I. Shirazi [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2000. – Vol.19. –P. 101–115.

111. Enamandram, M. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment / M. Enamandram, A.B. Kimball // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol.133, №2. – P. 287–289.
112. Eskdale, J. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence / J. Eskdale, D. Kube, H. Tesch [et al.] // *Immunogenetics.* – 1997. – Vol.46, №2. – P. 120–128.
113. Estebarez, J.L. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis in psoriasis patients in Spain. Limitations of PASE as a screening tool / J.L. Estebarez, Zarco-P. Montejo, M.L. Samaniego [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2015. – Vol.25, №1. – P. 57–63.
114. Favarato, M.H. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis / M.H. Favarato, P. Mease, C.R. Gonçalves [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2014. – Vol.32, №2. – P. 182–187.
115. Feldman, S.R. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis / S.R. Feldman, Y. Zhao, L. Shi // *Arthritis. Care. Res.* – 2014. – doi: 10.1111.
116. Finnegan, A. Proteoglycan (aggrecan)-induced arthritis in BALB/c mice is a Th1-type disease regulated by Th2 cytokines / A. Finnegan, K. Mikecz, P. Tao [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.163. – P. 5383–5390.
117. Gervaziev, Y.V. Allelic polymorphisms in the interleukin-4 promoter regions and their association with bronchial asthma among the Russian Population / Y.V. Gervaziev, V.A. Kaznacheev, V.B. Gervazieva // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol.141. – P. 257–266.
118. Gisondi, P. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract / P. Gisondi, M. Giglio, A. Cozzi [et al.] // *Dermatol. Ther.* – 2010. – Vol.23, №2. – P. 155–159.
119. Gladman, D.D. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis / D.D. Gladman // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol.41, №4. – P. 569–579.

120. Gladman, D.D. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program / D.D. Gladman, V. Chandran // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 25–31.
121. González, S. Update in the pathogenesis of psoriatic arthritis / S. González, R. Queiro, J. Ballina // *Reumatol. Clin.* – 2012. – Vol. 1. – P.1–6.
122. Gudbjornsson, B. Psoriatic arthritis mutilans (PAM) in the Nordic countries: demographics and disease status. The Nordic PAM study / B. Gudbjornsson, L. Ejstrup, J.T. Gran // *Scand. J. Rheumatol.* – 2013. – Vol.42, №5. – P. 373–378.
123. Gudjonsson, J.E. Psoriasis: epidemiology / J.E. Gudjonsson, J.T. Elder // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol.25, №6. – P. 535–546.
124. Guenova, E. IL-4 abrogates T(H)17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells / E. Guenova, Y. Skabytska, W. Hoetzenecker [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2015. – Vol.112, №7. – P. 2163–2168.
125. Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta, M.G. Debbaneh, W. Liao // *Curr. Dermatol. Rep.* – 2014. – Vol.3, №1. – P. 61–78.
126. Halawani, M.R. Dermatological manifestations of hepatitis C virus infection in Saudi Arabia / M.R. Halawani // *Saudi. Med. J.* – 2014. – Vol.35, №6. – P. 531–537.
127. Haroon, M. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic / M. Haroon, O.FitzGerald // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol.28. – P. 1–12.
128. Helliwell, P.S. CASPAR Study Group Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis / P.S. Helliwell, G. Porter, W.J. Taylor // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol.66, №1. – P. 113-137.
129. Hoffman, M.B. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations / M.B. Hoffman, M. Farhangian, S.R. Feldman // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol.11, №6. – P. 709–720.
130. Hueber, A.J. New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis / A.J. Hueber, B. Manger // *Z. Rheumatol.* – 2013. – Vol.72, №8. – P. 758–763.

131. Hui, M. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies / M. Hui, M. Doherty, W. Zhang // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol.70, №7. – P. 1231–1237.
132. Hunziker, T. Circulating immune complexes in patients with psoriasis: do they exist? / T. Hunziker, A. Kolmar, P.J. Spath [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 1992. – Vol.1, №3. – P. 149–151.
133. Hurme, M. Gene polymorphisms of interleukins 1 and 10 in infectious and autoimmune diseases / M. Hurme, N. Lahdenpohja, S. Santtila // *Ann. Med.* – 1998. – Vol.30, №5. – P. 469–473.
134. Husni, M.E. Comorbidities in Psoriatic Arthritis / M.E. Husni // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol.41, №4. – P.677–698.
135. Imafuku, S. Profile of patients with psoriasis associated with hepatitis C virus infection / S. Imafuku, J. Nakayama // *J. Dermatol.* – 2013. – Vol.40, №6. – P. 428–433.
136. Jacobi, A. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3 / A. Jacobi, A. Langenbruch, S. Purwins [et al.] // *Dermatology.* – 2015. – Vol.231, №3. – P. 231–238.
137. Jadali, Z. T cell immune responses in psoriasis / Z. Jadali, M.B. Eslami // *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2014. – Vol.13, №4. – P. 220–230.
138. Jain, S. T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression? / S. Jain, I.R. Kaur, S. Das [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol.58, №2. – P. 180–184.
139. Jajic, Z. Prevalence of psoriatic arthritis in a population of patients with psoriasis / Z. Jajic, G. Assadi // *Acta. Med. Croatica.* – 2003. – Vol.57, №4. – P. 323–326.
140. Jung-Tai, L. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment / L. Jung-Tai, Y. Horng-Ming, L. Shyun-Yeu // *World. J. Orthop.* – 2014. – Vol. 5, №4. – P. 537–543.
141. Kagami, S. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis / S. Kagami, H.L. Rizzo, J.J. Lee [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol.130, №5. – P. 1373–1383.

142. Kalkana, G. Psoriatic arthritis epidemiology / G. Kalkana, A.S. Karadagb // Eastern. Journal. of Medicine. – 2014. – P. 1–7.
143. Kanada, K.N. Association between psoriasis and viral infections in the United States: focusing on hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus / K.N. Kanada, C.W. Schupp, A.W. Armstrong // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 20.
144. Karam, R.A. Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity / R.A. Karam, H.E. Zidan, M.H. Khater // Cytokine. – 2014. – Vol.66, №2. – P. 101–115.
145. Khan N. Immunopathology of skin lesions / N. Khan, V. Maheshwari, I. Trivedi [et al.] // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2001. – Vol.67, №5. – P. 234–237.
146. Khan, D. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases / D. Khan, A.S. Ansar // Front. Immunol. – 2016. – Vol.6. – P. 635.
147. Khov, N. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Khov, A. Sharma, T.R. Riley // World. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.20, №22. – P. 6821–6825.
148. Kim, G.K. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance / G.K. Kim, Del J.Q. Rosso // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2010. – Vol.3, №1. – P. 32–38.
149. Kim, J. The immunopathogenesis of psoriasis / J. Kim, J.G. Krueger // Dermatol. Clin. – 2015. – Vol.33, №1. – P. 13–23.
150. Kim, Y.K. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population / Y.K. Kim, C.W. Pyo, H.B. Choi [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2007. – Vol.48, №2. – P. 133–139.
151. Korendowych, E. Genetic factors in psoriatic arthritis / E. Korendowych, N. McHugh // Curr. Rheumatol. Rep. – 2005. – Vol.7, №4. – P. 306–312.
152. Kouris, A. Proinflammatory cytokine responses in patients with psoriasis / A. Kouris, A. Pistiki, A. Katoulis [et al.] // Eur. Cytokine. Net. – 2014. – Vol.25, №4. – P. 63–68.

153. Krawczyk-Wasielewska, A. Sacroiliac joint pain as an important element of psoriatic arthritis diagnosis / A. Krawczyk-Wasielewska, E. Skorupska, W. Samborski // *Postepy. Dermatol. Alergol.* – 2013. – Vol.30, №2. – P. 108–112.
154. Kuner, N. Heinrich Köbner and the "isomorphic phenomenon". History and review of the literature / N. Kuner, W. Hartschuh, B. Khan-Durani // *Hautarzt.* – 2003. – Vol. 54, №3. – P. 274–278.
155. Kwon, H.H. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype / H.H. Kwon, I.H. Kwon, J.I. Youn // *Int. J. Dermatol.* – 2012. – Vol.51, №1. – P.53–58.
156. Ladizinski, B. A review of the clinical variants and the management of psoriasis / B. Ladizinski, K.C. Lee, E. Wilmer [et al.] // *Adv. Skin. Wound. Care.* – 2013. – Vol.26, №6. – P. 271–284.
157. Langley, R.G. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment / R.G. Langley, C.N. Ellis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol.51. – P. 563–569.
158. Li, W. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis / W. Li, J. Han, H.K. Choi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol.175, №5. – P. 402–413.
159. Li, X.L. Genetic variations of cytokines and cytokine receptors in psoriasis patients from china / X.L. Li, C.F. Wu, G.S. Wu // *Int. J. Genomics.* –2014. – doi: 10.1155/2014/870597.
160. Lima, E.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis / E.A. Lima, M.A. Lima // *An. Bras. Dermatol.* – 2011. – Vol.86, №6. – P. 1151–1158.
161. Limaye, K. Psoriasis: an overview and update / K. Limaye // *Nurse. Pract.* – 2015. – Vol.40, № 3. – P. 23–26.
162. Liu, J.T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment / J.T. Liu, H.M. Yeh, S.Y. Liu [et al.] // *World. J. Orthop.* – 2014. – Vol.5, №4. – P. 537–543.
163. Lloyd, P. Psoriatic arthritis: an update / P. Lloyd, C. Ryan, A. Menter // *Arthritis.* – 2012. – doi: 10.1155/2012/176298.

164. Louden, B.A. "A Simplified Psoriasis Area Severity Index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients" / B.A. Louden, D.J. Pearce, W. Lang, S.R. Feldman // *Dermatol. Online. J.* – 2004. – Vol.10, №2. – P.7.
165. Love, T.J. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study / T.J. Love, Y. Zhu, Y. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol.71, №8. – P.1273–1277.
166. Love, T.J. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course / T.J. Love, B. Gudbjornsson, J.E. Gudjonsson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol.34, №10. – P. 2082–2088.
167. Lowes, M.A. Immunology of psoriasis / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annu. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol.32. – P. 227–255.
168. Lowes, M.A. Pathogenesis and therapy of psoriasis / M.A. Lowes, A.M. Bowcock, J.G. Krueger // *Nature.* – 2007. – Vol.445. – C. 866–873.
169. Lowes, M.A. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A. Lowes, T. Kikuchi, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol.128, №5. – P. 1207–1211.
170. Maciejewska-Radomska, A. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland / A. Maciejewska-Radomska, A. Szczerkowska-Dobosz, K. Rębała [et al.] // *Postepy. Dermatol. Alergol.* – 2015. – Vol.32, №6. – P. 455–458.
171. Mahil, S.K. Psoriasis: from gene to clinic congress report / S.K. Mahil // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2015. – Vol.8. – P. 17–22.
172. Mahil, S.K. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy / S.K. Mahil, F. Capon, J.N. Barker // *Semin. Immunopathol.* – 2016. – Vol.38, №1. – P. 11–27.
173. Mak, R.K. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis / R.K. Mak, C. Hundhausen, F.O. Nestle // *Actas. Dermosifiliogr.* – 2009. – Vol. 2. – P. 2–13.
174. Manhart, R. Nail psoriasis / R. Manhart, P. Rich // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol.93. – P. 7–13.

175. Mantovani, A. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? / A. Mantovani, P. Gisondi, A. Lonardo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol.17, №2. – P. 217.
176. Mathieu, A. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis / A. Mathieu, A. Cauli, A. Vacca [et al.] // *Reumatismo.* – 2007. – Vol.1. – P. 25–27.
177. Matsumoto, T. Nonalcoholic steatohepatitis associated with psoriasis vulgaris / T. Matsumoto, N. Suzuki, H. Watanabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.39, №11. – P. 1102–1105.
178. Mazlin, M.B. Comorbidities associated with psoriasis - data from the malaysian psoriasis registry / Mazlin M.B., Chang C.C., Baba R. // *Med. J. Malaysia.* – 2012. – Vol.67, №5. – P. 518–521.
179. McGonagle, D. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease / D. McGonagle, F.N. Palmou, A.L. Tan [et al.] // *Dermatology.* – 2010. – Vol.1. – P. 15–22.
180. McInnes, I.B. Psoriatic arthritis - expanding options, exciting times? / I.B. McInnes, S. Siebert // *Acta. Reumatol. Port.* – 2014. – Vol.39, №4. – P. 294–295.
181. Mease, P.J. Measures of psoriatic arthritis / P.J. Mease // *Arthritis Care & Research.* – 2011. – Vol.63, №11. – P. 64–85.
182. Meglio, D.P. Targeting CD8+ T cells prevents psoriasis development / D.P. Meglio, F. Villanova, A.A. Navarini [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2016. – P: 35–37.
183. Menon, B. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression / B. Menon, N.J. Gullick, G.J. Walter [et al.] // *Arthritis. Rheumatol.* – 2014. – Vol.66, №5. – P. 1272–1781.
184. Mok, C.C. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis / C.C. Mok, G.T. Ko, L.Y. Ho [et al.] // *Arthritis. Care. Res.* – 2011. – Vol.63, №2. – P.195–202.
185. Munir, S. Association analysis of GWAS and candidate gene loci in a Pakistani population with psoriasis / S. Munir, S. ber Rahman, S. Rehman // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol.64, №1. – P. 190–194.

186. Nograles, K.E. New insights in the immunologic basis of psoriasis / K.E. Nograles, B. Davidovici, J.G. Krueger // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2010. – Vol. 29, №1. – P. 3–9.
187. Nuzzo, S.D. Immunopathogenesis of Psoriasis: Emphasis on the Role of Th17 Cells / S.D. Nuzzo, C. Feliciani, C. Cortelazzi [et al.] // *International trends in immunity*. – 2014. – Vol.2, №3. – P. 111–115.
188. Ogdie, A. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis / A. Ogdie, S. Schwartzman, M.E. Husni // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2015. – Vol.27, №2. – P.118–126.
189. Ogdie, A. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis / A. Ogdie, P. Weiss // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol.41, №4. – P. 545–568.
190. Oliveira, M.F. Psoriasis: classical and emerging comorbidities / M.F. Oliveira, B.O. Rocha, G.V. Duarte // *An. Bras. Dermatol.* – 2015. – Vol.90, №1. – P. 9–20.
191. Olivieri, I. Spondyloarthritis with onset after age 45 / I. Olivieri, S. D'Angelo, A. Padula // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2013. – Vol.15, №12. – P. 374.
192. Onderdijk, A.J. IL-4 Downregulates IL-1 β and IL-6 and Induces GATA3 in Psoriatic Epidermal Cells: Route of Action of a Th2 Cytokine / A.J. Onderdijk, E.M. Baerveldt, D. Kurek [et al.] // *J. Immunol.* – 2015. – Vol.195, №4. – P. 1744–1752.
193. O'Rielly, D. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis / D.D. O'Rielly, P. Rahman // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol.41, №4. – P. 623–642.
194. Owczarczyk-Saczonek, A.B. The association between smoking and the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years / A.B. Owczarczyk-Saczonek, R. Nowicki // *Postepy. Dermatol. Alergol.* – 2015. – Vol.32, №5. – P. 331–336.
195. Palfreeman, A.C. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilas / A.C. Palfreeman, K.E. McNamee, F.E. McCann // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2013. – №7. – C. 201–210.

196. Parisi, R. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol.133, №2. – P. 377–385.
197. Patel, D.D. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions / D.D. Patel, V.K. Kuchroo // *Immunity.* – 2015. – Vol.43, №6. – P. 1040–1051.
198. Patrizi, A. Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? / A. Patrizi, M. Venturi, R. Scorzoni, M. Pazzaglia, N. Malavolta, F. Bardazzi // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol.149, №2. – P. 177–184.
199. Perrotta, F.M. Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF- α Drugs / F.M. Perrotta, A. Marchesoni, E. Lubrano // *J. Rheumatol.* – 2016. – Vol.2. – P. 350–355.
200. Phan, C. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis / C. Phan, M.L. Sigal, E.Estève // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – doi: 10.1111.
201. Prignano, F. Itch in psoriasis: Epidemiology, clinical aspects and treatment options / F. Prignano, F. Ricceri, L. Pescitelli [et al.] // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2009. – Vol.2. – P. 9–13.
202. Queiro, R. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease / R. Queiro, P. Tejón, S. Alonso // *Rheumatology.* – 2014. – Vol.53, №7. – P. 1178–1785.
203. Queiro, R. Patients with psoriatic arthritis may show differences in their clinical and genetic profiles depending on their age at psoriasis onset / R. Queiro, M. Alperi, S. Alonso-Castro // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012. – Vol.30, №4. – P. 476–480.
204. Rajendran, C.P. Psoriatic arthritis / C.P. Rajendran, S.G. Ledge, K.P. Rani [et al.] // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2003. – Vol.51. – P. 1065–1068.
205. Ramos, A.N. The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review / Ramos A.N., Rocha O.B., Rego V.R. // *Acta. Dermatovenerol. Croat.* – 2014. – Vol.22, №2. – P. 132–136.

206. Rather, S. The Pattern of Psoriatic Arthritis in Kashmir: A 6-Year Prospective Study / S. Rather, N. Nisa, T. Arif // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol.7, №8. – P. 356–361.
207. Raychaudhuri, S.K. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis / S.K. Raychaudhuri, S. Chatterjee, C. Nguyen [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2010. – Vol.8, №4. – P. 331–334.
208. Raychaudhuri, S.P. A cutting edge overview: psoriatic disease / S.P. Raychaudhuri // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2013. – Vol.44, №2. – P. 109–113.
209. Riley, T.R. Risk factors and ultrasound can predict chronic hepatitis caused by nonalcoholic fatty liver disease / T.R. Riley, A. Kahn // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol.51, №1. – P. 41–44.
210. Rouzaud, M. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review / M. Rouzaud, M. Sevrain, A.P. Villani, T. Barnetche [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol.5. – P. 17–26.
211. Salaffi, F. Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis / F. Salaffi, A. Ciapetti, M. Carotti [et al.] // *Health. Qual. Life. Outcomes.* – 2014. – Vol.12. – P. 129.
212. Sandre, M.K. Psoriatic Nail Changes Are Associated With Clinical Outcomes in Psoriatic Arthritis / M.K. Sandre, S. Rohekar, L. Guenther // *J. Cutan. MedSurg.* – 2015. – pii: 1203475415573663.
213. Sankowski, A. Psoriatic arthritis / A. Sankowski, U.M. Lebkowska, J.Cwikla // *Pol. J. Radiol.* – 2013. – Vol.78, № 1. –P. 7-17.
214. Scarpa, R. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? / R. Scarpa, F. Ayala, N. Caporaso [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol.33, №2. – P. 210–212.
215. Schoels, M. Psoriatic arthritis indices / M. Schoels // *Clin. Exp. Rheumatol.* –2014.– Vol.85, №5. – P. 109–112.
216. Schons, K.R. Nail psoriasis: a review of the literature / K.R. Schons, C.F. Knob, N. Murussi [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2014. – Vol.89, №2. – P. 312–317.

217. Schwartz, J. Getting under the Skin: Report from the International Psoriasis Council Workshop on the Role of Stress in Psoriasis / J. Schwartz, A.W. Evers, C. Bundy, A.B. Kimball // *Front. Psychol.* – 2016. – Vol.2, №7. – P. 87.
218. Sennikov, S.V. Polymorphisms in the tumor necrosis factor receptor genes affect the expression levels of membrane-bound type I and type II receptors / S.V. Sennikov, F.F. Vasilyev, J.A. Lopatnikova [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 745909.
219. Settin, A.A. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile delta of Egypt / A.A. Settin, H.A. Hassan, R.A. El-Baz [et al.] // *Indian. J. Dermatol.* – 2011. – Vol.56, №3. – P. 272–277.
220. Smolen, J.S. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force / J.S. Smolen, J. Braun, M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol.73, №1. – P. 6–16.
221. Suárez-Fariñas, M., Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis / M. Suárez-Fariñas, K. Li, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 2012. – Vol.132, №11. – P. 2552–2264.
222. Szepietowski, J.C. Itching in patients suffering from psoriasis / J.C. Szepietowski, A. Reich, B. Wiśnicka // *Acta. Derm. Venereol.* – 2002. – P. 216–221.
223. Takata, T. Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: An onset of psoriatic arthritis? / T. Takata, A. Takahashi, Y. Taniguchi [et al.] // *J. Dermatol.* – 2015. – P. 1346-8138.
224. Tälli, S. Patient global assessment in psoriatic arthritis - what does it mean? An analysis of 223 patients from the Psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) study / S. Tälli, A. Etcheto, B. Fautrel [et al.] // *Joint. Bone. Spine.* – 2015. – P. 1297–1319.
225. Tan, E.S. Nail psoriasis: a review / E.S. Tan, W.S. Chong, H.L. Tey // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2012. – Vol.13, №6. – P. 375–388.

226. Taylor-Gjevre, R.M. Trauma and psoriatic arthritis: is there a relationship? / R.M. Taylor-Gjevre, B. Nair, J. Gjevre [et al.] // *Can. Fam. Physician.* – 2012. – Vol.58, №11. – P. 636–640.
227. Thumboo, J. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study / J. Thumboo, K. Uramoto, M.I. Shbeeb // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol.29, №4. – P. 757–762.
228. Toloza, S.M. Psoriasis and psoriatic arthritis in Peruvian aborigines: a report from the GRAPPA 2011 annual meeting / S.M. Toloza, O. Vega-Hinojosa, V. Chandran // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol.39, №11. – P. 2216–2219.
229. Toussirot, É. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis / É. Toussirot, F. Aubin, G. Dumoulin // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol.5. – P. 368.
230. Trojacka, E. Influence of exogenous and endogenous factors on the course of psoriasis / E. Trojacka, M. Zaleska, R. Galus // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2015. – Vol.38, №225. – P. 169–173.
231. Truong, B. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis / B. Truong, N. Rich-Garg, B.D. Ehst [et al.] // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2015 – Vol.8. – P. 563–569.
232. Tula, E. Psoriasis and the liver: problems, causes and course / E. Tula, T. Ergun, D. Seckin [et al.] // *Australas. J. Dermatol.* – 2016. – doi: 10.1111/ajd.12460.
233. Turner, D.M. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter / D.M. Turner, D.M. Williams, D. Sankaran [et al.] // *Eur. J. Immunogenet.* – 1997.– Vol.24, №1. – P. 1–8.
234. Vanaki, E. Expression patterns of Th1/Th2 transcription factors in patients with guttate psoriasis / E. Vanaki, M. Ataei, M.H. Sanati [et al.] // *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.* –2013. – Vol.60, №2. – P. 163–174.
235. Vicic, M. Cytotoxic T lymphocytes as a potential brake of keratinocyte proliferation in psoriasis / M. Vicic, S. Peternel, E. Simoncic [et al.] // *Med. Hypotheses.* – 2016. – Vol.87. – P. 66–68.

236. Villani, A.P. Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus / A.P. Villani, M. Rouzaud, M. Sevrain [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol.5. – P. 27–32.
237. de Vlam K. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management / K.de Vlam, A.B. Gottlieb, P.J. Mease // *Acta. Derm. Venereol.* – 2014. – Vol.94, №6. – P. 627–634.
238. Weigle, N. Psoriasis / N. Weigle, S. McBane // *Am. Fam. Physician.* – 2013. – Vol.87. – P. 626–633.
239. Weisshaar, E. Pruritus and psoriasis: An important but frequently underestimated relation (in German) / E. Weisshaar // *Hautarzt.* – 2012. – Vol.63. – P. 547–552.
240. Williamson, L. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked / L. Williamson, N. Dalbeth, J.L. Dockerty [et al.] // *Rheumatology.* – 2004. – Vol.43, №6. – P. 790–794.
241. Wilson, F.C. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study / F.C.Wilson, M. Icen, C.S. Crowson [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2009. – Vol.61, №2. – P. 233–239.
242. Wong A.P. Efficacy of nutritional treatment in patients with psoriasis: A case report / A.P. Wong, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol.10, №3. – P. 1071–1073.
243. Wong, G.W. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis / G.W. Wong, M.A. Heneghan // *Dig. Dis.* – 2015. – Vol.33, №2. – P. 25–35.
244. Wong, K. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death / K. Wong, D.D. Gladman, J. Husted [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol.40, №10. – P. 1868–1872.
245. Wu, S. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women / S. Wu, W.Q. Li, J. Han [et al.] // *Arthritis. Rheumatol.* – 2014. – Vol.66, №2. – P. 304–310.

246. Wu, Z. Association Between IL-4 Polymorphisms and Risk of Liver Disease: An Updated Meta-Analysis / Z. Wu, W. Qin, J. Zeng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol.94, №35. – e1435.
247. Xuan, M.L. Circulating levels of inflammatory cytokines in patients with psoriasis vulgaris of different Chinese medicine syndromes / M.L. Xuan, C.J. Lu, L. Han [et al.] // *Chin. J. Integr. Med.* – 2015. – Vol.21, №2. – P. 108–114.
248. Xue, Y. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions / Y. Xue, L. Jiang, Q. Cheng [et al.] // *PLoS. One.* – 2012. – Vol.7, №10. – e46740.
249. Yadav, T.A. Dermoscopy to Detect Signs of Subclinical Nail Involvement in Chronic Plaque Psoriasis: A Study of 68 Patients / T.A. Yadav, U.S. Khopkar // *Indian. J. Dermatol.* – 2015. – Vol.60, №3. – P. 272–275.
250. Yamamoto, M. Serum cytokines correlated with the disease severity of generalized pustular psoriasis / M. Yamamoto, Y. Imai, Y. Sakaguchi [et al.] // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol.34, №3. – P. 153–161.
251. Yang, Q. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis / Q. Yang, L. Qu, H. Tian [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol.25, №12. – P. 1409–1414.
252. Yoo, I.S. T-helper 17 cells: the driving force of psoriasis and psoriatic arthritis / I.S. Yoo, J.H. Lee, S.T. Song [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol.15, №6. – P. 531–537.
253. Zhang, P. Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis / P. Zhang, H.X. Chen, Y.Q. Duan [et al.] // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2014. – Vol.34, №4. – P. 596–601.
254. Zhu, J. Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta-analysis / J. Zhu, H. Qu, X. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8, №5. – :e64376.