

На правах рукописи



БАРИЛО
Анна Александровна

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

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Красноярск-2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Смирнова Светлана Витальевна

Официальные оппоненты:

Черевко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Королев Максим Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.001.01 в ФГБУ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» по адресу: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» на сайте <http://www.niikim.ru/ru/диссовет/объявления-диссовета>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.001.01

кандидат медицинских наук



Белгородцев Сергей Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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 [V. Chandran, 2010; S.K. Raychaudhuri et al., 2013]. 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 [G.V. Duarte et al., 2012; M. Enamandram et al., 2013; K. Limaye, 2015].

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) [Н.Н. Потеекаев, 2012; J.T. Liu, 2014; M.F. Oliveira, 2015]. Псориатический артрит (ПсА) является прогрессирующим воспалительным заболеванием суставов и позвоночника, которое приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [J.T. Liu et al., 2014; I.V. McInnes et al., 2014]. При отсутствии своевременного лечения у больных ПсА наблюдается прогрессирующее поражение суставов и серьезные ограничения физической активности, ведущие к инвалидизации [V. Chandran, 2010]. 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% [M.H. Favarato, 2014; A.J. Hueber, 2013; K. Wong et al., 1997]. Все эти факторы в конечном итоге приводят к социальным и экономическим потерям, что обуславливает актуальность изучения псориатического артрита [Н.Н. Потеекаев, Д.Н. Серов, 2012; L. Eder, A. Haddad et al., 2015].

Возникновение псориаза и псориатического артрита обусловлено действием многофакторных влияний окружающей среды с доминирующей ролью генетической предрасположенности [В.П. Пузырев, В.А. Степанов, 1997; J.L. Bidwell et al., 1999; М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, 2014]. 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 профилактике тяжелых клинических форм ПС [M. Schoels, 2014]. Рассмотрение особенностей клинического течения заболевания и данных анамнеза требует проведение 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 [M. Diani et al., 2014; L. Jung-Tai et al., 2014; S.K. Raychaudhuri et al., 2013; В.А. Козлов и др., 2009]. 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 [M. Anupam et al., 2013; D. Cretu et al., 2014; A. Sankowski, et al., 2013]. 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» [S. González et al., 2012; Z. Jadalí, M.B. Eslami, 2014; M.A. Lowes et al., 2014]. Преобладание цитокинов Th2-профиля наблюдается при тяжелых формах ПС, увеличении длительности заболевания, а также при наличии сопутствующих иммунодефицитных состояний [P. Zhang et al., 2014]. 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 [В.С. Ширинский, И.В. Ширинский, 2012; G.V. Duarte, 2012; J. Kim, 2015]. 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 [S.V. Sennikov et al., 2014]. 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 [С.В. Смирнова, 2004; A.N. Ramos, 2014; L. Sabrijan, 2015]. Важная роль отводится коморбидности заболеваний гепатобилиарной системы, ПС и ПсА, наличие которой негативно влияет на течение кожного процесса [N. Valato et al., 2015]. Развитие коморбидных заболеваний обусловлено общностью генетических, эпигенетических и патогенетических механизмов [В.С. Ширинский, И.В.

Ширинский, 2014]. 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-S3d, 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-S3d в сыворотке крови; при псориатическом артрите легкой степени тяжести относительно среднетяжелой – повышенная концентрация ЦИК-S3d 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: перспектив 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.).

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 «Красноярского краевого кожно-венерологического диспансера №1» г. Красноярска (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 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.

Исследование проводилось в три этапа.

1 этап. Анализ клиничко-анамнестических 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 с указанием паспортных данных, жалоб, характера кожного процесса, клинических данных по индексу PASI, индексу CASPAR, характера суставного синдрома, факторов риска ПС и ПсА (наследственный анамнез, влияние алиментарных и неврогенных факторов на обострение процесса, курение).

1.2. Характеристика обследованных

Выделены следующие группы: 1 – больные ПС (n=84), 2 – больные ПсА (n=101), 3 – практически здоровые доноры крови (n=103). Возраст всех обследуемых варьировал от 18 до 66 лет. Для оценки иммунологических показателей в исследовании выделены группы больных ПС и ПсА, сопоставимые по полу и возрасту. 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 – среднетяжелая степень тяжести псориаза.

1.3. Определение клиничко-анамнестических 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. Определение факторов риска прогрессирования псориазической болезни с расчетом отношения шансов.

2 этап. Лабораторное обследование больных псориазом и псориазическим артритом, включающее оценку липидного спектра крови, содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, уровня цитокинов в сыворотке крови, полиморфизма генов цитокинов.

3 этап. Сравнительный анализ иммунологических и генетических показателей у больных псориазом и псориазическим артритом в зависимости от степени тяжести клинических проявлений заболевания, корреляционный и дискриминантный анализ.

Иммуногенетические методы исследования. В качестве материала для лабораторного исследования использовалась венозная кровь.

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

2. Гуморальное звено иммунитета оценивалось определением концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

3. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «DIA.METRA CIC-C1 и CIC-C3D» (Италия).

4. Концентрация цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α) в сыворотке крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

5. Исследовано 2 полиморфных варианта генов цитокинов: *C-590T IL4*, *C-597A IL10*. Все изученные мутации локализованы в промоторных участках соответствующих генов. Выделение ДНК проводилось при помощи стандартного набора для выделения ДНК цельной венозной крови (ОО «Лаборатория МЕДИГЕН», г. Новосибирск). Генотипирование аллельных вариантов осуществлялось методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ - анализ) специфических участков генома.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических пакетов прикладных программ Statistica 6.0 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 квартили (Me, Q 25 - Q 75).

Для исследования взаимосвязей использовали метод непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга

(РХВ) с помощью точного теста Фишера. Уровень статистической значимости принимали $p \leq 0,05$.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра периферической крови, и оценки равномерности исследуемых показателей в группе больных и контроля 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований установлены гендерные и возрастные особенности псориаза и псориатического артрита. Так, псориатический артрит чаще диагностирован у женщин (59,4%), а псориаз – у мужчин (64,3%), $p_{1,2}=0,001$. Средний возраст больных ПсА ($49,0 \pm 1,30$ лет) статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС ($32,5 \pm 1,36$ лет), что свидетельствует о появлении суставных повреждений в зрелом возрасте.

Выявлено, что 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» (рис. 1).



Рисунок 1. Ранжирование клинико-анамнестических факторов риска псориатического артрита по показателю ОШ (95% ДИ).

Проведен анализ основных показателей клеточного иммунитета при ПС и ПсА. Независимо от степени тяжести ПС и ПсА выявлены изменения показателей клеточного звена иммунитета в сравнении с контролем (табл. 1). Так, относительное и абсолютное количество $CD16^+$ -лимфоцитов в периферической крови статистически значимо выше в группах больных ПС и ПсА относительно контроля. 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.

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.

При изучении функциональной активности фагоцитов в группах больных ПС и ПсА независимо от степени тяжести заболевания выявлено статистически значимо повышенное количество фагоцитирующих нейтрофилов наряду с низким фагоцитарным числом в сравнении с контрольной группой. В группе больных ПС легкой степени тяжести количество фагоцитирующих нейтрофилов статистически значимо выше, а фагоцитарное число статистически значимо ниже в сравнении с группой больных ПС среднетяжелой степени тяжести.

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 (табл. 2).

Независимо от степени тяжести клинических проявлений ПС и ПсА концентрация ЦИК-С1q статистически значимо выше в обеих группах больных в сравнении с контролем. В общей группе больных ПсА концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой.

Проведен сравнительный анализ концентрации ЦИК-С3d в сыворотке крови больных ПсА и ПС в зависимости от степени тяжести заболевания. 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. В группе больных ПС среднетяжелой степени тяжести концентрация ЦИК-С3d в сыворотке крови статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС легкой степени тяжести.

При анализе концентрации цитокинов (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10) в сыворотке крови установлены статистически значимые изменения показателей при ПС и ПсА в сравнении с контролем (табл. 3). Так, независимо от степени тяжести клинических проявлений заболевания при ПС и ПсА обнаружена статистически значимо повышенная концентрация IL-6 и сниженная концентрация IL-10 в сыворотке крови в сравнении с контролем. При анализе концентрации цитокинов при ПсА дополнительно установлена статистически значимо повышенная концентрация цитокинов TNF- α и IL-4 в сыворотке крови в сравнении с ПС и контролем.

Таблица 1

Клеточное 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)		
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
Количество фагоцитирующих нейтрофилов, %	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
Фагоцитарное 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

Таблица 2

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

Таблица 3

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 к таблицам 1,2,3: достоверность различий (p) – критерий Манна-Уитни. Значения p указаны только при p<0,05.

Наиболее перспективным является изучение полиморфизма генов ключевых цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе ПС и ПсА. Полученная нами частота распределения генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов гена *IL4* (*C-590T*, *rs 2243250*) и *IL10* (*C-597A*, *rs 1800872*) у здоровых доноров крови и больных псориазом и псориатическим артритом, отражает характерные для европеоидных популяций черты. Так, во всех группах обследованных выявлено преобладание генотипа *C/C*. Анализ распределения отдельных аллельных вариантов полиморфных маркеров *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* и *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10* в общих группах больных ПС и ПсА не выявил статистически значимой ассоциации определенных генотипов с патологией.

При изучении частот генотипов и аллелей полиморфизма *C-590T* гена *IL4* в зависимости от степени тяжести отмечен высокая частота встречаемости генотипа *C/C* при легкой степени тяжести ПС в сравнении с группой больных ПсА среднетяжелой степени тяжести. В группе больных ПсА среднетяжелой степени тяжести частота регистрации редкого варианта *T/T* полиморфизма *C-590T* (*rs 2243250*) гена *IL4* статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС легкой степени тяжести.

При сравнении генотипов полиморфного варианта *C-597A* гена *IL10* больных ПС и ПсА в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено, что частота встречаемости генотипа *C/C* в группе больных с ПС легкой степени тяжести статистически значимо выше в сравнении с группами больных ПС среднетяжелой степени тяжести, ПсА среднетяжелой степени тяжести и контрольной группой. В группах больных ПС и ПсА среднетяжелой степени тяжести частота регистрации редкого варианта *A/A* полиморфизма *C-597A* (*rs 1800872*) гена *IL10* статистически значимо выше в сравнении с группой больных ПС легкой степени тяжести. Высокая частота встречаемости генотипов *C/C-590 IL4* и *C/C-597 IL10* в группе больных ПС легкой степени тяжести может свидетельствовать об их протективной роли в отношении прогрессирования псориаза.

При изучении концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови в зависимости от генотипа *C-590T IL4* нами не обнаружено статистически значимой ассоциации генотипов по полиморфному варианту с псориазом и псориатическим артритом в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$).

Исследование концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови в зависимости от генотипов полиморфного варианта *C-597A IL10* выявило статистически значимые ассоциации с ПС и ПсА в сравнении с группой контроля (табл. 4). Показано, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови 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. Данные изменения свидетельствуют об ассоциации генотипов *C/A* и *A/A* полиморфизма *C-597A* гена *IL10* с низкой концентрацией ИЛ-10. Кроме этого, при псориатическом артрите выявлена ассоциация генотипа *C/C* полиморфизма *C-597A* гена *IL10* с низкой концентрацией ИЛ-10 в сыворотке крови в сравнении с группой контроля. Причем, концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных ПсА, носителей генотипа *C/C*, статистически значимо ниже в сравнении с группой больных ПсА, носителей генотипов *C/A* и *A/A*.

Таблица 4

Концентрация IL-10 в зависимости от генотипа C-597A IL10 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 IL10 (C-597A)	Концентрация IL-10 (пг/мл)	Генотип IL10 (C-597A)	Концентрация IL-10 (пг/мл)	Генотип IL10 (C-597A)	Концентрация IL-10 (пг/мл)	Генотип IL10 (C-597A)	Концентрация IL-10 (пг/мл)	Генотип IL10 (C-597A)	Концентрация IL-10 (пг/мл)	
C/C (n=29)	1,7 [0,0;2,3]	C/C (n=20)	1,75 [0,0;2,35]	C/C (n=27)	1,3 [0,0;2,1]	C/C (n=21)	1,4 [0,0;2,1]	C/C (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
C/A и A/A (n=20)	0,8 [0,0;1,9]	C/A и A/A (n=19)	0,6 [0,0;1,9]	C/A и A/A (n=21)	2,2 [0,0;3,2]	C/A и A/A (n=20)	2,15 [0,0;3,3]	C/A и A/A (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.

При изучении концентрации IL-10 в сыворотке крови в зависимости от генотипа полиморфизма *C-597A IL10* у больных ПС и ПсА с различной степенью тяжести заболевания выявлены статистически значимые различия (табл.4). Так, у больных ПС среднетяжелой степени, носителей генотипа *C/A* и *A/A*, уровень IL-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 установлена ассоциация генотипа *C/C* с низкой концентрацией IL-10 в сыворотке крови в сравнении с группой контроля и группой больных ПсА среднетяжелой степени тяжести, носителей генотипов *C/A* и *A/A*. Следовательно, аллельные варианты гена *IL10* ассоциированы с низкой концентрацией IL-10 в сыворотке крови при среднетяжелых формах ПС и ПсА.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра периферической крови, 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 параметров. 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). Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Контроль – Псориатический артрит» являются: концентрация триглицеридов, IgM, IL-6, ЛПНП, общего холестерина, IgG (по убыванию). В итоге 94,8% примеров классификатором были распознаны правильно.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей и липидного спектра периферической крови, характеризующих клинические формы ПС, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в общей 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). Число заданных шагов соответствовало числу исследуемых иммунологических параметров. 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 периферической крови, 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). Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели «Псориаз легкой степени тяжести – Псориаз среднетяжелой степени тяжести» являются: концентрация IgG, индекс атерогенности, количество фагоцитов, фагоцитарное число (по убыванию). В итоге 82,1% примеров классификатором были распознаны правильно.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей, 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). 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, 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). 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, 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).

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.

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 IL-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах

1. Смирнова, С.В. Иммунологические маркеры прогноза развития псориатического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // **Российский иммунологический журнал**. – 2015. – Т.9 (18), №2 (1). – С. 162-164.

2. Смирнова, С.В. Концентрация IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // **Цитокины и воспаление**. – 2015. – Т.14, № 1. – С. 9-12.

3. Смирнова, С.В. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // **Фундаментальные исследования**. – 2015. – №1-7. – С.1443-1447.

4. Барило, А.А. Анализ уровня IL-10 в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом, носителей различных генотипов полиморфизма C-597A гена *IL10* / А.А. Барило, М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // **Медицинская генетика**. – 2016. – Т.15, №4. – С.3-5.

5. Смирнова, С.В. Заболевания гепатобилиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза / С.В. Смирнова, А.А. Барило, М.В. Смольникова // **Вестник РАМН**. – 2016. – №2. – С.102-108.

6. Смирнова, С.В. Клинико-anamnestические критерии прогрессирования псориаза / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2016. – Т.15, №2. – С.9-15.

7. Смольникова, М.В. Полиморфизм генов цитокинов C-590T *IL4* и C-597A *IL10* и концентрация IL-4 и IL-10 в сыворотке крови при псориазе и псориатическом артрите / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, А.А. Барило // **Цитокины и воспаление**. – 2016. – №1. – С.74-80.

8. Смирнова, С.В. Прогностическое значение клинических и анамnestических маркеров псориатического артрита / С.В. Смирнова, А.А. Барило, М.В. Смольникова // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2016. – Т.15, №1. – С.23-27.

Патенты на изобретения по теме диссертации

9. Заявка на пат., Российская Федерация. Способ диагностики псориаза / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило; заявитель: ФГБНУ «НИИ мед. проблем Севера». – № 2015151152/15; приоритет 27.11.2015.

10. Заявка на пат., Российская Федерация. Способ диагностики псориазического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило; заявитель: ФГБНУ «НИИ мед. проблем Севера». – № 2016108333; приоритет 09.03.2016.

Методические рекомендации

11. Смирнова, С.В. Клинические и иммуногенетические предикторы прогрессирования псориазической болезни: методические рекомендации / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило. – Красноярск, 2016. – 13с.

Материалы конференций

12. Барило, А.А. Клинико-anamnestические особенности псориаза и псориазического артрита / А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2014. – №1. – С.92-93.

13. Барило, А.А. Особенности иммунологических показателей при псориазе и псориазическом артрите / А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2014. – №1. – С.42-43.

14. Смирнова, С.В. Клинико-anamnestические предикторы псориазического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // Материалы II международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (г. Новосибирск). – 2015. – С.80-83.

15. Смирнова, С.В. Особенности функционального состояния гепатобилиарной системы при псориазе и псориазическом артрите / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // Материалы XX Ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня» (г. Москва). – 2015. – С.71.

16. Смирнова, С.В. Иммунологические маркеры псориаза и псориазического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17. №5. – С.142.

17. Барило, А.А. Клинико-иммунологические маркеры прогрессирования псориаза / А.А. Барило // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2015. – С.24-27.

18. Барило, А.А. Особенности цитокинового профиля при псориазе и псориазическом артрите / А.А. Барило // Материалы научной конференции, посвященной 70-летию Великой Победы «Перспектив Свободный-2015» (г. Красноярск). – 2015. – С.18-20.

19. Барило, А.А. Клинические маркеры прогрессирования псориаза / А.А. Барило, С.В. Смирнова // Материалы XIII научно-практической конференции

молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2015. – №1. – С.69.

20. Барило, А.А. Нарушение функционального состояния гепатобилиарной системы как фактор риска прогрессирования псориаза / А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2015. – №1. – С.53.

21. Барило, А.А. Характер иммунного реагирования в зависимости от тяжести псориаза / А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири». – 2015. – С.64-65.

22. Барило, А.А. Особенности цитокинового профиля у больных псориазом и псориатическим артритом на фоне патологии печени / А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №46 Материалы конференции «XXI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели» (г. Москва). – 2015. – Т. 25, №5. – С.63.

23. Барило, А.А. Клинико-иммунологические предикторы коморбидности патологии гепатобилиарной системы и псориатической болезни / А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2016. – №1. – С.48-49.

24. Барило, А.А. Некоторые иммуногенетические предикторы псориаза и псориатического артрита / А.А. Барило // Материалы конференции молодых ученых Красноярского научного центра СО РАН (г. Красноярск). – 2016. – С.15.

25. Барило, А.А. Сравнительная клиническая и иммуногенетическая характеристика псориаза и псориатического артрита / А.А. Барило, М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Материалы региональной конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной памяти профессора В.И. Прохоренкова «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (г. Красноярск). – 2016. – С.29-30.

26. Smirnova, S.V. Priority character of immune response in psoriasis and psoriatic arthritis / S.V. Smirnova, A.A. Barilo, M.V. Smolnikova, S.U. Tereschenko // Allergy. – 2015. – Vol.70, №s101. – P.446.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 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)
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ОШ – отношение шансов
ПБ – псориазная болезнь
ПС – псориаз
ПсА – псориазный артрит
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 путь)
CD16⁺ – натуральные киллеры
CD3⁺ – Т-лимфоциты
CD8⁺ – Т - цитотоксические/супрессоры
Ig A, M, G – иммуноглобулины А, М, G
IL – интерлейкин
PASI – индекс охвата и тяжести ПС (Psoriasis area and severity index)
SNPs – однонуклеотидные полиморфизмы (single-nucleotide polymorphisms)
Th – Т-хелперы