

ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

Петрова Е.А., Новиков А.И., Охлопков В.А.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Ленина, 12), petrova012@bk.ru

Установлено, что частоты полиморфных аллелей генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) у больных вульгарным псориазом составили: TLR4, аллель С 89,2±1,1%, аллель А 10,8±1,1%; TLR9 (A2848G), аллель А 77,4±1,4%, аллель G 22,6±1,4% и не отличались от таковых у здоровых людей. Определены ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов 6898C/A в гене TLR4 и 2848G/A в гене TLR9 с формированием следующих особенностей клинической картины заболевания: большая склонность к частому рецидивированию (на 11,9%), экссудации (на 8,1%), формированию псориатической артропатии (на 6,5%), увеличению площади поражения кожных покровов и меньшей динамики индекса PASI в процессе лечения. Предложен комплекс дополнительных прогностических клинико-генетических критериев оценки тяжести вульгарного псориаза: наличие генотипа G/G TLR9 (A2848G), наличие генотипа C/A TLR4 (C6898A), наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы, форма псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, площадь поражения кожи более 30%; индекс PASI в первые сутки 20 и более, наличие склонности к экссудации псориатических элементов. Обоснованы подходы к вероятностной оценке клинически значимой информации о пациенте для оценки риска частого рецидивирования и прогнозирования эффекта от назначаемого лечения, базирующейся на байесовской оценке информативности анамнестических данных, клинических симптомов и признаков и данных генотипирования.

Ключевые слова: полиморфизм генов, toll-рецепторы 4 и 9 типов (TLR-4, TLR-9), псориаз, распространенность полиморфных аллелей, информативность симптомов, прогноз, рецидивирование, эффективность терапии.

APPROACHES TO THE PREDICTION OF CLINICALLY SIGNIFICANT STATES IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS WITH GENOTYPING DATA

Petrova E.A., Novikov A.I., Ochlopkov V.A.

Omsk state medical academy, Omsk, Russia (644043, Omsk, Lenin str., 12), petrova012@bk.ru

Found that the frequency of alleles of genes TLR4 (C6898A) and TLR9 (A2848G) in patients with psoriasis vulgaris made : TLR4, allele C 89,2 ± 1,1%, allele A 10,8 ± 1,1%; TLR9 (A2848G) allele A 77,4 ± 1,4%, allele G 22,6 ± 1,4% and did not differ from those of healthy people. The associations of SNPs 6898C/A and TLR4 gene 2848G/A gene TLR9 with the formation of the following clinical features of the disease: more prone to frequent recurrence (11.9%), exudation (8.1%), the formation of psoriatic arthropathy (6.5%) increase in the area of the skin lesion and less dynamics PASI score during treatment. A set of additional prognostic clinical and genetic criteria for assessing the severity of psoriasis vulgaris : the existence of genotype G/G TLR9 (A2848G), the presence of genotype C/A TLR4 (C6898A) , comorbidities of allergic nature, form of psoriasis, mainly affecting the palms and soles , the area of damage skin for more than 30 % , the index in the first day PASI 20 or more , the presence of exudation tendency to psoriatic elements . The approaches to the probabilistic assessment of clinically relevant patient information to assess the risk of frequent recurrence and prediction effect of assigned treatment based on Bayesian estimation of informative anamnesis , clinical signs and symptoms and genotyping data.

Keywords: gene polymorphism, toll-receptor 4 and 9 types (TLR-4, TLR-9), psoriasis, the incidence of polymorphic alleles, information content of symptoms, prognosis, recurrence, the efficacy of therapy.

Введение

Многие аспекты этиологии и патогенеза псориаза до сих пор остаются невыясненными [7]. В течение последних лет наблюдается рост заболеваемости этим дерматозом, учащение случаев тяжелых форм, в частности, псориатического полиартрита, псориатической эритродермии, экссудативного и пустулезного псориаза [6].

Недостаточная изученность этиопатогенеза псориаза, с одной стороны, и отсутствие адекватных, основанных на научно доказанных данных алгоритмов вероятностной оценки совокупности симптомов и признаков данной патологии – с другой, затрудняет врачебную оценку признаков склонности к частому рецидивированию и прогнозирование эффекта от назначаемого лечения. Кроме того, псориаз является мультифакториальным заболеванием, формирование его клинической картины и течение определяется влиянием большого числа факторов, включая генетические [2, 8]. Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов toll-подобных рецепторов (TLR) TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формировании прогноза течения псориатической болезни у пациентов является недостаточно изученной.

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

Цель исследования

Обоснование подходов к прогнозированию клинически значимых состояний у пациентов с вульгарным псориазом с использованием данных генотипирования (на примере полиморфизма генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G)).

Материалы и методы исследования

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

Наблюдались 425 неродственных пациентов (335 мужчин и 90 женщин) в возрасте 18-80 лет (медиана возраста 46,0 [29,0-55,0] лет) с различными клиническими вариантами вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии на момент включения и в стационарной и регрессирующей стадиях в процессе исследования, 355 (83,5%) из них относились к европеоидной расе.

Количество пациентов, необходимых для исследования, было рассчитано с помощью приложения StatCalc программы Epi Info (версия 6) с учетом 95%-ой надежности исследования, 80%-го уровня статистической мощности исследования, ожидаемого уровня распространенности изучаемого явления (вульгарный псориаз). Минимальное число пациентов в группе составило по расчету 279 человек, однако в ходе исследования

планировалась организация вложенных исследований типа «случай – контроль», что потребовало увеличения численности группы до 420.

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

Клинически-значимые результаты оценивались по индексу PASI до лечения и после лечения (на 21 день). Результаты терапии оценивались по степени очищения кожи от псориазных высыпаний (PASI) и средней длительности лечения. Оценивался также дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) [4].

Критериями включения в исследование являлись наличие у пациента вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии, возраст старше 18 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, алкоголизм, наркомания, прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания. В генетических исследованиях критерием исключения также являлась этническая принадлежность пациента к неевропеоидной расе. Контрольная группа, включенная в генетическое исследование, была представлена 225 взрослыми неродственными донорами крови (175 мужчин и 50 женщин) в возрасте 18-60 лет (медиана возраста 44 [28,0 – 53,0] года), не страдающими псориазом.

Полиморфизм гена TLR9 (+2848 G/A; rs 352140) исследован методом ПЦР с использованием диагностических наборов научно-производственной фирмы «Литех» (Россия). Этапы выделения и амплификации ДНК выполнялись в соответствии с требованиями, указываемыми производителем. Полиморфизм гена TLR 4 (C/A; rs11536898) исследован с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов.

Методы статистической обработки данных. Накопление, корректировка, систематизация и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах «Excel». Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью критерия Левене.

Для экстенсивных показателей, выражаемых в процентах, указывалась стандартная ошибка показателя [1]. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера). Для

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

В исследовании применялись анализ таблиц сопряженности, корреляционный и дисперсионный анализ. Также оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика), рассматриваемой как непараметрический дисперсионный анализ [3]. При построении прогностических вероятностных моделей использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Построение порядка 60 уравнений логистической регрессии осуществлялось с использованием 80-85 признаков.

Информативность диагностических признаков и субъективные меры вероятности оценивали при помощи теоремы Байеса [5]. Изучалась информативность признаков в двух клинических ситуациях: прогнозирование частого рецидивирования (более 2 раз в год) и отсутствие значительного клинического улучшения после курса традиционной терапии. Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несет отношение правдоподобия (точнее, отношение двух правдоподобий): $L = P(S|D_i) / P(S|D_j)$, при $i \neq j$. Эта величина характеризует выраженность, специфичность симптома для данного заболевания, т.е. его информативность. При $L < 1$ анализируемый симптом (признак) скорее нехарактерен для данного состояния, чем характерен.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

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

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

заболеваний (на 12,4%). Наличие данных связей характеризовало особенности анамнеза и клинической картины вульгарного псориаза в наблюдаемой группе пациентов. Установленные особенности клинической картины явились основанием для поиска прогностически важных (информативных) факторов, на основании изучения которых возможно прогнозировать клинически значимые состояния.

Частоты аллелей полиморфизмов генов TLRs-рецепторов и структура по генотипам пациентов с псориазом и лиц контрольной группы приведены в таблице 1. Данные показатели в группах сравнения статистически значимо не отличались.

Таблица 1 – Распределение частот аллелей и генотипов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) у больных псориазом и лиц контрольной группы

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, %	Генотип	Частота генотипа, %
Пациенты с псориазом				
TLR4 (C6898A)	C	89,2±1,1	C/C	78,8±2,0
	A	10,8±1,1	C/A	20,7±2,0
			A/A	0,5±0,3
TLR9 (A2848G)	A	77,4±1,4%	A/A	65,2±2,3
	G	22,6±1,4%	A/G	24,5±2,1
			G/G	10,4±1,5
Контрольная группа				
TLR4 (C6898A)	C	87,1±1,6	C/C	74,7±2,9
	A	12,9±1,6	C/A	24,9±2,9
			A/A	0,4±0,4
TLR9 (A2848G)	A	73,3±2,1%	A/A	60,4±3,3
	G	26,7±2,1%	A/G	25,8±2,9
			G/G	13,8±2,3
Статистическая значимость отличий				
Полиморфизм	По распространенности аллелей		По структуре генотипов	
TLR4 (C6898A)	ОР (отн. риск)=1,075 (CI _{0,95} =0,94-1,23) ОШ (отн. шансов)=1,22 (CI _{0,95} =0,86-1,73)		2I = 1,47; p>0,05	
TLR9 (A2848G)	ОР (отн. риск)=1,082 (CI _{0,95} 0,98-1,19) ОШ (отн. шансов)=1,246 (CI _{0,95} 0,96-1,62)		2I = 2,08; p>0,05	

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

$p < 0,01$).

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

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

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

С учетом сложности этиопатогенеза заболевания, большое значение в вопросах прогнозирования течения имеют методы, позволяющие оценивать риск возникновения клинически значимых состояний в ближайшем будущем на основании обобщения и анализа частоты таких явлений у аналогичных групп пациентов. С применением метода логистической регрессии предложены уравнения для прогнозирования клинически значимых признаков (табл. 2). Все предлагаемые модели проверялись на работоспособность.

Одним из методов прогнозирования также является байесовский подход, позволяющий на основе различий в частоте отдельных симптомов рассчитывать величины отношений правдоподобия, которые фактически являются мерой информативности того или иного симптома при изучаемом заболевании.

Таблица 2 – Параметры уравнений логистической регрессии для прогнозирования

клинически значимых признаков

A (свободный член уравнения)	B1	B2	B3	B4	Стат. значимость
Прогнозирование частого рецидивирования псориатического процесса					
-0,5796	-0,286 ¹	1,744 ²	0,1512 ³	0,0303 ⁴	X ² = 17,28, df = 4, p =0,0017
-1,4674	-0,269 ¹	2,049 ²	0,8341 ⁵	-0,239 ⁶	X ² = 15,95, df = 4, p =0,0031
-3,7463	1,5023 ⁷	0,9199 ⁵	-0,084 ⁶	-0,023 ⁴	X ² = 41,29, df = 4, p =0,0000
Прогнозирование склонности к экссудации псориатического процесса					
21,99	-25,257 ⁷	0,1463 ³	- 0,12 ⁸	-	X ² = 15,00, df = 3, p =0,0018
21,2275	-0,1344 ⁵	-24,55 ⁶	0,0379 ⁹	-	X ² = 12,84, df = 3, p =0,0050
Прогнозирование слабого клинического улучшения после курса стандартной терапии					
-0,3807	0,9814 ⁷	0,2632 ⁵	-0,371 ⁶	-0,025 ⁴	X ² = 40,14, df = 4, p =0,0000

Прим. 1 – наличие псориаза у родственников; 2 – наличие сопут. аллерг. заболеваний; 3 – площадь поражения кожных покровов; 4 – возраст; 5 – наличие аллеля А гена TLR4 (С6898А); 6 – генотип по TLR9 (А2848G); 7 – пол; 8 – изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, билирубинемия); 9 – показатель PASI в 1 сутки

Результаты проведенных исследований являются основанием для дополнения алгоритма обследования и ведения пациентов с вульгарным псориазом. В частности, при первичном обращении пациента с вульгарным псориазом для уточнения прогноза течения заболевания и предупреждения низкой эффективности лечения имеются основания рекомендовать использование генотипирования для оценки имеющихся генотипов TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G). Необходимо установление триггерных факторов, индуцирующих развитие псориаза.

Для объективизации прогнозирования течения псориатического процесса, выявления риска частого рецидивирования, риска снижения эффективности стандартной терапии целесообразно рассчитывать субъективные меры вероятностей, шансы и отношения правдоподобия для клинических симптомов и признаков у пациентов с вульгарным псориазом. На основе теоремы Байеса предложена формула для расчета риска этих клинических значимых явлений с учетом данных генотипирования. Проверка операционных характеристик данного теста показала что Se (диагностическая чувствительность) алгоритма составила 88,9% [80,4-97,4], Sp (диагностическая специфичность) 78,6% [67,5-89,6], диагностическая эффективность 83,6 [73,7-93,6], прогностическая ценность положительного результата 80,0% [69,2-90,8]. Реализовать алгоритм оценки риска частого рецидивирования и низкой эффективности стандартной терапии гораздо удобнее в виде разработанного простого приложения к офисному пакету MS Excel для применения в практике в условиях поликлинического приема и в случае госпитализации пациента. В случае если риск, рассчитанный с помощью программы, составляет от 5 до 15% (расценивается как «низкий»), рекомендуется диспансерное наблюдение. При величине риска свыше 15% (характеризуется как «неприемлемый», или «высокий»), рекомендуется диспансерное наблюдение, активные

мероприятия по обследованию пациента с выявлением очагов хронической инфекции, назначение (по результатам обследования) дополнительного лечения.

Использование алгоритма начинается при первом обращении пациента, в дальнейшем с изменением задействованных в прогнозе клиничко-анамнестических данных прогноз пересчитывается. Пациентам с наличием неблагоприятных клиничко-анамнестических и генетических факторов показано противорецидивное лечение. Таким образом, внедрение программы позволит своевременно (еще на этапе первичного обращения и обследования) распознавать и проводить превентивные мероприятия у лиц с выявленным риском неблагоприятных клинических проявлений, объективно оценивать прогноз для лиц с вульгарными псориазом с учетом данных генотипирования, определять дальнейшую тактику ведения каждого конкретного пациента. Процесс принятия решения в отношении больного облегчается, а само решение при этом будет основано на достоверных (доказательных) данных, а не только на опыте врача. Результаты генотипирования рекомендуется использовать при разработке индивидуальной программы противорецидивных мероприятий.

Полученные результаты исследований позволили сформулировать следующие рекомендации:

1. Для объективизации прогнозирования течения псориазического процесса, выявления риска частого рецидивирования, риска низкой эффективности стандартной терапии целесообразно использовать генотипирование TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G).
2. В условиях поликлинического приема и при госпитализации в ЛПУ дерматологического профиля целесообразно прогнозирование течения дерматоза и эффективности терапии с использованием разработанной компьютерной программы.
3. При величине риска частого рецидивирования, рассчитанного с помощью предложенного алгоритма до 15% (расценивается как «низкий»), рекомендуется диспансерное наблюдение. При величине риска свыше 15% (характеризуется как «неприемлемый», или «высокий») рекомендуется диспансерное наблюдение, активные мероприятия по обследованию пациента с выявлением очагов хронической инфекции, назначение (по результатам обследования) дополнительного лечения.

Выводы

1. Частоты аллелей генов TLR 4-го типа (C6898A) и 9-го типа (A2848G) у пациентов с вульгарным псориазом не отличаются от таковых у здоровых людей, но наличие у больного хотя бы одного полиморфного варианта увеличивает на 1-4% вероятность проявлений таких особенностей клинической картины заболевания, как: большая склонность к частому рецидивированию, эксудации, формирование псориазической артропатии, увеличение площади поражения кожных покровов.

2. Носительство аллеля А полиморфизма 6898С/А гена TLR4 у пациентов с псориазом ассоциировано с каплевидной формой вульгарного псориаза, наличием псориаза у близких родственников пациента, наличием сопутствующих инфекционных заболеваний, низкими показателями дерматологического индекса качества жизни, частым рецидивированием патологического процесса, в то время как носительство аллеля G полиморфизма A2848G гена TLR9 ассоциировано со склонностью к экссудации псориатических элементов; большим показателем PASI до начала лечения; меньшей динамикой его снижения в период лечения.
3. Разработанный алгоритм расчета вероятности частого рецидивирования, снижения эффективности стандартной терапии позволяет определять прогноз течения заболевания еще на этапе назначения лечения, облегчая принятие обоснованных решений по расширению или изменению терапии.

Список литературы

1. Власов В.В. Эпидемиология / В.В. Власов. – М.: Гэотар-мед, 2004. – 462 с.
2. Галимова Э.С. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к псориазу / Э.С. Галимова, В.Л. Ахметова, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. – 2008. – Т. 44. - № 5. – С. 594-605.
3. Закс Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. – М.: Статистика, 1976. – 537 с.
4. Кочергин Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2006. - № 4. – С. 11-15.
5. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. – М.: Мир, 1971. – 282 с.
6. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадюкин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин // КМК. – 2007. – 332 с.
7. Хобейш М.М. Псориаз и качество жизни // Медицинский вестник. – 2006. - № 38. – С.12-13.
8. Bowcock A.M. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 6: 93-122, 2005.

Рецензенты:

Новиков Ю.А., д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии, г. Омск.

Ливзан М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней Омской государственной медицинской академии, г. Омск.