

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

*На правах рукописи*



Гитинова Муслимат Магомедовна

**Ранняя диагностика псориазического артрита у больных псориазом на  
основе анализа клинико-генетических маркеров**

3.1.23. Дерматовенерология

3.2.7. Иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук, доцент

Баткаева Надежда Владимировна

доктор медицинских наук, академик РАН

Свитич Оксана Анатольевна

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1. Определение, эпидемиология, клиника псориаза и псориатического артрита.....	18
1.2. Этиология и иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита.....	25
1.2.1. Значение Toll-подобных рецепторов в иммунопатогенезе псориаза .....	31
1.2.2. Иммуногенетика псориаза и псориатического артрита .....	36
1.3. Коморбидность при псориазе и псориатическом артрите .....	38
1.4. Диагностика псориаза и псориатического артрита .....	40
1.5. Анализ современных методов терапии псориаза и псориатического артрита и экономические затраты на лечение .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	47
2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	47
2.2. Методы физикального (клинического) исследования.....	50
2.2.1. Общеклинические исследования пациентов с псориазом .....	50
2.2.2. Общеклинические исследования пациентов с псориатическим артритом ...	51
2.3. Метод оценки тяжести заболевания.....	53
2.4. Метод оценки индекса качества жизни .....	55
2.5. Лабораторные исследования.....	56
2.5.1. Общий клинический анализ крови .....	56
2.5.2. Биохимические исследования.....	57
2.5.3. Определение иммунологических показателей.....	57
2.5.4. Выделение нуклеиновых кислот .....	59
2.5.5. Реакция обратной транскрипции .....	60
2.5.6. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени .....	61
2.6. Метод статистической обработки данных.....	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	66
3.1. Результаты клинических и лабораторных исследований .....	66

3.1.1. Гендерные и демографические характеристики пациентов .....	66
3.1.2. Анамнестическая характеристика наблюдаемых пациентов с псориазом и псориатическим артритом .....	69
3.1.3. Оценка результатов тяжести течения псориаза на основании клинических данных .....	76
3.1.4. Анализ коморбидной патологии у пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза .....	82
3.1.5. Оценка медикаментозной терапии, проводимой пациентам в рамках стационарного лечения .....	86
3.1.6. Анализ лабораторных данных .....	87
3.1.7. Молекулярно-генетическое исследование предиктивной роли гена TLR9 в отношении развития псориатического артрита и его осложненных форм .....	94
3.1.8. Экспрессия TLR9 в отношении пораженной и непораженной кожи .....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	115
ВЫВОДЫ .....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	147
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	156

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Исследование псориаза (Пс), его осложненных форм, методов диагностики и лечения проводится длительное время, однако важность раннего выявления тяжелых форм псориаза остается актуальной и требует дальнейших исследований.

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся ускоренным обновлением клеток эпидермиса, что приводит к появлению бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Псориаз вызван дисбалансом иммунной системы, генетическими факторами и воздействием внешних раздражителей [1].

Распространенность псориаза составляет от 3 до 11% населения планеты, но варьируется в зависимости от стран: в Российской Федерации болезнь встречается - около 1-2% [1, 2]. По данным официальной государственной статистики в Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 году составляла 243,7 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость – 59,3 на 100 тысяч населения. В странах Центральной Европы распространенность составляет, от 2 до 11%, где наибольший процент попадает на европеоидную и скандинавскую популяцию, более низкая распространенность в азиатских и некоторых африканских популяциях [3–8]. Заболевание псориазом в значительной степени снижает качество жизни пациентов. Это связано со снижением их жизненной активности, ограничением профессиональных возможностей, нарушением сна и др. [9–11].

При псориазе развиваются тяжелые осложнения такие как псориатический артрит (ПсА).

Псориатический артрит - воспалительное заболевание из группы серонегативных спондилоартритов, характеризующееся хроническим воспалением суставов, позвоночника, энтезисов [12–15]. Частота встречаемости псориатического артрита составляет 5 - 40 % от всех пациентов с псориазом. По

данным некоторых авторов частота встречаемости поражения суставов при псориазе составляет 15% —60%, популяционная частота псориатического артрита составляет менее 1 % [12–14].

Псориатический артрит может развиваться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на лиц взрослого населения (от 40 до 50 лет), но также встречается и у пациентов более молодого возраста (20-30 лет). У детей псориатический артрит встречается редко. Среди различных форм псориаза частота встречаемости у детей составляет менее 2%. Если говорить о ранних случаях (до 3-4-х летнего возраста) псориаза чаще встречается в сочетании с тяжелым его течением эритродермической формой. Присоединение артрита возникает в возрасте 9-12 лет и является проявлением ювенильного псориатического артрита [1, 12, 13, 14].

Псориатический артрит может привести к разрушению хрящевой ткани, повреждению суставов и других структур опорно-двигательного аппарата, что, в конечном итоге, может вызвать нарушение функций и раннюю инвалидизацию пациентов [16].

Осложнения псориаза в виде суставных изменений (псориатический артрит) могут развиваться независимо от кожных проявлений заболевания и иметь разные временные характеристики. Некоторые пациенты могут иметь сначала кожные проявления псориаза, а затем спустя несколько лет начать испытывать суставные симптомы. Для других пациентов суставные изменения могут возникнуть до появления кожных проявлений. Также встречается и одновременное течение псориаза и псориатического артрита, или обострение обоих процессов в один и тот же период. Поэтому эти два заболевания нельзя считать полностью обособленными процессами, сочетающимися у одного больного случайно или вследствие только генетической предрасположенности [17].

В основном аутоиммунные заболевания, в частности, псориаз рассматривается с точки зрения адаптивного иммунитета. Но, в последние годы все больше внимания уделяется роли врожденного иммунитета в патогенезе тяжелых форм псориаза, таких как псориатический артрит. Во врожденном

иммунитете активно исследуется роль распознающих структур, в частности: паттерн-распознающих рецепторов (PRR-pattern recognition receptors). PRR обеспечивают распознавание сигналов опасности экзогенной и эндогенной природы патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP -pathogen-associated molecular pattern), которые активируют эндосомальные Toll-подобные рецепторы TLR (Toll-Like Receptors), к которым относят TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 и другие. Взаимодействие между PAMP и TLR может привести к активации иммунной системы и выработке провоспалительных цитокинов, что способствует гипервоспалению и развитию артрита у пациентов с псориазом [18].

На сегодняшний день затруднена ранняя диагностика псориатического артрита, отсутствуют возможности диагностировать начальные стадии суставных изменений. Как правило, первичный диагноз ставится пациентам с уже выраженными явлениями артрита [19]. Это связано и с тем, что симптомы псориатического артрита могут быть схожи с другими формами артрита. Кроме того, у пациентов с псориазом артрит может развиваться по-разному и проявляться в различных формах, что также усложняет диагностику. Проводятся различные работы, посвященные ранней диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом. Несмотря на многолетние усилия отечественных и зарубежных ученых, до сих пор не удалось создать надежные методы, ранней диагностики псориатического артрита, а также выявить группу риска развития артрита у пациентов, страдающих псориазом [20, 21]. В работах Belinchoni и соавторов, а также в работах Rantapaa-Dahlqvist с другими исследователями показаны различные подходы к ранней диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом.

На основании вышеизложенного, несомненно, актуальным является комплексное изучение клинических и иммуногенетических маркеров псориатического артрита у пациентов, страдающих псориазом, которые будут вносить вклад в раннюю диагностику псориатического артрита.

## Степень разработанности темы исследования

Работы многих исследователей посвящены в той или иной степени различным подходам ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом. Раннее выявление ПсА представляет собой одну из основных задач как для дерматовенерологов и ревматологов, так и для всего здравоохранения [22].

Различные вариации подходов ранней диагностики псориатического артрита изучаются активно и являются важной в современной медицине. Существует значительное количество исследований, посвященных псориазу, но поиск новых маркеров, методов скрининга и диагностики для раннего выявления такого часто встречающегося осложнения как псориатический артрит остается актуальной.

Например, некоторые исследования фокусируются на изучении генетических маркеров, иммунологических процессов и биохимических показателей, которые могут помочь прогнозировать развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом [22]. Другие исследования направлены на разработку новых методов обследования, включая образовательные программы для врачей и пациентов, а также использование современных технологий, таких как отдельные программы для врачей и пациентов, а также использование современных технологий.

Например, в работе Yu-Jih Su и соавторов было обнаружено, что клинически доступных серологических маркеров нет, но гиперлипидемия, подагра, аксиальная спондилопатия (боль в спине) или аллергический ринит позволяют предположить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом [22].

Однако, несмотря на значительные достижения в этой области, все еще существует необходимость в дальнейших исследованиях для улучшения ранней диагностики псориатического артрита и разработке эффективных стратегий скрининга.

Например, в работе Олисовой О.Ю. и соавторов показано прогрессирование псориатической эритродермии и суставного синдрома до остеолизиса и деформации суставов при поздней диагностике, что может значительно ухудшить качество жизни пациента. Недостаточная диагностика ПсА у больных псориазом

не только задерживает лечение, но и повышает риск развития тяжелых форм поражения суставов [23].

Ранняя диагностика ПсА может помочь врачам в лечении не только самого заболевания, но и коморбидностей, так как есть исследования, где показывается взаимосвязь различных заболеваний при псориазе и псориатическом артрите [23, 24].

В целом, степень разработанности темы ранней диагностики псориатического артрита можно оценивать, как часто изучаемую, но постоянные исследования и инновации всегда необходимы для улучшения результатов и качества жизни пациентов.

Большинство работ в последнее время посвящены роли иммунной системы в патогенезе псориаза и псориатического артрита. Большая часть работ нацелена на адаптивный иммунитет, а также влиянию цитокиновой регуляции [25-28].

Таким образом, остается актуальным изучение клинических и иммунологических маркеров ранней диагностики псориатического артрита.

## **Цель и задачи исследования**

### **Цель исследования:**

Изучить клинические и иммуногенетические маркеры ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности псориатического артрита у пациентов с псориазом с учётом гендерных различий, отягощённого семейного анамнеза, степени выраженности кожного процесса по индексам PASI и DLQI.
2. Оценить частоту и клинико-морфологические характеристики поражения ногтевых пластинок у пациентов с вульгарным псориазом в зависимости от наличия псориатического артрита, а также определить их диагностическое и прогностическое значение в выявлении ранних признаков суставного синдрома.

3. Изучить ассоциацию полиморфного маркера в гене *TLR9* с развитием псориатического артрита и особенностей его течения у пациентов славянской этнической группы.

4. Оценить уровень экспрессии гена *TLR9* в кератиноцитах поврежденных и неповрежденных псориатическими изменениями участках кожи у пациентов с псориатическим артритом.

5. Сформировать и клинически верифицировать прогностический алгоритм раннего выявления псориатического артрита у пациентов с вульгарным псориазом, основанный на интеграции клинических, анамнестических и молекулярно-генетических маркеров.

### **Научная новизна**

В данной работе впервые проведен анализ корреляции распространенности псориатического артрита сопутствующей патологии, индекса качества жизни у пациентов, страдающих псориазом различной степени тяжести с полиморфным маркером rs187084 в гене *TLR9*.

Впервые выявлены статистически значимые отклонения в общем анализе крови и биохимическом анализе крови у больных псориазом и псориатическим артритом: Высокий уровень эритроцитов, гемоглобина у пациентов с кожными проявлениями псориаза и высокий уровень тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и низкое содержание лимфоцитов у пациентов с псориатическим артритом; в биохимическом анализе крови высокое содержание аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина у пациентов только с кожными проявлениями псориаза.

Впервые представлены данные об ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития псориатического артрита у мужчин и женщин славянской этнической группы.

Определена прогностическая роль полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития псориатического артрита тяжелого течения (PASI больше 20) с выраженными проявлениями суставных изменений и с поражением ногтей у лиц мужского пола славянской этнической группы.

Впервые при сравнительной оценке экспрессионного уровня в пораженных и не пораженных псориатическими изменениями участках кожи у пациентов с псориазом с псориатическим артритом и без него, а также в сравнении с группой здоровых лиц уровень экспрессии гена *TLR9* в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА был статистически значимо выше, в среднем в 4,1 по сравнению с непораженными участками кожи.

Впервые предложен алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита у больных псориазом на основе анализа клинических и иммуногенетических маркеров, у здоровых лиц с неблагоприятным семейным анамнезом и у пациентов с псориазом в дебюте заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенный анализ распространенности псориатического артрита у больных псориазом различной степени тяжести дает сведения о распространенности тяжелых форм псориаза.

Выявленные клинические и лабораторные предикторы псориатического артрита у пациентов с псориазом такие как длительность течения заболевания, отягощенный наследственный анамнез, наличие аллергических заболеваний, высокие цифры индекса распространенности и тяжести течения PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и индекса качества жизни пациентов DQLI (Dermatological Quality Life Index) ; наличие в общем анализе крови низкого уровня эритроцитов, концентрации гемоглобина, высокое содержание тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов, в биохимическом анализе крови меньшее содержание АСТ, АЛТ и общего билирубина. Клинические и

лабораторные предикторы помогают ранней диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом.

Полученные данные об ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития тяжелого течения псориатического артрита и его осложнений и о разнице в экспрессионном уровне *TLR9* в пораженных и непораженных псориатическими изменениями участках кожи вносят вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПсА. Это может быть использовано в дальнейших исследованиях в области персонифицированной медицины и в фармакогеномике с целью оптимизации разработки и применения средств фармакотерапии. Также эти данные являются предикторами риска развития ПсА у здоровых мужчин с неблагоприятным семейным анамнезом, а также риска тяжелого течения ПсА с развитием осложнений у мужчин в начале проявления клинических симптомов. Это позволит врачу и пациенту быть более бдительными в отношении риска развития тяжелого течения ПсА и своевременно предпринять превентивные меры, провести коррекцию и оценку эффективности проводимого лечения.

### **Методология и методы исследования**

Проведен анализ основных трудов отечественных и зарубежных ученых по вопросам, касающимся патогенеза, клинической картины, диагностики и роли молекул распознающих рецепторов врожденного иммунитета в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита.

На основе этих данных был разработан дизайн работы, включающий исследования на основе методов клинической диагностики и специальных методов— молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических, статистических и биоинформационных способов анализа данных. Сформированы согласно критериям включения и исключения 3 клинические группы пациентов: с

кожными проявлениями псориаза, суставными проявлениями и группа из условно здоровых людей.

### Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что женский пол является независимым фактором, ассоциированным с более высокой частотой развития псориатического артрита у пациентов с вульгарным псориазом. У больных ПсА достоверно чаще выявляется отягощённый семейный анамнез ( $p=0,025$ ), более выраженные кожные проявления (PASI в 3,24 раза выше,  $p=0,004$ ) и ухудшение качества жизни (DLQI на 4,7 балла выше,  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами без ПсА.

2. Поражение ногтевых пластинок (ониходистрофия) статистически значимо ассоциировано с наличием суставного синдрома, независимо от длительности течения заболевания ( $p<0,001$ ).

3. Аллель *G* и гомозигота *GG* в полиморфном маркере rs187084 в гене *TLR9* у мужчин славянской этнической группы ассоциирована с тяжелым течением ПсА, проявляющемся в высоком индексе PASI (более 20), в выраженных изменениях в суставах с наличием деформаций и контрактур и в поражении ногтей.

4. У лиц с ПсА отмечается повышение экспрессионной активности *TLR9* в пораженных псориазом участках относительно здоровой кожи. Экспрессия гена *TLR9* в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА был статистически значимо выше, в среднем в 4,1 по сравнению с непораженными участками кожи.

5. Клинически верифицирован алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита, основанный на интеграции клинико-лабораторных и иммуногенетических маркеров, включая носительство rs187084 гена *TLR9*. Алгоритм эффективен для оценки риска ПсА как у пациентов с манифестным псориазом, так и у здоровых лиц с отягощённой наследственностью, что позволяет своевременно проводить профилактические мероприятия и персонализировать подходы к лечению.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Алгоритм ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с течением псориаза были внедрены в лечебную и практическую деятельность клиники «Доктор про» (ООО «Родина»); (акт внедрения от 20.09.2022г.) в лечебный процесс кожно-венерологического отделения филиала №8 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ (МО РФ (Центральный военный госпиталь, г. Химки) (акт внедрения от 12.09.2022г.); в учебно-практической деятельности кафедры иммунологии МБФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова под руководством д.м.н., профессора Ганковской Л.В. (акт внедрения от 15.09.2022г.); в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН, для проведения курсов и лекций врачам и ординаторам, обучающимся по программам подготовки кадров высшего образования в ординатуре по специальности «Дерматовенерология» (акт внедрения от 21.09.2022г.).

## **Личный вклад автора**

Автором по теме диссертационной работы самостоятельно выполнен поиск и анализ имеющихся литературных источников. Все этапы диссертационного исследования в полном объеме выполнены лично диссертантом. Составлен дизайн исследования. Выборка исследуемых параметров рассчитана согласно применяемым методам статистической обработки и поставленной цели исследования. Выполнен набор материала, отобраны данные, соответствующие критериям включения и исключения, разработаны и заполнены базы данных.

Автор непосредственно участвовал в выборе темы диссертационного исследования, определении цели и формулировке решаемых задач, положений и выводов работы, планировании и выполнении исследований, написания рукописи диссертации и подготовке к печати основных ее положений. Клинико-

лабораторные исследования больных, формирование основной и группы сравнения также проведены автором самостоятельно.

Произведен статистический анализ результатов исследования, выполнена его интерпретация, изложены выводы и даны практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей:  
3.1.23. Дерматовенерология; 3.2.7. Иммунология.

Результаты работы соответствуют области исследования специальности 3.1.23 Дерматовенерология, а именно пункту №2. Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи; пункту №3. Вариабельность клинических проявлений дерматозов. Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях; пункту №4. Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов; пункту №9. Изучение распространенности и особенностей течения заболеваний кожи.

Также работа соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология, пункту №2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; пункту №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; пункту №8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы.

Выполнение работ осуществлялось в рамках научных исследований на кафедре дерматовенерологии и косметологии непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Лабораторные исследования были выполнены на кафедре иммунологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационное исследование базируется на большом объеме клинико-экспериментальных исследований и результатов, с применением современного программного обеспечения для осуществления биоинформационного и статистического анализа данных. Выводы работы обоснованы и отражают цель и задачи исследования. Исследования были осуществлены на сертифицированном оборудовании, с действующими свидетельствами и аттестатами о метрологической поверке. Апробация работы проведена на заседании кафедр дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ФНМО МИ РУДН), и кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФНМО МИ РУДН (протокол № 1 от 09 ноября 2022 года).

Материалы диссертационной работы были представлены на следующих российских конференциях и конгрессах: «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2017»; Москва 01-05 декабря 2017 года; Актуальные вопросы дерматовенерологии (Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского - 2 декабря 2017г.); «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2018»; Москва 23-30 ноября 2018 года; XXIV-й Междисциплинарный симпозиум «Новое в дерматовенерологии и косметологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика»; (Центральный дом

ученых - 27 ноября 2018 года); «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2019»; Москва 22-29 ноября 2019 года; XXV междисциплинарный симпозиум «Новое в дерматовенерологии, косметологии, андрологии и гинекологии: наука и практика»; (Центральный дом ученых - 26 ноября 2019 года). XII-й Форум дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Синтез науки и практики», Москва 17-18 октября, 2022 года; XIII-й Форум дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Синтез науки и практики», Москва 17-18 октября, 2023 года.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 4 иные публикации по результатам исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 3 глав, включающих обзор литературы (глава 1), материалы и методы (глава 2) и основную часть работы, которая состоит из глав описания результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений А, Б. В текст диссертации включены 30 рисунков, 1 схема, 16 таблиц

в тексте и 9 таблиц в приложении. Список литературы содержит 196 источников, в том числе 52 публикации отечественных и 144 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение, эпидемиология, клиника псориаза и псориатического артрита

Псориаз – хроническое, прогрессирующее заболевание с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1,2].

Псориаз считается распространенным дерматозом, встречается повсеместно. Далее приведены данные по различным авторам и источникам. Распространенность псориаза до 11% у взрослых, что характеризует псориаз как одну из наиболее глобальных проблем здравоохранения [26]. Псориазом страдают около 125 миллионов человек во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения псориаз относится к тяжелым неинфекционным заболеваниям, что характеризуется развитием осложнений в течении болезни, поражением различных систем и органов [29–32].

По данным авторов национального руководства по дерматовенерологии распространенность течения псориаза в различных странах от 0,1 до 3%. В России процент встречаемости около 1%. И чаще встречается у коренных жителей Крайнего Севера [1]. Распространенность псориаза в странах Европы составляет от 2 до 3% населения. Частота встречаемости псориаза среди детей мира составляет 2-3%. До 15 % случаев среди детского населения псориаз развивается до 15 лет. Также среди детского населения у 30% отмечается наследственная отягощенность [6, 18, 33–35]. Псориаз поражает более 7,5 миллионов человек в Соединенных Штатах. Среди пациентов 20 лет и старше распространенность составляет 3,2%. Если говорить о распространённости псориаза в США в зависимости от разных годов, то в 2010 страдало 7,2 млн. взрослого населения; в 2013 году было затронуто

7,4 миллиона взрослых американцев. При расслоении выборки по расовому признаку среди лиц в возрасте от 20 до 59 лет распространенность псориаза была самой высокой у кавказцев - 3,6%, за которой следуют африканские американцы (1,9%), выходцы из Латинской Америки (1,6%) и другие (1,4%) [6, 18, 32].

По данным систематического обзора, где авторы обработали 41164 записи, и 168 исследований было выявлено, что у взрослых заболеваемость псориазом варьировала от 30,3 на 100 000 пациенто-лет из них на Тайване до 321,0 на 100 000 пациенто-лет в Италии. Распространенность псориаза варьировала от 0,14% до 0,40% в Восточной Азии, от 1,99% до 6,60% в Австралии и Азии. Распространенность псориаза также была высокой в Западной Европе (1,92%, 1,07% до 3,46%), Центральной Европе (1,83%, 0,62% до 5,32%), Северной Америке (1,50%, 0,63% до 3,60%) и на юге Латинской Америки (1,10%, 0,36% до 2,96%) [36].

Болезнь не связана с половой принадлежностью. Возрастные особенности дебюта заболевания происходит: до 10 лет - у 11,6%, до 20 лет - у 46%, до 30 лет - у 61,6%. Выделяют два пика заболеваемости: у мужчин - 27,5 и 54,5 года; у женщин - 15,5 и 54,5 года [1, 37]. Псориаз реже встречается среди японцев, эскимосов и уроженцев Западной Африки, и почти не встречается у североамериканских и южноамериканских индейцев. При обследовании 26000 индейцев Южной Америки не было выявлено ни одного случая псориаза [32, 38]. Да, климатические условия могут влиять на проявление различных форм псориаза. Например, эксудативная форма чаще наблюдается в теплом, и влажном климате, где высокая влажность и тепло могут способствовать обострению симптомов. Артропатическая форма, поражающая суставы, может чаще встречаться в регионах с более низкими температурами. Но стоит помнить, что проявления псориаза могут быть разными у разных людей, и климат - лишь один из факторов, влияющих на это.

Псориаз проявляется воспалительными эффектами на коже или на суставах, либо на том и другом, и оказывает серьезное влияние на качество жизни [9–11, 39]. Простой псориаз - наиболее распространенный вариант псориаза. Но также и встречаются себорейный, эксудативный, инверсный, ладонно-подошвенный

типы, а также псориаз ногтевых пластинок, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз и псориатический артрит [40, 41].

При псориазе высыпания наблюдаются в виде папул красного цвета, покрытые серебристо-белесоватыми чешуйками. Имеется диагностическая особенность папул при псориазе в виде «псориатической триады», то есть при покабливании папул возникает: стеариновое пятно, что значит усиление шелушения; терминальная пленка, то есть после удаления чешуек, тонкая просвечивающая поверхность элементов; точечное кровотечение, или феномен Ауспитца, или «кровяной росы» «Полотебнова» [32, 40].

Классификация псориаза: по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) псориатическая болезнь подразделяется на несколько типов, которые представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Классификация псориаза по МКБ 10 [32]

Псориаз обыкновенный	L40.0
Генерализованный пустулезный псориаз	L40.1
Псориаз каплевидный	L40.4
Псориаз артропатический	L40.5(M07.0-M07.3, M09.0)
Другой псориаз	L40.8
Псориаз неуточнённый	L40.9
Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия	M07.0(L40.5+)
Псориатический спондилит	M07.2(L40.5+)
Другие псориатические артропатии	M.07.3(L40.5+)
Юношеский артрит при псориазе	M09.0(L40.5+)

Некоторые формы псориаза: Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша, возникает внезапно. Характеризуется сгруппированными пустулами, на фоне яркой эритемы, поражает обширные участки кожных покровов [29]. В результате слияния элементов происходит отслоение эпидермиса и образование

так называемых «гнойных озер». Заболевание характеризуется систематизацией процесса в виде ухудшения общего самочувствия, появляется температура, тахикардия, недомогание, лейкоцитоз, повышение СОЭ. Псориаз каплевидный - редкая форма. Развивается чаще у молодых людей, чаще после перенесенной ангины. На теле появляются каплевидные, мелкие высыпания в виде папул «лососевого» цвета, диаметром до 1 см с чешуйками на поверхности [29, 32].

Псориаз артропатический - может предшествовать высыпаниям на коже, возникать одновременно или наступить после кожных проявлений [29]. Причины поражения суставов остаются до конца неясными. Некоторые авторы считают, что псориатический артрит воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата с сильным генетическим фоном [30, 32].

Выделяют три степени тяжести течения заболевания, которая оценивается по площади поражения кожи и индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который позволяет в балльной системе посчитать степень выраженности основных проявлений псориаза: эритемы, инфильтрации и шелушения с учетом площади поражения кожи. Тяжелая форма характеризуется площадью поражения более 30% [30].

В настоящее время наблюдается увеличение частоты проявления псориаза в молодом возрасте, что может быть связано с различными факторами, такими как стресс, нерациональное питание, изменения в окружающей среде и т.д. [42].

Также важно отметить, что псориаз может иметь торпидное течение и склонность к рецидивам, особенно если пациент самостоятельно лечится или применяет нерациональные методы лечения. Это может привести к усугублению симптомов и усложнению заболевания. Кроме того, нарастает частота тяжелых форм псориаза, таких как псориатическая эритродермия, псориатический артрит и пустулезный псориаз. Эти формы заболевания могут привести к серьезным осложнениям, включая инвалидность.

Одним из частых видов тяжелого течения псориаза считается псориаз с поражением суставов, частота встречаемости которого составляет в различных странах от 5,4% до 40% [2, 37].

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезиов, которое обычно наблюдается у больных псориазом [12, 43].

По данным некоторых авторов, развитие псориатического артрита у больных псориазом приходится на 5-7% от всех пациентов. Встречаются данные, где исследователи показывают значительно более частую встречаемость поражения суставов при псориазе (15% — 60%). Но популяционная частота псориатического артрита составляет менее 1% [13]. Данные о первых описаниях клиники ПсА были опубликованы в 1973 г. [44], а в 1983 г. в византийском монастыре в Иудейской пустыне были найдены скелетные останки с признаками ПсА, датированные V в. н. э. [45].

Псориатический артрит — разновидность воспалительного артрита, входящая в группу спондилоартритов, характеризующихся различными клиническими проявлениями и сопутствующими заболеваниями, которые могут ухудшить качество жизни пациентов [9–11]. Диагноз ПсА иногда затруднен из-за огромной клинической и рентгенологической изменчивости, включая шесть различных областей поражения: периферические суставы, осевой скелет, псориаз кожи, псориаз ногтей, энтезит и дактилит [46].

Изменения в суставах можно обнаружить рентгенологически, при отсутствии клинических проявлений поражений суставов. К рентгенологическим признакам псориатического артрита относятся сужение суставных щелей, околосуставной остеопороз, остеофиты, просветления ткани кости в виде кист, редко – эрозии кости, анкилозы мелких суставов. При осмотре у пациентов с псориатическим артритом отмечается припухлость, краснота, болезненность над поражёнными суставами. Наблюдается ограничение подвижности, в суставах, а также при множественных поражениях приводит и к утренней скованности. Пальцы становятся похожими на «сосиски». Также наблюдается деформации суставов, мутилирующие изменения, анкилозы, миозит, атрофические изменения мышц, прилежащих к суставам [37].

Псориазический артрит, в сочетании с эритродермией, пустулёзным псориазом, протекает тяжело, нарушается общее состояние. При псориазическом артрите поражение кожи может отсутствовать, однако чаще (в 80% случаев) наблюдается одновременное обострение процесса со стороны кожи и суставов. При псориазическом артрите высыпания имеют склонность к экссудации, пустулизации, резистентность к терапии, расположение элементов сыпи на сгибательных поверхностях конечностей, на дистальных фалангах с выраженным поражением околоногтевых валиков и ногтевых пластин [37].

Диагноз ПсА устанавливается с помощью критериев псориазического артрита CASPAR, представлены в Таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Критерии псориазического артрита CASPAR [12, 46]

1. Псориаз (кожи или головы)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявленный псориаз при осмотре</li> <li>• Псориаз в анамнезе</li> <li>• Семейный псориазический анамнез (1-я и 2-я линии родственников)</li> </ul>
2. Псориазическая дистрофия ногтей (например, онихолизис, точечные вдавления, гиперкератоз) при осмотре
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме метода латекс-теста) или АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду)
4. Дактилиты (припухлость всего пальца в момент осмотра)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявленные дактилиты во время осмотра</li> <li>• Дактилит в анамнезе</li> </ul>
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп
Примечание: соответствие критериям CASPAR — наличие у пациента воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) с 3 баллами и более из любых пяти категорий.

Заболевание характеризуется взаимодействием между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды [12]. Это заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на лиц взрослого населения (от 40 до 50 лет), но также встречается и у пациентов более молодого возраста (20-30 лет) [42]. У детей псориатический артрит встречается редко. Среди различных форм псориаза частота встречаемости у детей составляет менее 2%. Если говорить о ранних случаях (до 3-4-летнего возраста) псориаза чаще встречается в сочетании с тяжелым его течением эритродермической формой. Присоединение артрита возникает в возрасте 9-12 лет и является проявлением ювенильного псориатического артрита [1, 12–14]. При псориатическом артрите главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах – телах позвонков (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сакроилеит) [12, 47].

Общепринятой классификации псориатического артрита нет, но наиболее используемой является классификация по Moll J, Wright V. (1973): [13, 14, 32, 48].

Классификация псориатического артрита с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов представлена в Таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Классификация псориатического артрита [32]

Мутилирующий артрит
Ассиметричный моно/ олигоартрит
Симметричный ревматоидноподобный артрит
Псориатический спондилит

Все чаще прослеживается тенденция к увеличению частоты случаев тяжёлых форм псориаза. Что может быть связано с разными причинами, начиная с образа жизни и заканчивая нерациональным использованием лекарственных препаратов, а также с одновременным ростом доли соматической патологии [37].

Реальное количество случаев псориаза и псориатического артрита в мире намного больше ввиду того, что пациенты не сразу обращаются к врачу и, как следствие, не учитываются официальной статистикой [17].

## **1.2. Этиология и иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита**

Этиология псориаза и псориатического артрита в целом изучена, однако остаются некоторые аспекты, требующие дальнейших исследований и уточнения.

Имеются различные теории развития заболевания. За время исследования истории медицины, в том числе дерматовенерологии этиологические факторы происхождения псориаза многосторонне изучены, разработаны различные гипотезы происхождения, например, теория инфекционная, аллергическая, вирусная теория, обменная, иммунная, гормональная, нейрогенная, наследственная, интоксикационная, антиокислительная и другие теории. Одной доказанной теории нет, в разное время были сторонники той или иной теории. Одна из теорий, где считается, что псориаз является иммунным заболеванием и он опосредован Т-клетками. Есть мнение о наличии аутоантигенов с высокой специфичностью экспрессии в эпидермальном слое [30]. Экспрессия этих аутоантигенов взаимосвязана со степенью гиперпролиферации и воспаления. Такие клетки как полиморфноядерные лейкоциты или нейтрофилы являются специализированными фагоцитарными клетками врожденной иммунной системы. Основная роль этих фагоцитарных клеток — это защита хозяина от микроорганизмов. Когда эти клетки активируются, они могут производить вредные вещества, такие как реактивные формы кислорода и протеазы. Для осуществления этой защиты включается фагоцитоз, после чего выделяются активные формы кислорода (АФК) [32]. Эти вещества могут повредить кожу и вызвать воспаление, что приводит к развитию псориаза. Один из генов, называемый MicroRNA-17-92, может влиять на процессы размножения клеток и образование определенных веществ в коже, что также может играть роль в развитии псориаза [31].

Но при некоторых аутоиммунных ответах нейтрофилы могут быть инициированы для высвобождения АФК и протеаз, что вызывает повреждение тканей хозяина, модификацию белков, липидов и ДНК и дисрегуляцию окислительного гомеостаза. Один из генов, называемый MicroRNA-17-92, может влиять на процессы размножения клеток и образование определенных веществ в коже, что также может играть роль в развитии псориаза [32, 49–51].

Ген MicroRNA-17-92 является маленькой РНК-молекулой, которая регулирует экспрессию других генов. Этот ген может влиять на развитие псориаза следующим образом: 1. Регуляция клеточного цикла: MicroRNA-17-92 может влиять на процессы размножения клеток в коже. Несколько исследований показали, что уровень MicroRNA-17-92 может быть повышен в коже пациентов с псориазом, что может привести к ускоренному делению клеток кожи и образованию псориатических пластин. 2. Воспаление: MicroRNA-17-92 также может регулировать выражение генов, связанных с воспалением [50].

Другая теория, подчеркивающая важность баланса между жизненным циклом кератиноцитов для поддержания гомеостаза кожи, также имеет отношение к развитию хронических воспалительных кожных заболеваний, включая псориаз [32]. Согласно этой теории, нормальный жизненный цикл кератиноцитов включает последовательные стадии пролиферации, дифференцировки и апоптоза, что обеспечивает обновление и регенерацию кожи. Однако патологическая пролиферация кератиноцитов, а также секреция факторов воспаления, могут нарушить этот баланс и привести к развитию хронических воспалительных кожных заболеваний, включая псориаз.

В случае псориаза, усиленная пролиферация кератиноцитов и воспалительные реакции способствуют образованию характерных псориатических пластинок на коже. Это связано с дисбалансом между процессами пролиферации, дифференцировки и апоптоза кератиноцитов. Таким образом, поддержание баланса между жизненным циклом кератиноцитов играет ключевую роль в поддержании здоровья кожи и предотвращении развития хронических воспалительных кожных заболеваний, таких как псориаз.

Инфекционная теория этиологии псориаза предполагает, что развитие этого заболевания может быть связано с инфекцией или воздействием определенных микроорганизмов на кожу. Существует несколько гипотез, объясняющих возможную роль инфекции в патогенезе псориаза:

Иммунный ответ на инфекцию считается, что некоторые инфекции могут вызывать иммунный ответ, который активирует воспалительные процессы в коже и способствует развитию псориаза. Некоторые исследования указывают на возможную связь между псориазом и инфекциями, такими как стрептококковая инфекция горла.

Влияние микробной флоры кожи: Нарушения в микробной флоре кожи могут также играть роль в развитии псориаза. Некоторые исследования показывают, что изменения в составе и функциях микробной флоры кожи могут способствовать развитию воспаления и псориаза.

Вирусные инфекции: Некоторые вирусы, такие как вирус простого герпеса (ВПГ) или вирус папилломы человека (ВПЧ), также были предложены как возможные триггеры для развития псориаза.

Хотя инфекционная теория этиологии псориаза имеет свою логику и поддержку в некоторых исследованиях, ее точность и значение до сих пор остаются предметом дискуссий среди специалистов.

Аллергическая теория развития псориаза предполагает, что это заболевание может быть вызвано аллергической реакцией организма на определенные вещества или аллергены. Согласно этой теории, псориаз может возникать как результат иммунного ответа на внешние или внутренние аллергены.

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с псориазом может наблюдаться повышенная чувствительность к определенным аллергенам, таким как пыльца, пыль, различные химические вещества и даже определенные продукты питания. Это может приводить к активации иммунной системы и воспалительным процессам, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию псориаза. Однако следует отметить, что аллергическая теория не является единственным объяснением возникновения псориаза и не может

объяснить все его аспекты. Псориаз – это многофакториальное заболевание, и вероятно, что аллергическая реакция является лишь одним из множества факторов, влияющих на его развитие [50, 52].

Гормональная теория развития псориаза предполагает, что гормональные изменения в организме могут играть роль в возникновении и обострении данного заболевания. Например: уровень эстрогенов и прогестерона: изменения в уровне эстрогенов и прогестерона, такие как в периоды менструации, беременности или менопаузы, могут влиять на развитие или обострение псориаза; паратгормон (паратиреоидный гормон): повышенный уровень паратгормона (гиперпаратиреоз) может быть связан с псориазом; гормоны стресса: стресс может вызывать изменения в уровне гормонов стресса, таких как кортизол, что также может повлиять на развитие псориаза; гормоны щитовидной железы: некоторые исследования указывают на возможную связь между нарушениями функции щитовидной железы и псориазом [51].

Эта теория основана на наблюдениях, что псориаз часто усугубляется или возникает в периоды жизни, связанные с изменениями уровня гормонов, таких как подростковый период, беременность, менопауза или при нарушениях гормонального баланса. Например, у женщин псориаз может усугубляться во время менструации или беременности, когда происходят значительные изменения в уровне эстрогенов и прогестерона. Также некоторые исследования указывают на связь между псориазом и гиперпаратиреозом (повышенным уровнем паратгормона), который также является гормональным нарушением.

Гормоны могут влиять на иммунную систему и воспалительные процессы в организме, что может способствовать развитию псориаза. Например, некоторые гормоны могут стимулировать производство цитокинов, которые участвуют в воспалительных реакциях и могут вызывать обострение псориаза [53].

Нейрогенная теория развития псориаза предполагает, что нервная система играет важную роль в возникновении и обострении этого заболевания кожи. Согласно этой теории, нервные окончания и нейромедиаторы (химические

вещества, передающие сигналы между нервными клетками) могут влиять на иммунные и воспалительные процессы, которые характеризуют псориаз.

Возможные механизмы, по которым нервная система может влиять на псориаз, включают: стресс. Стресс может вызывать изменения в нейромедиаторах, таких как норадреналин и кортизол, которые могут усиливать воспалительные процессы в коже и способствовать обострению псориаза. Нейрогенные медиаторы: некоторые нейромедиаторы, такие как вещества P и кальцитонин-ген-связанный пептид, могут быть связаны с развитием воспаления и гиперпролиферации клеток кожи, что характерно для псориаза. Взаимодействие между нервами и клетками иммунной системы: нервы могут воздействовать на клетки иммунной системы через нейромедиаторы, что может приводить к усилению иммунного ответа и воспаления в коже. Хотя нейрогенная теория еще требует дальнейших исследований для полного понимания механизмов, которые лежат в ее основе, она представляет интересную перспективу для понимания связи между нервной системой и псориазом [51].

Также имеется связь псориаза с хроническими заболеваниями, в том числе с сердечно-сосудистой патологией [53]. Интересные исследования показывают, что псориаз и сердечно-сосудистые заболевания могут быть связаны через различные патофизиологические механизмы. Взаимодействие между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть обусловлено несколькими факторами: Воспалительный процесс: Псориаз характеризуется хроническим воспалением, которое может способствовать развитию атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Цитокины и клетки воспаления, такие как интерлейкин-6 (IL-6) и Т-лимфоциты, могут играть роль в этом процессе; Ангиогенез и эндотелиальная дисфункция: Псориаз может приводить к ангиогенезу (образованию новых сосудов) и дисфункции сосудистого эндотелия, что также может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений; Окислительный стресс и антиоксидантные механизмы: Дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантными механизмами у пациентов с псориазом может способствовать развитию атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний; Сердечно-

сосудистые факторы риска: Пациенты с псориазом часто имеют иные факторы риска для сердечно-сосудистых заболеваний, такие как повышенное артериальное давление, дислипидемия и инсулинорезистентность [32, 38].

Раннее выявление маркеров сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с псориазом, таких как натрийуретический пептид N-терминального pro B-типа, гомоцистеин и UKL-40, может помочь в оценке сердечно-сосудистого риска и принятии соответствующих мер по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений [32, 50, 51, 54–57].

Есть еще одна теория, где важную роль в развитии псориаза играют интерлейкины. IL-10 играет одну из ключевых ролей в противовоспалительном ответе, ингибируя выработку провоспалительных цитокинов и регулируя активность различных клеток иммунной системы. IL-10 продуцируется различными клетками, включая Treg-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и B-лимфоциты [32]. Его способность ингибировать Th1- и Th17-ответы, а также участвовать в регуляции сигнальных путей, делает его важным игроком в иммунном балансе и воспалительных процессах. Дефицит IL-10, как показывают исследования, может способствовать развитию псориаза, поскольку это приводит к нарушению баланса между противовоспалительными и провоспалительными механизмами. Поэтому использование рекомбинантного IL-10 может представлять собой перспективный подход для лечения псориаза [50, 58, 59].

По теории иммунного гомеостаза подчеркивает важную роль TGF- $\beta$  в регуляции иммунной системы. Нарушения в экспрессии или реакции на TGF- $\beta$  могут способствовать развитию различных заболеваний, включая аутоиммунные, воспалительные, паразитарные, нейродегенеративные заболевания, рак и отторжение трансплантатов. Общее введение TGF- $\beta$  может подавлять симптомы аутоиммунных заболеваний, в то время как антитела против TGF- $\beta$  могут вызвать прогрессирование заболевания. Мутации в гене TGF- $\beta$  могут привести к фенотипу, характерному для аутоиммунных заболеваний. TGF- $\beta$  также оказывает влияние на активность макрофагов, нейтрофилов, фибробластов, ангиогенез и регуляцию различных субпопуляций T-лимфоцитов [2].

Интересно, что при псориазе было обнаружено значительное снижение рецепторов TGF- $\beta$  в эпидермисе, что может указывать на возможное нарушение регуляции иммунного ответа в этом заболевании [62, 63].

### 1.2.1. Значение Toll-подобных рецепторов в иммунопатогенезе псориаза

Существуют теории, описывающие что тяжелые формы псориаза, такие как псориатический артрит, представляют собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных Toll -подобных рецепторов (TLR), особенно TLR7, и TLR9. Эти рецепторы принадлежат к группе паттерн распознающих рецепторов (pattern recognition receptors), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP -pathogen-associated molecular pattern) и молекулы, ассоциированные с повреждением (DAMP –Damage associated molecular patterns) [52].

При связывании лигандов с соответствующими TLR происходит активация вторичных мессенджеров и транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Активированный NF- $\kappa$ B стимулирует экспрессию промоторных областей, генов провоспалительных цитокинов, что приводит к усилению воспалительного ответа и дальнейшему развитию псориаза. Исследования направлены на поиск ингибиторов активации эндосомальных TLR как потенциальных лекарственных средств для лечения псориаза. Подавление активации TLR может помочь снизить воспаление и уменьшить тяжесть заболевания.

TLR как рецепторы распознавания PRR, которые распознают и связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами и молекулярными паттернами, связанными с опасностью. Это позволяет клеткам иммунной системы распознавать угрозы, такие как инфекции или повреждения тканей, и активировать защитные механизмы. TLR могут быть расположены как на клеточной поверхности, где они могут распознавать внешние патогены, такие как бактерии

или вирусы, так и внутри клеток или внутриклеточных везикулах, где они могут распознавать эндогенные молекулярные паттерны, высвобождаемые при травмах или воспалении. Распознавание PAMP и DAMP, TLR приводит к активации иммунного ответа, включая выработку цитокинов, активацию воспалительных процессов и усиление адаптивного иммунного ответа.

Эндосомальные TLR играют важную роль в патогенезе и развитии псориаза и псориатического артрита, так как они способны распознавать эндогенную ДНК и РНК, высвобождаемые из мертвых клеток. Это приводит к активации врожденного иммунного ответа и последующему развитию воспаления, что может способствовать развитию псориаза.

Как упоминалось ранее, врожденный иммунитет является первой линией защиты организма от инфекций. Клетки врожденного иммунитета используют разнообразные PRR, включая TLR, NLR, CLR, RLR и другие, для обнаружения патогенов и инициирования иммунных ответов. Среди них TLR являются наиболее изученными и хорошо охарактеризованными PRR.

Таким образом, активация эндосомальных TLR и других PRR в клетках врожденного иммунитета играет важную роль в защите организма от инфекций и воспалительных процессов, таких как псориаз [66].

Известны десять TLR (TLR1-10), которые экспрессируются у человека. Представлены в Таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Классификация TLRs человека в зависимости от хромосомной локализации, геномной структуры и аминокислотных последовательностей

<i>Подсемейство TLRs</i>	<i>Члены подсемейств</i>
TLR2	TLR1, TLR2, TLR6, TLR10
TLR3	TLR3
TLR4	TLR4
TLR5	TLR5
TLR9	TLR7, TLR8, TLR9

TLR, которые экспрессируются у человека играют ключевую роль в распознавании патогенов и иницировании иммунного ответа [67–102].

Каждый из этих TLR специфичен для распознавания определенных патогенов или патогенных молекул, что позволяет организму активировать соответствующий иммунный ответ для борьбы с инфекцией или воспалением [52].

Каждый TLR может взаимодействовать с конкретными PAMP. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 которые локализуются на клеточной мембране для распознавания различных компонентов бактериальных и других антигенов, также производные поврежденных клеток организма хозяина. TLR4 вместе с CD14 распознает липополисахарид (ЛПС), компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. TLR5 распознает флагеллины как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. TLR2 и/или TLR4 также могут быть активированы эндогенными лигандами, такими как бигликаны, гиалуроновая кислота, белки теплового шока, окисленные липиды или липопротеины [103-127]. Напротив, TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 локализуются в эндосомах для обнаружения нуклеиновых кислот вирусов, бактерий или поврежденных клеток [128]. TLR3 распознает вирусную двухцепочечную РНК (dsRNA). TLR7 и TLR8 распознают одноцепочечную РНК (ssRNA), обнаруживаемую во время репликации вируса, а TLR9 обнаруживает неметилированные дезоксицитидилфосфат-дезоксигуанозиновые (CpG) мотивы ДНК [52].

Исследования показали, что гуанозин также является агонистом TLR7, и связывание гуанозина и ssRNA с двумя различными сайтами на TLR7 приводит к синергической активации TLR7 [129]. В физиологических условиях эндогенные нуклеиновые кислоты не распознаются этими эндосомальными TLR, но все больше доказательств показывают, что активация TLR эндогенной РНК или ДНК часто связана с развитием аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе и псориаза [52, 129].

Toll подобные рецепторы играют важную роль в патогенезе псориаза, хронического воспалительного заболевания кожи. Активация TLR, особенно

эндосомальных TLR (например, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), эндогенными нуклеиновыми кислотами может привести к усилению иммунного ответа и воспаления.

При псориазе и псориатическом артрите наблюдается увеличенная экспрессия TLR и повышенная активация этих рецепторов на клетках кожи. Это может привести к усилению продукции цитокинов, таких как интерлейкины и интерфероны, а также к активации иммунных клеток, что способствует развитию характерных псориатических изменений в коже. Таким образом, дисбаланс в регуляции активации TLR и ответа на эндогенные лиганды может играть одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза, усиливая воспалительные процессы и вызывая характерные клинические проявления этого заболевания.

Роль Toll подобных рецепторов в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита значимы. Несколько типов TLRs, включая TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9, были выявлены как ключевые медиаторы в развитии воспаления и иммунной реакции при псориатическом артрите [134].

Активация TLRs на клетках суставов и окружающих тканей приводит к усилению продукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины, фактор некроза опухоли (TNF) и интерфероны. Это способствует развитию хронического воспаления в суставах, повреждению суставных тканей и образованию псориатических деформаций.

Кроме того, активация TLRs может вызывать аутоиммунные реакции, когда иммунная система начинает нападать на собственные ткани, включая суставы, что также способствует развитию псориатического артрита.

Поскольку псориаз является кожно-специфичным аутоиммунным заболеванием, цитокины, хемокины, факторы адгезии, эпидермальные факторы роста, факторы роста нервов, и особенно поляризация Th1 и Th17 играют роль в его патогенезе, схематически представлено на Рисунке 1.1



### 1.2.2. Иммуногенетика псориаза и псориатического артрита

Помимо механизмов врожденного иммунитета, обеспечивающих воспалительный процесс при псориазе и ПсА, важную роль в развитии данных заболеваний играют генетические факторы, которые играют роль в предрасположенности к псориазу, определяют тяжесть его течения и развитие осложнений [52].

Считается, что псориаз возникает в результате хронического взаимодействия между гиперпролиферативными кератиноцитами и активированными иммунными клетками. В последние годы был продемонстрирован клеточный и молекулярный вклад в ответ на сверхактивный иммунный ответ [78].

Клеточный и молекулярный иммунный ответ был дополнительно изучен. Профили экспрессии генов, кодирующих цитокины Th1, Th2 и Th17, были тщательно оценены в дифференцированных клетках кожи пациентов с псориазом. Было обнаружено, что клетки Th1 и Th22 продуцируют большое количество псориатических цитокинов, таких как IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF и IL-22, которые опосредуют усиление активности кератиноцитов при псориатическом воспалении [37]. Хотя роль клеток Th1 при псориазе подвергается сомнению, использование цитокиновых антител в лечении показало, что IL-23, TNF и IL-17 играют одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза [12, 13].

Хотя точная причина псориаза и его осложненных форм псориатический артрит неизвестна, его иммуногенетика сложна и многофакторна.

Исследования генетических факторов, связанных с псориазом и псориатическим артритом, показали, что более пятидесяти хромосом, называемых PSORS (локусы предрасположенности к псориазу), связаны с развитием этого заболевания.

Один из наиболее значимых генетических предикторов развития псориаза и его осложненных форм является - HLA-Cw6, расположенный в регионе PSORS1. Этот ген кодирует аллель главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC),

который играет важную роль в иммунном надзоре и презентации антигенов клеткам иммунной системы [42, 102, 135].

Еще одним геном, который является ассоциированным с риском развития псориаза и принимающий участие в презентации антигена, является ERAP1 – ген. Ген ERAP1 (Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase) кодирует эндоплазматическую аминопептидазу 1, которая играет важную роль в обработке антигенных пептидов перед их презентацией на молекулах МНС I класса. Изменения в гене ERAP1 могут влиять на процесс обработки и презентации антигенов, что в свою очередь может повлиять на иммунный ответ организма [52]. Исследования генетической ассоциации (GWAS) показали, что однонуклеотидная замена в гене ERAP1 (rs30187) может быть связана с риском развития псориаза. Это указывает на возможное влияние гена ERAP1 на патогенез псориаза и его связь с иммунным ответом при этом заболевании [103, 104].

Механизмы развития псориаза и псориатического артрита связаны с активацией иммунной системы, особенно Т-клетками, которые атакуют собственные клетки кожи. Генетические изменения, такие как мутация в гене ERAP1 и варианты генов HLA-Cw6 и MICA, могут повысить риск развития псориаза и его осложнения псориатический артрит. Важные цитокины, такие как IL-12 и IL-23, играют одну из ключевых ролей в развитии воспалительного процесса при псориазе [136].

Исследования генов и генома (GWAS) помогают выявить генетические факторы, связанные с псориазом и псориатическим артритом, что может привести к новым методам диагностики и лечения.

Учитывая текущий прогресс в науке и технике, анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и вариантов числа копий (CNV) предоставляет нам мощные инструменты для выявления групп высокого риска и генов, связанных с болезнями, разработки и тестирования лекарств, а также проведения исследований. Понимание этих молекулярных и клеточных процессов открывает перспективы для более эффективных подходов к управлению псориазом и псориатическим артритом.

### 1.3. Коморбидность при псориазе и псориатическом артрите

Много научных работ посвящается коморбидным состояниям при псориазе. Все более укрепляется мнение у исследователей, что при псориазе воспалительный процесс не ограничивается только кожей и ее придатков– ногтей, а приводит к нарушениям функций разных органов [141]. Развитие коморбидностей, основано на общих патогенетических механизмах, сочетающихся заболеваний и не зависит от образа жизни, социально-экономических факторов и обычно имеет тенденцию увеличиваться с возрастом [142–145].

Псориаз имеет общие иммунологические признаки с другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов [48, 142, 146] и другими [147, 148]. Помимо схожих иммунологических механизмов обнаружены также гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидностей [143, 145, 149].

У пациентов с псориазом среднего и тяжелого течения чаще, чем в общей популяции, встречаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [53, 150]. Исследователи отмечают, что риск развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориазом тяжелой степени в течение 10 лет составляет около 6,2%. Пациенты с тяжелыми формами псориаза имеют повышенные показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией [151]. Среди пациентов псориазом имеется повышенная распространенность метаболического синдрома, который сочетает висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертонию [152–154]. Риск формирования метаболического синдрома увеличивается с утяжелением псориаза. В литературе также есть доказательства наличия дислипидемии у больных псориазом [145, 150, 155, 156].

Некоторые учёные также отмечают связь ожирения с тяжёлыми клиническими формами заболевания и указывают на возможную роль избыточной

массы тела в качестве его триггера [157, 158]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что снижение веса может способствовать ремиссии или клиническому улучшению со стороны псориазического процесса на коже [159–161]. Также в некоторых работах есть большая взаимосвязь между артериальной гипертонией и наличием у больных псориаза среднего или тяжелого течения [37, 145].

Учитывая риски, требуется периодический мониторинг артериального давления, индекса массы тела, окружности талии, липидного профиля, глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина [145, 155, 162]. По данным разных авторов встречались и другие патологии у больных, страдающих псориазом. Например, у части пациентов с псориазом (по разным данным 17-60%), имеет место и неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП); кроме того, пациенты с псориазом и НЖБП имеют более высокие риски в отношении развития неалкогольного стеатогепатита, нежели пациенты с НЖБП, не страдающие псориазом [163, 164]. Выявлена частота распространения и лимфом, а также злокачественных заболеваний системы гемопоэза, поджелудочной железы, кишечника, мочевого пузыря и почек у пациентов с псориазом в сравнении с группой контроля [165, 166]. Это может быть обусловлено иммунологическими механизмами, задействованными в патогенезе псориаза [37, 167, 168].

Псориаз, возможно, ассоциирован с расстройствами в половой сфере, в частности, эректильной дисфункцией, а также с эпизодами ночных гипопноэ или апноэ, хронической обструктивной болезнью лёгких по данным некоторых исследований. Было обнаружено, что пациенты с псориазом более склонны к развитию болезни Паркинсона, однако влияние тяжести патологического процесса на коже, образа жизни и индивидуальных факторов на развитие болезни на сегодняшний день не установлено [37, 169].

## 1.4. Диагностика псориаза и псориатического артрита

Псориаз – клинически распространенное хроническое воспалительное заболевание. У пациентов с псориазом наблюдается повреждение тканей кожи, а также одновременно могут развиваться другие системные осложнения такие как псориатический артрит. Это заболевание обычно проявляется клиническими и гистологическими особенностями, такими как бляшки овальной формы с серебряными чешуйками и эритемой. Несмотря на характерную картину течения псориаза, она требует внимательного и точного подхода для выставления диагноза. Поэтому в мире существует несколько шкал, оценивающих степень и тяжесть псориатического процесса на коже, поражение ногтевых пластин, суставов, влияние болезни на качество жизни и др. [37, 170].

1. По данным «Национального фонда псориаза USA», степень тяжести псориаза определяется с использованием оценки BSA (Body surface area) – общей площади поражения тела (Horn E.J., et.al., 2007), где 1% площади поверхности тела соответствует площади ладони пациента. Градация представлена следующим образом [37]:

Легкая степень -BSA <3 -до 3 % поражения площади кожного покрова;

Средняя степень -BSA <10 от 3 до 10 % поражения площади тела;

Тяжелая степень BSA> 10- более 10 % поражения площади кожного покрова.

При тяжелой степени поражения кожного покрова рассчитывают дополнительно индекс PASI.

2. «Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index)» – индекс распространённости и тяжести псориаза – который был разработан в 1978 году. Индекс отражает площадь поражения с учётом интенсивности следующих признаков: эритема, интенсивность шелушения и инфильтрация. Диапазон PASI варьирует в пределах от 0 до 72: 0 – отсутствие поражений, 72 – максимально возможное поражение кожных покровов. Эффективность лечения оценивается по такому показателю, как снижение индекса PASI в % [37].

3. «Индекс PGA - Physician's Global Assessment Index» – это общая оценка, помогающая оценить степень тяжести псориаза. Индекс определяется в диапазоне от 1 до 7, где 7 соответствует чистым кожным покровам, а 1 – масштабному поражению кожи [37].

4. «Индекс DLQI – Dermatology Life Quality Index – Дерматологический индекс качества жизни». (Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015г.). Тест DLQI разработан английскими авторам А. Finlay и G. Khan в 1992 г. [171]. Индекс позволяет оценить степень влияния заболевания на качество жизни пациента. Индекс вычисляется на основании опросника, состоящего из 10 вопросов [172]. Полученный показатель варьируется в диапазоне от 0 до 30, где 0 – заболевание не влияет на качество жизни пациента, а 30 – оказывает очень большое влияние [37].

5. Для оценки поражения ногтевых пластин применяется индекс NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index – индекс тяжести псориазического поражения ногтей. Диапазон шкалы от 0 (нет изменений) до 80 баллов (максимальные изменения); оцениваются такие признаки, как повышенная ломкость ногтевых пластин, расслаивание по свободному краю, продольные борозды, <sup>[[[</sup>поперечные борозды, лейконихии [37].

Заболевание псориазом и наличие тяжелых форм псориаза в значительной степени снижает качество жизни пациентов. Это связано со снижением их жизненной активности, ограничением профессиональных возможностей, нарушается сон, усложняется выбор одежды. Было проведено исследование среди пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза, оценивали индекс качества жизни. Авторами в анализе пациентов была дана оценка качества жизни. Были проанализированы 120 пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза, находившихся на стационарном лечении в «Филиале Короленко» МНПЦДК за период с 01.01.2017 по 31.12.2017 гг. Только кожные проявления псориаза были у 103 пациентов, течение псориазического артрита было зарегистрировано у 17 пациентов. Все больные тяжелыми формами псориаза имели высокое, среднее значение дерматологического индекса качества жизни, что свидетельствует об

очень сильном влиянии дерматологического заболевания на качество жизни пациента. У пациентов с псориатическим артритом среднее значение индекса качества жизни было значимо выше, чем у пациентов с кожной формой псориаза [9, 11, 32].

В этом же году авторами была дана оценка качества жизни пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза в сравнении с другими хроническими дерматозами. Группу исследования составили 187 пациентов, страдающих хроническими дерматозами, из которых 105 мужчин, 82 женщины, находившихся на стационарном лечении в «Филиале клиника Короленко» МНПЦДК. Все пациенты были разделены на 3 группы, первая группа 103 пациентов, страдающих только кожными проявлениями псориаза. 2 группа - 17 больных псориатическим артритом. 3-я группа - 67 пациентов, страдающих различными хроническими дерматозами. В заключении выявлены высокие показатели влияния хронического дерматоза на качество жизни пациентов. Наличие у пациентов суставного синдрома или выставленного диагноза псориатический артрит на качество жизни пациентов влияло наиболее высоко, в сравнении с другими хроническими дерматозами [10, 32, 52].

### **1.5. Анализ современных методов терапии псориаза и псориатического артрита и экономические затраты на лечение**

Если говорить о финансовой составляющей лечения псориаза и псориатического артрита, то медицинская помощь пациентам с псориазом и псориатическим артритом в стационарных условиях оказывается в соответствии со стандартом медицинской помощи этой категории больным, утверждённым приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 мая 2006 г. № 433, который включает в себя диагностический и лечебный компоненты [173]. Экономическая эффективность терапии больных псориазом осуществляется в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования.

Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001–2002), утверждённым приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 мая 2002 г. № 163 и включающим в себя свод правил по проведению и использованию результатов клинико-экономических исследований, документального оформления и представления их результатов [174, 175].

При выборе метода лечения необходимо ориентироваться не только на медицинские показатели, но и учитывать экономическую эффективность того или иного метода, данные представлены в Таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Клинические ситуации, в которых следует рассматривать вопрос о раннем назначении ГИБП [176]

Тяжелый псориаз (PASI > 20; BSA > 20%)
Фенотипы псориаза: бляшечный псориаз (в том числе псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный), инверсный псориаз, псориатическая ониходистрофия
Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом гладкой кожи
Наличие дактилитов / энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП
Ассоциация псориаза со значимыми коморбидными заболеваниями, например, ожирением (выбор ГИБП зависит от механизма действия самого ГИБП и нозологии)
Субклиническое воспаление опорно-двигательного аппарата

Разные подходы к лечению псориаза были независимо рассмотрены несколькими группами исследователей. Например, в университете Торонто проводились исследования, где сравнивали результаты лечения псориаза устекинумабом и этанарцептом. В результатах исследований были посчитаны затраты на одного пациента, где среднегодовые расходы при применении устекинумаба составили \$ 16,807, этанарцепта — \$ 19,525. По результатам другой работы, где уже проводилось сравнение адалимумаба с усекинумабом, первый препарат показал экономическую выгоду в случае краткосрочного применения, а

устекинумаб при долгосрочном применении [49, 50]. В Бразилии, в федеральном университете штата Параны, для проведения анализа лекарственной терапии биологических препаратов оценивали лечение метотрексатом, ацитретином, циклоспорином, этанарцептом, эфализумабом и инфликсимабом. При сравнении эффективности затрат каждого препарата установили, что этанарцепт более экономически выгоден [175]. Необходимо проведение исследования, которое подведет итог и проведет сравнительную характеристику всех вышеперечисленных препаратов для определения наиболее эффективного с медицинской точки зрения и финансово-выгодного с точки зрения затрат на здравоохранение.

В среднем на одного пациента с псориазом ежегодно тратится приблизительно 11 498 долларов за облегчение физических симптомов и эмоционального здоровья [6, 18, 32].

Таким образом тяжелые формы псориаза с применением дорогостоящих препаратов является для государства затратами. Поэтому ранняя диагностика псориаза, может избежать развития тяжелых форм болезни и тем самым снизит стоимость лечения и обслуживания пациента. Говоря о методах терапии псориаза, следует учитывать, что лечение должно быть направлено не только на устранение эпизода обострения псориаза, но и на продление ремиссии в длительной перспективе, а также предупреждение развития тяжелых форм псориаза, таких как псориатический артрит, псориатическая эритродермия и.т.д. [37].

До начала лечения необходимо оценить степень тяжести псориаза. Следует рассматривать общее состояние пациента, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний; при наличии коморбидных патологий необходимо дополнительное назначение той или иной терапии. Наличие сопутствующей патологии зачастую ограничивает врача-дерматолога в выборе методов терапии [37]. Данный факт подтверждается исследованием, проведенным на базе «Клиники Короленко». В работу было включено 164 пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза, получающих стационарное лечение. Среди этих пациентов системную терапию в виде приема метотрексата получали 49 пациентов. В заключении выявлено, что

системная терапия метотрексатом оказывает влияние на уровень печеночных трансаминаз и показателей лейкограммы у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Наибольшие изменения имелись у пациентов с сопутствующими диабетом, хроническим алкоголизмом, ожирением, перенесенным гепатитом В анамнезе. В связи с этим следует отметить, что обследование и лечение пациента должно быть комплексным, с привлечением в первую очередь таких специалистов, как терапевт, ревматолог, физиотерапевт, и других, в зависимости от сопутствующей патологии [37, 177].

Псориаз часто требует длительного лечения, которое может быть бременем как для пациента, так и дорогостоящим для государства. Таким образом, выбор лечения имеет решающее значение для повышения приверженности пациентов и улучшения качества жизни. В зависимости от типа, тяжести и степени заболевания, сопутствующих заболеваний, предпочтений пациента, эффективности и безопасности, доступны многочисленные методы лечения, такие как местное, системное, биологическое и фототерапевтическое лечение. Есть данные о том, что среди многих доступных в настоящее время методов лечения псориаза биолоджики и фототерапевтические методы являются наиболее часто используемыми методами лечения при умеренном или тяжелом псориазе [32, 178].

Актуальные методы лечения предлагаются пациентам с ограниченными заболеваниями. Если псориаз не реагирует на местную терапию, то рекомендуется фототерапия, пероральная терапия (например, метотрексат, циклоспорин А, ацитретин) или биологическая терапия (например, противоопухолевый фактор некроза [TNF]). Введение биологических препаратов значительно улучшило управление болезнями у пациентов с умеренно тяжелым хроническим псориазом [179]. Также псориаз также может быть связан с другими сопутствующими заболеваниями, такими как заболевание суставов, сердечно-сосудистые заболевания и депрессия, что может усложнять лечение [179]. Значительное улучшение результатов лечения было впервые достигнуто с внедрением ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Наряду с прогрессом в понимании патогенеза псориаза, разработаны высокоцелевые и эффективные методы лечения

с перспективой не только достичь длительной ремиссии, но и вылечить псориаз. Исследования с назначениями биологических препаратов, могут помочь достичь многих целей [32, 180, 181].

В заключении хотелось бы отметить, что тяжелые формы псориаза встречаются часто. В мире страдает от 3 до 7% населения планеты, популяционная частота псориаза в странах Центральной Европы колеблется от 2 до 4,7% [145]. В России по данным разных авторов болеет от 2 до 6% населения.

К особенностям течения псориаза на современном этапе относятся: увеличение частоты манифестации в молодом возрасте; склонность к постоянно рецидивирующему, торпидному течению, нарастание частоты тяжелых, приводящих к инвалидности форм заболевания: псориатической эритродермии, псориатического артрита, пустулезного псориаза. По данным большинства авторов, псориатический артрит развивается у 5–7% больных псориазом. Одной из ведущих ролей в патогенезе псориаза отводят иммунной системе. Роль врожденного иммунитета и полиморфизм генов при псориазе и псориатическом артрите недостаточно изучены. Семейство *TLR* играет важную роль в распознавании патогенов и активации врожденного иммунитета.

Повышение экспрессии *TLR9* может быть причиной поддержания воспалительного процесса в коже, за счет активации клеток эпителия и выработке им провоспалительных цитокинов, таких как IL1, IL17, TNF- $\alpha$ , которые наряду с интерферонами, принимают активное участие в воспалении, гиперпролиферации кератиноцитов, а значит, и прогрессировании заболевания [134].

Определение значимости факторов (иммунных и неиммунных) и оценка их влияния, а также выработка маркеров для ранней диагностики псориатического артрита имеет большое значение в здравоохранении.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

По критериям включения и исключения были сформированы группы из пациентов. В основную группу были включены 168 (100%) больных, страдающих псориазом различной степени тяжести, в возрасте от 18 до 65 лет, среди них 123 (73,2%) мужчины и 45 (26,8%) женщин. У 31 (18,4%) человека был установлен диагноз псориатический артрит. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стандартное обследование согласно клиническим рекомендациям РФ 2023 (Россия) по лечению псориаза, в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии филиал клиника им. В.Г.Короленко (заведующий филиалом - Маляренко Е.Н.) [32, 52].

Всем пациентам, были разъяснены спектр обследований, проводимые мероприятия. Каждый пациент самостоятельно подписывал добровольное согласие на исследование.

#### Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие у пациента псориаза среднетяжелого и тяжелого течения (оценивалось по индексу PASI);
- длительность течения кожного процесса у больных псориазом не менее 2 лет;
- наличие у пациента с псориазом псориатического артрита (для группы с псориатическим артритом);
- возраст больных 18–65 лет (18–25 лет; 26–40 лет; 40–65 лет);
- согласие пациента на участие в исследовании.

#### Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

- наличие тяжелой соматической патологии;
- наличие острых и обострения хронических болезней;
- у женщин наличие беременности или кормление грудью;

- наличие ВИЧ-инфекции;
- невозможность больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- решение пациента не принимать участие в исследовании;
- депрессия и другие психические заболевания;
- судорожный синдром в анамнезе;
- аутоиммунные заболевания;
- возраст младше 18 и старше 65 лет;
- участие в любом другом исследовании.

Критериями выхода больных из исследования являлись:

- исключение пациента из исследования на усмотрение исследователя, если исследование наносит вред пациенту;
- возникновение нежелательных явлений, которые расцениваются как связанные с ходом исследования или приёмом получаемых терапевтических препаратов;
- решение пациента прекратить своё участие в исследовании;
- появление в процессе исследования критериев исключения из исследования.

Причины выхода из исследования регистрировались в соответствующем разделе индивидуальной регистрационной карты пациента. Для контроля исследования была разработана карта ведения пациента, одобренная этическим комитетом, в которой были отражены этиологические и патогенетические особенности и различные формы заболевания. В истории болезни регистрировались триггеры, имеющие патогенетическое значение, (то есть, возможные причины дебюта и обострения псориаза), продолжительность заболевания; начало и последующая динамика заболевания; условия труда и быта; пищевой фактор; вредные привычки; связь с наследственностью; перенесенные заболевания и сопутствующая патология; предыдущая терапия по поводу псориаза и соматической патологии; состояние здоровья в момент обращения и в процессе терапии) и все результаты проведенных исследований.

В настоящей работе применены клинические, лабораторные, биохимические, иммунологические, генетические, статистические методы исследования.

Для оценки ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития ПсА исследуемые образцы были поделены на группы и подгруппы. В основную группу пациентов (псориатический артрит) вошло 29(100%) пациентов славянской этнической группы, из них было 14(48,3%) мужчин из 29 и 15(51,7%) женщин из 29. По тяжести течения в соответствии с индексом PASI среди них было выделено четыре подгруппы: две из них (с индексом PASI менее 10 баллов и с индексом PASI более 30 баллов) включали в себя по 1(3,44%) пациенту из 29, в группу с индексом PASI от 10 до 20 баллов вошло 10 (34,5%) человек из 29, а в группу с индексом PASI от 20 до 30 баллов – 17(58,6%) человек из 29, из которых было 10(58,8%) мужчин из 17 и 7 (41,2%) женщин из 17. Также основная группа была разделена на две подгруппы в соответствии с дебютом заболевания: у 13 (44,8%) из 29 пациентов дебют произошел до 40 лет, и у 13(44,8%) из 29 – после. У 22 (75,9%) лиц из основной группы 29 человек семейный анамнез был благоприятным, а у 7 (24,1%) пациентов из 29 – отягощенным. Также среди пациентов из основной группы было выделено две подгруппы в зависимости от сопутствующего поражения ногтей: ПсА с поражением ногтей наблюдался у 18 (62,0%) из 29 обследуемых (8 (44,4%) мужчин из 18 и 10 (55,5%) женщин из 18), а без – у 11 (37,9%) из 29. Выраженные проявления суставных изменений с наличием деформаций и контрактур наблюдались у 26(89,6%) из 29 пациентов, из которых 12 (46,1%) из 26 пациентов было мужского пола, а 14 (53,8%) из 29 пациентов женского.

В качестве групп сравнения выступали здоровые лица без псориатических поражений и с благоприятным семейным анамнезом в количестве 145 (100%) человек \* и лица с псориазом, но без артрита, в количестве 138 (100%) пациентов. Последняя группа также была поделена на подгруппы в соответствии с половой принадлежностью, индексом PASI, дебютом и семейным анамнезом. В ней состояло 108 (78,2%) мужчин из 138 пациентов и 30 (21,7%) женщин из 138. В подгруппу с псориазом без артрита и индексом PASI от 10 до 20 баллов вошло 35

(25,3%) пациентов из 138, а в группу с индексом PASI от 20 до 30 баллов – 66(47,8%) из 138 пациентов. С дебютом псориаза без артрита до 40 лет было выделено 47(34,0%) человек из 138, а с дебютом после 40 – 43 (31,1%) пациента из 138. У 99 (71,7%) лиц с псориазом без артрита (138 человек) семейный анамнез был не отягощён, и у 8 (5,8%) из 138 – отягощен.

## **2.2. Методы физикального (клинического) исследования**

### **2.2.1. Общеклинические исследования пациентов с псориазом**

В клиническое обследование входили: сбор жалоб, предъявляемых пациентами, изучение анамнеза жизни и анамнеза заболевания с учетом факторов риска развития псориаза и псориатического артрита. При дерматологическом осмотре оценивались данные клинических проявлений псориаза и псориатического артрита такие, как:

- наличие или отсутствие специфических высыпаний (папул);
- цвет, размеры очагов поражения;
- выраженность шелушения на поверхности элементов (чешуйки, корко-чешуйки) и легкость их отделения при поскабливании;
- локализация высыпаний;
- тенденция к появлению свежих папул и к их слиянию в крупные бляшки (что свидетельствует об остроте процесса) [182].

Производился также осмотр ногтевых пластин с выявлением характерных изменений.

Для подтверждения клинического диагноза «псориаз» мы использовали наиболее широко применяемый метод в дерматологии классическую триаду признаков, которая характерна для острой стадии заболевания псориаза [182]:

- феномен стеаринового пятна: при поскабливании поверхности папул наблюдается усиление шелушения, что напоминает стеариновое пятно;

– феномен псориатической пленки: после полного удаления чешуек дальнейшим поскабливанием отслаивается тонкая просвечивающая пленка, покрывающая весь элемент;

– феномен кровяной росы: при удалении терминальной пленки, на обнажившейся влажной поверхности возникает точечное (капельное) кровотечение [182].

У пациентов также определяли наличие других специфических симптомов таких как: ободок Пильнова, псевдоатрофический венчик Воронова, на основании чего оценивалась стадия псориатического процесса на коже: прогрессирующая, стационарная, регрессирующая [37].

### **2.2.2. Общеклинические исследования пациентов с псориатическим артритом**

Все пациенты в группе с псориатическим артритом были с установленным диагнозом или устанавливали на основании критериев диагностики, после предъявления жалоб.

У пациентов с жалобами или тяжелым течением псориаза находили поражение суставов в виде:

- поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (горизонтальный тип поражения);
- одновременное поражение 3-х суставов одного пальца (осевое поражение);
- раннее вовлечение в процесс пальцев стоп;
- талалгии;
- наличие остеолизиса;
- сакроилеит.

Для оценки тяжести течения псориатического артрита, а также для установки диагноза мы использовали широко известные шкалы.

## Индекс оценки псориатического артрита по критериям CASPAR

Данный индекс применяется только у пациентов, у которых в анамнезе есть воспалительное заболевание связочного аппарата или костной системы. Если 3 пункта положительны, можно выставить диагноз: псориатический артрит.

1. Наличие псориаза в настоящий момент (2 балла).
2. Наличие псориаза в анамнезе при отсутствии обострения в настоящий момент (1 балл).
3. Наличие псориаза у родственников, при условии отсутствия псориаза в анамнезе у данного пациента или отсутствие признаков обострения в настоящий момент (1 балл).
4. Наличие в настоящее время дактилита (1 балл).
5. Выявление на обзорной рентгенограмме суставов кистей и стоп суставных изменений, проявляющиеся оссификацией (кроме образования остеофитов) (1 балл).
6. Отрицательный ревматоидный фактор (1 балл).
7. Наличие в настоящее время типичной псориатической дистрофии ногтевой пластинки, включая онихолизис, точечные вдавления и гиперкератоз (1 балл).

Для оценки активности заболевания и в дальнейшем эффективности лечения по рекомендациям Европейской Антиревматической Лиги (EULAR) применяли индекс динамики индекса активности -Disease Activity S core-28 (DAS).

$$DAS28 = 0,56 \times (\sqrt{28\text{ЧБС}}) + 0,28 \times (\sqrt{28\text{ЧПС}}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times (\text{ОЗП}),$$

где ЧБС – число болезненных суставов из 28, ЧПС – число припухших суставов из 28, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОЗП – общая оценка заболевания пациентом по ВАШ, мм.

Для расчета DAS28 оценивают следующие суставы: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1-5-е пястно-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2-5 проксимальные межфаланговые, коленные. Пороговые значения DAS28: высокая активность ПсА -  $DAS28 > 5,1$ ; умеренная –  $3,2 - 5,1$ ; низкая -  $DAS28 \leq 3,2$ ; ремиссия -  $DAS28 < 2,6$ .

Критерии ответа на терапию:

- нет ответа – уменьшение DAS по сравнению с исходным на  $\leq 0,6$ ;
- удовлетворительный ответ – изменение DAS между  $0,6 - 1,2$ ;
- хороший ответ – уменьшение DAS на  $> 1,2$  [43].

### 2.3. Метод оценки тяжести заболевания

Оценка тяжести заболевания и, впоследствии, эффективность проведенной терапии, осуществлялась методом определения у каждого пациента Индекса распространенности и тяжести псориаза – PASI (Psoriasis Area and Severity Index). PASI - широко используемая в клинической дерматологии система оценки площади поражения поверхности тела и интенсивности основных симптомов заболевания. Анализ проводится отдельно для головы, туловища, верхних и нижних конечностей, далее по сумме полученных результатов оценивают тяжесть течения заболевания (до 10 баллов – легкая; от 10 до 30 баллов – средняя; более 30 баллов – тяжелая) [183].

Для измерения площади поражения применялся метод ладони (площадь ладони составляет приблизительно 1-1,2% от общей площади тела). Тело человека можно условно разделить на четыре области: ноги – 40% от общей поверхности кожи больного, туловище (грудь, живот, спина) – 30% поверхности кожи, руки – 20% и голова – 10%. Каждая из этих областей оценивается отдельно в диапазоне от 0 до 6 баллов, в зависимости от распространенности процесса (представлено в Таблице 2.1) [183].

Таблица 2.1 – Соответствие площади кожного процесса (в %) числовым значениям охвата поражения в баллах (К) [182]

% поражения	Нет	<10%	От 10 до 29%	От 30 до 49%	От 50 до 69%	От 70 до 89%	От 90 до 100%
Охват (баллы)	0	1	2	3	4	5	6

Затем для каждой части тела по 5-ти балльной шкале (0 –отсутствие симптома, 1 – симптом выражен слабо, 2 – симптом выражен умеренно, 3 - выражен, 4 – максимальная выраженность признака) оцениваются следующие симптомы: "Эритема" (Э), "Шелушение" (Ш) и "Инфильтрация" (И) [182].

Затем полученные результаты суммируются и умножаются на площадь поражения, тоже выраженную в баллах от 0 (0%) до 6 (100%) и весовой коэффициент (голова - 0,1; верхние конечности (в/к) - 0,2; туловище - 0,3; нижние конечности (н/к) - 0,4). Таким образом, «показатель PASI для головы вычислялся по формуле:  $0,1 \times K \times (\text{Э}(\Gamma) + \text{Ш}(\Gamma) + \text{И}(\Gamma))$ ; для в/к =  $0,2 \times K \times (\text{Э}(\text{в/к}) + \text{Ш}(\text{в/к}) + \text{И}(\text{в/к}))$ ; для туловища =  $0,3 \times K \times (\text{Э}(\text{т}) + \text{Ш}(\text{т}) + \text{И}(\text{т}))$ ; для н/к =  $0,4 \times K \times (\text{Э}(\text{н/к}) + \text{Ш}(\text{н/к}) + \text{И}(\text{н/к}))$ ». Величину общего индекса PASI по всей поверхности кожного покрова вычислялся по формуле [182]:

Общий индекс PASI = PASI головы + PASI в/к + PASI туловища + PASI н/к. Полученная величина является итоговым значением индекса PASI, которое варьируется от 0 баллов (полный регресс высыпаний) до 72 баллов (наибольшая степень выраженности псориатического процесса). Также данная система применялась для оценки эффективности проведенного лечения. Уменьшение индекса PASI на 75% и более от первоначальных значений оценивалось как выраженное улучшение; на 74-50% - улучшение; на 49 - 25 % - незначительное улучшение и <25% - без видимого эффекта [182].

Наличие зуда является одним из важных симптомов у больных псориазом, но этот показатель не учитывается при расчете индекса PASI, поэтому при оценке тяжести заболевания отдельно учитывался показатель зуда кожных покровов. Данный симптом также оценивался по 5-ти балльной шкале от 0 до 4 (0 – проявления признака отсутствуют, 1 – незначительно выражен, 2 – умеренные проявления, 3 – выраженные проявления, 4 – резкая выраженность признака) [182].

## 2.4. Метод оценки индекса качества жизни

Качество жизни пациентов оценивалось с использованием дерматологического индекса качества жизни – Dermatology Life Quality Index (DLQI). Для стандартизированного интервьюирования с помощью опросника респондентам предлагалось ответить на 10 вопросов. С помощью данного опросника оценка качества жизни больных проводится по шести основным параметрам: симптомы / самочувствие (вопросы 1-2), повседневная активность (вопросы 3-4), досуг (вопросы 5-6), работа / учеба (вопрос 7), личные отношения (вопросы 8-9), лечение (вопрос 10), представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Бланк анкетирования ДИКЖ\*

1	Насколько сильными были у Вас зуд, болезненность, чувство жжения, была раздраженной Ваша кожа за последнюю неделю?
2	Насколько Вы стеснялись или чувствовали смущение из-за Вашей кожи за последнюю неделю?
3	Как сильно состояние Вашей кожи мешало Вам ходить по магазинам или убираться по дому или работать в саду за последнюю неделю?
4	Как сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы одевали за последнюю неделю?
5	Как сильно состояние Вашей кожи влияло на социальную жизнь или на проведение досуга (время провождение, отдых) за последнюю неделю?
6	Как сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом за последнюю неделю?
7	Вынуждены ли были Вы не ходить на работу или не посещать занятия за последнюю неделю?
	Если ответ «Нет», то как сильно состояние Вашей кожи мешало Вам на работе или при посещении занятий за последнюю неделю?
8	Как сильно состояние Вашей кожи создавало Вам проблемы при общении с Вашим партнером или Вашими близкими друзьями или родственниками за последнюю неделю?
9	Как сильно состояние Вашей кожи вызывало затруднения при занятии сексом за последнюю неделю?
10	Какие проблемы у Вас возникали из-за лечения Вашей кожи, например, создавало беспорядок в доме, отнимало у Вас время за последнюю неделю?
Примечание: * - адаптированная анкета AY Finlay, Gk Khan, April 1992.	

Степень влияния заболевания на качество жизни больных определяется по четырех балльной шкале Likert (0 – нет, 1 – немного, 2 – умеренно, 3 – очень сильно). Ответ «неактуально» оценивается в 0 баллов. Сумма из десяти ответов составляла индекс DLQI, который находился в пределах от 0 до 30. Максимальное значение (30 баллов) соответствует существенному ухудшению качества жизни за счет болезни [184].

## **2.5. Лабораторные исследования**

В соответствии со стандартами согласно последним клиническим рекомендациям РФ обследования псориаза от 2023 года всем госпитализированным пациентам был проведен спектр лабораторных анализов, включавшее в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи иммунологические исследования

### **2.5.1. Общий клинический анализ крови**

Проводился на калиброванном автоматическом гематологическом анализаторе «Medonic M20M GP, реагенты Voule (Швеция)», «счетчик лабораторный электронный МИНИЛАБ», «микроскоп ЛОМО микмед-6», на базе клинической лаборатории Клиники имени В. Г. Короленко. При исследовании крови определялись следующие параметры: определение концентрации гемоглобина в крови, величина гематокрита, количество лейкоцитов, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, объёмная дисперсия эритроцитов, количество тромбоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы определение СОЭ по Вестергрену [32].

### 2.5.2. Биохимические исследования

Выполнялись на калиброванном биохимическом автоматическом анализаторе «Konelab, центрифуга, реагенты Termophisher» (Финляндия) на базе клинической лаборатории Клиники имени В. Г. Короленко. Забор крови осуществлялся до приема пищи из локтевой вены, сыворотку крови получали стандартным методом, то есть после образования сгустка. Определялась динамика активности таких показателей как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, уровень общего и прямого билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, альбумина, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), амилазы, С – реактивного белка (СРБ), антистрептолизина–О (АСЛО), ревматоидного фактора, Na, K, CL, Ca, Mg, Fe. с использованием реактивов и контрольных сывороток фирмы «Diasys» (Германия) [182].

Всем пациентам по стандартам исследования определялись общие свойства мочи на анализаторе мочи Clinitek Status с помощью диагностических полосок Multistix. Центрифуга, микроскоп OLIMPUS CX 31. Определялась относительная плотность, удельный вес мочи. Определение полуколичественное (глюкоза, кетоны, кровь, белок, лейкоциты); определение качественное (билирубин, уробилиноген). А также микроскопическое исследование осадка мочи. Данный метод не был статически обработан.

### 2.5.3. Определение иммунологических показателей

Для исследования врожденного иммунитета у пациентов с псориазом и псориатическим артритом проводились иммунологические исследования:

определение полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* гена и определение экспрессии гена *TLR9*.

Получение образцов: У пациентов получали образцы периферической крови. Венозную кровь брали всем пациентам из групп наблюдения на второй день госпитализации в рамках плановых исследований во время госпитализации, натощак. Цельную кровь собирали в пробирки с ЭДТА. Из периферической крови получали ДНК и методом ПЦР с TaqMan зондами исследовались полиморфизмы гена распознающего рецептора TLR9 [52].

А также биопсия кожи из псориатического очага и участков визуально непоражённой кожи. С помощью биопсии получали комплементарную ДНК для исследования уровня экспрессии гена методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) семейства TLR, которые являются основными распознающими рецепторами, обуславливающих аутовоспалительный компонент псориатического процесса [52].

Биоптаты кожи получали с помощью панч-биопсии - диагностическая процедура, которая включает в себя взятие материала кожи с определенного участка для дальнейшего патоморфологического анализа. Панч-биопсия — одна из разновидностей биопсии, которая проводится трубчатым скальпелем в виде ручки. Трубчатый скальпель погружают в кожу и вырезают тканевый фрагмент по форме столбика (глубину и размеры определяет врач, ориентируясь на то, какие необходимы ткани). Такой забор биоптата обеспечивает содержание в образце клеток всех слоев кожи. Раневая поверхность обрабатывалась ежедневно в условиях процедурного кабинета клиники им. В.Г.Короленко. У всех пациентов, входивших в исследование регресс тканей 100%-й. Рисунок 2.1



Рисунок 2.1 – Взятие биоптата пораженной и неповрежденной кожи

#### 2.5.4. Выделение нуклеиновых кислот

Выделение нуклеиновых кислот проводилось с помощью коммерческого набора «РИБО-сорб» (Amplisense, Россия) в соответствии с протоколом для данного набора. Для этого в эппендорф объемом 1,5 мл вносили венозную кровь в количестве 100 мкл и добавляли к ней 300 мкл лизирующего раствора. Далее пробирки ресуспензировались при помощи вортекса «Микроспин» FV-2400 (Biosan, Латвия). На следующем этапе в пробирку добавляли 25 мкл сорбента. После пробы дважды ресуспензировались, отстаивались в течении 1 и 5 минут и центрифугировались при помощи MiniSpin (Eppendorf, Германия) для осаждения сорбента при 10 000 оборотов в минуту в течении 30 сек. Далее была удалена надосадочная жидкостью с целью проведения серии отмывок «Растворами для отмывки 1,3,4». «Раствор для отмывки 1» в количестве 400 мкл добавляли в пробирку с образцом, тщательно ресуспензировали, центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость. Данную процедуру также повторили дважды с «Раствором для отмывки 3» в количестве 500 мкл и с «Раствором для отмывки 4» в количестве 400 мкл. После проведения серии отмывок эппендорфы с открытыми крышками были погружены в термостат «Термит» (ДНК технология, РФ) при температуре 65 °С на 15 минут для высыхания. Далее в каждую пробирку было

добавлено по 50 мкл РНК-буфера с последующим ресуспензированием и инкубированием в течении трех минут при температуре 60 °С. На последнем этапе осуществлялось центрифугирование при 13 000 об/мин в течение 1 минуты, после чего надосадочная жидкость с содержащимися в ней нуклеиновыми кислотами отбиралась в отдельные пробирки и хранилась при температуре минус 70 °С до последующего проведения реакции обратной транскрипции и ПЦР-анализа [52].

### 2.5.5. Реакция обратной транскрипции

Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием «Набора для проведения реакции обратной транскрипции» (Синтол, РФ) для синтеза первой цепи ДНК на матрице РНК исследуемого гена для последующей постановки ПЦР в режиме реального времени. Общий объем реакционной смеси на одну пробирку составил 25 мкл. В качестве отрицательного контроля в пробирку добавляли деионизированную воду (ddH<sub>2</sub>O), входящую в состав набора (Таблица 2.3) [52, 182].

Таблица 2.3 – Объемы реактивов для приготовления реакционной смеси для проведения реакции обратной транскрипции [185]

<b>Приготовление смеси №1</b>	
Реагент	Объем, мкл
Праймер Oligo(dT)15, 15ОЕ/мл	1
ddH <sub>2</sub> O	14
РНК-матрица	4
Общий объем смеси на 1 пробу	19
<b>Приготовление смеси №2</b>	
Реагент	Объем, мкл
MMLV-RT, 50ед/мкл/	1
2,5X Реакционная смесь	10
Общий объем смеси на 1 пробу	11

Реакцию обратной транскрипции (ОТ) проводили в объеме 30 мкл. Постановка реакции ОТ проводится в два последовательных этапа с приготовлением смеси №1 и смеси №2. В отдельном эппендорфе (0,6 мл) готовили смесь №1: 1 мкл праймера Oligo(dT) [15 ОЕ/мл] и 14 мкл ddH<sub>2</sub>O. Приготовленную смесь №1 раскапывали по пробиркам по 15 мкл на одну пробу. Добавляли 4 мкл РНК, а в пробирку с отрицательным контролем вносили 4 мкл ddH<sub>2</sub>O, перемешивали с помощью вортекса (Микроспин FV-2400, BioSan) и помещали в термостат «Термит» («ДНК-технология», РФ). Инкубировали 5 мин при температуре 67°C для отжига праймеров. В отдельном эппендорфе готовили смесь №2. Пробирки после инкубации охлаждали до 4°C и при 4°C в них вносили по 11 мкл смеси №2, инкубировали в термостате при следующем температурно-временном режиме: 40°C 50 мин, 95°C 10 мин. Полученную после проведения реакции ОТ кДНК хранили при температуре минус 70°C для дальнейшего проведения ПЦР-РВ [185].

#### **2.5.6. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени**

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – методика, позволяющая получить подтверждение или опровергнуть присутствие искомой последовательности ДНК или РНК в материале за счет многократного копирования нуклеиновых кислот с последующим анализом в небольшой промежуток времени. Такой лабораторный метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что является преимуществом его использования. В данной работе этот метод использовался для исследования экспрессии гена *TLR9* и находящегося в нем полиморфного маркера rs5743836.

Для определения экспрессии гена *TLR9* реакцию проводили с применением «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» и праймеров, синтезированных на заказ фирмой «Синтол», РФ. Системы для определения экспрессии гена *TLR9* были отработаны

ранее на кафедре иммунологии МБФ. Последовательности праймеров были взяты из базы данных PubMed – NCBI [180, 185].

Реакционную смесь готовили в соответствии с протоколом к набору, и далее вносили по 21 мкл на каждый исследуемый образец. Подготовленную заранее в реакции ОТ кДНК проб вносили по 4 мкл. В качестве контроля использовали две пробы, первая состояла из реакционной смеси с ddH<sub>2</sub>O (отрицательный контроль ПЦР-РВ, к-), а вторая из реакционной смеси и отрицательного контроля реакции ОТ (ОТК-) [185].

Реакцию ПЦР-РВ проводили на ПЦР-амплификаторе ДТ-96 («НПО ДНК-Технология», РФ) в температурно-временном режиме, представленном в Таблице 2.4. После проведения ПЦР-РВ получали зависимости интенсивности флуоресценции от количества циклов амплификации. Рост кривой говорит о накоплении амплификата. Полученные данные после ПЦР-амплификации по каждому из исследуемых генов пересчитывались методом  $\Delta\Delta C_t$  относительно гена домашнего хозяйства  $\beta$ -актина, так как его экспрессия клетками стабильна и не зависит от внешних сигналов [185].

Таблица 2.4 – Температурно-временной режим программы для проведения ПЦР-РВ [185]

Циклы	Температура, градусы	Время, минуты	Количество циклов
1	94	02:00	1
2	94	00:30	
	63	01:00	40
	72	01:00	
3	4	хранение	

Уровень экспрессии генов определяли относительно референтного образца с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ . Результаты представлены в виде относительных единиц (ОЕ), которые демонстрируют, во сколько раз изменяется экспрессия гена в исследуемом образце по отношению к референтному образцу. В качестве внутреннего контроля был использован ген  $\beta$ -актина, являющегося «геном домашнего хозяйства» имеющего стабильный уровень экспрессии в разных клетках вне зависимости от условий [185].

Количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени широко используется для количественной оценки уровней экспрессии генов. Относительная оценка определяет изменения в экспрессии генов по сравнению с другими образцами и выполняется проще, чем абсолютная, требует меньшего расхода реагентов, поскольку нет необходимости расчета стандартной кривой. Помимо этого, данный метод позволяет избежать ошибок, связанных со стандартными разведениями для создания стандартной кривой. Кроме того, иногда относительное количество генов между двумя группами лечения представляет больший интерес, чем точные концентрации ДНК/РНК [185].

Метод  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  — это метод относительной количественной оценки, который наиболее часто применяется в научных исследованиях. Пороговый цикл ( $C_t$ ) представляет собой цикл, при котором уровень флуоресценции достигает определенной величины (порога) [185].

Разработаны различные математические модели для вычисления относительной экспрессии основанные на сравнении разности циклов, на которых концентрация продукта начинает превышать пороговое значение. Установлена общая процедура расчета относительного коэффициента [185]:

В процессе ПЦР происходит специфичный отжиг каждого зонда к комплементарным последовательностям, расположенным между участками связывания прямого и обратного праймеров. Полимераза Taq отщепляет только те зонды, которые образуют комплекс с последовательностью аллеля. При расщеплении происходит разделение репортерного красителя от тушителя, что приводит к увеличению флуоресценции репортерного красителя. Таким образом,

флуоресцентный сигнал, возникающий в процессе амплификации ПЦР, свидетельствует о наличии аллелей в образце [52].

ПЦР-РВ для исследования полиморфного маркера rs5743836 проводили с использованием набора реактивов «ПЦР-Комплект» (Синтол, РФ) и специально синтезированных праймеров и зондов (Синтол, РФ). Для проведения реакции амплификации готовили реакционную смесь, где на 1 образец брали по 13 мкл деионизированной воды, по 2,5 мкл буферного раствора,  $MgCl_2$  и смеси дезоксинуклеотидов dNTP и по 1 мкл праймеров и зондов. В конце добавляли по 0,5 мкл на образец Taq ДНК-полимеразы. Готовую смесь вносили в ПЦР-эппендорфы по 25 мкл, контрольные и исследуемые образцы брали в объеме 3 мкл. После внесения всех компонентов пробирки плотно закрывали, центрифугировали и ставили в амплификатор ДТ-96 («ДНК-технология», РФ) со следующим температурным режимом (Таблица 2.6).

Таблица 2.5 – Температурно-временной режим программы для проведения ПЦР с Taqman зондами

Циклы	Температура, градусы	Время, минуты	Количество циклов
1	50	01:00	1
2	95	05:00	1
3	95	00:10	
	63	00:20	40
	72	00:30	
4	4	хранение	

## 2.6. Метод статистической обработки данных

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for

Statistical Computing, Вена, Австрия), а также при помощи программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2016 [186].

Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для категориальных переменных, среднего ( $\pm$  стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных. Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался тест Манна-Уитни, в отношении категориальных показателей – точный тест Фишера. При исследовании различий между группами в отношении количественных показателей производилась оценка средней разницы с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% CI), в отношении бинарных показателей – отношения шансов с соответствующим 95% CI, в отношении порядковых – отношения пропорциональных шансов с соответствующим 95% CI (с использованием порядковой регрессии), для получения указанных оценок скорректированных на длительность течения заболевания использовались двухфакторные линейные, логистические регрессионные модели и модели пропорциональных шансов [186].

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывался при помощи критерия  $\chi^2$ . В случае если ожидаемое значение в одной из ячеек было менее 10, критерий  $\chi^2$  рассчитывался с поправкой Йейтса, а при ожидаемом значении меньше 5, для анализа использовался точный критерий Фишера. Для количественной оценки связи между возникновением ПсА и носительством неблагоприятного полиморфного маркера было рассчитано отношение шансов и 95% доверительный интервал [186].

Статистически значимыми были приняты результаты с  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в выявлении предикторов ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом, с помощью оценки клинических, лабораторных, а также иммунологических данных. Работа выполнялась в два этапа.

На первом этапе была проведена оценка физикального осмотра клинических и биохимических особенностей у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. На втором этапе исследования всем пациентам проводилось иммунологическое исследование с целью выявить генетические и экспрессионные маркеры ранней диагностики.

### **3.1. Результаты клинических и лабораторных исследований**

#### **3.1.1. Гендерные и демографические характеристики пациентов**

В данное исследование было включено 168(100%) пациентов, находящихся на стационарном лечении, страдающих псориазом различной степени тяжести. Из них 123 (73,2%) мужчины и 45 (26,8%) женщин ( $p < 0,0001$ ). Все пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет.

Пациенты были стратифицированы на две группы. Первая группа — 137 (81,5%) человек с только кожными проявлениями псориаза, вторая группа — 31 (18,5%) больной с установленным диагнозом псориатический артрит (ПсА) [32]. Количество пациентов с ПсА было в четыре раза меньше, чем с кожными проявлениями, что соответствует статистике данного заболевания.

При анализе гендерных различий среди мужчин псориаз был у 107 (87,0%) из 123, а ПсА встречался у 16 (13,0%) из 123. Среди женщин псориаз был у 30 (66,6%) из 45, а ПсА — у 15 (33,3%) из 45.

Среди мужчин из группы с псориазом (137 человек) 107 (78,1%) имели только псориаз. В то же время, среди мужчин с ПсА (31 человек) диагноз был подтверждён у 16 (51,6%). Среди женщин из той же группы (137 человек) 30 (21,9%) имели только псориаз, а среди женщин с ПсА (31 человек) диагноз был установлен у 15 (48,4%).

Таким образом, большая часть мужчин и женщин имели псориаз, без сопутствующего псориатического артрита. У пациентов с псориатическим артритом в данной группе исследования среди мужчин ПсА было у 16 (51,6%), среди женщин было у 15 (48,4%). Что нам говорит о частоте встречаемости псориатического артрита у мужчин и женщин часто. (Рисунок 3.1)

В Таблице 3.1 и на Рисунках 3.1 и 3.2 представлена демографическая характеристика пациентов с псориазом и с псориазом, сопровождающимся псориатическим артритом.

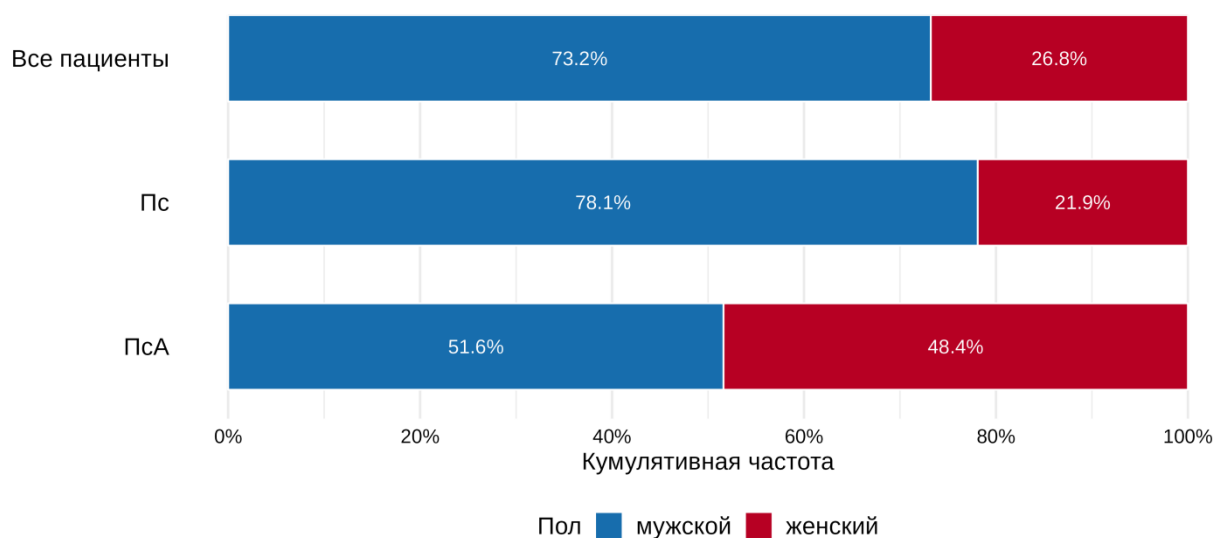


Рисунок 3.1 – Гендерный состав пациентов, включенных в исследование (n=168)

Среди пациентов только с кожными проявлениями псориаза 78,1% составили мужчины, а 21,9%-женщины. ПсА был диагностирован у 51,6% мужчин и у 48,4%

женщин. Как видно из Рисунка 3.1 ПсА у женщин встречался в 2 раза чаще, чем у мужчин [32].

Таблица 3.1 – Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование [186]

Характеристика	Все пациенты n = 168	Пс n = 137	ПсА n = 31	p
Пол				<b>0,006</b>
женский	45 (26,8%)	30 (21,9%)	15 (48,4%)	
мужской	123 (73,2%)	107 (78,1%)	16 (51,6%)	
Возраст (лет)	54 ( $\pm 14$ ) 55 (43–65)	53,8 ( $\pm 14,4$ ) 55 (43–65)	54,7 ( $\pm 12,5$ ) 54 (44–67)	0,925

Полученные нами результаты об ассоциации женского пола с наличием псориатического артрита согласуются с уже известными литературными данными. Большинство проведенных исследований показывают, что периферический артрит чаще встречается у пациентов женского пола с псориатическим артритом, чем у мужского пола, что подчеркивает необходимость учитывать специфические гендерные различия при диагностике и выборе лечения [178]. Наше исследование дополняет эти данные, показывая достоверную ассоциацию женского пола пациента, с наличием псориатического артрита.

Все пациенты, включенные в исследования, были стратифицированы по возрасту. Как видно из Таблицы 3.1 все пациенты были в возрасте 54 ( $\pm 14$ ) года, пациенты только с кожными проявлениями псориаза были в возрасте 53,8 ( $\pm 14,4$ ) лет, пациенты с установленным диагнозом ПсА были в возрасте 54,7 ( $\pm 12,5$ ) лет. Проводился анализ течения псориаза и псориатического артрита в зависимости от возраста. При анализе возрастных характеристик статистически значимых

различий между группами в отношении возраста выявлено не было (Рисунок 3.2, Таблица 3.1).

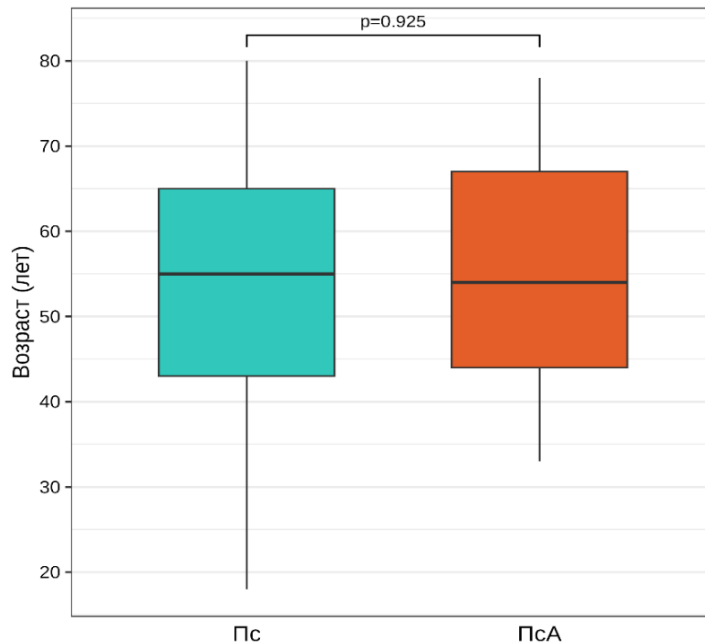


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов с псориазом и псориатическим артритом по возрасту (n-168)

Полученные данные в работе сопоставимы с данными литературы, где указывается, что псориаз возникает в любом возрасте. И различий в распространенности и активности процесса в зависимости от возраста по данным литературы нет, что также подтверждается и в данной работе.

### **3.1.2. Анамнестическая характеристика наблюдаемых пациентов с псориазом и псориатическим артритом**

У всех наблюдаемых пациентов был собран тщательный анамнез, который был проанализирован. Таким образом в Таблице 3.2 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование в зависимости от анамнестических данных.

Таблица 3.2 – Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=168)

Характеристика	Все пациенты (n-168)	Пс (n = 137)	ПсА (n = 31)	p
Возраст дебюта псориаза (лет)	45 (31–58)	45 (32–58)	43,9 (26–57)	0,632
Длительность псориаза (лет)	2,5 (0–15)	1,5 (0–14)	7 (2,5–18,5)	<b>0,007</b>
длительность >1 года	96 (57,1%)	71 (51,8%)	25 (80,6%)	<b>0,004</b>
Возраст дебюта ПсА (лет)	–	–	52 (35–57)	–
Длительность ПсА (лет)	–	–	3,5 (1,8–10,5)	–
ПсА в дебюте заболевания	–	–	21 (67,7%)	> 0,999
Провоцирующие факторы	24/137 (17,5%)	17/106 (16%)	7/31 (22,6%)	0,425
стресс	19 (13,9%)	13 (12,3%)	6 (19,4%)	0,375
Постоянный прием медикаментов, для коррекции хронической патологии	5 (3,6%)	4 (3,8%)	1 (3,2%)	> 0,999
Сезонность	21/137 (15,3%)	16/106 (15,1%)	5/31 (16,1%)	> 0,999
осень	4 (2,9%)	4 (3,8%)	0 (0%)	0,126
зима	6 (4,4%)	6 (5,7%)	0 (0%)	
весна	11 (8%)	6 (5,7%)	5 (16,1%)	
лето	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Отягощенный анамнез	-	-	-	
наследственность	15 (10,9%)	8 (7,5%)	7 (22,6%)	<b>0,025</b>
аллергия	13 (9,5%)	7(6,6%)	6 (19,4%)	<b>0,054</b>
профессиональные вредности	10 (7,3%)	7 (6,6%)	3 (9,7%)	0,694
Курение	45/136 (33,1%)	38/105 (36,2%)	7/31 (22,6%)	0,195
Алкоголь	21/136 (15,4%)	17/105 (16,2%)	4/31 (12,9%)	0,783

Средний возраст дебюта псориаза в когорте составил 45 ( $\pm 12,8$ ) лет (минимальный возраст – 11 лет, максимальный – 79 лет), у более чем половины (57,1%) пациентов длительность псориаза была более 1 года, при этом не было выявлено статистически значимых различий в отношении возраста дебюта псориаза между группами пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Средний возраст дебюта псориатического артрита составил 52 ( $\pm 14,0$ ) года (минимальный возраст – 22 года, максимальный – 69 лет), 21 (67,7%) пациентов имели псориатический артрит в дебюте заболевания. Исходя из наших данных (Таблица 3.2) средний возраст начала псориаза у пациентов с псориатическим артритом был 43,9 ( $\pm 11,6$ ), у этих же пациентов псориатический артрит развивался уже в среднем в 52 ( $\pm 14,6$ ), года, через 8,1 лет после дебюта кожного процесса [186]. По данным исследования псориатический артрит в дебюте заболевания был у 21 (67,7%) пациента, как видно из Таблицы 3.2. Таким образом можно сказать, что псориатический артрит у пациентов был уже с выраженными клиническими проявлениями, приводящие к тяжелому течению, иногда и к инвалидизации.

Средняя длительность псориаза в исследуемой когорте составила 2,5 (0–15) года (максимальная длительность – 55 лет), при сравнительном анализе нами была установлена статистически значимая разница между группами пациентов в отношении длительности заболевания (Рисунок 3.3), средняя длительность заболевания среди пациентов с псориатическим артритом составляла 7 (2,5–18,5) лет, среди пациентов, не имеющих артрита – 1,5 (0–14) года ( $p=0,007$ ), увеличение длительности псориаза в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов наличия псориатического артрита в среднем в 1,16 [95% CI: 1,05; 1,29] раза.

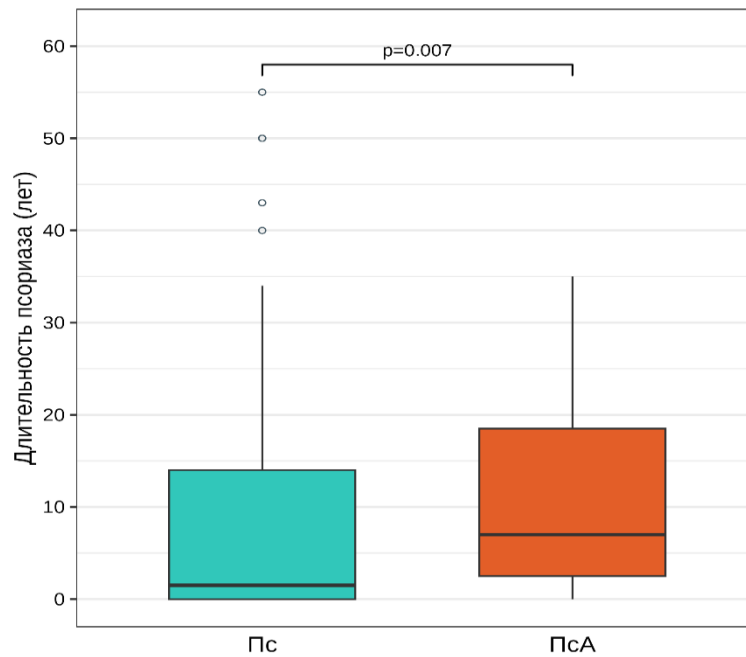


Рисунок 3.3 – Длительность течения псориаза у пациентов групп исследования (n-168)

Данные результаты показывают, что псориатический артрит распознается на поздних стадиях заболевания, когда уже у пациента тяжелые клинические проявления псориатического артрита, это уже оттягивает терапию и отягощает течение заболевания, что также достоверно сопоставимо с данными литературы.

Учитывая, что псориаз имеет рецидивирующее течение мы проанализировали провоцирующие факторы (Таблица 3.2), которые могли бы иметь влияние на пациента и на течение заболевания. К провоцирующим факторам в данном исследовании были отнесены стрессовые ситуации у пациента из категории острых стрессовых реакций, а также постоянный прием различных препаратов по поводу хронической патологии, которые пациенты принимали ежедневно и могли бы спровоцировать рецидив процесса. Был проведен анализ триггеров, вызывающие частые рецидивы заболевания. Как видно из Таблицы 3.2 в общей группе пациентов влияние всех провоцирующих факторов было 24/137 (17,5%), у пациентов с кожными проявлениями псориаза влияние было 17/106 (16%), у пациентов с установленным ПсА было 7/31 (22,6%), что показывает нам, что рецидивы у пациентов с ПсА под влиянием триггеров было больше. Если

разложить по выбранным нами категориям, то влияние стресса среди всех пациентов было у 19 (13,9%) пациентов, среди пациентов только с кожными проявлениями псориаза было у 13 (12,3%), у пациентов установленным ПсА было 6 (19,4%), что также больше чем в остальных группах. Влияние постоянного приема медикаментов среди всех пациентов было у 5 (3,6%), у пациентов с кожными проявлениями псориаза было у 4 (3,8%), у пациентов с ПсА было 1 (3,2%), данное влияние почти на одном уровне было во всех группах пациентов.

При анализе статистически значимых отличий в отношении частоты выявления провоцирующих факторов развития обострений между группами пациентов выявлено не было ( $p=0,425$ ). Как видно из Таблицы 3.2.

По некоторым литературным данным считается, что псориаз имеет сезонность обострения заболевания. В связи с этим был проведен анализ связи обострений псориаза и псориатического артрита в зависимости от времён года. Как видно из Таблицы 3.2 у пациентов в общей группе в целом связь с сезонностью отмечалась у 21/137 (15,3%) пациентов, среди них пациенты только с кожными проявлениями были 16/106 (15,1%), пациенты с ПсА были 5/31 (16,1%), встречались одинаково часто. Если разбросать по сезонам то обострения осенью среди всех пациентов были у 4 (2,9%), у пациентов только с кожными проявлениями псориаза были у 4 (3,8%), пациентов с ПсА было 0 (0%); зимой обострения среди всех пациентов были у 6 (4,4%), у пациентов только с кожными проявлениями псориаза было 6 (5,7%), у пациентов с ПсА было 0 (0%); весной обострения заболевания среди всех пациентов было у 11 (8%), у пациентов только с кожными проявлениями псориаза было 6 (5,7%), у пациентов с ПсА было у 5 (16,1%); летом обострения среди всех пациентов были у 0 (0%), у пациентов только с кожными проявлениями псориаза были 0 (0%), у пациентов с ПсА были 0 (0%). Как видно из анализа (Рисунок 3.4, Таблица 3.2) обострения псориатического артрита у пациентов с псориазом наиболее чаще встречались весной, обострения псориаза встречаются осенью, зимой и весной, летом обострений нет ни в одной группе. Эти данные помогают нам в предупреждении обострений и назначении терапии заблаговременно.

Достоверных данных у большинства пациентов, включенных в исследование, независимо от наличия псориатического артрита выявлено не было, только вероятность сезонности обострений заболевания (Рисунок 3.4).

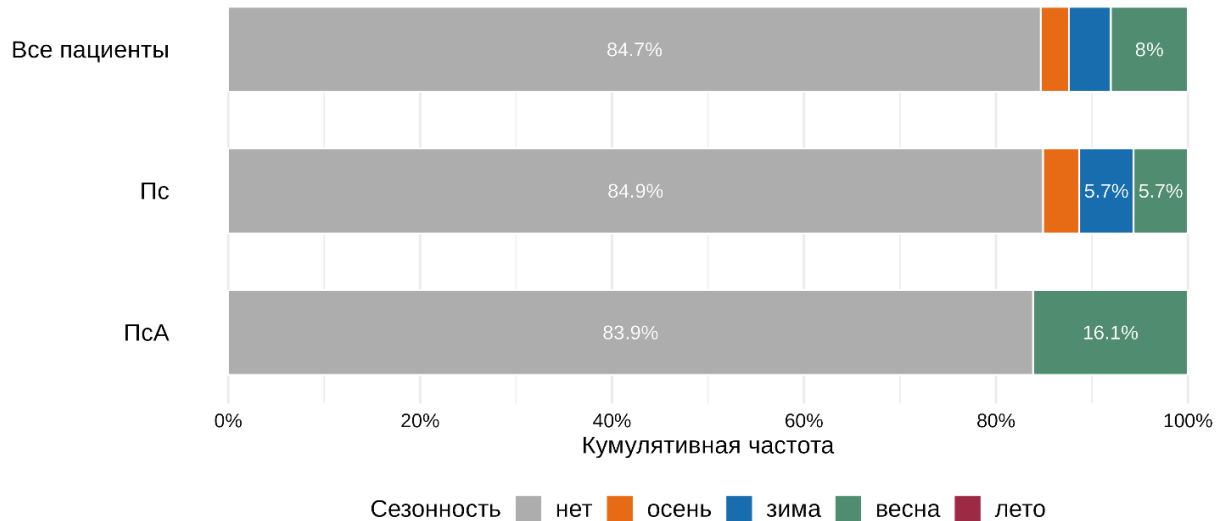


Рисунок 3.4 – Сезонность обострений в когорте пациентов (n-168)

Так как не выявлено достоверных данных можно считать, что обострения и развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом могут наблюдаться круглый год. Есть работы, где проводились исследования связи сезонности с назначением терапии при псориазе и псориатическом артрите. В ходе, которых выявлено, что сезонность связана с началом, прекращением и переходом на терапию, хотя для системных препаратов характер сезонности менее очевиден. [187].

У всех пациентов при сборе анамнеза мы выясняли также отягощенность по наследственности по данному заболеванию (Таблица 3.2). Среди всех пациентов наследственность была отягощена у 15 (10,9%) пациентов, у пациентов только с кожными проявлениями псориаза у 8 (7,5%), у пациентов с ПсА у 7 (22,6%), что было достоверно выше

Наличие псориатического артрита было ассоциировано с наличием отягощенной наследственности (ОШ = 3,57 [95% CI: 1,15; 10,9], в том числе

независимо от длительности течения заболевания: ОШ = 3,61 [95% CI: 1,15; 11,3],  $p=0,025$ ). Показано на Рисунке 3.5, и Таблице 3.2. Результаты этого исследования подтверждают литературные данные об этиологии и патогенезе заболевания, где указывается генетический фактор развития псориатического артрита, и помогают для выявления родственных случаев псориатического артрита, оценки и обследования ближайших родственников.

Учитывая, что в последнее время все больше авторов изучают иммунологические аспекты в патогенезе псориаза, проводили анализ аллергологического фона у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Как видно из Таблицы 3.2 среди всех пациентов аллергоанамнез был отягощен у 13 (9,5%), среди пациентов с только кожными проявлениями псориаза у 7 (6,6%), у пациентов с ПсА у 6 (19,4%), что также достоверно выше в данной группе пациентов. При анализе отмечалась тенденция к наличию связи с отягощенным аллергологическим анамнезом (ОШ = 3,39 [95% CI: 1,01; 11,12], в том числе независимо от длительности течения заболевания: ОШ = 3,21 [95% CI: 0,95; 10,6],  $p=0,054$ ) (Рисунок 3.5, Таблица 3.2). Учитывая результаты, можно считать, что пациенты с сенсibilизацией к различным аллергенам, подвержены больше развитию псориатического артрита. Пациентам с выраженными проявлениями аллергии необходимо дообследование для выявления рисков развития псориатического артрита.

Также проводили анализ влияния профессиональных вредностей на работе таких как температурный режим в помещении, звуковые эффекты, влияние токсических паров и газов (Таблица 3.2). Нами было выявлено, что профессиональные вредности среди всех пациентов были у 10 (7,3%), у пациентов только с кожными проявлениями псориаза было у 7 (6,6%), у пациентов с ПсА было у 3 (9,7%). Достоверных данных выявлено не было  $p=0,694$ . Так как не было выявлено достоверных данных отдельного разделения по профессиональным вредностям на категории мы дополнительно не проводили. Представлено на Рисунке 3.5.

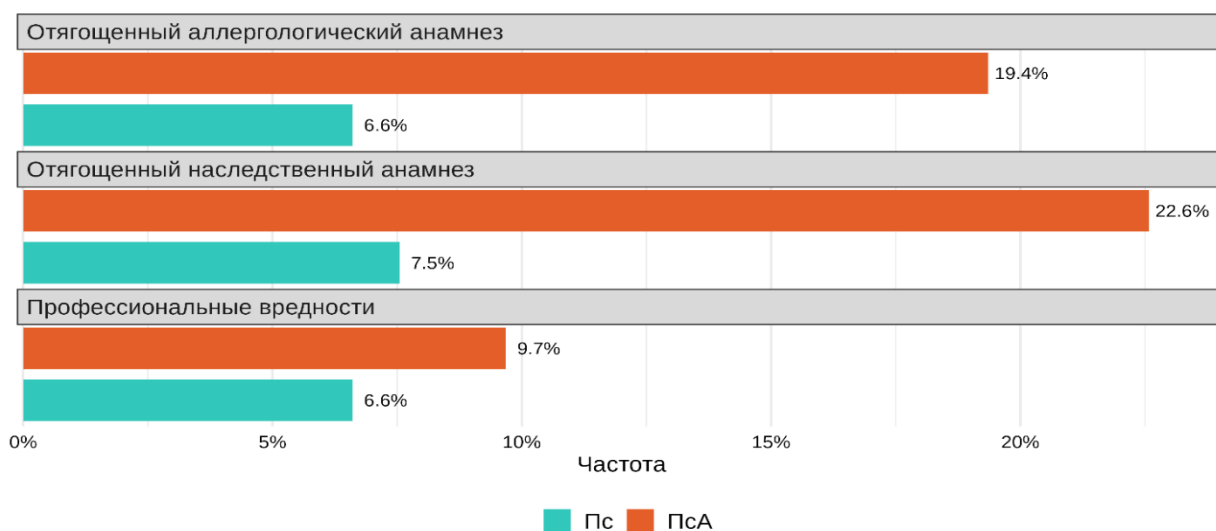


Рисунок 3.5 – Особенности анамнестических данных пациентов (аллергоанамнез и наследственный анамнез) (n-168)

Также проводился анализ влияния вредных привычек на течение или развитие заболевания (Таблица 3.2). В категорию вредных привычек в данное исследование входили курение и злоупотребление алкоголем. Среди всех пациентов курением страдали 45/136 (33,1%), пациентов только с кожными проявлениями псориаза 38/105 (36,2%), пациентов с ПсА 7/31 (22,6%). Злоупотребление алкоголем встречалось среди всех пациентов у 21/136 (15,4%), у пациентов с кожными проявлениями псориаза у 17/105 (16,2%), у пациентов с ПсА у 4/31 (12,9%). При анализе статистически значимых различий между группами в отношении частоты курения и злоупотребления алкоголем и профессиональными вредностями выявлено не было ( $p=0,195$  и  $0,783$ , соответственно).

### 3.1.3. Оценка результатов тяжести течения псориаза на основании клинических данных

Чтоб выполнить поставленные задачи мы оценивали тяжесть течения псориаза, предварительно разделив пациентов на группы по оценке индекса PASI.

В Таблице 3.3 представлена клиническая характеристика пациентов в зависимости от тяжести течения, включенных в исследование.

Таблица 3.3 – Клиническая характеристика пациентов, в зависимости от тяжести течения, включенных в исследование

Характеристика	Все пациенты	Пс(n-137)	ПсА(n-31)	p
PASI	17,7 ( $\pm$ 7,2) 20 (10–24)	17,3 ( $\pm$ 7,2) 19 (10–23)	19,5 ( $\pm$ 6,9) 22 (12–25)	0,053
<10 баллов	36 (21,4%)	34 (24,8%)	2 (6,5%)	0,101
10-20 баллов	45 (26,8%)	35 (25,5%)	10 (32,3%)	
20-30 баллов	83 (49,4%)	65 (47,4%)	18 (58,1%)	
30-40 баллов	4 (2,4%)	3 (2,2%)	1 (3,2%)	
Качество жизни (DLQI)	16,8 ( $\pm$ 5,5) 16 (12–21)	16,1 ( $\pm$ 5,4) 15 (12–20)	19,9 ( $\pm$ 4,6) 20 (16,5–24,5)	<b>&lt;0,001</b>
Поражение ногтей	43/134 (32,1%)	24/103 (23,3%)	19/31 (61,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Инвалидность	39/129 (30,2%)	28/99 (28,3%)	11/30 (36,7%)	0,376

Из Таблицы 3.3 видно среднее значение PASI среди всех пациентов было 17,7 ( $\pm$ 7,2), что соответствует тяжести менее 10 баллов было у 36 (21,4%) от 168; 10-20 баллов у 45 (26,8%) из 168; 20-30 баллов у 83 (49,4%) из 168; 30-40 баллов у 4 (2,4%) из 168. Среднее значение PASI у больных с только кожными проявлениями псориаза было 17,3 ( $\pm$ 7,2), что соответствует тяжести течения менее 10 баллов было у 34 (24,8%) от 137; 10-20 баллов у 35 (25,5%) от 137; 20-30 баллов у 65 (47,4%) от 137; 30-40 баллов у 3 (2,2%) от 137. Среднее значение PASI у больных с ПсА было 19,5 ( $\pm$ 6,9), что соответствует тяжести течения менее 10 баллов было у 2 (6,5%) от 31; 10-20 баллов у 10 (32,3%) от 31; 20-30 баллов у 18 (58,1%) от 31; 30-40 баллов у 1 (3,2%) от 31. По данному анализу из Таблицы 3.3 и Рисунка 3.6 видно, что индекс PASI чем выше, тем больше он встречался в группе у пациентов с установленным псориатическим артритом. Так, больных ПсА с PASI менее 10 было

значимо меньше по сравнению с больными только кожными проявлениями псориаза, 6,5% и 24,8% соответственно. Тогда как больных с индексом PASI 10-20 среди пациентов с только кожными проявлениями было 25,5% и 32,3% пациентов с ПсА соответственно. С PASI 20-30 пациентов с кожными проявлениями было 47,4% а пациентов с ПсА было 58,1%. Пациентов с индексом PASI более 30 (30-40) было немного, так как такие пациенты — это инвалиды и находятся на домашнем лечении и мало обращаются в стационары 2,2% пациенты с кожными проявлениями и 3,2% пациенты с ПсА — это все пациенты с инвалидностью.

Как видно из анализа индекс PASI был в пределах 20-30 баллов у большинства пациентов, и больше в группе у пациентов с ПсА (58,1%), что достоверно выше, чем в других группах исследования. Представлено на Рисунке 3.7.

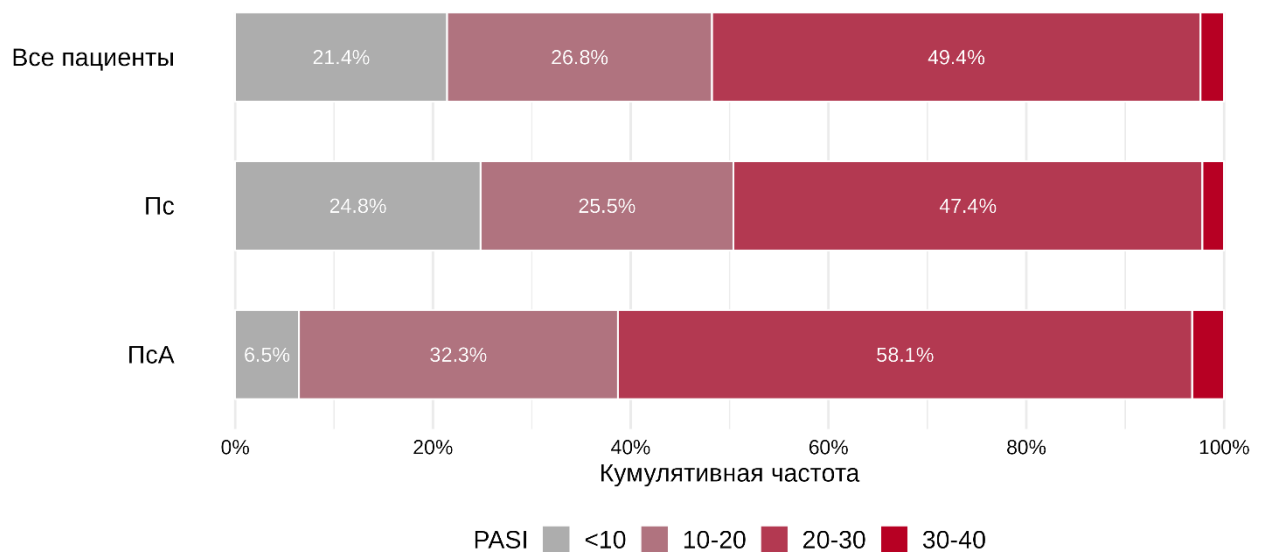


Рисунок 3.6 – Степень тяжести заболевания в когорте пациентов

Таким образом: нами не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении степени тяжести заболевания по шкале PASI (ОИШ = 1,88 [95% CI: 0,91; 4,04],  $p=0,101$  Рисунок 3.6), однако при учете на длительность течения заболевания, было установлено, что шанс более тяжелого течения у

пациентов с псориатическим артритом был в среднем в 3,24 [95% CI: 1,49; 7,36] раза выше ( $p=0,004$ ).

Также при сравнительном анализе нами была установлена тенденция к более высоким оценкам по шкале PASI у пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами, которые его не имеют (Рисунок 3.6,  $p=0,053$  и Таблица 3.3), при этом при поправке на длительность течения заболевания нами было установлено, что псориатический артрит статистически значимо ассоциирован с увеличением оценки по шкале PASI в среднем на 3,8 [95% CI: 1,1; 6,5] балла ( $p=0,006$ ).

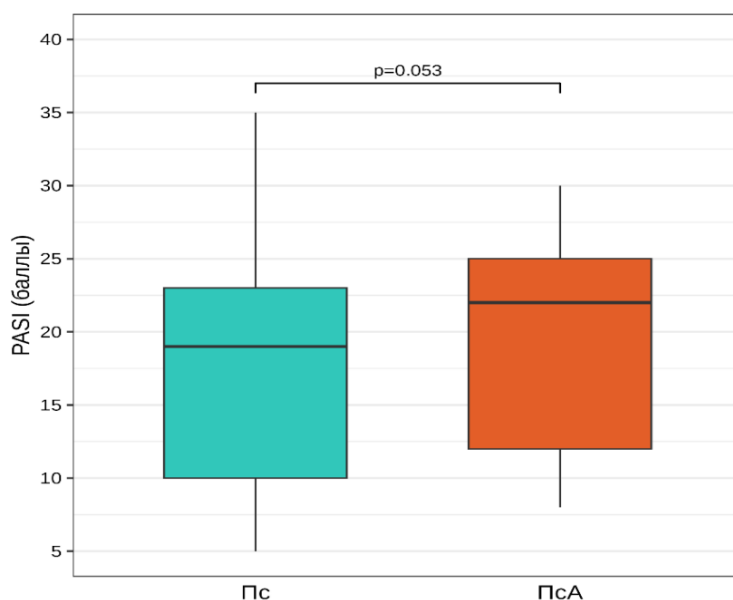


Рисунок 3.7 – Оценка по шкале PASI в группах пациентов

Так как заболевания псориаз и псориатический артрит — это хроническая патология, нам было интересно оценить индекс качества жизни у этих пациентов. Был проведен анализ оценки качества жизни у пациентов в группах исследования, представлено в Таблице 3.3. Индекс качества жизни у всех наблюдаемых пациентов составил 16,8 ( $\pm 5,5$ ); 16 (12–21). Индекс качества жизни у больных с только кожными проявлениями псориаза было 16,1 ( $\pm 5,4$ ); 15 (12–20). Индекс качества

жизни у больных с ПсА был 19,9 ( $\pm 4,6$ ); 20 (16,5–24,5), что также указывает на более высокие цифры индекса качества жизни у пациентов с ПсА.

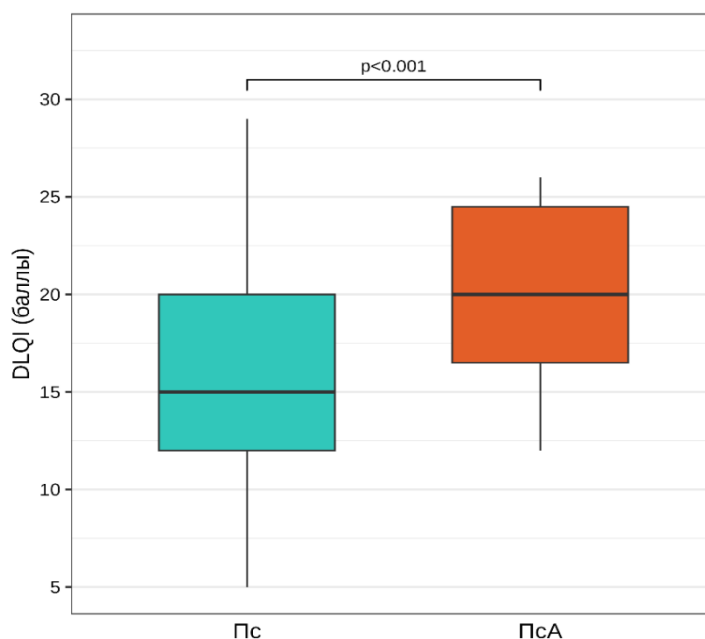


Рисунок 3.8 – Оценка по шкале DLQI в группах пациентов

Таким образом тяжесть течения псориаза оценивалась у пациентов и по шкале DLQI. Оценка по шкале DLQI (Рисунок 3.8) была в среднем на 3,8 [95% CI: 1,7; 5,9] выше при наличии псориатического артрита ( $p < 0,001$ ), а при длительном течении заболевания – в среднем на 4,7 [95% ДИ: 2,6; 6,8] баллов выше ( $p < 0,001$ ).

Учитывая, что псориатический артрит распознается, когда уже у пациентов появляются суставные изменения, мы проанализировали частоту поражения ногтей. Были оценены наличие у пациентов поражения ногтей разной степени выраженности. Среди всех пациентов поражение ногтей отмечалось у 43/134 (32,1%), тогда как поражение ногтей у пациентов с только кожными проявлениями псориаза было у 24/103 (23,3%), у пациентов с ПсА было 19/31 (61,3%), что значительно выше чем во всех других группах, представлено в Таблице 3.3 и на Рисунке 3.9.

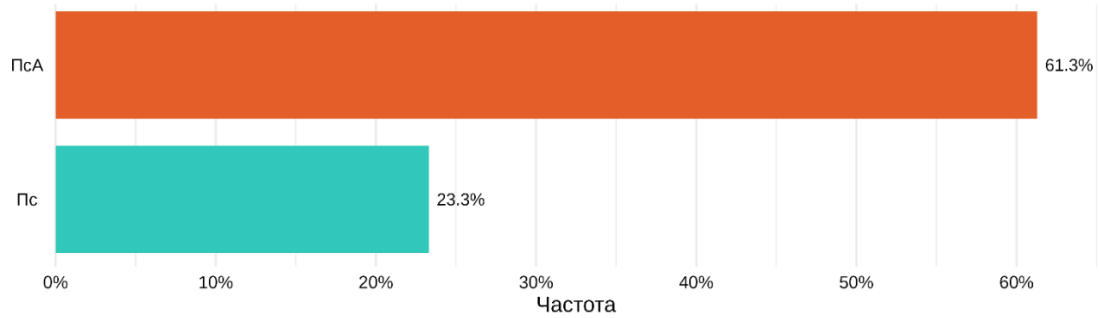


Рисунок 3.9 – Частота поражения ногтей у пациентов в группах наблюдения

При анализе поражения ногтей различного характера (Рисунок 3.9) нами была выявлена статистически значимая ассоциация поражения ногтей у пациентов с наличием псориатического артрита, в том числе независимо от длительности заболевания ( $p < 0,001$ ).

Псориатический артрит – это заболевание, которое приводит к инвалидности, поэтому проводился анализ наличия у пациента инвалидностей. Оценивали наличие инвалидности не только по основному заболеванию (поражение суставов), но и по другим органам и системам. При анализе наличия инвалидности среди всех пациентов, пациенты с инвалидностью были 39/129 (30,2%), пациенты с только кожными проявлениями псориаза и наличием инвалидности были 28/99 (28,3%), а среди пациентов с ПсА и наличием инвалидности было 11/30 (36,7%), что также было выше чем в других группах, представлено в Таблице 3.3 и на Рисунке 3.10.

Таким образом при анализе в отношении частоты наличия инвалидности (Рисунок 3.10) не было выявлено статистически значимой ассоциации ( $p=0,376$ , независимо от длительности заболевания).

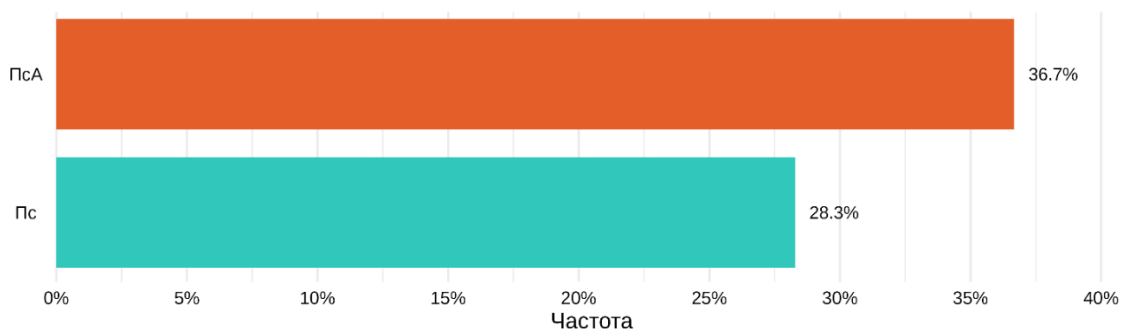


Рисунок 3.10 – Наличие инвалидности у пациентов в группах наблюдения

Как мы видим из Рисунка 3.10 – не выявлены статистически значимые различия в частоте получения инвалидности у больных в группах только с кожными проявлениями и ПсА. Это говорит о том, что все больные имели тяжелую степень тяжести псориаза и поэтому высокие цифры инвалидности. Что делает проблему социально значимой.

### 3.1.4. Анализ коморбидной патологии у пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза

У многих пациентов, входивших в исследование, была сопутствующая патология. В Таблице 3.4 представлены результаты анализа частоты сопутствующих заболеваний в когорте пациентов. При сравнительном анализе нами была выявлена статистически значимо более высокая частота оперативных вмешательств в анамнезе ( $p=0,049$ ), частота заболеваний ЖКТ ( $p=0,011$ ) и сопутствующих заболеваний щитовидной железы ( $p=0,032$ ) в группе пациентов с псориатическим артритом.

Таблица 3.4 – Частота сопутствующих заболеваний в когорте и группах пациентов

Характеристика	Все пациенты (n-168)	Пс (n-137)	ПсА(n-31)	p
Сопутствующая патология	109/135 (80,7%)	84/105 (80%)	25/30 (83,3%)	0,797
Сердечно-сосудистые заболевания	75/135 (55,6%)	59/105 (56,2%)	16/30 (53,3%)	0,837
Артериальная гипертензия	73/135 (54,1%)	57/105 (54,3%)	16/30 (53,3%)	> 0,999
Заболевания ЖКТ	53/135 (39,3%)	35/105 (33,3%)	18/30 (60%)	<b>0,011</b>
Операции в анамнезе	46/135 (34,1%)	31/105 (29,5%)	15/30 (50%)	<b>0,049</b>
Заболевания эндокринной системы	43/135 (31,9%)	33/105 (31,4%)	10/30 (33,3%)	0,828

Продолжение Таблицы 3.4

Ишемическая болезнь сердца	36/135 (26,7%)	27/105 (25,7%)	9/30 (30%)	0,645
Заболевания нервной системы	35/135 (25,9%)	27/105 (25,7%)	8/30 (26,7%)	> 0,999
Заболевания глаз	24/135 (17,8%)	18/105 (17,1%)	6/30 (20%)	0,787
Заболевания суставов	22/84 (26,2%)	6/61 (9,8%)	16/23 (69,6%)	< <b>0,001</b>
Ожирение	19/86 (22,1%)	14/63 (22,2%)	5/23 (21,7%)	> 0,999
Сахарный диабет	16/135 (11,9%)	14/105 (13,3%)	2/30 (6,7%)	0,522
Заболевания органов дыхания	15/135 (11,1%)	13/105 (12,4%)	2/30 (6,7%)	0,52
Болезни мочевыделительной системы	12/135 (8,9%)	9/105 (8,6%)	3/30 (10%)	0,729
Онкологические заболевания	11/134 (8,2%)	10/104 (9,6%)	1/30 (3,3%)	0,455
Мочекаменная болезнь	8/135 (5,9%)	6/105 (5,7%)	2/30 (6,7%)	> 0,999
Заболевания щитовидной железы	8/84 (9,5%)	3/61 (4,9%)	5/23 (21,7%)	<b>0,032</b>
Хронический пиелонефрит	7/135 (5,2%)	5/105 (4,8%)	2/30 (6,7%)	0,651
Варикозная болезнь	7/88 (8%)	5/64 (7,8%)	2/24 (8,3%)	> 0,999
Заболевания ЛОР-органов	6/135 (4,4%)	4/105 (3,8%)	2/30 (6,7%)	0,614
Гепатит	6/76 (7,9%)	6/54 (11,1%)	0/22 (0%)	0,173

Как видно из Таблицы 3.4 у всех наблюдаемых пациентов какая-либо сопутствующая патология встречалась 109/135 (80,7%), у пациентов с кожными проявлениями псориаза 84/105 (80%), у пациентов с ПсА 25/30 (83,3%). Вся сопутствующая патология была разделена на заболевания. Сердечно-сосудистые заболевания встречались у всех пациентов в 75/135 (55,6%) случаев, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 59/105 (56,2%) случаев, у пациентов с ПсА 16/30 (53,3%). У большинства пациентов среди сердечно-сосудистой патологии встречалась артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, в связи с чем мы их проанализировали отдельно. Среди всех пациентов артериальная гипертензия встречалась у 73/135 (54,1%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 57/105 (54,3%) случаев, у пациентов с

ПсА артериальная гипертензия встречалась у 16/30 (53,3%) случаев. Ишемическая болезнь сердца среди всех пациентов встречалась у 36/135 (26,7%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 27/105 (25,7%) случаев, у пациентов с ПсА у 9/30 (30%) случаев. Был проведен анализ и среди заболеваний желудочно-кишечного тракта, среди всех пациентов у 53/135 (39,3%), у пациентов с кожными проявлениями псориаза 35/105 (33,3%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 18/30 (60%), в данном случае ассоциация с у пациентов с псориатическим артритом была достоверна выше. При выяснении анамнеза были пациенты с оперативными вмешательствами в анамнезе, которым проводились по разным причинам. Среди всех пациентов у 46/135 (34,1%) случаев были в анамнезе оперативные вмешательства, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 31/105 (29,5%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 15/30 (50%). В данном случае имеется достоверная значимость, что может указывать нам о том, что течение псориатического артрита утяжеляется еще и более тяжелой сопутствующей патологией, которая требует оперативных вмешательств и в дальнейшем реабилитации дополнительной. Заболевания эндокринной системы среди всех пациентов 43/135 (31,9%) случаев, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 33/105 (31,4%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 10/30 (33,3%). При оценке эндокринной системы, наиболее чаще встречались ожирение, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы, где проводился отдельный анализ по этим заболеваниям. Среди всех пациентов ожирение встречалось у 19/86 (22,1%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 14/63 (22,2%) случаев, у пациентов с ПсА 5/23 (21,7%) случаев. Сахарный диабет среди всех пациентов встречался у 16/135 (11,9%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 14/105 (13,3%) случаев, у пациентов с ПсА у 2/30 (6,7%). Заболевания щитовидной железы среди всех пациентов встречались у 8/84 (9,5%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 3/61 (4,9%) случаев, у пациентов с ПсА 5/23 (21,7%) случаев, что достоверно выше. Заболевания нервной системы среди всех пациентов 35/135 (25,9%) случаев, у

пациентов с кожными проявлениями псориаза 27/105 (25,7%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 8/30 (26,7%). Заболевания органов зрения среди всех пациентов 24/135 (17,8%) случаев, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 18/105 (17,1%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 6/30 (20%). Заболевания суставов или боли в суставах оценивалось отдельно у всех пациентов, так как встречались пациенты, у которых не было выставленного диагноза псориатический артрит, но боли в суставах беспокоили, или были с выставленными подтвержденными заболеваниями суставов. Среди всех пациентов 22/84 (26,2%) случаев, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 6/61 (9,8%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 16/23 (69,6%), что также достоверно выше у пациентов с псориатическим артритом, что нам говорит о том, что у пациентов с псориатическим артритом вероятность развития заболеваний суставов намного выше чем у пациентов без. Заболевания органов дыхания среди всех пациентов встречались 15/135 (11,1%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 13/105 (12,4%) случаев, у пациентов с ПсА 2/30 (6,7%) случаев. Среди всех пациентов 12/135 (8,9%) случаев были заболевания мочевыделительной системы, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 9/105 (8,6%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 3/30 (10%). Наиболее чаще встречались мочекаменная болезнь у всех пациентов 8/135 (5,9%), у пациентов с псориазом 6/105 (5,7%), у пациентов с ПсА 2/30 (6,7%) и хронический пиелонефрит у всех пациентов 7/135 (5,2%), у пациентов с псориазом 5/105 (4,8%), у пациентов с ПсА 2/30 (6,7%). Заболевания сосудистой патологии, чаще всего варикозная болезнь встречалась среди всех пациентов 7/88 (8%) случаев, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 5/64 (7,8%) случаев, у пациентов с ПсА встречалась у 2/24 (8,3%). Заболевания Лор-органов среди всех пациентов встречались 6/135 (4,4%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 4/105 (3,8%) случаев, у пациентов с ПсА 2/30 (6,7%) случаев. Среди всех пациентов гепатит встречался у 6/76 (7,9%) человек, у пациентов с кожными проявлениями псориаза встречаемость была 6/54 (11,1%) случаев, у пациентов с ПсА 0/22 (0%) случаев.

### 3.1.5. Оценка медикаментозной терапии, проводимой пациентам в рамках стационарного лечения

Пациенты с псориатическим артритом статистически значимо чаще получали ГИБП ( $p=0,011$ ) и цито статики ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами только с кожными проявлениями псориаза, также отмечена тенденция к большей частоте проведения физиотерапевтического лечения у пациентов с артритом ( $p=0,061$ ). Данные сопоставимы с литературными.

Как показывает данное исследование и многие подобные исследования больные с ПсА требуют более длительного дорогостоящего лечения (51,6% получали физиотерапевтическое лечение, 77,4% получали цитостатики), что подчеркивает еще раз актуальность нашей работы, предотвращать развитие тяжелых осложнений и проводить своевременную профилактику заболевания.

Таблица 3.5 – Лечение основного заболевания в когорте и группах пациентов

Характеристика	Все пациенты (n-168)	Пс(n-137)	ПсА(n-31)	p
Только базисная терапия	134/135 (99,3%)	103/104 (99%)	31/31 (100%)	> 0,999
ГИБП	3/137 (2,2%)	0/106 (0%)	3/31 (9,7%)	<b>0,011</b>
Цитостатики	50/137 (36,5%)	26/106 (24,5%)	24/31 (77,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Инфузионная терапия	134/135 (99,3%)	104/104 (100%)	30/31 (96,8%)	0,23
Антигистаминные препараты	134/135 (99,3%)	104/104 (100%)	30/31 (96,8%)	0,23
Метаболическая терапия	132/135 (97,8%)	102/104 (98,1%)	30/31 (96,8%)	0,546
Физиотерапевтическое лечение	50/135 (37%)	34/104 (32,7%)	16/31 (51,6%)	<b>0,061</b>
Плазмообмен	5/137 (3,6%)	5/106 (4,7%)	0/31 (0%)	0,588

Как видно из Таблицы 3.5 все пациенты получали терапию различную. Среди всех пациентов, которые получали базисную терапию было 134/135 (99,3%), у

пациентов с только кожными проявлениями псориаза 103/104 (99%), у пациентов с ПсА у 31/31 (100%). Среди всех пациентов ГИБП получали 3/137 (2,2%), из них только с кожными проявлениями было 0/106 (0%), а пациентов с ПсА было 3/31 (9,7%), что статистически значимо выше и указывает, что псориатический артрит требует более тяжелого лечения, чем псориаз без суставных проявлений. Цитостатики получали 50/137 (36,5%) человек из них, среди них пациенты с псориазом были 26/106 (24,5%) человек, пациенты с ПсА были 24/31 (77,4%), тоже статистически значимо. Некоторым пациентам проводилась инфузионная терапия для снятия интоксикации это 134/135 (99,3%) человек, из них 104/104 (100%) пациенты с только кожными проявлениями псориаза, 30/31 (96,8%) человек с ПсА. Учитывая, что пациенты испытывали зуд, проводилась антигистаминная терапия.

Среди всех пациентов антигистаминную терапию получали 134/135 (99,3%) человек из них, среди них пациенты с псориазом были 104/104 (100%) человек, пациенты с ПсА были 30/31 (96,8%). Для коррекции коморбидной патологии проводилась метаболическая терапия среди всех пациентов она проводилась 132/135 (97,8%) пациентам, из них, пациенты с псориазом были 34/104 (32,7%) человек, пациенты с ПсА были 16/31 (51,6%). Также пациенты получали и физиотерапевтическое лечение, среди всех пациентов получали 50/135 (37%) человек, из них пациенты с псориазом были 34/104 (32,7%) человек, пациенты с ПсА были 16/31 (51,6%), что было достоверно значимо. Были пациенты, которые получали и Плазмообмен по ВМП среди всех пациентов получали 5/137 (3,6%) человек, из них пациенты с псориазом были 5/137 (3,6%) человек, пациенты с ПсА были 0/31 (0%).

### **3.1.6. Анализ лабораторных данных**

Для выявления лабораторных предикторов ранней диагностики, мы проводили анализ лабораторных показателей у пациентов во всех группах наблюдения. Анализы пациентам проводили на первый день госпитализации в

стационар, до начала лечения. Кровь пациентам брали согласно стандартам и клиническим рекомендациям лечения псориаза. Венозная кровь бралась натощак. Мы проводили анализ оценки показателей общего анализа крови и биохимического анализа крови. Общий анализ крови проводился развернутый. В биохимическом анализе крови определялись показатели (АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции, креатинин, мочевины, СРБ, ревматоидный фактор).

В Таблице 3.6 и на Рисунках 3.11-18 представлены результаты сравнительного анализа результатов лабораторного исследования в группах пациентов.

Таблица 3.6 – Результаты лабораторного исследования в когорте и группах пациентов

Характеристика	Все пациенты (n-168)	Пс(n-137)	ПсА(n-31)	P
IgE (МЕ/мл)	17 (6,4–62,7)	17 (6,4–62,7)	19,2 (12,3–157)	0,821
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,6 (4,3–4,9)	4,6 (4,4–5)	4,3 (4,1–4,7)	<b>0,033</b>
Гемоглобин (г/л)	142 (133–150)	144 (137–151)	133 (129–141)	<b>0,003</b>
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	252 (209,5–294,5)	239 (208–285)	290,5 (259–334)	<b>0,006</b>
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	7,3 (6,1–9,1)	7,2 (6,1–9,3)	7,9 (6,3–8,9)	0,661
Эозинофилы (%)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1,3–3,7)	0,677
Нейтрофилы (%)	62,9 (55–68,2)	59,2 (55–68,1)	64,7 (58,7–68,5)	0,31
Лимфоциты (%)	28 (23–35)	28,9 (24–35,1)	25 (19–29)	<b>0,066</b>
СОЭ (мм/ч)	12 (6–19)	10,5 (6–19)	15 (12,5–20)	<b>0,068</b>
АЛТ (Ед./л)	23,6 (16,2–37,2)	27,8 (18–39,4)	17,3 (12,2–21,9)	<b>0,002</b>
АСТ (Ед./л)	21,7 (18–29,6)	22,4 (18,2–31,4)	19,5 (17,2–23,3)	<b>0,09</b>
Билирубин общий (мкмоль/л)	12,4 (10,3–18,1)	16,5 (11–18,4)	11,4 (8,3–12,9)	<b>0,027</b>
Общий белок (г/л)	72,5 (68,7–75,8)	72,5 (67,8–75,3)	73,7 (69,7–76,5)	0,63
Мочевина (ммоль/л)	4,7 (3,6–5,6)	4,7 (3,6–5,6)	4,5 (3,7–5,6)	0,755
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 (5,2–6,3)	5,7 (5,2–6,4)	5,8 (5,2–6)	0,431

Таким образом, как видно из Таблицы 3.6 у пациентов с псориатическим артритом регистрируются значимые различия по ряду лабораторных показателей. При оценке клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы было выявлено, что у пациентов с псориатическим артритом отмечалось статистически значимо более низкое содержание эритроцитов  $p=0,033$ , (Рисунок 3.11) и гемоглобина  $p=0,003$  (Рисунок 3.12).

У пациентов с псориазом среднее содержание эритроцитов составило 4,6 (4,4–5), а псориатическим артритом 4,3 (4,1–4,7)  $p=0,033$ , среднее содержание гемоглобина составило 144 (137–151) у пациентов с псориазом, а псориатическим артритом 133 (129–141)  $p=0,003$ .

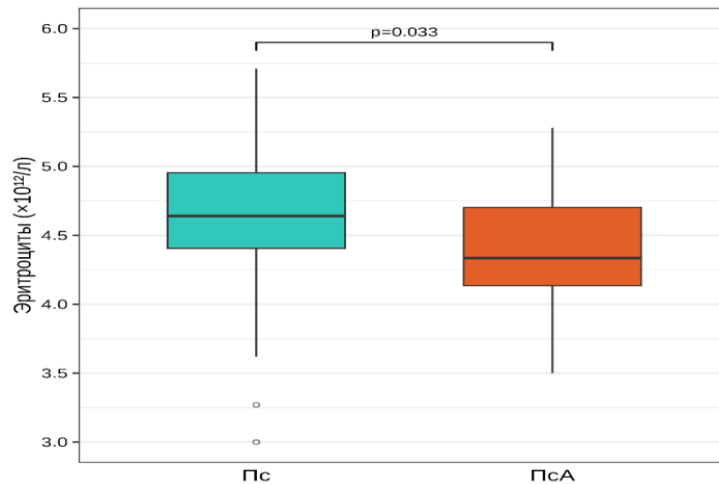


Рисунок 3.11 – Среднее содержание эритроцитов в группе пациентов

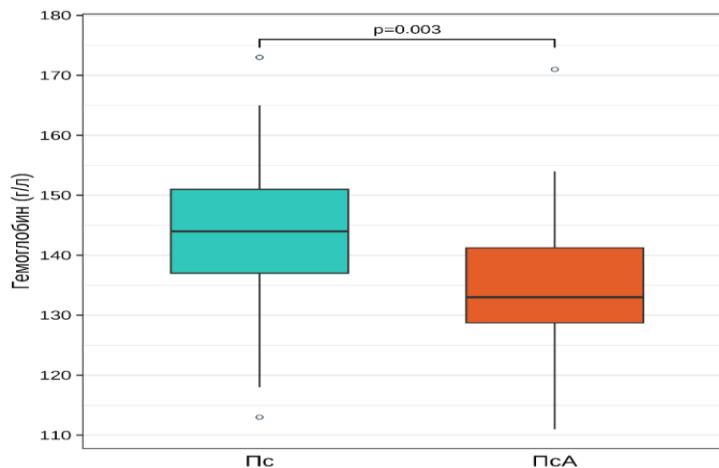


Рисунок 3.12 – Среднее содержание гемоглобина в группе пациентов

При оценке абсолютного количества тромбоцитов также обнаружилось у пациентов с псориатическим артритом уровень тромбоцитов был значимо выше чем у пациентов с псориазом ( $p=0,006$ , Рисунок 3.13).

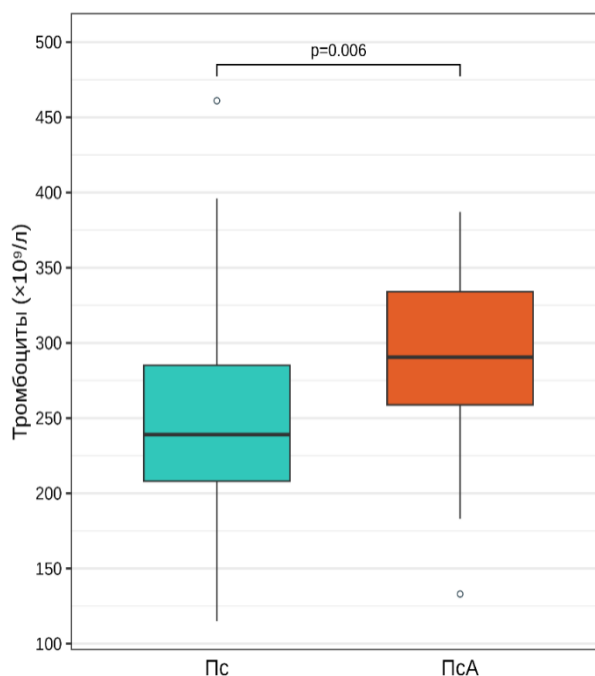


Рисунок 3.13 – Среднее содержание тромбоцитов в группе пациентов

У пациентов с псориазом среднее содержание тромбоцитов составило 239 (208–285), а с псориатическим артритом 289 (258–335)  $p=0,006$  [186].

По данным общего анализа крови с определением лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов было выявлено, что среди пациентов с артритом отмечалась тенденция к меньшему содержанию лимфоцитов ( $p=0,066$ , Рисунок 3.14) и к более высокой СОЭ ( $p=0,068$ , Рисунок 3.15).

У пациентов с псориазом среднее содержание лимфоцитов составило 28,9 (24–35,1), а псориатическим артритом 25 (19–29)  $p=0,066$ , среднее содержание СОЭ составило 10,5 (6–19) у пациентов с псориазом, а псориатическим артритом 15 (12,5–20)  $p=0,068$ .

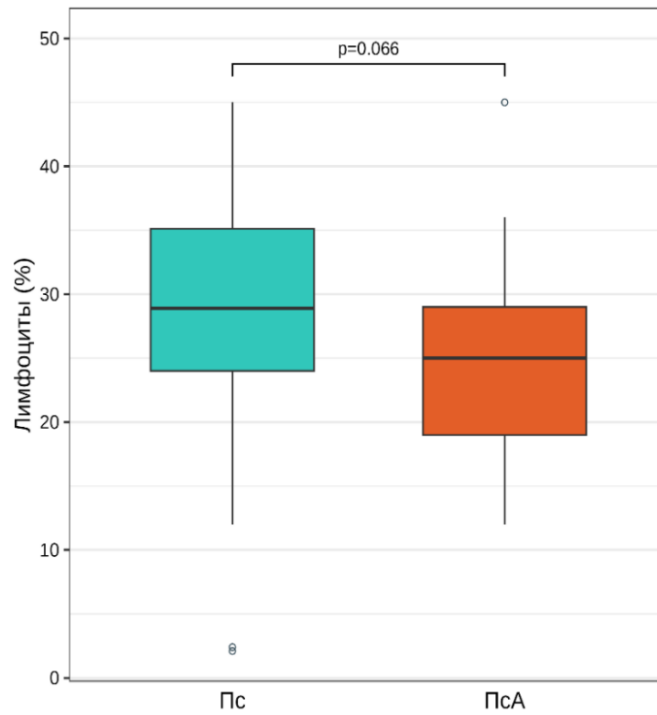


Рисунок 3.14 – Среднее содержание лимфоцитов в группе пациентов

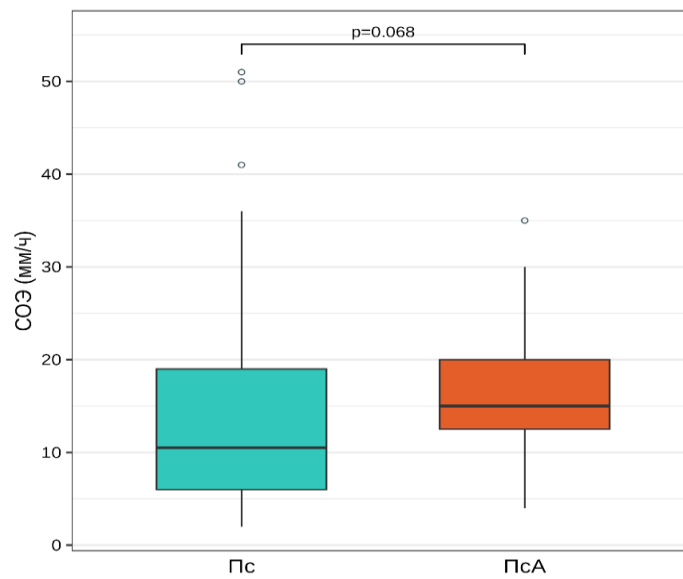


Рисунок 3.15 – Среднее содержание СОЭ в группе пациентов

Кроме того, проводился анализ в отношении биохимического анализа крови были выявлены различия между группами в отношении маркеров повреждения печени, отмечалась тенденция к высокому содержанию АСТ ( $p=0,09$ , Рисунок 3.16)

и АЛТ у пациентов с псориазом в отличии от пациентов с ПсА ( $p=0,002$ , Рисунок 3.17).

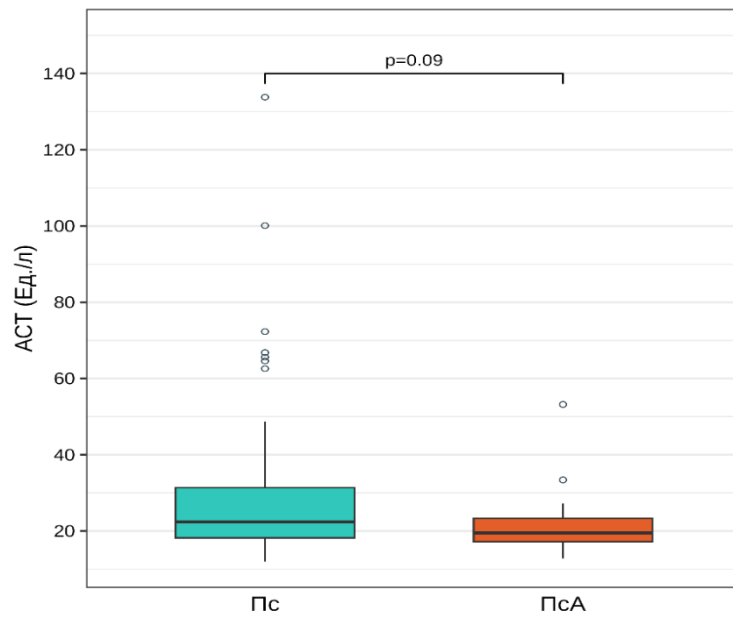


Рисунок 3.16 – Концентрация АСТ в группах наблюдения

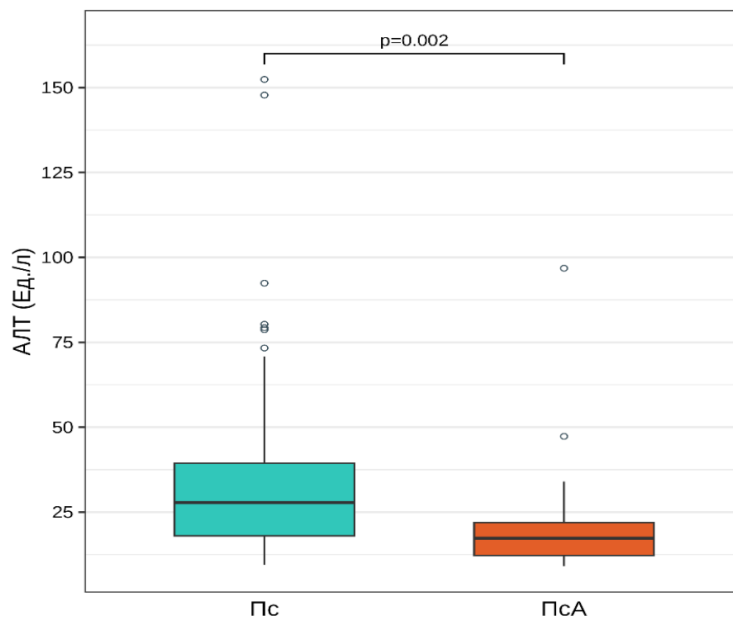


Рисунок 3.17 – Концентрация АЛТ в группах наблюдения

У пациентов с псориазом среднее содержание АСТ составило 22,4 (18,2–31,4), а псориатическим артритом 19,5 (17,2–23,3)  $p=0,09$ , среднее содержание АЛТ

составило 27,8 (18–39,4) у пациентов с псориазом, а псориатическим артритом 17,3 (12,2–21,9)  $p=0,002$ .

При анализе показателей билирубинового обмена у пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами только с кожными проявлениями псориаза. Концентрация общего билирубина была выше у пациентов с псориазом ( $p=0,027$ , Рисунок 3.18).

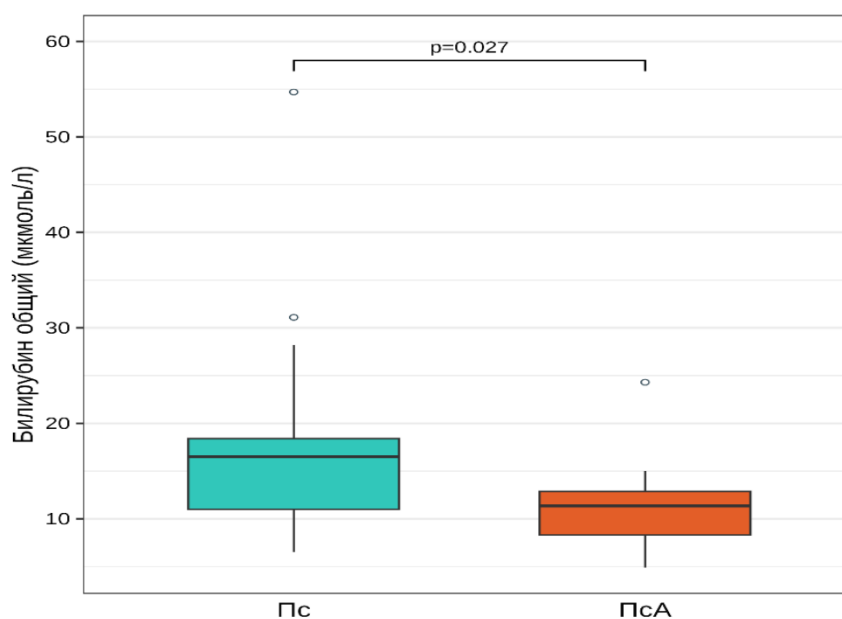


Рисунок 3.18 – Концентрация общего билирубина в группах наблюдения

У пациентов с псориазом среднее содержание общего билирубина составило 16,5 (11–18,4), а псориатическим артритом 11,4 (8,3–12,9),  $p=0,027$ .

Полученные нами результаты более высокого уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и общего билирубина у больных псориазом можно объяснить, более интенсивной противовоспалительной терапией, пациенты с ПСА значимо чаще получают системную терапию, как показано в Таблице 3.5, ГИП ( $p=0,011$ ), цитостатики ( $p < 0,001$ ) и метаболическую терапию Таблица 3.5. По данным литературы описаны противовоспалительное действие ГИП. Таким образом лечение псориатического артрита оказывает положительное влияние на течение сопутствующей патологии

Ранняя диагностика ПСА у больных псориазом позволяет быстро и адекватно начать лечение, которое предотвращает развитие тяжелых форм коморбидной патологии, увеличивает индекс качества жизни и минимизирует риски инвалидности. 3/137 (2,2%) 0/106 (0%) 3/31 (9,7%) 0,011.

### **3.1.7. Молекулярно-генетическое исследование предиктивной роли гена TLR9 в отношении развития псориазического артрита и его осложненных форм**

Помимо классических лабораторных и инструментальных методов, все больше внимания современных ученых и медицинских работников притягивают молекулярно-генетические методы исследования. Они позволяют не только глубже понимать патогенез заболеваний, но и прогнозировать риски возникновения и тяжести течения патологии для конкретного пациента. Одним из ключевых звеньев начала развития не только инфекционных, но и аутоиммунных патологий, таких как псориаз, являются Toll-подобные рецепторы (TLR). TLR входят в группу патоген распознающих рецепторов врожденного иммунитета. При взаимодействии со специфическими молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами, такими как липополисахарид (ЛПС), оц-РНК и ДНК, содержащая неметилованные цитокин-фосфат-гуанозинового мотивы (CpG), они инициируют сигнальные пути. Активация сигнальных путей осуществляется через адаптерный белок, называемый миелоидным фактором дифференциации 88 (MyD88), а в случае TLR3 через TIR домен-содержащий белок (TRIF). Оба пути, MyD88 и TRIF, вызывают транскрипционные изменения посредством активации ядерного фактора-кВ (NF-к $\beta$ ) и других факторов транскрипции, что в конечном итоге приводит к активации интерферонов I типа, провоспалительных хемокинов и цитокинов. Это в свою очередь обеспечивает запуск адаптивного иммунного ответа, приводящего к полноценной воспалительной реакции с элиминацией чужеродного микроорганизма [188].

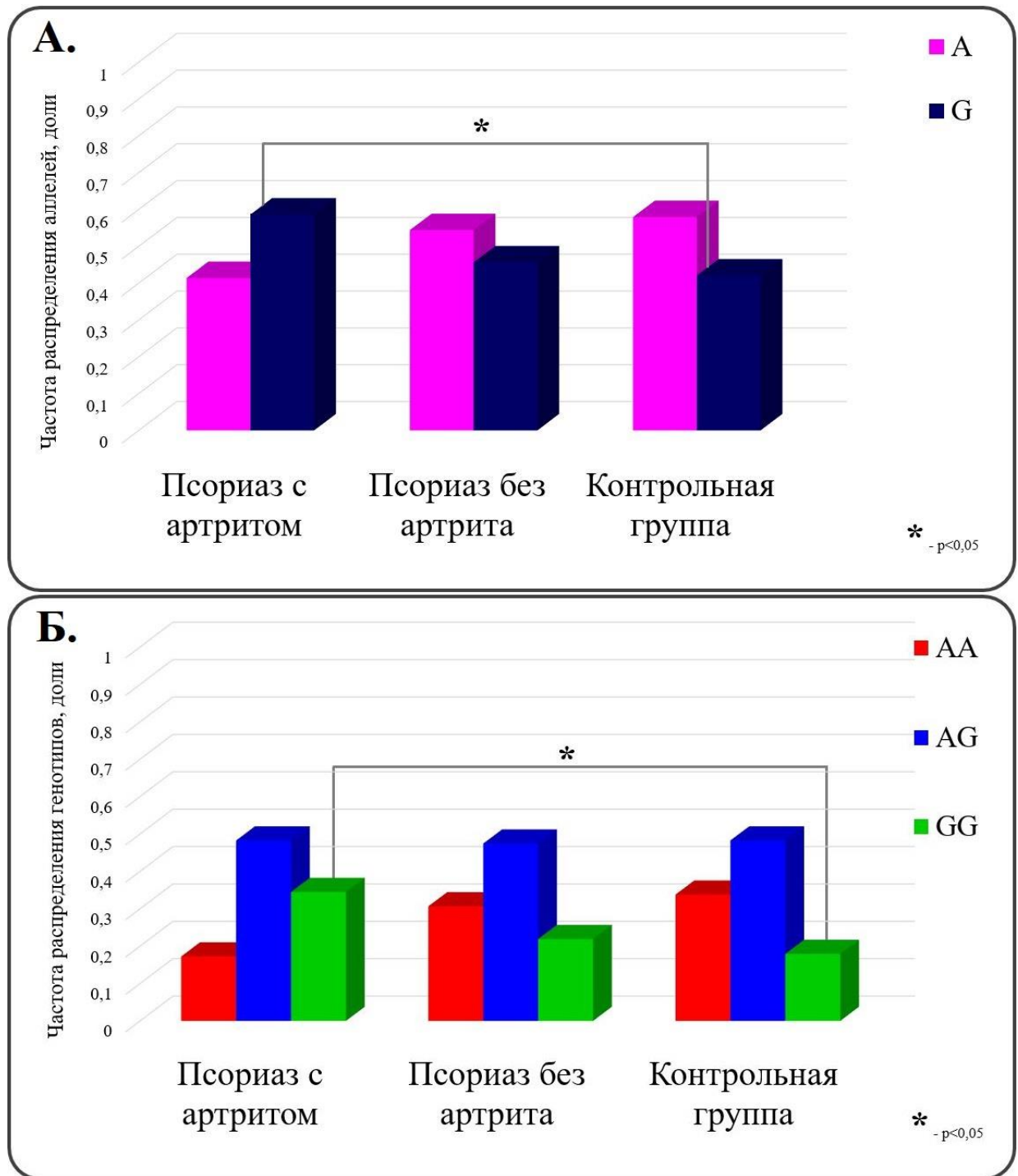
TLR9 представляет собой трансмембранный рецептор, преимущественно экспрессируемый в таких иммунных клетках, как моноциты, макрофаги, плазмоцитоидные дендритные клетки и В-лимфоциты. В неактивном состоянии TLR9 находится в эндоплазматическом ретикулуме. Для взаимодействия с лигандом, он при помощи аппарата Гольджи транспортируется в эндолизосомы, где подвергается поэтапному процессингу, после которого TLR9 может связываться с богатой CpG-мотивами ДНК и инициировать передачу сигнала по вышеописанным путям. Такой механизм предотвращает чрезмерное развитие воспалительных реакций [187].

Обычно TLR9 связывается с богатой CpG-мотивами ДНК бактериального происхождения, однако при определенных обстоятельствах рецептор может также активироваться эндогенной собственной ДНК. Поглощенная собственная ДНК становится иммуногенной при сочетании с антимикробными пептидами или белками хроматина, а также если высвобождается митохондриями в окисленном состоянии. Такая ДНК защищена от деградации, что способствует активации TLR9 и развитию воспалительных реакций, вызывающих аутоиммунные заболевания [187, 189]. Литературные данные раскрывают ключевую роль TLR9 в развитии таких аутоиммунных патологий как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз [189].

Структура, количество и функциональная активность TLR9 определяется генетическими и эпигенетическими факторами. Среди генетических факторов в последнее время огромное внимание уделяется роли полиморфных маркеров, изучение которых соответствует активно развивающемуся в сфере здравоохранения направлению – персонафицированной медицине. Полиморфный маркер rs187084 расположен в промоторной области гена TLR9 и влияет на его экспрессию [190]. Его роль достаточно широко изучена при многих патологиях [190, 191], в том числе и аутоиммунных [189, 192], однако данных по его ассоциации с риском развития псориаза не так много. Ранее было опубликовано исследование, проведенное с участием группы пациентов, проживающих на юге Бразилии. Как указывают авторы, этнический состав данной группы

преимущественно имеет европейское происхождение (80,5%), но также включает в себя африканские (12,5%) и индейские (7,0%) гены. Авторы выявили, что полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* был связан с предрасположенностью к развитию спондилоартритов только у пациентов мужского пола [193, 194]. Таким образом, изучение ассоциации полиморфного маркера rs187084 расположенного в промоторной области гена *TLR9* с риском развития ПсА, его тяжелых и осложненных форм у лиц славянской этнической группы является актуальным.

В ходе проведенного исследования был проанализирован полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* и его ассоциация с риском развития ПсА. Было выявлено, что аллель *A* изучаемого маркера при ПсА встречается с частотой 0,414, а в контрольной группе – 0,579. Аллель *G*, наоборот, чаще встречался в группе с ПсА (частота 0,586) по сравнению с контрольной выборкой (частота - 0,421;  $p < 0,05$ ), таким образом, повышая риск развития ПсА у носителя аллеля *G* почти в 2 раза ( $OR=1,95$ ;  $95\%CI=1,1-3,46$ ). Также было проведено сравнение распределения аллелей в группах пациентов с ПсА и пациентов с псориазом без артрита: аллель *G* встречался чаще в первой группе (частота 0,586 и 0,456;  $p < 0,1$ ). Данные наглядно представлены на Рисунке 3.19 и в Таблице А.1. Анализ генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* показал, что гомозигота *AA* встречается реже у пациентов с ПсА (частота 0,172), чем в контрольной группе (0,338) и группе с псориазом без артрита (0,307). Гетерозигота встречается в изучаемых группах примерно с одинаковой частотой: 0,483, 0,483 и 0,474 соответственно. Гомозигота *GG*, напротив, встречается у пациентов с ПсА (частота 0,345) чаще, чем в контрольной группе (0,179) и группе с псориазом без артрита (0,219). Было выявлено, что носительство генотипа *GG* повышает риск развития ПсА по сравнению с группой контроля почти в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ;  $OR=2,41$ ;  $95\%CI=1-5,78$ ) (Рисунок 3.19, Таблица А.1) [52].

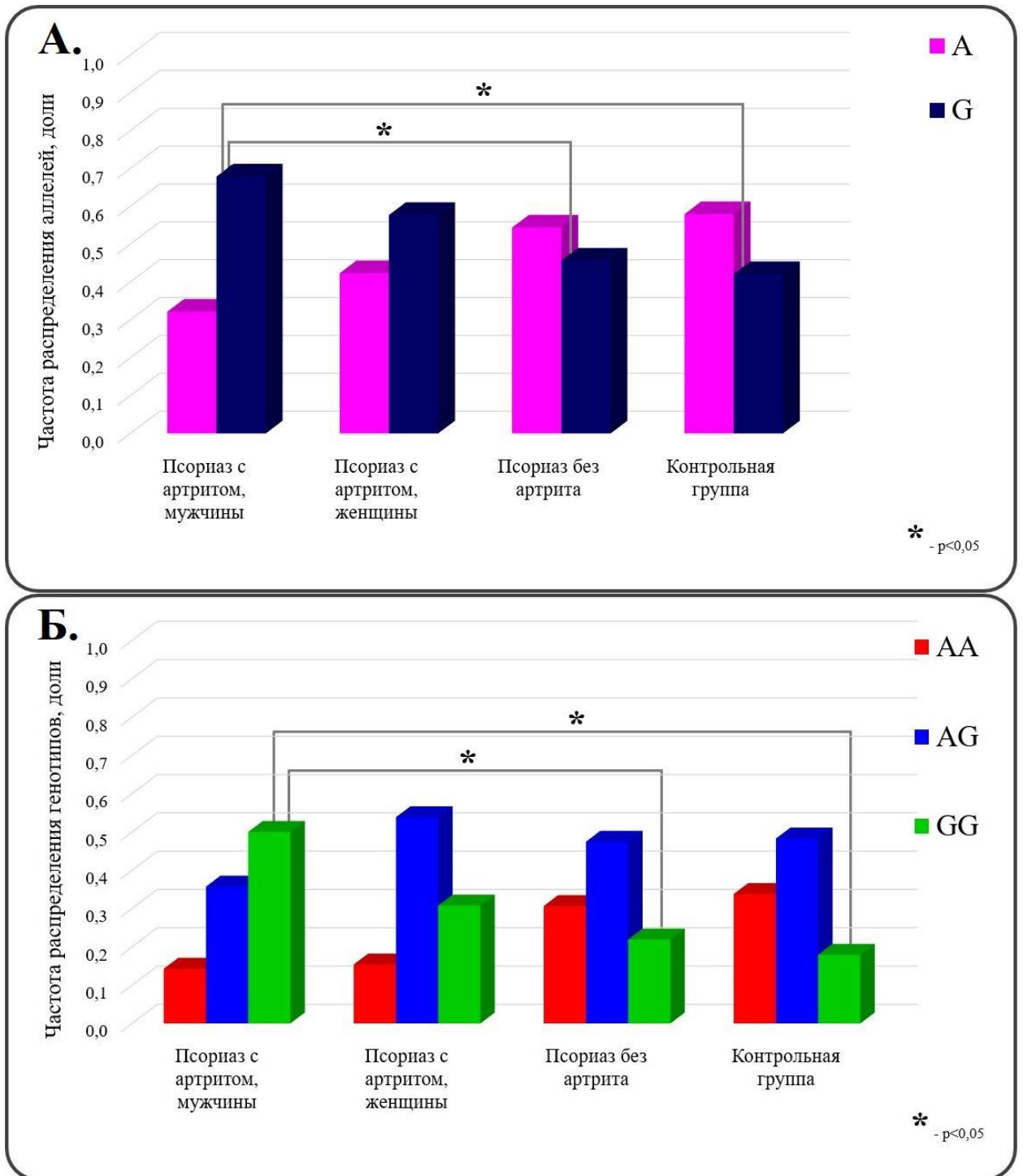


Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.19 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов с псориатическим артритом, с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота

Ранее, в литературных источниках сообщалось, что некоторые из полиморфных маркеров в гене *TLR9* могут коррелировать с

предрасположенностью к заболеванию в зависимости от пола пациента. Например, полиморфный маркер rs5743836 связан с предрасположенностью к ревматоидному артриту только у женщин [186]. Однако, в том же источнике сообщалось, что изучаемый нами полиморфный маркер, rs187084, связан с ревматоидным артритом независимо от пола [192]. В другом исследовании было показано, что полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* ассоциирован со спондилоартритами только у пациентов мужского пола [193, 194]. В связи с этими данными, на следующем этапе изучаемая выборка пациентов с ПсА была разделена на две подгруппы в зависимости от половой принадлежности. Было выявлено, что преобладание аллеля *G* в группе с ПсА наиболее выражено у мужчин (частота встречаемости 0,679). Аллель *G* увеличивал риск развития патологии у мужчин по сравнению с контрольной выборкой почти в 3 раза ( $p < 0,01$ ; OR=2,91; 95% CI=1,27-6,64), а гомозигота *GG* в 4,6 раз (частота 0,5;  $p < 0,01$ ; OR=4,58; 95% CI=1,48-14,17). Генотипы *AA* и *AG* в группе мужчин с ПсА встречались с частотами 0,143 и 0,357. Аналогичные результаты были получены при сравнении пациентов мужского пола с ПсА с больными псориазом без артрита: аллель *G* и гомозигота *GG* были ассоциированы с ПсА, увеличивая риск развития патологии в 2,5 и 3,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ; OR=2,52; 95% CI=1,1-5,76 и  $p < 0,05$ ; OR=3,57; 95% CI=1,16-10,97). Изучение группы женщин с ПсА в сравнении как с контрольной выборкой, так и с псориазом без артрита не выявило статистически значимой разницы: аллели *A* и *G* встречались с частотами 0,423 и 0,577 соответственно, а генотипы *AA*, *AG* и *GG* – 0,154, 0,538 и 0,308 соответственно. Все вышеизложенные данные наглядно представлены на Рисунке 3.20 и в Таблице А.2.

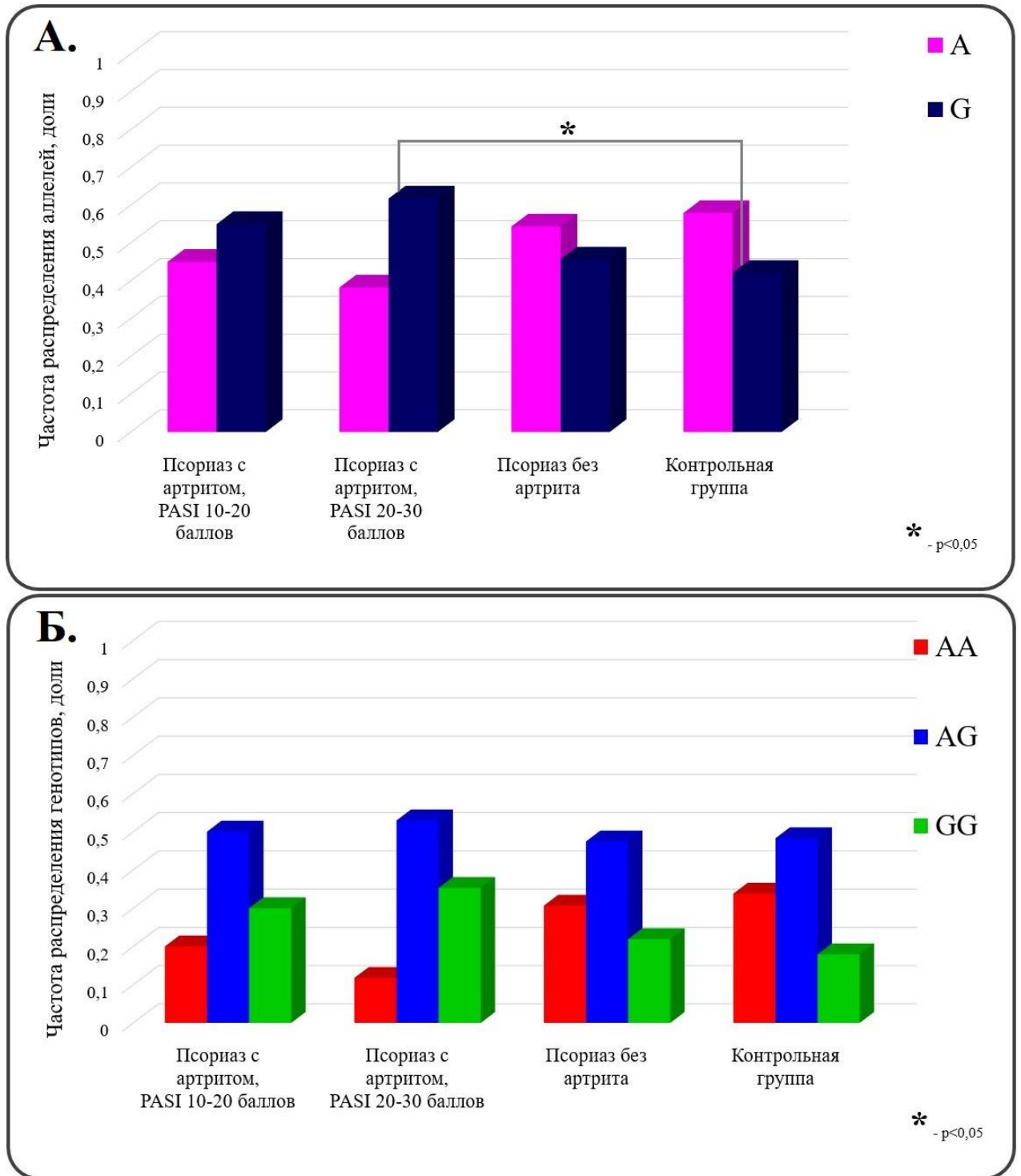


Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.20 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах мужчин и женщин с псориатическим артритом, с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота

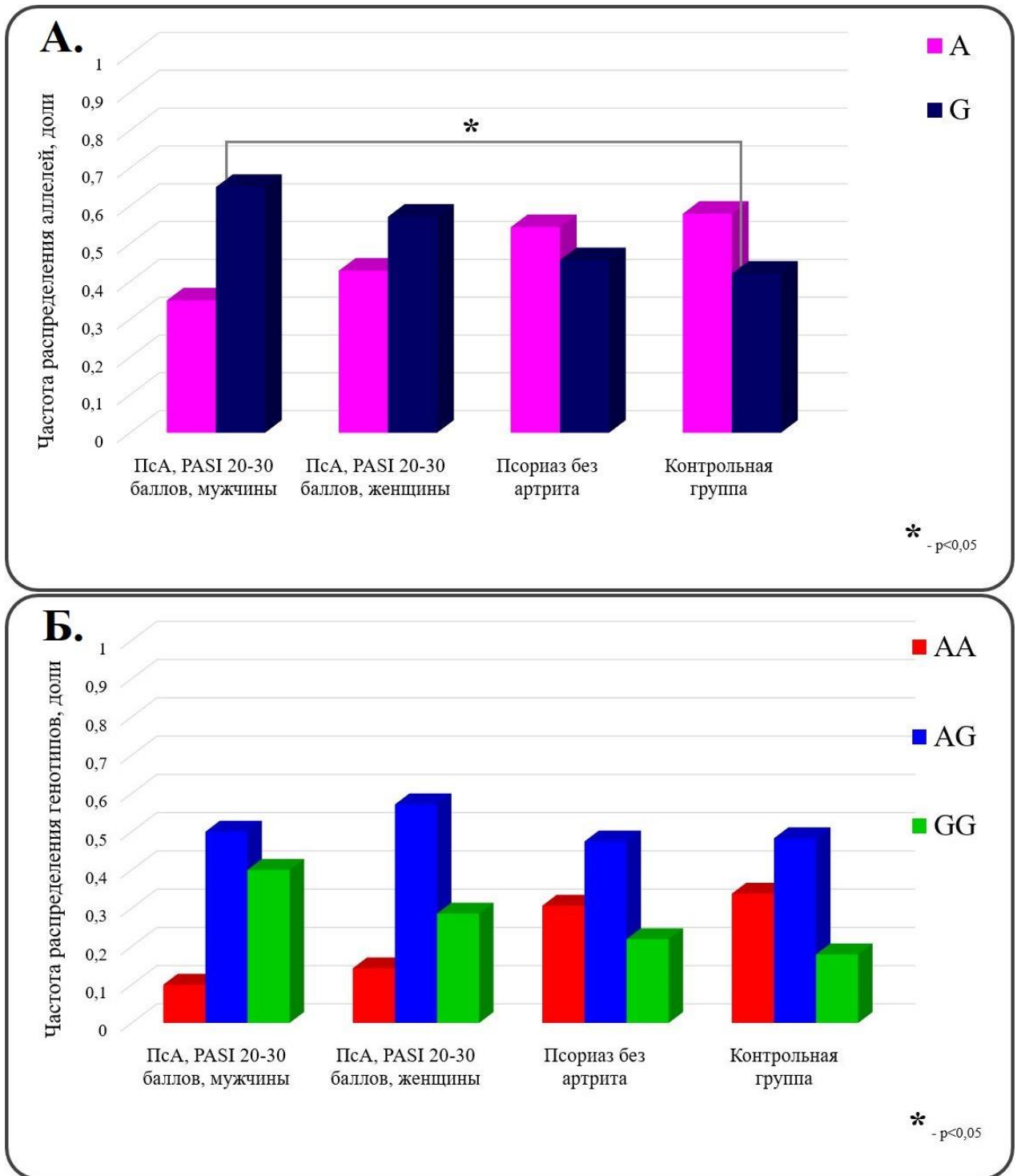
Далее мы проанализировали, ассоциирован ли полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* с тяжестью течения ПсА, его дебютом, наследственной предрасположенностью, а также с сопутствующим поражением ногтей и выраженностью суставных проявлений. Тяжесть течения оценивали по индексу PASI. Так как в группы с индексом PASI меньше 10 и больше 30 вошло только по 1 пациенту, они были исключены из статистических расчётов. Анализ группы с индексом PASI от 10 до 20 не показал статистически значимых результатов: аллель *A* в данной группе встречалась с частотой 0,45, аллель *G* – 0,55, гомозигота *AA* – 0,2, гетерозигота – 0,5 и гомозигота *GG* с частотой 0,3. Исследование пациентов с ПсА с индексом PASI от 20 до 30 выявило, что аллель *G* в данной группе встречается значительно чаще (частота 0,618) по сравнению с контрольной выборкой ( $p < 0,05$ ; OR=2,22; 95% CI=1,07-4,62). Исследование генотипов при этом не показало статистически значимых результатов: гомозигота *AA* встречалась с частотой 0,118, гетерозигота – 0,529, а гомозигота *GG* – 0,353 (Рисунок 3.21, Таблица А.3).

Так как ранее было выявлено, что разница между пациентами с ПсА и группами сравнения наиболее выражена у мужской половины пациентов, мы также провели статистический анализ для выявления ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с тяжестью течения ПсА отдельно для мужчин и женщин. Было показано, что аллель *G* ассоциирована с тяжелым течением ПсА у мужчин по сравнению с контрольной выборкой, увеличивая риск развития патологии в 2,6 раз ( $p < 0,05$ ; OR=2,56; 95% CI=1-6,6). Однако, несмотря на отсутствие статистической значимости у женщин с ПсА также отмечалось преобладание аллеля *G*, в то время как в группах сравнения преобладал аллель *A*. Подробные данные всех статистических расчётов представлены в Таблице А.4, а наглядное представление полученных результатов – на Рисунке 3.22.



Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.21 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов с псориатическим артритом с индексом PASI 10-20 баллов, с индексом PASI 20-30 баллов, пациентов с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота



Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.22 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов мужского и женского пола с псориатическим артритом и индексом PASI 20-30 баллов, пациентов с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота

Псориаз может дебютировать в любом возрасте, но чаще всего заболевание начинается в возрасте от 15 до 40 лет. Помимо окружающей среды, образа жизни пациента, наличия острых и хронических инфекций и многих других факторов, влияющих на дебют заболевания, огромную роль отводят генетическим и иммунологическим факторам. При этом известно, что по мере старения человека иммунная система начинает функционировать иначе, что может проявляться в виде снижения устойчивости к вирусным и бактериальным инфекциям, снижения реакции на введение вакцинных препаратов, повышенной восприимчивости к онкогенным мутациям, а также в повышенной восприимчивости к аутоиммунным заболеваниям. Функционирование иммунной системы, в свою очередь, в большей степени зависит от генетических особенностей индивида. Таким образом, мы предположили, что пациенты с дебютом ПсА до 40 и после 40 лет могут также иметь существенные различия при исследовании у них полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9*. Однако, при анализе групп пациентов с ПсА и дебютом до и после 40 лет статистически значимых результатов получено не было. В группе пациентов с ПсА и дебютом до 40 лет аллель *A* полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* встречался с частотой 0,385, а аллель *G* – 0,615. Генотипы имели следующее распределение: гомозигота *AA* встречалась с частотой 0,154, гетерозигота – 0,462 и гомозигота *GG* – 0,385. В группе пациентов с ПсА и дебютом после 40 лет аллели *A* и *G* встречались с частотами 0,423 и 0,577, а генотипы *AA*, *AG* и *GG* с частотами 0,154, 0,538 и 0,308 соответственно. Статистические расчёты по данным группам представлены в Таблице А.5.

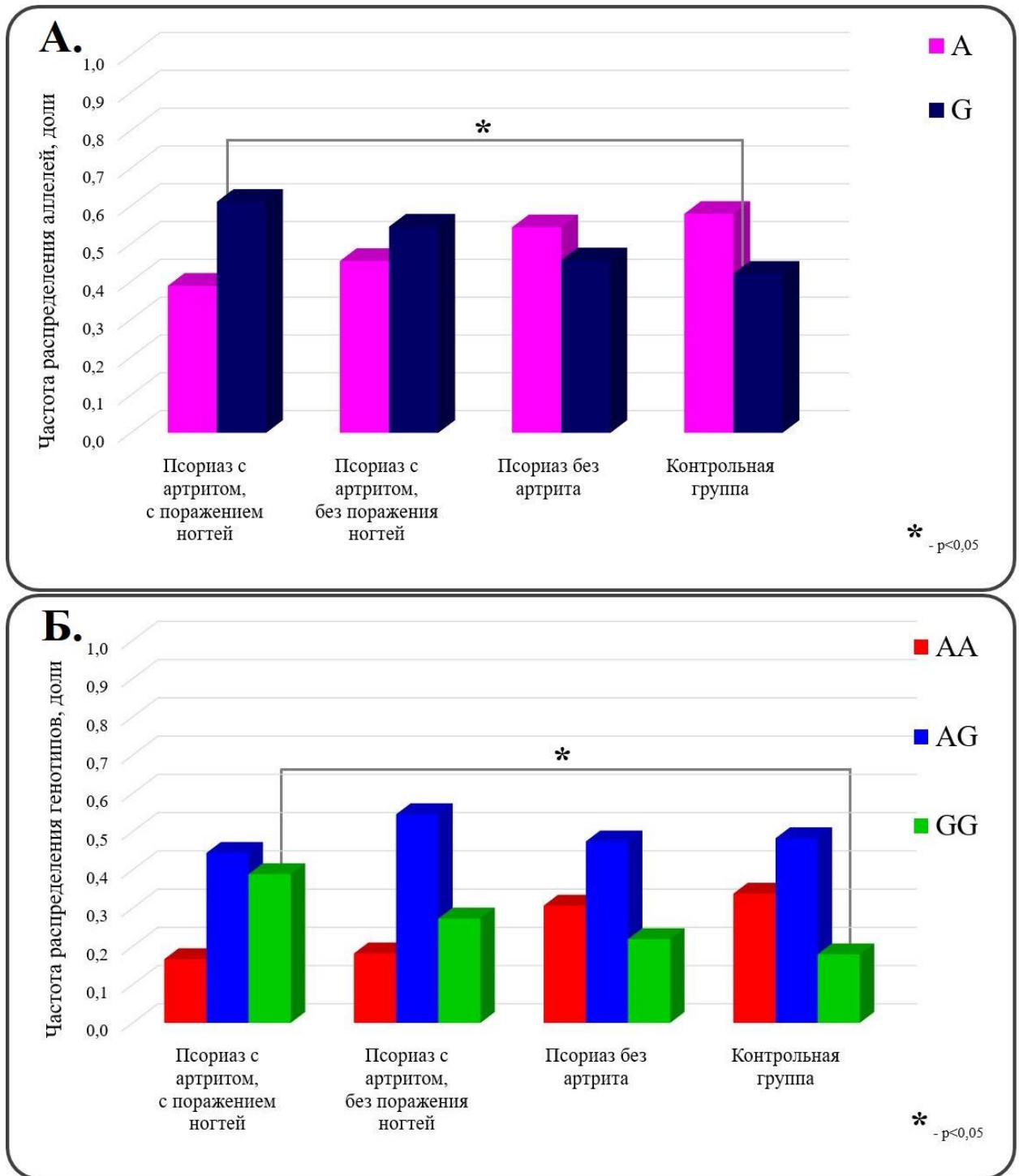
Известно, что несмотря на то, что псориаз является гетерогенным заболеванием, отягощенный семейный анамнез повышает риски его развития в несколько раз. Соответственно, представляло интерес провести также анализ группы с ПсА в зависимости от наследственной отягощенности. Однако, ассоциации распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с ПсА с учетом наследственной отягощенности найдено не было. В группе пациентов с ПсА с отягощенным семейным анамнезом аллели *A* и *G* встречались с частотой 0,357 и 0,643, а в группе без отягощенной

наследственности – 0,432 и 0,568. Распределение генотипов в данных группах выявило, что гомозигота *AA* встречается с частотами 0,143 и 0,182, гетерозигота – 0,429 и 0,5 и гомозигота *GG* – 0,429 и 0,318 (Таблица А.6).

Поражение ногтей у пациентов с ПсА – довольно распространенное осложнение. Оно поражает от 50 до 87% больных и проявляется в виде лейконихии, ямок, красных пятен, онихолизиса, лососевых пятен, подногтевого гиперкератоза и оскольчатых кровоизлияний. Такие изменения во внешнем виде сильно снижают качество жизни пациента, приводя к снижению социальных взаимодействий и ограничению повседневной и профессиональной деятельности [193]. Все вышеизложенное делает особенно актуальным выявление предиктивного маркера поражения ногтей у пациентов с ПсА. В ходе проведенного анализа распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* и их ассоциации с поражением ногтей при ПсА было выявлено преобладание аллеля *G* в исследуемой группе (0,611) по сравнению с контрольной выборкой ( $p < 0,05$ ; OR=2,16; 95% CI=1,06-4,4). Генотип *GG* также чаще встречался в исследуемой группе (частота 0,389), было выявлено, что он повышает риск развития поражения ногтей при ПсА по сравнению с контрольной группой почти в 3 раза ( $p < 0,05$ ; OR=2,91; 95% CI=1,03-8,23). Гетерозигота и гомозигота *AA* в исследуемой группе встречались с частотой 0,444 и 0,167 соответственно. Также была изучена группа пациентов с ПсА, но без поражения ногтей. В целом, общая картина распределения аллелей и генотипов была схожа с таковой при ПсА с поражением ногтей, но менее выражена: так аллели *A* и *G* встречались с частотами 0,455 и 0,545, а генотипы *AA*, *AG* и *GG* – 0,182, 0,545 и 0,273 соответственно. Вышеописанная информация представлена на Рисунке 3.23 и в Таблице А.7.

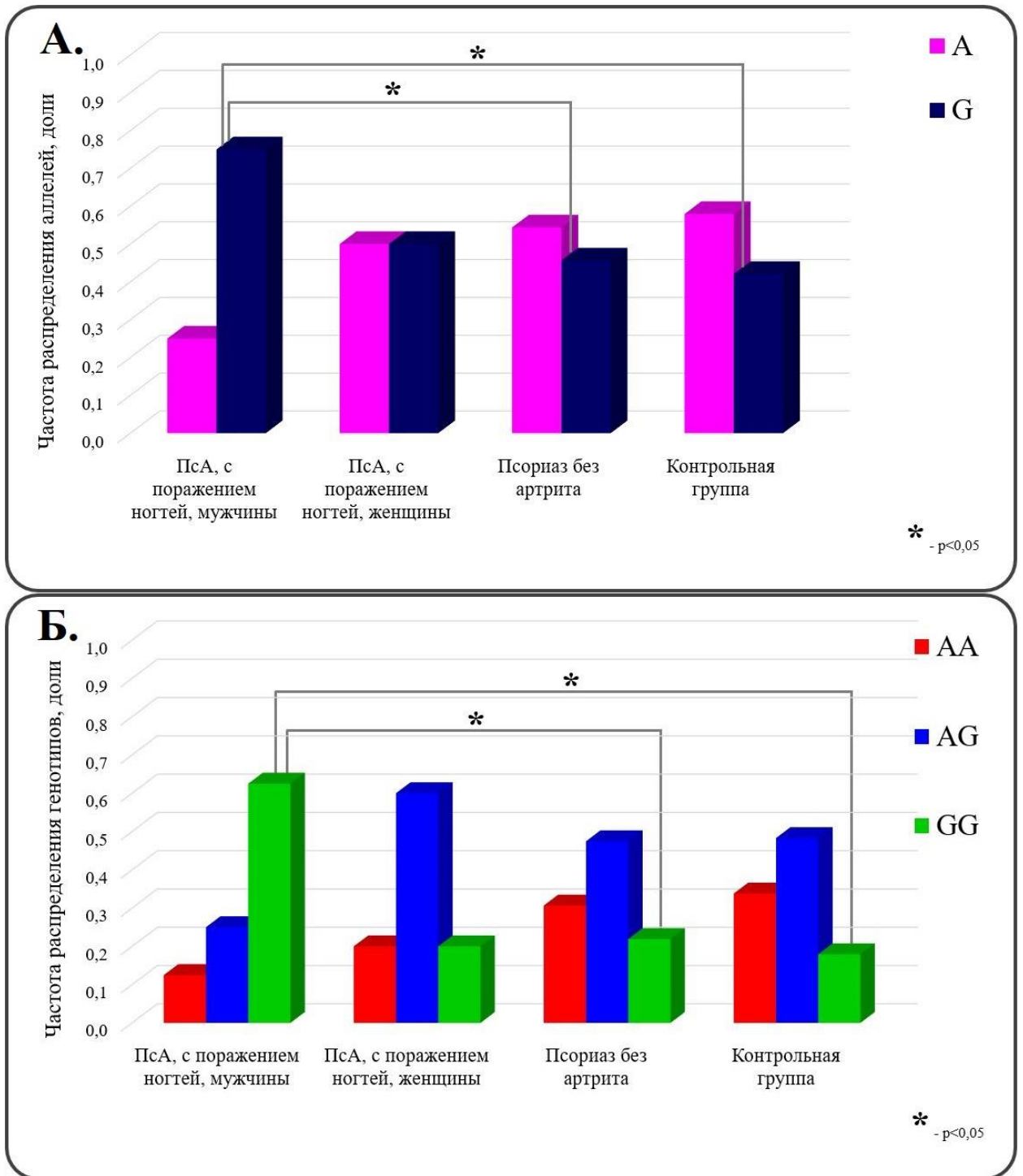
На следующем этапе, группа пациентов с ПсА с поражением ногтей была проанализирована в зависимости от половой принадлежности. Как и ожидалось, исходя из полученных выше результатов, изучение подгруппы женского пола не выявило статистически значимой разницы ни при сравнении с контрольной выборкой, ни при сравнении с больными с псориазом без артрита с учетом и без учета пола. Аллели *A* и *G* в группе женщин с ПсА с поражением ногтей встречались

с одинаковой частотой – 0,5, а генотипы распределялись следующим образом: AA – 0,2, AG – 0,6 и GG – 0,2. Исследование группы мужчин с ПсА с поражением ногтей выявило значительное преобладание аллеля *G* (частота 0,75) по сравнению как с контрольной выборкой ( $p < 0,05$ ; OR=4,13; 95% CI=1,3-13,12), так и с выборкой пациентов с псориазом без артрита ( $p < 0,05$ ; OR=3,58; 95% CI=1,13-11,37), что увеличивало риск развития патологии в 4,1 и 3,5 раза соответственно. При анализе генотипов также отмечалось преобладание гомозиготы *GG* (0,625), она увеличивала риск развития ПсА с поражением ногтей в 7,6 раз по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ; OR=7,63; 95% CI=1,71-33,95) и почти в 6 раз по сравнению с выборкой пациентов с псориазом без артрита ( $p < 0,05$ ; OR=5,94; 95% CI=1,34-26,31). Другие генотипы в изучаемой группе мужчин встречались значительно реже: гетерозигота наблюдалась с частотой 0,250, а гомозигота AA – 0,125. Данные наглядно отображены на Рисунке 3.24. Также мы провели сравнение групп мужчин с ПсА с поражением ногтей и с псориазом без артрита и также выявили тенденцию к преобладанию аллеля *G* и гомозиготы *GG* ( $p < 0,1$ ). Подробные данные всех вышеописанных расчётов представлены в Таблице А.8.



Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.23 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов с псориатическим артритом с и без поражения ногтей, пациентов с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота



Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

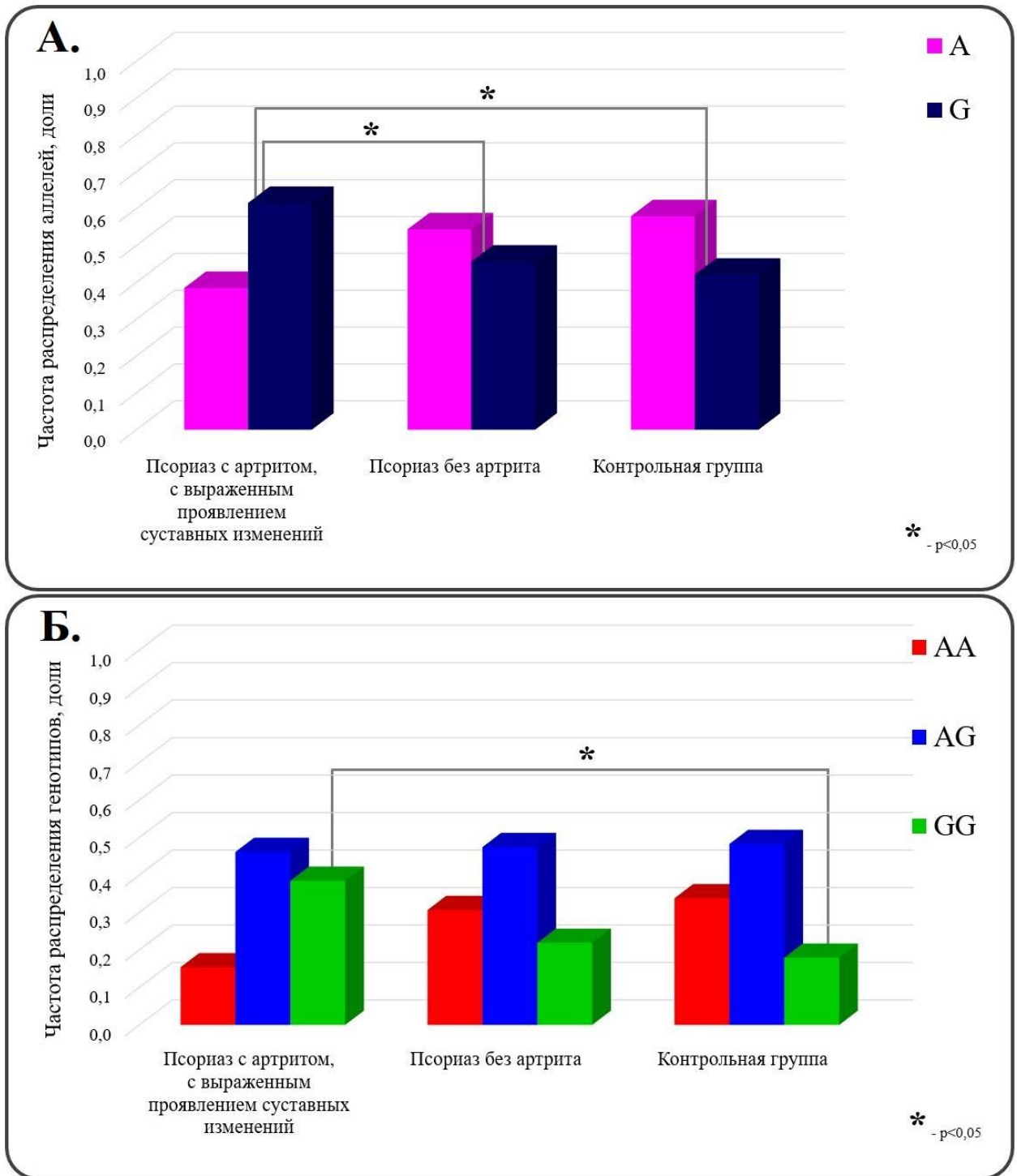
Рисунок 3.24 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов мужского и женского пола с псориатическим артритом и с поражением ногтей, пациентов с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота

ПсА представляет собой хроническое воспалительное заболевание с гетерогенной картиной, поражающее множество тканей и различные части тела. Основным признаком начала ПсА является боль в суставах, она часто сопровождается скованностью движений, местным воспалением с повышением температуры и наличием припухлости. Однако при проведении инструментального медицинского обследования, данная симптоматика не всегда сопровождается суставными изменениями. Из полученных ранее результатов данного исследования, можно предположить, что прогностическая ценность полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* наиболее высока у пациентов с тяжелым течением ПсА. Выраженные проявления суставных изменений с наличием деформаций и контрактур наблюдались у 26 пациентов. Изучение данной группы показало, что аллель *G* встречался с частотой 0,615, что повышало риск развития ПсА с выраженными суставными изменениями по сравнению с контрольной выборкой в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ; OR=2,2; 95%CI=1,2-4,04) и по сравнению пациентами с псориазом, но без артрита почти в 2 раза ( $p < 0,05$ ; OR=1,91; 95%CI=1,04-3,5). Гомозигота *GG*, соответственно, также встречалась чаще при ПсА с выраженными изменениями в суставах (частота 0,385), повышая риск развития заболевания у носителей по сравнению с контрольной группой почти в 3 раза ( $p < 0,05$ ; OR=2,86; 95%CI=1,17-7,01). Гомозигота *AA* и гетерозигота в изучаемой группе встречались с частотой 0,154 и 0,462 и не показали статистически значимой разницы ни в сравнении с контрольной выборкой, ни с псориазом без артрита. Данные отображены на Рисунке 3.25 и в Таблице А.9.

Группа с выраженными проявлениями суставных изменений с наличием деформаций и контрактур также была проанализирована с учетом половой принадлежности пациентов. Аллель *G* у подгруппы мужского пола (частота 0,708) встречалась значительно чаще нежели в группах сравнения. Так она повышала риск развития тяжелого течения патологии в 3,3 раза по сравнению с контрольной выборкой ( $p < 0,01$ ; OR=3,34; 95%CI=1,35-8,31), в 2,9 раз по сравнению с группой с псориазом без артрита ( $p < 0,05$ ; OR=2,89; 95%CI=1,16-7,2) и в 2,6 раз по сравнению с группой мужчин с псориазом без артрита ( $p < 0,05$ ; OR=2,57; 95%CI=1,02-6,45).

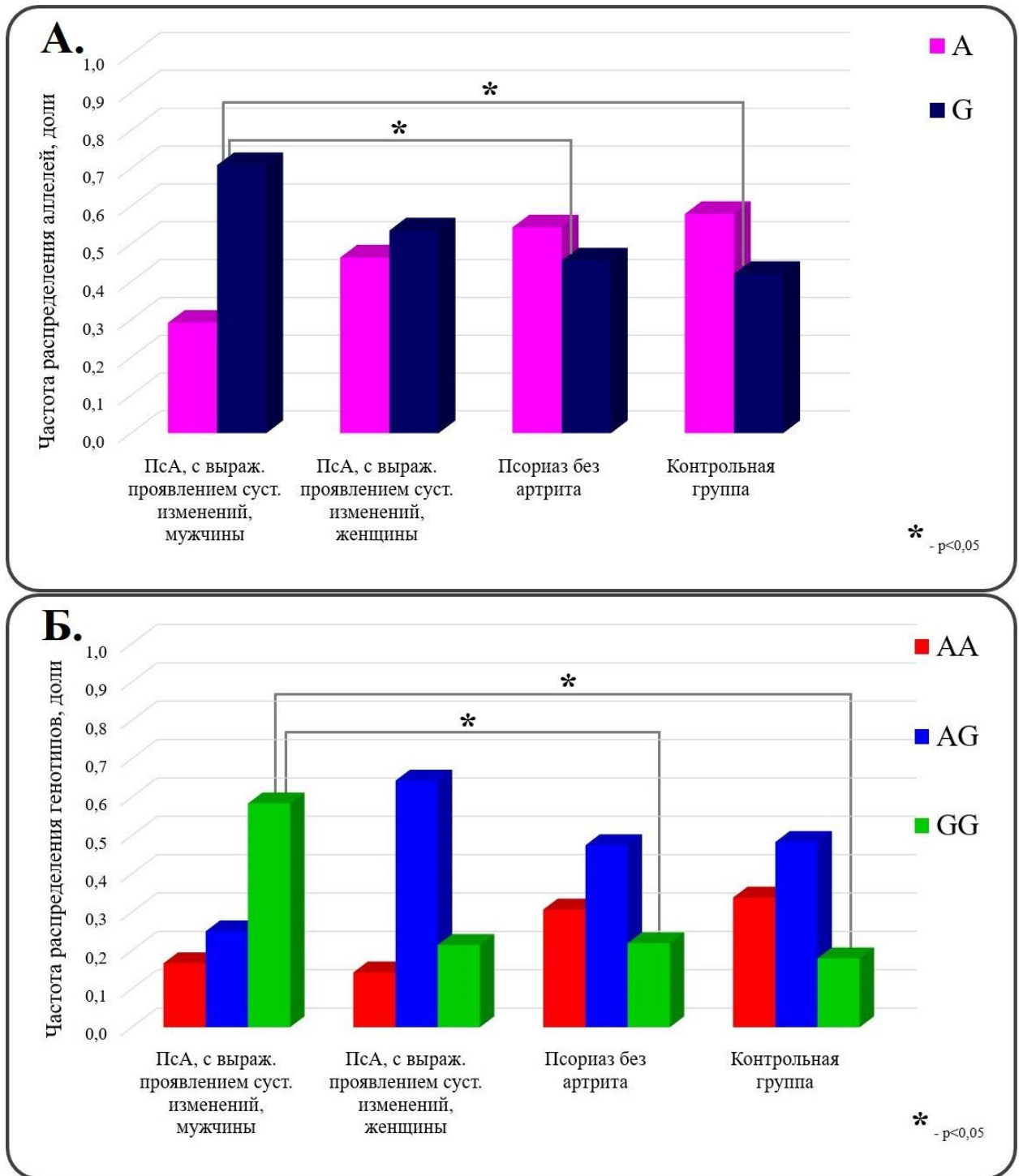
Генотипы *AA* и *AG* в изучаемой группе не выявили статистически значимых различий, их частота составляла 0,167 и 0,25 долей соответственно. У мужчин с ПсА с выраженными проявлениями суставных изменений преобладала гомозигота *GG* (0,583), повышая риск развития заболевания в 6,4 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ;  $OR=6,41$ ;  $95\% CI=1,88-21,78$ ), в 5 раз по сравнению с группой с псориазом без артрита ( $p < 0,05$ ;  $OR=4,99$ ;  $95\% CI=1,48-16,86$ ) и в 4 раза по сравнению с группой мужчин с псориазом без артрита ( $p < 0,05$ ;  $OR=4,15$ ;  $95\% CI=1,22-14,16$ ). Изучение группы женщин с ПсА с выраженными проявлениями суставных изменений не выявило статистически значимых результатов. Несмотря на то, что у них также, как и у мужчин, отмечалось преобладание аллеля *G* (частота 0,536), хоть и не столь ярко выраженное, распределение генотипов носило другой характер: отмечалось выраженное преобладание гетерозиготы (частота 0,643), в то время как гомозиготы *AA* и *GG* встречались с частотами 0,143 и 0,214 соответственно. Данные представлены на Рисунке 3.26 и в Таблице А.9.

Суммируя все вышеизложенное, в ходе проведенного исследования было выявлено, что аллель *G* и гомозигота *GG* полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* повышают риск развития ПсА у мужчин. При этом наибольшую предиктивную значимость данный маркер имеет для тяжелого течения ПсА, в том числе с сопутствующим поражением ногтей. Так риск развития ПсА у мужчин с генотипом *GG* по сравнению с контрольной группой повышается только в 4,5 раза. В то время как риск его тяжелого течения с выраженной деформацией суставов и поражением ногтей повышается в 6-7 раз, что позволяет использовать полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* как для прогнозирования риска развития изучаемой патологии у здоровых мужчин (в том числе с неблагоприятной наследственностью в отношении данного заболевания), так и тяжести течения и возникновения осложнений ПсА у пациентов в дебюте заболевания (Рисунок 3.27) [52].



Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.25 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов с псориатическим артритом с выраженным проявлением суставных изменений, с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота



Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ .

Рисунок 3.26 – Распределение частот аллелей (А) и генотипов (Б) полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 в группах пациентов мужского и женского пола с псориатическим артритом с выраженным проявлением суставных изменений, с псориазом без артрита, а также в контрольной группе. По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат представлена частота

<b>TLR9 rs187084</b>	<b>Аллель <i>G</i></b>	<b>Генотип <i>GG</i></b>
Псориатический артрит, мужчины	↑ 2,9 раз	↑ 4,6 раз
ПсА, PASI 20-30 баллов, мужчины	↑ 2,6 раз	
ПсА, с поражением ногтей, мужчины	↑ 4,1 раз	↑ 7,6 раз
ПсА, с выраженным проявлением суставных изменений, мужчины	↑ 3,3 раза	↑ 6,4 раза

Рисунок 3.27 – Ассоциация полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 с риском развития псориатического артрита и его осложненных форм у мужчин

### 3.1.8. Экспрессия TLR9 в отношении пораженной и непораженной кожи

Полученные в ходе нашего исследования результаты соответствуют данным, полученным в более ранних исследованиях, посвящённых изучению гена TLR9 и аутоиммунных патологий. Так, Охлопков В.А. и коллеги опубликовали данные о том, что полиморфный маркер rs352140 ассоциирован не только с псориазом и тяжестью его течения у лиц казахской этнической группы, но также проследили различия в распределении аллелей и генотипов у мужчин и женщин. Кроме того, авторы отметили, что наследственная отягощенность чаще прослеживалась по мужской линии [195]. Также в исследовании группы пациентов из Бразилии, Camila F. Oliveira-Toré и коллеги выявили, что изучаемый нами полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* ассоциирован со спондилоартритами только у пациентов мужского пола [193, 194]. Такую разницу в ассоциации полиморфных

маркеров в гене *TLR9* с развитием ряда патологий объясняют аллель-специфической регуляцией мРНК *TLR9* эстрогенами у женщин [196].

На следующем этапе данного исследования для более полного раскрытия молекулярных процессов, происходящих в иммунной системе, была проведена оценка уровня экспрессии гена *TLR9* в непораженных и пораженных участках кожи пациентов с псориазом, пациентов с ПсА и в коже здоровых людей [52]. Статистически значимых различий в уровне экспрессии гена *TLR9* между непораженными и пораженными участками кожи пациентов с псориазом по отношению к коже здоровых людей выявлено не было ( $FC = 1$  [95% ДИ: 0,2; 5,03],  $p = 0,997$  и  $3,9$  [95% ДИ: 0,73; 20,7],  $p = 0,11$ , соответственно). Также статистически значимая разница не была обнаружена при оценке уровня экспрессии гена *TLR9* как в непораженных, так и в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА по отношению к пациентам с только кожными проявлениями псориаза ( $FC = 0,62$  [95% ДИ: 0,1; 3,91]  $p=0,59$  и  $1,6$  [95% ДИ: 0,23; 11,1],  $p=0,617$ , соответственно). Однако, уровень экспрессии гена *TLR9* в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА был статистически значимо выше, в среднем в  $4,1$  [95% ДИ: 1,55; 10,7] раза ( $p = 0,008$ ) по сравнению с непораженными участками кожи (Рисунок 3.28).

Таким образом, мы можем предположить, что аллель *G* и гомозигота *GG* полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* повышают риск развития ПсА и тяжелых форм его течения у мужчин за счет повышения экспрессионной активности изучаемого гена в местах протекания патологического процесса. Это приводит к усилению выраженности иммунного ответа и к привлечению дополнительных провоспалительных факторов. Стойкий воспалительный процесс может привести к разрушению суставов и инвалидности у пациентов с ПсА. Полученные в ходе данного исследования результаты расширили наше понимание молекулярно-генетических особенностей протекания ПсА. В дальнейшем эти знания могут быть использованы для разработки таргетной терапии, направленной на *TLR9*, для облегчения тяжести течения заболевания. Также полученные результаты можно использовать для предупреждения риска развития ПсА у

здоровых лиц с неблагоприятным семейным анамнезом и прогнозирования риска развития осложнений и тяжелого течения у пациентов в дебюте псориаза и ПсА.

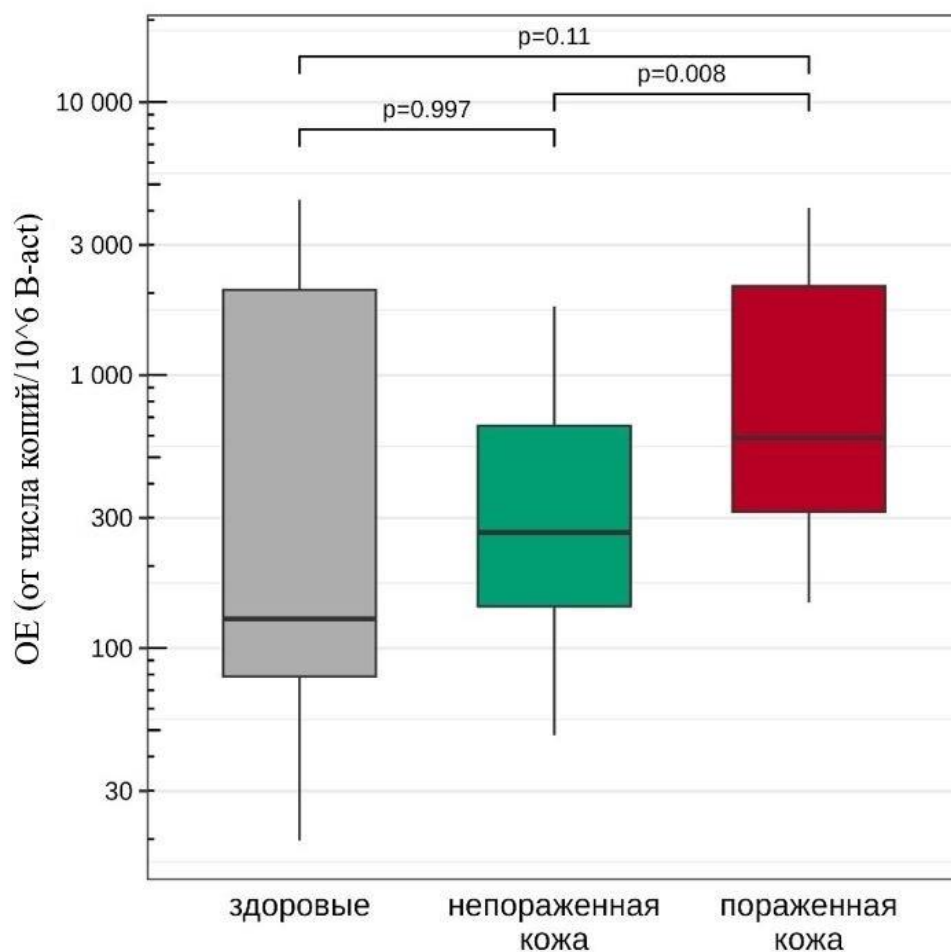


Рисунок 3.28 – Исследование экспрессии TLR9 на участках пораженной и непораженной кожи у пациентов с ПсА и у здоровых лиц. P рассчитывалось по критерию значимости по тесту Манна-Уитни

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространённость тяжелых форм псориаза достаточно высока - от 0,1 до 3% по всему миру (наибольшая распространённость до 11% в Европе и Америке, в азиатских и африканских странах наименьшая) [12, 14, 52]. В России зарегистрировано около трех миллионов пациентов с псориазом – это около 1% [1]. В настоящее время наблюдается положительная тенденция роста заболеваемости. В связи с этим, вопросы ранней диагностики заболевания и его осложнений являются крайне актуальными. В определенной степени это связано с риском прогрессирования псориаза вплоть до тяжелых форм, в частности псориатический артрит. В настоящее время перспективными считаются исследования по поиску предиктивных маркеров.

В ходе анализа литературы и данных исследования было выявлено влияние факторов врожденного иммунитета на течение псориаза, кроме того, была выявлена гендерная разница среди пациентов (женщины страдают чаще,  $p=0.008$ ) [8-12]. Однако эти данные не всегда подтверждаются [13]. Статистически значимых различий между группами в отношении возраста выявлено не было. В целом, это согласуется с литературными данными: нет характерного «дебютного возраста» [12-14]. В стационаре среди наблюдаемых пациентов с установленным диагнозом псориатический артрит было в два раза меньше, чем пациентов только с кожными проявлениями псориаза, что связано с тяжестью данной формы болезни. При исследовании также было обнаружено медианная длительность заболевания среди пациентов с псориатическим артритом составляла 7 (2,5–18,5) лет, а среди пациентов, не имеющих артрита – 1,5 (0–14) лет ( $p=0,007$ ), увеличение длительности заболевания псориаза в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением вероятности формирования псориатического артрита в среднем в 1,16 раза [37].

Кроме того, что повышается риск прогрессирования заболевания и перехода в более тяжелую форму, было отмечено, что диагностирование ПсА распознается

поздно, в среднем, через 7 лет. Данная задержка негативно сказывается на эффективности лечения и качестве жизни пациента.

Триггеры обострений при сравнении групп пациентов с ПсА и ПА не были определены ( $p=0,425$ ). Также, не удалось выявить связи в сезонности обострений, независимо от наличия псориатического артрита.

В данном диссертационном исследовании было выявлено, что наличие ПсА было ассоциировано с наличием отягощенной наследственности, с отягощенным аллергологическим анамнезом и отягощенными профессиональными вредностями. Это создает определенные трудности с выбором работы, необходимость учитывать наличие профессиональных вредностей на работе, что, вероятно, будет ухудшать течение ПсА. Учитывая ассоциацию с наследственностью необходимость обследования ближайших родственников на наличие семейных случаев ПсА. Также, необходима консультация аллерголога для определения риска аллергических реакций у пациентов с диагностированным ПсА и осведомленности аллергологов в отношении возможного недиагностированного ПсА у пациента с жалобами аллергического генеза. Эти данные подтверждаются рядом работ, в которых у пациентов с псориазом в основном диагностировались сопутствующие аллергические реакции [50, 54]. Также, вредные привычки, по данным исследования, можно не считать триггером возникновения ПС и ПсА из-за низкой статистической значимости связи.

При сравнительном анализе была установлена тенденция к более высоким оценкам по шкале PASI у пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами, которые его не имеют, что означает что ПсА имеет наиболее тяжелые формы и течение заболевания в сравнении с псориазом только с кожными проявлениями.

Оценка по шкале DLQI была в среднем на 3,8 [95% ДИ: 1,7; 5,9] выше при наличии псориатического артрита, что также свидетельствует о тяжелом течении ПсА и снижении качества жизни у таких пациентов.

Нами также была исследована частота поражения ногтей у пациентов с ПС и ПсА, также было статистически значимо ассоциировано с наличием

псориазического артрита, в том числе независимо от длительности заболевания. Таким образом у пациентов с поражением ногтей при псориазе и без клинических данных артрита необходимо дообследование на раннюю диагностику ПсА так как это можно считать предиктором ПсА.

При сравнительном анализе нами была выявлена статистически значимо более высокая частота оперативных вмешательств в анамнезе ( $p=0,049$ ), частота заболеваний ЖКТ ( $p=0,011$ ) и сопутствующих заболеваний щитовидной железы ( $p=0,032$ ) в группе пациентов с псориазическим артритом. На основании чего можно считать наличие сопутствующей патологии всегда значимо влияет на течение ПС и ПсА, как в отношении подбора терапии, так и в качестве предиктора развития ПсА. Поэтому пациентов с заболеваниями ЖКТ и заболеваниями щитовидной железы необходимо обследовать для ранней диагностики ПсА.

В лечении наблюдались следующие тенденции: пациенты с псориазическим артритом статистически значимо чаще получали ГИБП ( $p=0,011$ ) и цитостатики ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами только с кожными проявлениями псориаза, также отмечена тенденция к большей частоте проведения физиотерапевтического лечения у пациентов с артритом ( $p=0,061$ ).

Таким образом, течение ПсА требует усиленной терапии с применением ГИБП и иммуносупрессивной терапией. При ранней диагностике ПсА возможно применение препаратов малыми курсами с длительной ремиссией между ними, что значительно уменьшит экономические затраты на лечение.

При анализе лабораторных данных было выявлено у пациентов с псориазическим артритом отмечалось статистически значимо более низкое содержание эритроцитов ( $p=0,033$ ) и концентрация гемоглобина ( $p=0,003$ ), и более высокое содержание тромбоцитов ( $p=0,006$ ). Среди пациентов с артритом отмечалась тенденция к меньшему содержанию лимфоцитов ( $p=0,066$ ) и к большей СОЭ ( $p=0,068$ ).

Учитывая данные лабораторных изменений, можно предполагать, что при выявлении этих изменений необходимо провести дополнительные обследования пациенту для ранней диагностики ПСА. Дополнительно проводился поиск

различий в биохимических анализах крови (БАК). В ходе анализа были выявлены различия между группами в отношении маркеров повреждения печени, отмечалась тенденция к меньшему содержанию АСТ ( $p=0,09$ ) и статистически значимо меньшая концентрация АЛТ ( $p=0,002$ ) и общего билирубина ( $p=0,027$ ) у пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами только с кожными проявлениями псориаза. Таким образом, всем пациентам с подозрением или жалобами на суставные изменения необходимо провести общий анализ крови и БАК, для выявления значимых отклонений от референсных значений, что в дальнейшем в комплексе можно провести как диагностический критерий.

Также в ходе молекулярно-генетических исследований была показана предиктивная роль аллели *G* и гомозиготы *GG* полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* в отношении риска развития ПсА и тяжелых форм его течения у мужчин. Так у носителей генотипа *GG* риск прогрессирования патологии до выраженных деформаций и контрактур в суставах и риск развития поражения ногтей увеличивался в 6-7 раз. Это может быть связано с повышением экспрессионной активности изучаемого гена в местах протекания патологического процесса. Было показано, что уровень экспрессии в пораженных участках кожи превышает в 4,1 раз таковой в здоровых участках у пациентов с ПсА. Таким образом, полиморфный маркер rs187084 в гене *TLR9* можно использовать у здоровых лиц с неблагоприятной по псориазу семейной историей и у лиц с подозрением на ПсА в качестве дополнительного диагностического и прогностического параметра. Своевременное выявление факторов риска позволит лечащему врачу и пациенту более внимательно следить за проявлением клинических симптомов, своевременно проводить и подбирать эффективные терапевтические средства и консультироваться у узких специалистов с целью предотвращения развития тяжелых инвалидизирующих форм ПсА. Это в конечном итоге позволит пациенту сохранить высокий уровень жизни и снизить экономическое бремя, возникшее ввиду дебюта заболевания.

Таким образом, совокупность полученных в ходе исследования данных позволят улучшить выявление случаев ПсА, а значит, повысить эффективность

назначаемой терапии благодаря ранним срокам назначения и улучшить прогнозы пациента.

В целом, данные, полученные в ходе диссертационного исследования данные вполне соотносятся в отношении литературных данных, представленных в ходе аналогичных исследований в других популяциях. Однако, стоит отметить, что применение генетического тестирования и поиск новейших генетических маркеров развития заболевания выделяет данное диссертационное исследование среди аналогичных работ.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что псориатический артрит достоверно чаще развивается у пациентов женского пола с вульгарным псориазом ( $p < 0,05$ ). Наличие ПсА ассоциировано с отягощённым семейным анамнезом ( $p = 0,025$ ). У больных с ПсА выявлены статистически значимо более высокие значения индекса PASI (среднее значение 21,3 против 6,6 у пациентов без ПсА;  $p = 0,004$ ) и DLQI (в среднем 14,9 против 10,2;  $p < 0,001$ ), что указывает на тяжёлое течение кожного процесса и более выраженное снижение качества жизни.

2. Установлено, что поражение ногтевых пластинок (псориатическая ониходистрофия) значительно чаще встречается у пациентов с псориатическим артритом (83,3%) по сравнению с пациентами, имеющими только кожные проявления псориаза (41,2%) ( $\chi^2 = 13,14$ ;  $p < 0,001$ ). Наиболее часто у больных с ПсА наблюдались точечные углубления (65,3%), подногтевые геморрагии (48,6%) и онихолизис (53,1%). Статистический анализ показал, что наличие ониходистрофии не зависит от длительности заболевания ( $p > 0,05$ ), но значительно повышает вероятность развития суставного синдрома.

3. Выявлено, что аллель *G* полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* повышает риск развития ПсА у лиц мужского пола славянской этнической группы в 2,9 раз, риск развития тяжелого течения ПсА с индексом PASI более 20 в 2,6 раз, риск развития поражения ногтей в 4,1 раз, а риск течения ПсА с выраженными проявлениями суставных изменений, наличием деформаций и контрактур в 3,3 раза. Гомозигота *GG* также ассоциирована с риском развития ПсА у мужчин, увеличивая риск развития патологии в 4,6 раз, а риск развития выраженных суставных изменений и поражения ногтей в 6,4 и 7,6 раз соответственно.

4. Установлено, что уровень экспрессии гена *TLR9* в кератиноцитах поражённых псориатическими изменениями участков кожи у пациентов с псориатическим артритом статистически значимо выше, чем в непоражённых участках (в 4,1 раза;  $p < 0,001$ ).

5. На основе полученных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных получен алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита (ПсА), на основании расчета индекса PASI > 15, DLQI > 10, наличия псориатической ониходистрофии, отягощённого семейного анамнеза, генотипа GG полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9. Алгоритм продемонстрировал высокую прогностическую эффективность: чувствительность — 78%, специфичность — 85%, точность прогноза — 82,4%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном обследовании пациентов с псориазом рекомендуется активно выявлять факторы риска развития псориатического артрита, включая: PASI > 15, DLQI > 10, наличие псориатической ониходистрофии и отягощённый семейный анамнез по ПсА/псориазу, как потенциального раннего признака развития ПсА. Все эти пациенты требуют диспансерного наблюдения на предмет ранней диагностики артрита, даже при отсутствии суставных проявлений.

2. При выявлении лабораторных маркеров воспаления, характерных для ПсА (повышение тромбоцитов, СОЭ, снижение лимфоцитов), необходимо активное наблюдение и ранняя консультация ревматолога даже при минимальных суставных жалобах.

3. У лиц с высокой активностью кожного процесса (PASI > 20), наличием ониходистрофии и отягощённой наследственностью целесообразно проведение молекулярно-генетического анализа на полиморфизм rs187084 гена TLR9 как части индивидуализированной оценки риска ПсА.

4. Полученные данные об экспрессии TLR9 в поражённой коже подтверждают его роль как потенциальной молекулярной мишени, что может быть использовано при выборе или разработке таргетной терапии в будущем.

5. Алгоритм прогнозирования риска ПсА, включающий клинико-анамнестические и генетические показатели, может быть рекомендован к внедрению в работу специализированных дерматовенерологических и ревматологических центров.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АФК – активная форма кислорода

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ИЛ – Интерлейкин

МПО – миелопероксидаза

МикроРНК – малые некодирующие РНК

МФС – межфаланговые суставы

МНПЦДК – Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

Пс – псориаз

ПсА – псориатический артрит

РФ – ревматоидный фактор

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЩФ – щелочная фосфатаза

CD4 – кластер дифференцировки 4

CD8 – кластер дифференцировки 8

DD – домен смерти (death domain);

DNTP – дезоксинуклеозидтрифосфат (2'-deoxynucleoside-5'-triphosphate);

HLA антигены – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigens)

IgA – антитела, иммуноглобулины А

IgG – антитела, иммуноглобулины G

Ig E – антитела, иммуноглобулины E

Ig M – иммуноглобулины M

IRAK – киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (Interleukin-1 receptor associated kinase);

МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase);

MMVL – вирус лейкемии мышей (moloney murine leukemia virus);

MyD88 – основной ген, отвечающий за дифференцировку миелоидных клеток (myeloid differentiation primary response gene);

NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain- enhancer of activated B-cells);

Oligo-dT примеры – короткие полидезокситимидиновые примеры;

PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen- associated molecular patterns);

PI3K – фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase);

RT-PCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (Real-time polymerase chain reaction);

ROS – Reactive oxygen species (активные формы кислорода)

RIPK1 – рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 1

SynTaq – синтетическая полимеразы, соответствующая полимеразе из бактерии *Thermus aquaticus* (synthetic *Thermus aquaticus*);

TLR – Toll-подобный рецептор (Toll-like receptor);

Th – порог (Treshold);

TIR-домен – Toll/интерлейкин-1 рецептор и домен резистентности (toll/ Interleukin-1 receptor and resistance domain);

TNF – tumor necrosis factor;

TRAF-6 – фактор, ассоциированный с рецептором ФНО (TNF receptor associated factor);

TLR9 A1486G – Toll подобный рецептор 9

TLR7 rs179009 – Toll подобный рецептор 7

Th1 / Th2 – Т лимфоциты

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю.К. Скрипкиной, О.Л. Ивановой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 896 с.
2. Armstrong, A.W. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review / A.W. Armstrong, C. Read // JAMA. – Journal of the American Medical Association. – 2020. – Vol. 323 – № 19. – P. 1945-1960.
3. Christophers, E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum / E. Christophers // Clin Exp Dermatol. – 2001. – Vol. 26. – № 4. – P. 314-320.
4. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths [et al.] // J Invest Dermatol. – 2013. – Vol. 133. – № 2. – P. 377-385.
5. Gibbs, S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania / S. Gibbs // Int J Dermatol. – 1996. – Vol. 35. – № 9. – P. 633-639.
6. Rachakonda, T.D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T.D. Rachakonda, C.W. Schupp, A.W. Armstrong // J Am Acad Dermatol. – 2014. – Vol. 70. – № 3. – P. 512-516.
7. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort / K. Danielsen, A.O. Olsen, T. Wilsgaard, A.S. Furberg // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 168. – № 6. – P. 1303-1310.
8. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm / J.P. Ortonne, S. Chimenti, T. Luger, L. Puig [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – Vol. 23. – № 12. – P. 1435-1444.
9. Индекс качества жизни у больных тяжелыми формами псориаза / М.М. Гитинова, Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2017. – № 4. – С. 77.
10. Сравнительная оценка Dermatology life quality Index у больных псориазом и псориатическим артритом / Н. В. Баткаева, Э. А. Баткаев, М. М. Гитинова, Е. Н.

Маляренко // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Леонова, Курск, 11 мая 2018 года / Под общей редакцией Л.В. Силиной, Т.П. Исаенко. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2018. – С. 19-23.

11. Баткаева, Н.В. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, М.М. Гитинова // РМЖ. – №8(2). – 2018. – С. 68-71. – [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sravnitelynaya\\_ocenka\\_dermatologicheskogo\\_indeksa\\_kachestva\\_ghizni\\_ubolynyh\\_hronicheskimi\\_vospalitelnyimi\\_dermatozami/](https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sravnitelynaya_ocenka_dermatologicheskogo_indeksa_kachestva_ghizni_ubolynyh_hronicheskimi_vospalitelnyimi_dermatozami/) (дата обращения: 04.10.2023).

12. Korotaeva, T.V. Psoriatic arthritis: Classification, clinical presentation, diagnosis, treatment / T.V. Korotaeva, Y.L. Korsakova // Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. – 2018. – Vol. 56. – № 1. – P. 60-69.

13. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования / М.Н. Чамурлиева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 6. – С. 636-642.

14. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 6. – С. 650-659.

15. Azuaga, A.B. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies / A.B. Azuaga, J. Ramírez, J.D. Cañete // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24 – № 5. – P. 4901.

16. Потекаев, Н.Н. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита / Н.Н. Потекаев, Д.Н. Серов // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 4-9.

17. Белоусова, Т.А. Кожные и венерические болезни: учебник для студентов образовательных организаций высшего профессионального образования,

обучающихся по направлению подготовки “Лечебное дело” по дисциплине “Дерматовенерология” / Т.А. Белоусова, О.Ю. Олисова, В.В. Владимиров; под ред. О. Ю. Олисовой. – Москва: Практическая медицина, 2019. – 287 с.

18. Brezinski, E.A. Economic Burden of Psoriasis in the United States: A Systematic Review / E.A. Brezinski, J.S. Dhillon, A.W. Armstrong // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol. 151. – № 6. – P. 651-658.

19. Гитинова, М.М. Себорейный дерматит и псориаз волосистой части головы: трудности дифференциальной диагностики / М.М. Гитинова, Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев // *Вестник последипломного медицинского образования.* – 2017. – Т. 1. – С. 62-63.

20. Знаменская, Л.Ф. Протеомные технологии в изучении патогенеза псориаза / Л.Ф. Знаменская // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2011. – Т. 3. – С. 27-33.

21. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / A. Gottlieb, N.J. Korman, K.B. Gordon [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – № 5. – P. 851-864.

22. Su, Y.J. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing / Y.J. Su // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 3677-3684.

23. Случай псориатической эритродермии и тяжелого коморбидного псориатического артрита / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Т.А. Белоусова [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2019. – № 1-2. – С. 15-22.

24. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with rheumatoid arthritis and psoriasis / K. Nas, M. Karkucak, B. Durmus [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 18. – № 8. – P. 873-879.

25. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial / A. Blauvelt, K.A. Papp, C.E. Griffiths [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 405-417.

26. Billi, A.C. Psoriasis: Past, Present, and Future / A.C. Billi, J.E. Gudjonsson, J.J. Voorhees // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2019. – Vol. 139. – № 11. – P. e133-e142.
27. Prinz, J.C. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis / J.C. Prinz // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 954.
28. Роль TLR9 и компонентов инфламмасомного комплекса в иммунопатогенезе псориаза / Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, О.А. Свитич [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. – 2019. – Т. 22. – № 2-1. – С. 406-408.
29. Psoriasis / C.E.M. Griffiths, A.W. Armstrong, J.E. Gudjonsson [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10281. – P. 1301-1315.
30. Boehncke, W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, U. Mrowietz // *Hautarzt*. – 2012. – Vol. 63. – № 3. – P. 176-177.
31. Soboleva, A.G. Genetically modified animals as model systems of psoriasis / A.G. Soboleva, A.V. Mezentsev, S.A. Bruskin // *Molekuliarnaia biologiiia*. – 2014. – Vol. 48. – № 4. – P. 587-599.
32. Сакания, Л. Р. Роль полиморфизма гена DBH в развитии тревоги и депрессии у больных псориазом и псориатической артропатией : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.23. / Сакания Луиза Руслановна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 120 с.
33. Owczarczyk-Saczonek, A. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis / A. Owczarczyk-Saczonek, J. Czerwińska, W. Placek // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. – 2018. – Vol. 27. – № 1. – P. 17-23.
34. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10 / A.B. Kimball, T. Kawamura, K. Tejura [et al.] // *Arch Dermatol*. – 2002. – Vol. 138. – № 10. – P. 1341-1346.

35. Хёгер, П.Г. Детская дерматология: дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков / П.Г. Хёгер; под ред. А. А. Кубановой, А.Н. Львов; пер. с нем. В.П. Адаскевич. – Москва: Изд-во Панфилова: Бином, 2013. – 195 с.
36. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study / R. Parisi, I.Y.K. Iskandar, E. Kontopantelis [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. – P. 369.
37. Мельниченко, О. О. Оптимизация терапии тяжёлых форм псориаза : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.10 / Мельниченко Ольга Олеговна; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2017. – 145 с.
38. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Л. А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест [и др.]; под общ. ред. Н. Н. Потеекаева, А. Н. Львова; науч. ред. пер. В. П. Адаскевич, Д. В. Романов; пер. с англ. А. В. Миченко [и др.]. -- Москва: Изд-во Панфилова, 2015. – Т. 1. – 1168 с.
39. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis / E. Sbidian, A. Chaimani, I. Garcia-Doval [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – Vol. 2022. – № 5.
40. Псориаз. Дифференциальная диагностика. Принципы лечения / В.А. Пирятинская, Л.А. Карякина, А.Б. Пирятинская, А.М. Лалаева, Т.В. Грибанова, О.Н. Смирнова // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2011. – № 9(1). – С. 83-90.
41. Сравнительная оценка Dermatology Life Quality index у больных хроническими воспалительными дерматозами / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, М.М. Гитинова, Е.Н. Маляренко // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2018. – № 2. – С. 30-34.
42. Таджибаев, У. А. Оценка эффективности двух режимов применения ингибитора ИЛ-17А - нетакимаба в лечении бляшечного псориаза / У. А. Таджибаев // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2025. – № 1. – С. 37-48.
43. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями / Н. А. Мартусевич, Н. Ф. Сорока, Т. Д. Тябут [и др.] // *Рецепт*. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 389-424.

44. Moll, J.M.H. Psoriatic arthritis / J.M.H. Moll, V. Wright // *Semin Arthritis Rheum.* – 1973. – Vol. 3. – № 1. – P. 55-78.
45. Zias, J. Psoriatic arthritis in a fifth-century Judean Desert monastery / J. Zias, P. Mitchell // *Am J Phys Anthropol.* – 1996. – Vol. 101. – № 4. – P. 491-502.
46. López-Ferrer, A. Artritis psoriásica / A. López-Ferrer, A. Laiz, L. Puig // *Med Clin (Barc).* – 2022. – Vol. 159. – № 1. – P. 40-46.
47. Клинические рекомендации; ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. – [Electronic resource]. – URL: <https://rheumatolog.su/science/klinicheskierekomendacii/ysclid=lnddmh7kro967634410> (accessed: 05.10.2023).
48. Псориаз и псориатический артрит. Клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В.А. Молочков, Е.С. Якубовская, Н.М. Мылов, Ю.В. Молочкова. – Москва: Моники, 2015. – 24 с.
49. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective / F. Pan, N.C. Brazier, N.H. Shear [et al.] // *Value Health.* – 2011. – Vol. 14. – № 5. – P. 652-656.
50. Banham, A.H. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3+ regulatory T cells / A.H. Banham // *Trends Immunol.* – 2006. – Vol. 27. – № 12. – P. 541-544.
51. Saito, C. Bath-PUVA therapy induces circulating regulatory T cells in patients with psoriasis / C. Saito, A. Maeda, A. Morita // *J Dermatol Sci.* – 2009. – Vol. 53. – № 3. – P. 231-233.
52. Меркушова, Е. Д. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.09 / Меркушова Екатерина Дмитриевна; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». – Москва, 2021. – 117 с.
53. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, М.М.

Гитинова, Е.Н. Маляренко, А.И. Головинов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2018. – №1. – С. 92-101.

54. Sun, L. The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host Defense, Psoriasis, and Atopic Dermatitis / L. Sun, W. Liu, L.J. Zhang // J Immunol Res. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1824624.

55. Target tissue ectoenzyme CD39/CD73-expressing Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with psoriasis / H.Y. Zhang, K.X. Yan, Q. Huang [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2015. – Vol. 40. – № 2. – P. 182-191.

56. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review / P. Fleming, C. Roubille, V. Richer [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. – Vol. 29. – № 6. – P. 1063-1070.

57. Relationship between anger and pruritus perception in patients with chronic idiopathic urticaria and psoriasis / R. Conrad, F. Geiser, G. Haidl [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2008. – Vol. 22. – № 9. – P. 1062-1069.

58. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis / T. Furuhashi, C. Saito, K. Torii [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. e54895.

59. Pawlaczyk, M. T regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> lymphocytes in peripheral blood of patients suffering from psoriasis / M. Pawlaczyk, J. Karczewski, K. Wiktorowicz // Postepy Dermatol Alergol. – 2010. – Vol. 27. – № 1. – P. 25-28.

60. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement / A.G. Richetta, C. Mattozzi, M. Salvi [et al.] // Eur J Dermatol. – 2011. – Vol. 21. – № 3. – P. 344-348.

61. Immunophenotype lymphocyte of peripheral blood in patients with psoriasis / J. Karamehic, L. Zecevic, H. Resic [et al.] // Med Arch. – 2014. – Vol. 68. – № 4. – P. 236-238.

62. IL-35 Decelerates the Inflammatory Process by Regulating Inflammatory Cytokine Secretion and M1/M2 Macrophage Ratio in Psoriasis / J. Zhang, Y. Lin, C. Li [et al.] // J Immunol. – 2016. – Vol. 197. – № 6. – P. 2131-2144.

63. Macrophage-mediated psoriasis can be suppressed by regulatory T lymphocytes / R. Leite Dantas, D. Masemann, T. Schied [et al.] // *J Pathol.* – 2016. – Vol. 240. – № 3. – P. 366-377.
64. Balance of Treg vs. T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin / R.R.M.C. Keijsers, H.M. van der Velden, P.E. van Erp [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – № 6. – P. 1294-1302.
65. Profiles of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides / T. Fujimura, R. Okuyama, Y. Ito [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 158. – № 6. – P. 1256-1263.
66. Derynck, R. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling / R. Derynck, Y.E. Zhang // *Nature.* – 2003. – Vol. 425. – № 6958. – P. 577-584.
67. Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – № 9. – P. 1853-1860.
68. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis / J. Smolders, M. Thewissen, E. Peelen [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – № 8. – P. e6635.
69. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4(+) T cells of psoriasis vulgaris / J. Smolders, L.T. Wang, G.P. Liang [et al.] // *Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 150. – № 1. – P. 22-30.
70. TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis / H. Wang, T. Peters, A. Sindrilaru [et al.] // *J Clin Invest.* – 2008. – Vol. 118. – № 7. – P. 2629-2639.
71. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3 / L. Yang, B. Li, E. Dang [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2016. – Vol. 81. – № 2. – P. 85-92.
72. Deng, Y. The Inflammatory Response in Psoriasis: A Comprehensive Review / Y. Deng, C. Chang, Q. Lu // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 50. – № 3. – P. 377-389.

73. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis / M. Priyadarssini, D. Divya Priya, S. Indhumathi [et al.] // *Br J Biomed Sci.* – 2016. – Vol. 73. – № 4. – P. 174-179.
74. Lochner, M. The Special Relationship in the Development and Function of T Helper 17 and Regulatory T Cells / M. Lochner, Z. Wang, T. Sparwasser // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2015. – Vol. 136. – P. 99-129.
75. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function / L. Zhou, J.E. Lopes, M.M. Chong [et al.] // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – № 7192. – P. 236-240.
76. 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.
77. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis / C. Mattozzi, G. Paolino, M. Salvi [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20. – № 9. – P. 1675-1679.
78. Comprehensive biomarker monitoring in cytokine therapy: heterogeneous, time-dependent, and persisting immune effects of interleukin-10 application in psoriasis / W.-D. Döcke, K. Asadullah, G. Belbe [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2009. – Vol. 85. – № 3. – P. 582-593.
79. Tedgui, A. Interleukin-10: an anti-atherogenic cytokine / A. Tedgui, Z. Mallat // *Eur J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 31. – № 1. – P. 1-2.
80. Interleukin 10 suppresses Th17 cytokines secreted by macrophages and T cells / Y. Gu, J. Yang, X. Ouyang [et al.] // *Eur J Immunol.* – 2008. – Vol. 38. – № 7. – P. 1807-1813.
81. Interleukin 10 knockout frail mice develop cardiac and vascular dysfunction with increased age / G. Sikka, K.L. Miller, J. Stepan [et al.] // *Exp Gerontol.* – 2013. – Vol. 48. – № 2. – P. 128-135.
82. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils- fibroblasts interaction in psoriasis / E. Glowacka, P. Lewkowicz, H. Rotsztein [et al.] // *Adv Med Sci.* – 2010. – Vol. 55. – № 2. – P. 254-260.

83. Schafer, P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis / P. Schafer // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83. – № 12. – P. 1583-1590.
84. Regulatory B cells suppress imiquimod-induced, psoriasis-like skin inflammation / K. Yanaba, M. Kamata, N. Ishiura [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2013. – Vol. 94. – № 4. – P. 563-573.
85. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with psoriasis / M. Hayashi, K. Yanaba, Y. Umezawa [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2016. – Vol. 81. – № 2. – P. 93-100.
86. IL-10 producing Bregs are impaired in psoriatic arthritis and psoriasis and inversely correlate with IL-17- and IFN $\gamma$ -producing T cells / A. Mavropoulos, A. Varna, E. Zafiriou [et al.] // *Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 184. – P. 33-41.
87. Loss of TGF-beta signaling contributes to autoimmune pancreatitis / K.B. Hahm, Y.H. Im, C. Lee [et al.] // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 105. – № 8. – P. 1057-1065.
88. Serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with mild psoriasis vulgaris and effect of treatment with biological drugs / P.G. Kallimanis, K. Xenos, S.L. Markantonis [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2009. – Vol. 34. – № 5. – P. 582-586.
89. Zhu, J. Differentiation of effector CD4 T cell populations / J. Zhu, H. Yamane, W.E. Paul // *Annu Rev Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 445-489.
90. Wan, Y.Y. “Yin-Yang” functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation / Y.Y. Wan, R.A. Flavell // *Immunol Rev.* – 2007. – Vol. 220. – № 1. – P. 199-213.
91. Prud’homme, G.J. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF-beta1) in autoimmune diseases / G.J. Prud’homme, C.A. Piccirillo // *J Autoimmun.* – 2000. – Vol. 14. – № 1. – P. 23-42.
92. Downregulation of TGF $\beta$  isoforms and their receptors contributes to keratinocyte hyperproliferation in psoriasis vulgaris / H. Doi, M.A. Shibata, K. Kiyokane [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2003. – Vol. 33. – № 1. – P. 7-16.
93. A role for TGFbeta signaling in the pathogenesis of psoriasis / G. Han, C.A. Williams, K. Salter [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – № 2. – P. 371-377.

94. Serum and tissue expression of transforming growth factor beta 1 in psoriasis / H. Zaher, O.G. Shaker, M.H. EL-Komy [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23. – № 4. – P. 406-409.
95. Yu, H. Downregulation of SMAD2, 4 and 6 mRNA and TGFbeta receptor I mRNA in lesional and non-lesional psoriatic skin / H. Yu, U. Mrowietz, O. Seifert // *Acta Derm Venereol.* – 2009. – Vol. 89. – № 4. – P. 351-356.
96. CD109 release from the cell surface in human keratinocytes regulates TGF- $\beta$  receptor expression, TGF- $\beta$  signalling and STAT3 activation: relevance to psoriasis / I.V. Litvinov, A.A. Bizet, Y. Binamer [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2011. – Vol. 20. – № 8. – P. 627-632.
97. Heritability of psoriasis in a large twin sample / A.S. Lønnberg, L. Skov, A. Skytthe [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – № 2. – P. 412-416.
98. Szondy, Z. Transmembrane TNF-alpha reverse signaling leading to TGF-beta production is selectively activated by TNF targeting molecules: Therapeutic implications / Z. Szondy, A. Pallai // *Pharmacol Res.* – 2017. – Vol. 115. – P. 124-132.
99. Calautti, E. Psoriasis: A STAT3-Centric View / E. Calautti, L. Avalle, V. Poli // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – № 1.
100. Денисова, Е.В. Фармакотерапия псориаза с учетом роли метилирования ДНК в генах CD 3 клеток: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.10 / Денисова Елена Валерьевна; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2016. – 24 с.
101. Baliwag, J. Cytokines in psoriasis / J. Baliwag, D.H. Barnes, A. Johnston // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 73. – № 2. – P. 342-350.
102. Current and Future Therapies for Psoriasis with a Focus on Serotonergic Drugs / A.M. Martins, A. Ascenso, H.M. Ribeiro [et al.] // *Mol Neurobiol.* – 2020. – Vol. 57. – № 5. – P. 2391-2419.
103. Nestle, F.O. Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – № 5. – P. 496-509.

104. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution / F. Brandrup, N. Holm, N. Grunnet [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 1982. – Vol. 62. – № 3. – P. 229-236.
105. Palfreeman, A.C. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast / A.C. Palfreeman, K.E. McNamee, F.E. McCann // *Drug Des Devel Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P. 201-210.
106. Lowes, M.A. Immunology of psoriasis / M.A. Lowes, M. Suárez-Fariñas, J.G. Krueger // *Annu Rev Immunol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 227-255.
107. Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients / A.R. Brunoni, P.A. Lotufo, C. Sabbag [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* – 2015. – Vol. 48. – № 8. – P. 711-714.
108. Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation / B.I. Ferreira, J.L. Abreu, J.P. Reis [et al.] // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2016. – Vol. 9. – № 6. – P. 36.
109. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients / M.A. Gupta, A.K. Gupta, S. Kirkby [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry.* – 1989. – Vol. 11. – № 3. – P. 166-173.
110. Moynihan, J. Psychoneuroimmunology: the example of psoriasis / J. Moynihan, E. Rieder, F. Tausk // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. – 145. – № 2. – P. 221.
111. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2 / A. Sabbah, T.H. Chang, R. Harnack [et al.] // *Nat Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – № 10. – P. 1073-1080.
112. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a “phagocytic synapse” / H.S. Goodridge, C.N. Reyes, C.A. Becker [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 472. – № 7344. – P. 471-475.
113. Sancho, D. Signaling by myeloid C-type lectin receptors in immunity and homeostasis / D. Sancho, C. Reis e Sousa // *Annu Rev Immunol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 491-529.
114. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response / H. Kato, S. Sato, M. Yoneyama [et al.] // *Immunity.* – 2005. – Vol. 23. – № 1. – P. 19-28.

115. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses / M. Yoneyama, M. Kikuchi, T. Natsukawa [et al.] // *Nat Immunol.* – 2004. – Vol. 5. – № 7. – P. 730-737.
116. The RNA helicase Lgp2 inhibits TLR-independent sensing of viral replication by retinoic acid-inducible gene-I / S. Rothenfusser, N. Goutagny, G. DiPerna [et al.] // *J Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – № 8. – P. 5260-5268.
117. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses / T. Satoh, H. Kato, Y. Kumagai [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107. – № 4. – P. 1512-1517.
118. Suresh, R. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology / R. Suresh, D.M. Mosser // *Adv Physiol Educ.* – 2013. – Vol. 37. – № 4. – P. 284-291.
119. Tartey, S. Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells / S. Tartey, O. Takeuchi // *Int Rev Immunol.* – 2017. – Vol. 36. – № 2. – P. 57-73.
120. Cao, X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease / X. Cao // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 35-50.
121. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll / F.L. Rock, G. Hardiman, J.C. Timans [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1998. – Vol. 95. – № 2. – P. 588-593.
122. Chuang, T.-H. Cloning and characterization of a sub-family of human Toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9 / T.-H. Chuang, R.J. Ulevitch // *Eur Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11. – № 3. – P. 372-378.
123. TLR6: A novel member of an expanding toll-like receptor family / O. Takeuchi, T. Kawai, H. Sanjo [et al.] // *Gene.* – 1999. – Vol. 231. – № 1-2. – P. 59-65.
124. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution / X. Du, A. Poltorak, Y. Wei [et al.] // *Eur Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11. – № 3. – P. 362-371.

125. Imler, J.L. Toll receptors in innate immunity / J.L. Imler, J.A. Hoffmann // *Trends Cell Biol.* – 2001. – Vol. 11. – № 7. – P. 304-311.
126. Gallo, R.L. Innate immune sensors stimulate inflammatory and immunosuppressive responses to UVB radiation / R.L. Gallo, J.J. Bernard // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – № 6. – P. 1508-1511.
127. Yu, L. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance / L. Yu, L. Wang, S. Chen // *J Cell Mol Med.* – 2010. – Vol. 14. – № 11. – P. 2592-2603.
128. Takeda, K. Current views of toll-like receptor signaling pathways / K. Takeda, M. Yamamoto // *Gastroenterol Res Pract.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 240365.
129. Antimicrobial Peptide LL37 and MAVS Signaling Drive Interferon- $\beta$  Production by Epidermal Keratinocytes during Skin Injury / L.J. Zhang, G.L. Sen, N.L. Ward [et al.] // *Immunity.* – 2016. – Vol. 45. – № 1. – P. 119-130.
130. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide / R. Lande, J. Gregorio, V. Facchinetti [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 449. – № 7162. – P. 564-569.
131. Traupe, H. Psoriasis and the interleukin-10 family: evidence for a protective genetic effect, but not an easy target as a drug / H. Traupe // *Br J Dermatol.* – 2017. – Vol. 176. – № 6. – P. 1438-1439.
132. CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation / F. Flores-Borja, A. Bosma, D. Ng [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2013. – Vol. 5. – № 173. – P. 173ra23.
133. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review / J. Trifunović, L. Miller, Ž. Debeljak [et al.] // *Biochem Med (Zagreb).* – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 36-48.
134. Роль TLR9 и компонентов инфламмасомного комплекса в иммунопатогенезе псориаза / Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, О.А. Свитич, Н.В. Баткаева, М.М. Гитинова, Л.В. Ганковская // *Российский иммунологический журнал.* – 2019. – Т. 13(22). – № 2. – С. 406-408.
135. Reali, E. Biomarkers in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of psoriasis / E. Reali, Molteni. – *Psoriasis: Targets and Therapy: Dove Medical Press Ltd.*, 2012. – 55 p.

136. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis / J.J. Wu, R.B. Penfold, P. Primates [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31. – № 7. – P. 1168-1175.
137. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture / P.E. Stuart, R.P. Nair, L.C. Tsoi [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2015. – Vol. 97. – № 6. – P. 816-836.
138. Кескин, Г.М. Местное применение такролимуса при ограниченных формах псориаза с учетом морфофункциональных изменений кожи: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.10, 14.03.03 / Кескин Гузель Маратовна ; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2014. – 23 с.
139. Мельниченко, О. О. Оптимизация терапии тяжёлых форм псориаза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Мельниченко Ольга Олеговна; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2017. – 25 с.
140. Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis / M.C. Ovejero-Benito, E. Muñoz-Aceituno, A. Reolid [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – № 4. – P. e175-e177.
141. Дегтярев, О.В. Патогенетическая роль нарушений липидного профиля при псориазе / О.В. Дегтярев, О.А. Меснянкина // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 30-33.
142. Псориаз: коморбидности и комедикации / Н. Кочергин, Л. Смирнова, Н. Потекаев, У. Билалова // *Врач.* – 2009. – № 5. – С. 15-20.
143. Верткин, А.Л. Коморбидность в клинической практике / А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // *Архивъ внутренней медицины.* – 2011. – № 2. – С. 20-24.
144. Olisova, O.Y. Comorbidities in psoriasis / O.Y. Olisova, L.G. Garanyan // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* – 2016. – Vol. 19. – № 6. – P. 346-348.

145. Олисова, О. Ю. Коморбидности при псориазе / О. Ю. Олисова, Л. Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – № 6. – С. 346-348. – DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-6-346-348.
146. Li, K. A Review of Health Outcomes in Patients with Psoriasis / K. Li, A.W. Armstrong // *Dermatol Clin.* – 2012. – Vol. 30. – № 1. – P. 61-72.
147. Кочергин, Н.Г. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // РМЖ. – 2005. – Т. 16. – С. 1069.
148. Практическая дерматология / Т.А. Белоусова, О.В. Грабовская, Н.Г. Кочергин [и др.]. – Москва: Практическая медицина, 2022. – 168 с. – ISBN 9785988116844.
149. Дворянкова, Е. Метаболический синдром и псориаз / Е. Дворянкова, И. Корсунская, И. Соркина // *Врач.* – 2018. – №7. – С. 30-32.
150. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis / J.M. Gelfand, A.L. Neimann, D.B. Shin [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – № 14. – P. 1735-1741.
151. Ryan, C. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities / C. Ryan, B. Kirby // *Dermatol Clin.* – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 41-55.
152. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – № 9468. – P. 1415-1428.
153. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.M. Sommer, S. Jenisch, M. Suchan [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2006. – Vol. 298. – № 7. – P. 321-328.
154. Лыкова, С.Г. Метаболический синдром у пациентов дерматологического профиля / С.Г. Лыкова, М.А. Моржанаева // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2016. – №5(с). – С. 12.
155. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease / V.E. Friedewald, J.C. Cather, J.M. Gelfand [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – № 12. – P. 1631-1643.
156. 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.

157. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project / L. Naldi, A. Addis, S. Chimenti [et al.] // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 217. – № 4. – P. 365-373.
158. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial / P. Gisondi, M. Del Giglio, V. Di Francesco [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 88. – № 5. – P. 1242-1247.
159. Gelfand, J.M. Diet and weight loss as a treatment for psoriasis / J.M. Gelfand, K. Abuabara // *Arch Dermatol*. – 2010. – Vol. 146. – № 5. – P. 544-546.
160. Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: A randomized, investigator-blinded study / M. Del Giglio, P. Gisondi, G. Tessari [et al.] // *Dermatology*. – 2012. – Vol. 224. – № 1. – P. 31-37.
161. Al-Mutairi, N. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: A randomized controlled prospective trial / N. Al-Mutairi, T. Nour // *Expert Opin Biol Ther*. – 2014. – Vol. 14. – № 6. – P. 749-756.
162. Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis / R. Strohal, B. Kirby, L. Puig [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2014. – Vol. 28. – № 12. – P. 1661-1669.
163. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies / F. Bellinato, P. Gisondi, A. Mantovani [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2022. – Vol. 45. – № 7. – P. 1277-1288.
164. Koroleva, M.A. Hepatocorbidity in psoriasis / M.A. Koroleva // *Medical alphabet*. – 2021. – № 9. – P. 7-11.
165. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions / B.B. Davidovici, N. Sattar, J. Prinz [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol. 130. – № 7. – P. 1785-1796.

166. Korsakova, Y.L. Liver damage in psoriasis and psoriatic arthritis: A literature review / Y.L. Korsakova, T.V. Korotaeva // *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. – 2017. – Vol. 55. – № 4. – P. 429-435.
167. Оценка уровней индикаторов системного воспаления и функции гепатобилиарной системы у больных тяжелыми формами псориаза / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, М.М. Гитинова, Т.В. Коротаева // *Аллергология и иммунология*. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 10-13.
168. Баткаева, Н.В. Состояние гепатобилиарной системы у больных тяжелыми формами псориаза / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, М.М. Гитинова // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2018. – № 4. – С. 37-39.
169. The Prevalent Comorbidity at the Onset of Psoriasis Diagnosis / A. Vuja, A. Miatton, C. Cozzolino [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2023. – Vol. 13. – № 9. – P. 2093-2105.
170. Олисова, О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом / О.Ю. Олисова // *PMЖ*. – 2004. – Т. 4. – С. 182.
171. Finlay, A.Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use / A.Y. Finlay, G.K. Khan // *Clin Exp Dermatol*. – 1994. – Vol. 19. – № 3. – P. 210-216.
172. Бакулев, А.Л. Псориаз как системная патология / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В. Козлова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2008. – Т. 4. – № 1. – С. 13-20.
173. Гарант : сайт : Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30.05.2006 N 433 “Об утверждении стандарта медицинской помощи больным псориазом”. [Электронный ресурс]. – URL: <https://base.garant.ru/4183037/> (дата обращения: 05.10.2023).
174. Гарант : сайт : Приказ Минздрава России от 27.05.2002 N 163 "Об утверждении отраслевого стандарта “Клинико-экономические исследования. Общие положения”. [Электронный ресурс]. – URL: <https://base.garant.ru/4178537/> (дата обращения: 05.10.2023).

175. Экономическая эффективность терапии больных псориазом / О. И. Нелюбова, С. Р. Утц, Г. Ю. Сазанова, А. В. Моррисон // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 508-511.
176. Круглова, Л. С. Ранняя диагностика псориазического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы) / Л. С. Круглова, А. Н. Львов // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2. – № 26(401). – С. 44-48. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-44-48.
177. Баткаева, Н.В. Влияние системной терапии тяжелых форм псориаза антимаетаболитами на показатели печени и крови у пациентов / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, М.М. Гитинова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2019. – № 1. – С. 75-79.
178. Albaghdadi, A. Current and Under Development Treatment Modalities of Psoriasis: A Review / A. Albaghdadi // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2017. – Vol. 17. – № 3. – P. 189-199.
179. Burness, C.B. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis / C.B. Burness, K. McKeage // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75. – № 18. – P. 2119-2130.
180. Rønholt, K. Old and New Biological Therapies for Psoriasis / K. Rønholt, L. Iversen // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18. – № 11. – P. 2297.
181. Баткаев, Э. А. Избранные лекции по дерматовенерологии: учебное пособие / Э. А. Баткаев, Н. В. Баткаева. – Москва: Российский университет дружбы народов, 2017. – 191 с. – ISBN 978-5-905714-79-5.
182. Миннибаев, М. Т. Псориазическая болезнь: гетерогенность патогенеза, иммунологические особенности, комплексная терапия. : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.10 / Миннибаев Марат Талгатович; ГОУВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2013. – 235 с.
183. Бильдюк, Е. В. Оптимизация качества медицинской помощи пациентам хроническими дерматозами в условиях стационара : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.10 / Бильдюк Евгения Владимировна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Казань, 2020. – 215 с.

184. Микрюков, А. В. Оптимизация методов лечения больных псориазом с избыточной массой тела и ожирением : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.10 / Микрюков Антон Владимирович; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2015. – 110 с.
185. Хасанова, Е. М. Особенности факторов врождённого иммунитета при нарушении репродуктивной функции мужчин : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.2.7. / Хасанова Елена Минсалимовна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 140 с.
186. Баткаева, Н.В. Роль TLR7 в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита / Н.В. Баткаева, О.Ю. Олисова, М.М. Гитинова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 6. – С. 654-665.
187. Amadio, R. Self-DNA Sensing by cGAS-STING and TLR9 in Autoimmunity: Is the Cytoskeleton in Control? / R. Amadio, G.M. Piperno, F. Benvenuti // Front Immunol. – 2021. – № 12. – P. 657344. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.657344.
188. Hua, Z. TLR signaling in B-cell development and activation / Z. Hua, B. Hou // Cell Mol Immunol. – 2013. – № 10(2). – P. 103-106.
189. Below the surface: The inner lives of TLR4 and TLR9 / L. Marongiu, L. Gornati, I. Artuso [et al.] // J Leukoc Biol. – 2019. – № 106(1). – P. 147-160.
190. Toll-like receptor 9 promoter polymorphism is associated with decreased risk of Alzheimer's disease in Han Chinese / Y.L. Wang, M.S. Tan, J.T. Yu [et al.] // J Neuroinflammation. – 2013. – № 10. – P. 101.
191. Toll-like receptor 9 (TLR9) genetic variants rs187084 and rs352140 confer protection from Behcet's disease among Iranians / Z. Tadayon, S.A. Shahzadeh Fazeli, N. Gholijani [et al.] // BMC Rheumatol. – 2024. – № 8(1). – P. 13.
192. Polymorphisms within Genes Involved in Regulation of the NF- $\kappa$ B Pathway in Patients with Rheumatoid Arthritis / K. Gębura, J. Świerkot, B. Wysoczańska [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – № 18(7). – P. 1432.

193. Nail Ultrasound in Psoriasis and Psoriatic Arthritis-A Narrative Review / M. Agache, C.C. Popescu, L. Enache [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – № 13(13). – P. 2236.
194. Genetic Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 9 as Susceptibility Factors for the Development of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis / C.F. Oliveira-Toré, A.G. Moraes, G.F. Martinez [et al.] // *J Immunol Res*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1492092.
195. Полиморфизм генов Толлрецепторов 4-го и 9-го типов у больных псориазом / В.А. Охлопков, А.И. Новиков, А.В. Кононов [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических заболеваний*. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 26-29.
196. Sex-specific effects of TLR9 promoter variants on spontaneous clearance of HCV infection / J. Fischer, A.N.R. Weber, S. Böhm [et al.] // *Gut*. – 2017. – № 66(10). – P. 1829-1837.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с псориатическим артритом. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
Псориаз с артритом/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,414</b>	<b>0,579</b>	<b>5,354</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,513</b>	<b>0,29 – 0,91</b>
	<b>G</b>	<b>0,586</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,172	0,338	2,368	p > 0,05	0,408	0,15 – 1,14
	AG	0,483	0,483	0,000	p > 0,05	1,000	0,45 – 2,22
	<b>GG</b>	<b>0,345</b>	<b>0,179</b>	<b>4,035</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>2,409</b>	<b>1 – 5,78</b>
Псориаз без артрита/ Псориаз с артритом	A	0,544	0,414	3,242	p > 0,05	1,689	0,95 – 3
	G	0,456	0,586				
	AA	0,307	0,172	1,513	p > 0,05	2,122	0,76 – 5,94
	AG	0,474	0,483	0,007	p > 0,05	0,967	0,43 – 2,16
	GG	0,219	0,345	2,073	p > 0,05	0,533	0,22 – 1,27
Псориаз без артрита/ Контрольная группа	A	0,544	0,579	0,722	p > 0,05	0,866	0,62 – 1,21
	G	0,456	0,421				
	AA	0,307	0,338	0,317	p > 0,05	0,866	0,53 – 1,43
	AG	0,474	0,483	0,019	p > 0,05	0,967	0,61 – 1,54
	GG	0,219	0,179	0,696	p > 0,05	1,283	0,71 – 2,31

Таблица А.2 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с псориатическим артритом у лиц мужского и женского пола. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
Псориаз с артритом, мужчины/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,321</b>	<b>0,579</b>	<b>6,881</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>0,344</b>	<b>0,15 – 0,79</b>
	<b>G</b>	<b>0,679</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,143	0,338	1,424	p>0,05	0,327	0,07 – 1,52
	AG	0,357	0,483	0,383	p>0,05	0,595	0,19 – 1,86
	<b>GG</b>	<b>0,500</b>	<b>0,179</b>	<b>7,983</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>4,577</b>	<b>1,48 – 14,17</b>
Псориаз с артритом, женщины/ Контрольная группа	A	0,423	0,579	2,372	p>0,05	0,533	0,24 – 1,2
	G	0,577	0,421				
	AA	0,154	0,338	1,103	p>0,05	0,356	0,08 – 1,67
	AG	0,538	0,483	0,148	p>0,05	1,250	0,4 – 3,9
	GG	0,308	0,179	0,580	p>0,05	2,034	0,58 – 7,11
Псориаз с артритом, мужчины/ Псориаз с артритом, женщины	A	0,321	0,423	0,597	p>0,05	0,646	0,21 – 1,96
	G	0,679	0,577				
	AA	0,143	0,154	0,213	p>0,05	0,917	0,11 – 7,67
	AG	0,357	0,538	0,313	p>0,05	0,476	0,1 – 2,23
	GG	0,500	0,308	0,390	p>0,05	2,250	0,47 – 10,88
Псориаз с артритом, мужчины/ Псориаз без артрита	<b>A</b>	<b>0,321</b>	<b>0,544</b>	<b>5,035</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,397</b>	<b>0,17 – 0,91</b>
	<b>G</b>	<b>0,679</b>	<b>0,456</b>				
	AA	0,143	0,307	0,951	p>0,05	0,377	0,08 – 1,76
	AG	0,357	0,474	0,310	p>0,05	0,615	0,2 – 1,93
	<b>GG</b>	<b>0,500</b>	<b>0,219</b>	<b>5,422</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>3,567</b>	<b>1,16 – 10,97</b>
Псориаз с артритом, женщины/ Псориаз без артрита	A	0,423	0,544	1,390	p>0,05	0,615	0,27 – 1,39
	G	0,577	0,456				
	AA	0,154	0,307	0,701	p>0,05	0,411	0,09 – 1,94
	AG	0,538	0,474	0,195	p>0,05	1,292	0,41 – 4,04
	GG	0,308	0,219	0,147	p>0,05	1,585	0,46 – 5,51
Псориаз с артритом, мужчины/ Псориаз без артрита, мужчины	A	0,321	0,514	3,675	p>0,05	0,448	0,19 – 1,03
	G	0,679	0,486				
	AA	0,143	0,280	0,600	p>0,05	0,428	0,09 – 2,03
	AG	0,357	0,467	0,243	p>0,05	0,633	0,2 – 2,01
	GG	0,500	0,252	3,759	p>0,05	2,963	0,95 – 9,22
Псориаз с артритом, женщины/ Псориаз без артрита, женщины	A	0,423	0,650	3,838	p>0,05	0,395	0,15 – 1,01
	G	0,577	0,350				
	AA	0,154	0,400	1,507	p>0,05	0,273	0,05 – 1,46
	AG	0,538	0,500	0,054	p>0,05	1,167	0,32 – 4,3
	GG	0,308	0,100	1,549	p>0,05	4,000	0,75 – 21,38

Таблица А.3 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с различными степенями тяжести псориатического артрита (по индексу PASI). Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
Псориаз с артритом, PASI 10-20 баллов/ Контрольная группа	A	0,450	0,579	1,277	p>0,05	0,594	0,24 – 1,48
	G	0,550	0,421				
	AA	0,200	0,338	0,302	p>0,05	0,490	0,1 – 2,4
	AG	0,500	0,483	0,049	p>0,05	1,071	0,3 – 3,86
	GG	0,300	0,179	0,278	p>0,05	1,962	0,48 – 8,1
Псориаз с артритом, PASI 20-30 баллов/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,382</b>	<b>0,579</b>	<b>4,788</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,450</b>	<b>0,22 – 0,93</b>
	<b>G</b>	<b>0,618</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,118	0,338	2,478	p>0,05	0,261	0,06 – 1,19
	AG	0,529	0,483	0,133	p>0,05	1,205	0,44 – 3,3
	GG	0,353	0,179	2,894	p>0,05	2,497	0,85 – 7,36
Псориаз с артритом, PASI 10-20 баллов/ Псориаз с артритом, PASI 20-30 баллов	A	0,450	0,382	0,239	p>0,05	1,322	0,43 – 4,05
	G	0,550	0,618				
	AA	0,200	0,118	0,000	p>0,05	1,875	0,22 – 15,93
	AG	0,500	0,529	0,063	p>0,05	0,889	0,19 – 4,24
	GG	0,300	0,353	0,020	p>0,05	0,786	0,15 – 4,21
Псориаз с артритом, PASI 10-20 баллов/ Псориаз без артрита	A	0,450	0,544	0,660	p>0,05	0,686	0,28 – 1,71
	G	0,550	0,456				
	AA	0,200	0,307	0,124	p>0,05	0,565	0,12 – 2,78
	AG	0,500	0,474	0,030	p>0,05	1,108	0,31 – 4
	GG	0,300	0,219	0,040	p>0,05	1,529	0,37 – 6,27
Псориаз с артритом, PASI 20-30 баллов/ Псориаз без артрита	A	0,382	0,544	3,162	p>0,05	0,519	0,25 – 1,08
	G	0,618	0,456				
	AA	0,118	0,307	1,800	p>0,05	0,302	0,07 – 1,38
	AG	0,529	0,474	0,183	p>0,05	1,246	0,45 – 3,42
	GG	0,353	0,219	1,515	p>0,05	1,945	0,66 – 5,69
Псориаз с артритом, PASI 10-20 баллов/ Псориаз без артрита, PASI 10-20 баллов	A	0,450	0,588	1,197	p>0,05	0,573	0,21 – 1,56
	G	0,550	0,412				
	AA	0,200	0,324	0,128	p>0,05	0,523	0,09 – 2,88
	AG	0,500	0,529	0,039	p>0,05	0,889	0,22 – 3,64
	GG	0,300	0,147	0,404	p>0,05	2,486	0,48 – 12,97
Псориаз с артритом, PASI 20-30 баллов/ Псориаз без артрита, PASI 20-30 баллов	A	0,382	0,485	1,142	p>0,05	0,658	0,3 – 1,42
	G	0,618	0,515				
	AA	0,118	0,258	0,812	p>0,05	0,384	0,08 – 1,86
	AG	0,529	0,455	0,304	p>0,05	1,350	0,46 – 3,93
	GG	0,353	0,288	0,272	p>0,05	1,349	0,44 – 4,17

Таблица А.4 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с тяжелым течением псориатического артрита (20-30 баллов по индексу PASI) с учетом половой принадлежности пациентов. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
ПсА, мужчины, PASI 20-30/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,350</b>	<b>0,579</b>	<b>4,002</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,391</b>	<b>0,15 – 1,01</b>
	<b>G</b>	<b>0,650</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,100	0,338	1,457	p>0,05	0,218	0,03 – 1,77
	AG	0,500	0,483	0,049	p>0,05	1,071	0,3 – 3,86
	GG	0,400	0,179	1,676	p>0,05	3,051	0,8 – 11,59
ПсА, женщины, PASI 20-30/ Контрольная группа	A	0,429	0,579	1,240	p>0,05	0,545	0,18 – 1,61
	G	0,571	0,421				
	AA	0,143	0,338	0,437	p>0,05	0,327	0,04 – 2,79
	AG	0,571	0,483	0,005	p>0,05	1,429	0,31 – 6,61
	GG	0,286	0,179	0,044	p>0,05	1,831	0,34 – 9,96
ПсА, мужчины, PASI 20-30/ Псориаз без артрита	A	0,350	0,544	2,811	p>0,05	0,452	0,17 – 1,17
	G	0,650	0,456				
	AA	0,100	0,307	1,053	p>0,05	0,251	0,03 – 2,05
	AG	0,500	0,474	0,030	p>0,05	1,108	0,31 – 4
	GG	0,400	0,219	0,850	p>0,05	2,378	0,63 – 8,98
ПсА, мужчины, PASI 20-30/ Псориаз без артрита, мужчины	A	0,350	0,514	1,968	p>0,05	0,509	0,2 – 1,33
	G	0,650	0,486				
	AA	0,100	0,280	0,742	p>0,05	0,285	0,03 – 2,35
	AG	0,500	0,467	0,018	p>0,05	1,140	0,31 – 4,17
	GG	0,400	0,252	0,406	p>0,05	1,975	0,52 – 7,53
ПсА, женщины, PASI 20-30/ Псориаз без артрита	A	0,429	0,544	0,712	p>0,05	0,629	0,21 – 1,86
	G	0,571	0,456				
	AA	0,143	0,307	0,250	p>0,05	0,377	0,04 – 3,23
	AG	0,571	0,474	0,013	p>0,05	1,477	0,32 – 6,85
	GG	0,286	0,219	0,003	p>0,05	1,427	0,26 – 7,72
ПсА, женщины, PASI 20-30/ Псориаз без артрита, женщины	A	0,429	0,650	2,335	p>0,05	0,404	0,12 – 1,32
	G	0,571	0,350				
	AA	0,143	0,400	0,712	p>0,05	0,250	0,03 – 2,35
	AG	0,571	0,500	0,006	p>0,05	1,333	0,25 – 7,01
	GG	0,286	0,100	0,463	p>0,05	3,600	0,47 – 27,35
ПсА, мужчины, PASI 20-30/ Псориаз без артрита, мужчины, PASI 20-30	A	0,350	0,464	0,934	p>0,05	0,622	0,24 – 1,64
	G	0,650	0,536				
	AA	0,100	0,229	0,281	p>0,05	0,374	0,04 – 3,14
	AG	0,500	0,470	0,024	p>0,05	1,128	0,3 – 4,19
	GG	0,400	0,301	0,076	p>0,05	1,547	0,4 – 5,96

Таблица А.5 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с ранним и поздним дебютом псориатического артрита. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
Псориаз с артритом, дебют до 40/ Контрольная группа	A	0,385	0,579	3,677	p>0,05	0,454	0,2 – 1,03
	G	0,615	0,421				
	AA	0,154	0,338	1,103	p>0,05	0,356	0,08 – 1,67
	AG	0,462	0,483	0,022	p>0,05	0,918	0,29 – 2,87
	GG	0,385	0,179	2,020	p>0,05	2,861	0,87 – 9,45
Псориаз с артритом, дебют после 40/ Контрольная группа	A	0,423	0,579	2,372	p>0,05	0,533	0,24 – 1,2
	G	0,577	0,421				
	AA	0,154	0,338	1,103	p>0,05	0,356	0,08 – 1,67
	AG	0,538	0,483	0,148	p>0,05	1,250	0,4 – 3,9
	GG	0,308	0,179	0,580	p>0,05	2,034	0,58 – 7,11
Псориаз с артритом, дебют до 40/ Псориаз с артритом, дебют после 40	A	0,385	0,423	0,080	p>0,05	0,852	0,28 – 2,58
	G	0,615	0,577				
	AA	0,154	0,154	0,295	p>0,05	1,000	0,12 – 8,42
	AG	0,462	0,538	0,154	p>0,05	0,735	0,16 – 3,43
	GG	0,385	0,308	0,000	p>0,05	1,406	0,28 – 7,13
Псориаз с артритом, дебют до 40/ Псориаз без артрита	A	0,385	0,544	2,416	p>0,05	0,524	0,23 – 1,2
	G	0,615	0,456				
	AA	0,154	0,307	0,701	p>0,05	0,411	0,09 – 1,94
	AG	0,462	0,474	0,008	p>0,05	0,949	0,3 – 2,97
	GG	0,385	0,219	1,013	p>0,05	2,229	0,68 – 7,32
Псориаз с артритом, дебют после 40/ Псориаз без артрита	A	0,423	0,544	1,390	p>0,05	0,615	0,27 – 1,39
	G	0,577	0,456				
	AA	0,154	0,307	0,701	p>0,05	0,411	0,09 – 1,94
	AG	0,538	0,474	0,195	p>0,05	1,292	0,41 – 4,04
	GG	0,308	0,219	0,147	p>0,05	1,585	0,46 – 5,51
Псориаз с артритом, дебют до 40/ Псориаз без артрита, дебют до 40	A	0,385	0,596	3,668	p>0,05	0,424	0,17 – 1,03
	G	0,615	0,404				
	AA	0,154	0,319	0,677	p>0,05	0,388	0,08 – 1,97
	AG	0,462	0,553	0,344	p>0,05	0,692	0,2 – 2,38
	GG	0,385	0,128	2,939	p>0,05	4,271	1,04 – 17,46
Псориаз с артритом, дебют после 40/ Псориаз без артрита, дебют после 40	A	0,423	0,571	1,757	p>0,05	0,550	0,23 – 1,34
	G	0,577	0,429				
	AA	0,154	0,381	1,408	p>0,05	0,295	0,06 – 1,51
	AG	0,538	0,381	1,012	p>0,05	1,896	0,54 – 6,66
	GG	0,308	0,238	0,019	p>0,05	1,422	0,36 – 5,63

Таблица А.6 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с псориатическим артритом с учетом наследственной отягощенности. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
Псориаз с артритом, отягощенная наследственность/ Контрольная группа	A	0,357	0,579	1,858	p>0,05	0,403	0,13 – 1,23
	G	0,643	0,421				
	AA	0,143	0,338	0,437	p>0,05	0,327	0,04 – 2,79
	AG	0,429	0,483	0,011	p>0,05	0,804	0,17 – 3,72
	GG	0,429	0,179	1,315	p>0,05	3,433	0,72 – 16,27
Псориаз с артритом, неотягощенная наследственность/ Контрольная группа	A	0,432	0,579	3,373	p>0,05	0,552	0,29 – 1,05
	G	0,568	0,421				
	AA	0,182	0,338	1,489	p>0,05	0,435	0,14 – 1,36
	AG	0,500	0,483	0,023	p>0,05	1,071	0,44 – 2,63
	GG	0,318	0,179	2,323	p>0,05	2,136	0,79 – 5,76
Псориаз с артритом, неотягощенная наследственность/ Псориаз с артритом, отягощенная наследственность	A	0,432	0,357	0,033	p>0,05	1,368	0,39 – 4,75
	G	0,568	0,643				
	AA	0,182	0,143	0,113	p>0,05	1,333	0,12 – 14,38
	AG	0,500	0,429	0,011	p>0,05	1,333	0,24 – 7,4
	GG	0,318	0,429	0,006	p>0,05	0,622	0,11 – 3,56
Псориаз с артритом, отягощенная наследственность/ Псориаз без артрита	A	0,357	0,544	1,190	p>0,05	0,466	0,15 – 1,43
	G	0,643	0,456				
	AA	0,143	0,307	0,250	p>0,05	0,377	0,04 – 3,23
	AG	0,429	0,474	0,023	p>0,05	0,831	0,18 – 3,85
	GG	0,429	0,219	0,682	p>0,05	2,675	0,57 – 12,61
Псориаз с артритом, неотягощенная наследственность/ Псориаз без артрита	A	0,432	0,544	1,908	p>0,05	0,638	0,34 – 1,21
	G	0,568	0,456				
	AA	0,182	0,307	0,892	p>0,05	0,503	0,16 – 1,58
	AG	0,500	0,474	0,050	p>0,05	1,108	0,45 – 2,73
	GG	0,318	0,219	1,045	p>0,05	1,664	0,62 – 4,45
Псориаз с артритом, отягощенная наследственность/ Псориаз без артрита, отягощенная наследственность	A	0,357	0,563	0,575	p>0,05	0,432	0,1 – 1,89
	G	0,643	0,438				
	AA	0,143	0,250	0,017	p>0,05	0,500	0,04 – 7,1
	AG	0,429	0,625	0,059	p>0,05	0,450	0,06 – 3,57
	GG	0,429	0,125	0,549	p>0,05	5,250	0,4 – 68,95
Псориаз с артритом, неотягощенная наследственность/ Псориаз без артрита, неотягощенная наследственность	A	0,432	0,551	2,049	p>0,05	0,619	0,32 – 1,2
	G	0,568	0,449				
	AA	0,182	0,296	0,671	p>0,05	0,529	0,16 – 1,7
	AG	0,500	0,510	0,007	p>0,05	0,960	0,38 – 2,42
	GG	0,318	0,194	1,636	p>0,05	1,940	0,69 – 5,42

Таблица А.7 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с поражением ногтей при псориатическом артрите. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
Псориаз с артритом, с поражением ногтей/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,389</b>	<b>0,579</b>	<b>4,709</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,462</b>	<b>0,23 – 0,94</b>
	<b>G</b>	<b>0,611</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,167	0,338	1,445	p>0,05	0,392	0,11 – 1,42
	AG	0,444	0,483	0,094	p>0,05	0,857	0,32 – 2,3
	<b>GG</b>	<b>0,389</b>	<b>0,179</b>	<b>4,356</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>2,913</b>	<b>1,03 – 8,23</b>
Псориаз с артритом, без поражения ногтей/ Контрольная группа	A	0,455	0,579	1,299	p>0,05	0,605	0,25 – 1,45
	G	0,545	0,421				
	AA	0,182	0,338	0,534	p>0,05	0,435	0,09 – 2,09
	AG	0,545	0,483	0,008	p>0,05	1,286	0,38 – 4,4
	GG	0,273	0,179	0,134	p>0,05	1,716	0,43 – 6,91
Псориаз с артритом, без поражения ногтей/ Псориаз с артритом, с поражением ногтей	A	0,455	0,389	0,243	p>0,05	1,310	0,45 – 3,83
	G	0,545	0,611				
	AA	0,182	0,167	0,161	p>0,05	1,111	0,15 – 7,97
	AG	0,545	0,444	0,021	p>0,05	1,500	0,33 – 6,77
	GG	0,273	0,389	0,056	p>0,05	0,589	0,12 – 3,01
Псориаз с артритом, с поражением ногтей/ Псориаз без артрита	A	0,389	0,544	3,062	p>0,05	0,534	0,26 – 1,09
	G	0,611	0,456				
	AA	0,167	0,307	0,909	p>0,05	0,452	0,12 – 1,65
	AG	0,444	0,474	0,057	p>0,05	0,886	0,33 – 2,38
	GG	0,389	0,219	2,527	p>0,05	2,270	0,81 – 6,36
Псориаз с артритом, без поражения ногтей/ Псориаз без артрита	A	0,455	0,544	0,652	p>0,05	0,699	0,29 – 1,67
	G	0,545	0,456				
	AA	0,182	0,307	0,279	p>0,05	0,503	0,1 – 2,43
	AG	0,545	0,474	0,020	p>0,05	1,329	0,39 – 4,56
	GG	0,273	0,219	0,001	p>0,05	1,338	0,33 – 5,36

Таблица А.8 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с поражением ногтей при псориатическом артрите с учетом половой принадлежности пациентов. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
ПсА, мужчины, с поражением ногтей/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,250</b>	<b>0,579</b>	<b>5,410</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,242</b>	<b>0,08 – 0,77</b>
	<b>G</b>	<b>0,750</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,125	0,338	0,745	p>0,05	0,280	0,03 – 2,34
	AG	0,250	0,483	0,847	p>0,05	0,357	0,07 – 1,83
	<b>GG</b>	<b>0,625</b>	<b>0,179</b>	<b>6,767</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>7,628</b>	<b>1,71 – 33,95</b>
ПсА, женщины, с поражением ногтей/ Контрольная группа	A	0,500	0,579	0,481	p>0,05	0,726	0,29 – 1,8
	G	0,500	0,421				
	AA	0,200	0,338	0,302	p>0,05	0,490	0,1 – 2,4
	AG	0,600	0,483	0,152	p>0,05	1,607	0,44 – 5,94
	GG	0,200	0,179	0,068	p>0,05	1,144	0,23 – 5,7
ПсА, мужчины, с поражением ногтей/ Псориаз без артрита	<b>A</b>	<b>0,250</b>	<b>0,544</b>	<b>4,123</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,280</b>	<b>0,09 – 0,89</b>
	<b>G</b>	<b>0,750</b>	<b>0,456</b>				
	AA	0,125	0,307	0,483	p>0,05	0,323	0,04 – 2,71
	AG	0,250	0,474	0,762	p>0,05	0,369	0,07 – 1,89
	<b>GG</b>	<b>0,625</b>	<b>0,219</b>	<b>4,768</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>5,944</b>	<b>1,34 – 26,31</b>
ПсА, мужчины, с поражением ногтей/ Псориаз без артрита, мужчины	A	0,250	0,514	3,162	p>0,05	0,315	0,1 – 1,01
	G	0,750	0,486				
	AA	0,125	0,280	0,294	p>0,05	0,367	0,04 – 3,11
	AG	0,250	0,467	0,677	p>0,05	0,380	0,07 – 1,97
	GG	0,625	0,252	3,459	p>0,05	4,938	1,11 – 22,05
ПсА, женщины, с поражением ногтей/ Псориаз без артрита	A	0,500	0,544	0,144	p>0,05	0,839	0,34 – 2,08
	G	0,500	0,456				
	AA	0,200	0,307	0,124	p>0,05	0,565	0,12 – 2,78
	AG	0,600	0,474	0,193	p>0,05	1,662	0,45 – 6,15
	GG	0,200	0,219	0,066	p>0,05	0,892	0,18 – 4,42
ПсА, женщины, с поражением ногтей/ Псориаз без артрита, женщины	A	0,500	0,650	1,422	p>0,05	0,538	0,19 – 1,5
	G	0,500	0,350				
	AA	0,200	0,400	0,586	p>0,05	0,375	0,07 – 2,08
	AG	0,600	0,500	0,033	p>0,05	1,500	0,35 – 6,42
	GG	0,200	0,100	0,076	p>0,05	2,250	0,32 – 15,9

Таблица А.9 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 и результат анализа его ассоциации с псориатическим артритом с выраженными суставными проявлениями, вне зависимости и зависимо от пола. Жирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ )

Группы сравнения	Аллели/ Генотип	Частоты		$\chi^2$	p	OR	95% CI
		Группа сравнения 1	Группа сравнения 2				
ПсА, с выраж. проявл. суст. изменений/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,385</b>	<b>0,579</b>	<b>6,752</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>0,454</b>	<b>0,25 – 0,83</b>
	<b>G</b>	<b>0,615</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,154	0,338	2,685	p>0,05	0,356	0,12 – 1,09
	AG	0,462	0,483	0,040	p>0,05	0,918	0,4 – 2,12
	<b>GG</b>	<b>0,385</b>	<b>0,179</b>	<b>5,591</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>2,861</b>	<b>1,17 – 7,01</b>
ПсА, с выраж. проявл. суст. изменений/ Псориаз без артрита	<b>A</b>	<b>0,385</b>	<b>0,544</b>	<b>4,436</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,524</b>	<b>0,29 – 0,96</b>
	<b>G</b>	<b>0,615</b>	<b>0,456</b>				
	AA	0,154	0,307	1,819	p>0,05	0,411	0,13 – 1,27
	AG	0,462	0,474	0,015	p>0,05	0,949	0,41 – 2,2
	GG	0,385	0,219	3,238	p>0,05	2,229	0,92 – 5,42
ПсА, мужчины, с выраж. проявл. суст. изменений/ Контрольная группа	<b>A</b>	<b>0,292</b>	<b>0,579</b>	<b>7,434</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>0,299</b>	<b>0,12 – 0,74</b>
	<b>G</b>	<b>0,708</b>	<b>0,421</b>				
	AA	0,167	0,338	0,804	p>0,05	0,392	0,08 – 1,86
	AG	0,250	0,483	1,569	p>0,05	0,357	0,09 – 1,37
	<b>GG</b>	<b>0,583</b>	<b>0,179</b>	<b>8,600</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>6,408</b>	<b>1,88 – 21,78</b>
ПсА, женщины, с выраж. проявл. суст. изменений/ Контрольная группа	A	0,464	0,579	1,378	p>0,05	0,629	0,29 – 1,37
	G	0,536	0,421				
	AA	0,143	0,338	1,424	p>0,05	0,327	0,07 – 1,52
	AG	0,643	0,483	0,747	p>0,05	1,929	0,62 – 6,03
	GG	0,214	0,179	0,002	p>0,05	1,248	0,33 – 4,79
ПсА, мужчины, с выраж. проявл. суст. изменений/ Псориаз без артрита	<b>A</b>	<b>0,292</b>	<b>0,544</b>	<b>5,624</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,345</b>	<b>0,14 – 0,86</b>
	<b>G</b>	<b>0,708</b>	<b>0,456</b>				
	AA	0,167	0,307	0,474	p>0,05	0,452	0,09 – 2,16
	AG	0,250	0,474	1,427	p>0,05	0,369	0,1 – 1,42
	<b>GG</b>	<b>0,583</b>	<b>0,219</b>	<b>6,017</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>4,993</b>	<b>1,48 – 16,86</b>
ПсА, мужчины, с выраж. проявл. суст. изменений/ Псориаз без артрита, мужчины	<b>A</b>	<b>0,292</b>	<b>0,514</b>	<b>4,269</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,389</b>	<b>0,16 – 0,98</b>
	<b>G</b>	<b>0,708</b>	<b>0,486</b>				
	AA	0,167	0,280	0,249	p>0,05	0,513	0,11 – 2,48
	AG	0,250	0,467	1,277	p>0,05	0,380	0,1 – 1,48
	<b>GG</b>	<b>0,583</b>	<b>0,252</b>	<b>4,284</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>4,148</b>	<b>1,22 – 14,16</b>
ПсА, женщины, с выраж. проявл. суст. изменений/ Псориаз без артрита	A	0,464	0,544	0,646	p>0,05	0,727	0,33 – 1,59
	G	0,536	0,456				
	AA	0,143	0,307	0,951	p>0,05	0,377	0,08 – 1,76
	AG	0,643	0,474	0,846	p>0,05	1,994	0,64 – 6,26
	GG	0,214	0,219	0,089	p>0,05	0,973	0,25 – 3,71
ПсА, женщины, с выраж. проявл. суст. изменений/ Псориаз без артрита, женщины	A	0,464	0,650	2,724	p>0,05	0,467	0,19 – 1,16
	G	0,536	0,350				
	AA	0,143	0,400	1,845	p>0,05	0,250	0,05 – 1,32
	AG	0,643	0,500	0,315	p>0,05	1,800	0,49 – 6,65
	GG	0,214	0,100	0,311	p>0,05	2,455	0,43 – 14,08

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

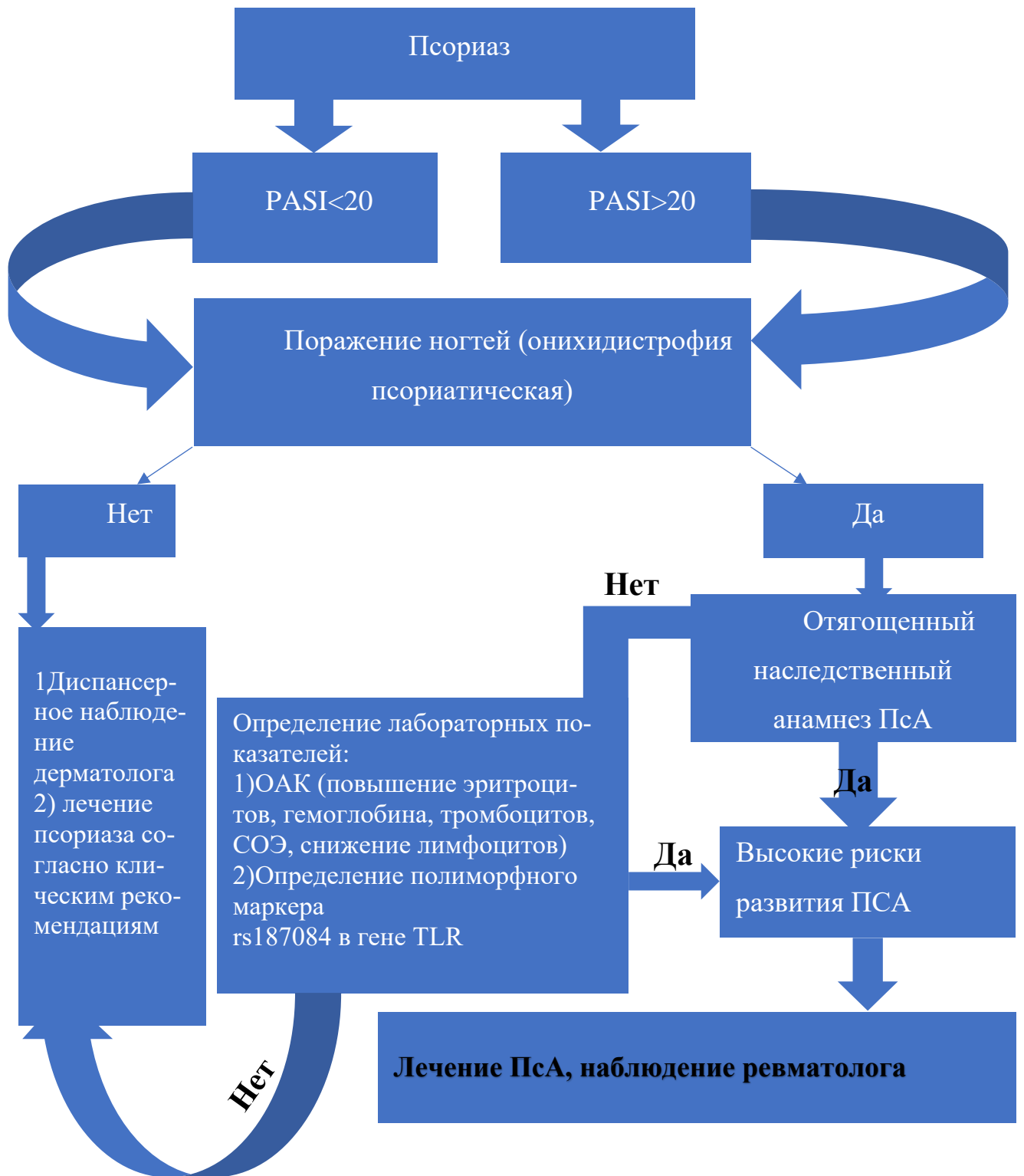


Схема Б.1 – Алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита у больных псориазом