

Маркеры эффективности инфликсимаба у больных псориазом

А.А. Кубанова, Л.Ф. Знаменская, Н.В. Фриго, И.А. Волков, С.В. Ротанов, А.В. Резайкина

Markers of efficacy of Infliximab in psoriasis patients

A.A. KUBANOVA, L.F. ZNAMENSKAYA, N.V. FRIGO, I.A. VOLKOV, S.V. ROTANOV, A.V. REZAIKINA

об авторах:

А.А. Кубанова — академик РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., заведующая отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., главный научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

И.А. Волков — к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

С.В. Ротанов — д.м.н., доц., ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

А.В. Резайкина — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения клинической иммунологии «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Приведены результаты молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление молекулярных маркеров прогнозирования клинического ответа больных псориазом на лечение препаратом инфликсимаб. Установлено, что прогнозирование высокой эффективности терапии инфликсимабом возможно в случаях выявления генотипа ТТ в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* и наличия в сыворотке крови до начала лечения IL-10 в количестве выше 2,7 пг/мл.

Ключевые слова: псориаз, инфликсимаб, генотипы в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII*, IL-10.

The article presents the results of molecular and genetic studies aimed at determination of molecular markers for forecasting the clinical response of psoriasis patients to treatment with Infliximab. The authors revealed that it is possible to forecast high efficacy of treatment with Infliximab in case TT genotype is revealed at the 676 locus of exon 6 of the *TNF-RII* gene and IL-10 is present in the blood serum prior to the onset of treatment in the amount of more than 2.7 pg/ml.

Key words: psoriasis, Infliximab, genotypes at the 676 locus of exon 6 of the *TNF-RII* gene, IL-10.

■ Псориаз является иммуноопосредованным, многофакторным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют генетическая детерминированность и влияние факторов внешней среды. Вместе с тем характер наследования генетических признаков, как при любом многофакторном дерматозе, не может быть объяснен простыми менделевскими правилами [1—3].

Под воздействием триггерных факторов клетки кожи у больных псориазом активизируются и начинают продуцировать провоспалительный цитокин —

фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- α), который, в свою очередь, индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов и способствует экспрессии молекул адгезии, миграции клеток Лангерганса, увеличению продукции сосудистого фактора роста и притоку активированных иммунокомпетентных клеток, приводящих к активации пролиферативных процессов [4, 5].

Инициация воспаления с участием TNF- α происходит путем взаимодействия этого цитокина с рецепторами клеток-мишеней. Известны два типа рецепторов

TNF- α : TNF-RI с молекулярной массой 55 кД (кодируется геном *TNF-RI*), который опосредует главным образом воспалительные и цитотоксические эффекты TNF- α , и TNF-RII с молекулярной массой 75 кД (кодируется геном *TNF-RII*), который участвует в реализации пролиферативных процессов.

Современные исследования по изучению роли TNF- α в развитии воспалительного процесса при псориазе позволили разработать принципиально новый эффективный метод терапии заболевания с применением генно-инженерных биологических препаратов, селективно блокирующих действие этого цитокина [6, 7], благодаря которым достигается выраженный терапевтический эффект у большинства больных с тяжелыми формами псориаза и псориатическим артритом. К преимуществам биологических препаратов относятся длительное сохранение терапевтических концентраций в организме и продолжительный контроль над симптомами заболевания.

Для лечения больных псориазом и псориатическим артритом [8] в настоящее время широко применяется один из блокаторов TNF- α — инфликсимаб, представляющий собой химерные моноклональные иммуноглобулины класса G₁, состоящие из константных участков иммуноглобулина человека и переменных участков мышиных иммуноглобулинов.

Генно-инженерные препараты обладают разной степенью иммуногенности за счет входящих в их состав генетически модифицированных белков. Так, синтез антител к инфликсимабу у 8—68% пациентов способствует снижению эффективности лечения и появлению нежелательных инфузионных реакций [9, 10]. Примерно 20—30% больных псориазом вынуждены отказаться от лечения блокаторами TNF- α из-за низкой эффективности или развития побочных явлений [11].

Одной из причин неэффективности терапии больных псориазом инфликсимабом может быть также генетически детерминированное отсутствие ответа организма пациента на этот препарат. Доля генетических составляющих, определяющих вариабельность ответа организма на тот или иной препарат, составляет от 20 до 95% [12, 13]. В связи с этим разработка методов прогнозирования эффективности лечения больных псориазом генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб на основе учета индивидуальных молекулярно-генетических факторов пациента приобретает особую актуальность.

Материал и методы

Для решения теоретических и практических задач, связанных с разработкой молекулярно-генетических методов прогнозирования эффективности лечения больных псориазом, в ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России были проведены исследования с участием 83 больных псориазом: 35 женщин и 48 муж-

чин в возрасте от 18 до 70 лет. У 12 пациентов была диагностирована псориатическая эритродермия, у 1 — пустулезный псориаз, у 70 — вульгарный псориаз, из них у 43 поражение кожи сопровождалось псориатическим артритом. Длительность заболевания колебалась от 1,5 до 47 лет (в среднем $19,3 \pm 2,8$ года). Средний возраст пациентов, при котором наблюдали дебют псориатического артрита, составил $32,65 \pm 6,53$ года. У 35 больных отмечаласьотягощенная наследственность по псориазу.

У наблюдавшихся пациентов имели место сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы ($n = 26$), желудочно-кишечного тракта ($n = 29$), мочеполовой системы ($n = 17$), эндокринной системы ($n = 11$).

Степень тяжести и распространенности кожного псориатического процесса оценивали по индексу PASI (Psoriatic area and severity index) с учетом выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения, а также площади поражения кожи. Индекс PASI до лечения у больных варьировал от 10 до 65,4 балла.

Все больные до поступления в стационар получали разные виды терапии: дезинтоксикационную, цитостатическую (метотрексат), системную глюкокортикоидную, иммуносупрессивную (циклоsporин), ацитретин (неотигазон), фотолечение, различные нестероидные противовоспалительные препараты, средства для наружного применения, включая кортикостероидные препараты.

Из наблюдавшихся 83 пациентов 29 получали инфликсимаб. Течение заболевания у этих больных было наиболее тяжелым, стандартные методы и средства терапии не приносили желаемого результата или имелись противопоказания к их проведению.

Остальные пациенты (54 человека) в зависимости от характера клинических проявлений заболевания, пола, возраста, наличия сопутствующей патологии и эффективности предшествовавшего лечения получали по выбору следующие виды терапии: метотрексат, циклоsporин, ацитретин, фототерапию, дезинтоксикационную терапию и средства для наружного применения.

Для назначения препарата инфликсимаб были определены следующие критерии отбора пациентов:

- псориаз тяжелой или средней степени тяжести с наличием или отсутствием псориатического артрита;
- возраст пациента не моложе 18 лет;
- у женщин — отсутствие беременности и периода лактации;
- отсутствие анамнестических указаний на повышенную чувствительность к препарату.

Инфликсимаб не назначали пациентам при наличии у них тяжелых инфекционных процессов (например, сепсиса, абсцессов, туберкулеза, сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции), при соматических заболеваниях в стадии декомпенсации, а также при

наличии клинически значимых отклонений показателей лабораторных исследований (общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови).

Среди пациентов основной группы (29 больных), получавших инфликсимаб, у 1 был диагностирован экссудативный псориаз, у 9 — псориаз эритродермия, у 19 больных, помимо поражения кожи, отмечалась патология суставов (псориаз артрита).

Инфликсимаб назначали из расчета 5 мг на 1 кг массы тела пациента. Препарат применяли согласно медицинской инструкции: вводили внутривенно капельно в течение не менее 2 ч. со скоростью не более 2 мл в минуту с использованием инфузионной системы со встроенным стерильным апиrogenным фильтром при обязательном присутствии врача.

Эффективность терапии инфликсимабом и другими препаратами оценивали на основании динамики индекса PASI, который определяли до и после лечения. Клинически значимой величиной Δ PASI был принят показатель $\geq 75\%$, что соответствовало значительному улучшению кожного процесса или клиническому выздоровлению. Лечение считалось малоэффективным при значении Δ PASI $< 75\%$.

Материалом для исследования служили биообразцы пациентов, представлявшие собой биоптаты пораженной кожи (псориаз бляшки), а также образцы сыворотки крови, полученные при венепункции.

В биоптатах кожи проведено исследование молекулярной структуры генов *TNF- α* , *TNF-RI* и *TNF-RII* с анализом наличия и частоты нуклеотидных замен в промоторной области и гене *TNF- α* , в промоторной области и 1-м экзоне гена *TNF-RI*, в положении 676 (6-й экзон) гена *TNF-RII*; определение уровня цитокина *TNF- α* и растворимых рецепторов — sTNF-RI и sTNF-RII.

В сыворотке крови больных определяли содержание цитокина *TNF- α* , sTNF-RI и sTNF-RII, а также уровень цитокинов IL-6, IL-8, IL-10.

До начала исследования биологический материал помещали в низкотемпературный холодильник и хранили при температуре -70 — -80 °C; оттаивание образцов перед исследованием производили в условиях комнатной температуры (при 18 — 25 °C); повторное замораживание и размораживание образцов не допускали.

Молекулярно-генетические исследования осуществлялись путем выделения ДНК из биообразцов с последующим определением нуклеотидной последовательности промотора и гена *TNF- α* , промоторной области и 1-го экзона гена *TNF-RI*, основанным на автоматическом секвенировании ДНК, а также с определением генотипа в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* с использованием рестрикционного анализа.

Выделение геномной ДНК производилось с помощью коммерческого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 100 фирмы «IsoGen» (Россия).

Референсные нуклеотидные последовательности исследуемых генов были найдены в базе данных NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). Праймеры к исследуемым генам были подобраны с помощью компьютерной программы Oligo6, а условия амплификации генов были определены эмпирическим путем.

Секвенирование генов проводили на приборе 3130 Genetic Analyzer фирмы «Applied Biosystems» (США) с использованием наборов реагентов фирмы-производителя.

Рестрикционный анализ проводили с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей обработкой амплификатов рестриктазой *NlaIII*.

Содержание *TNF- α* , IL-6, IL-8, IL-10, а также растворимых рецепторов (sTNF-RI и sTNF-RII) в сыворотке крови и элюатах из биопсированных образцов кожи определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с набором реагентов производства фирмы «Bender MedSystems» (США), а также с использованием технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex 200 System фирмы «Био-Рад» (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6». Коэффициент корреляции определяли по методу Спирмена. При попарном сравнении частот генотипов в группах больных псориазом, получавших лечение инфликсимабом с различными результатами терапии, использовался также критерий χ^2 (Пирсона) для таблиц сопряженности 2×2 . Для оценки влияния качественных признаков (генотип) на вероятность развития положительного или недостаточного варианта ответа больных на терапию инфликсимабом рассчитывали показатель OR (Odds ratio — отношение шансов). Достоверность показателя уточняли на основании оценки границ 95% доверительных интервалов (CI — confidence interval).

Результаты и обсуждение

Для оценки прогностической значимости клинико-anamnestических данных пациентов в отношении ожидаемой эффективности их лечения препаратом инфликсимаб был проведен сравнительный и корреляционный анализ. Сравнивали клинико-anamnestические данные (возраст больного, в том числе в начале заболевания и при дебюте псориаз артрита, общая длительность заболевания, продолжительность псориаз артрита и значение индекса PASI до лечения) у пациентов двух групп: 1-я группа — пациенты с выраженным клиническим эффектом терапии инфликсимабом (Δ PASI $\geq 75\%$), 2-я группа — пациенты с отсутствием или незначительным терапевтическим ответом на инфликсимаб (Δ PASI $< 75\%$). Кроме этого был проведен анализ корреляции клинико-anamnestических данных пациентов с выраженностью клинического ответа пациентов на инфликсимаб.

Результаты статистической обработки данных показали, что сравниваемые группы больных были близки по анамнестическим и клиническим признакам. Средний возраст больных 1-й группы (18 чел.) составил $41,9 \pm 2,3$ года, больных 2-й группы — $38,8 \pm 4,4$ года. Различия в возрасте пациентов обеих групп были статистически недостоверными ($p = 0,68$).

Раннее (до 40 лет) начало псориаза наблюдалось у пациентов как 1-й, так и 2-й группы (соответственно $22,7 \pm 2,2$ и $18,6 \pm 2,8$ года; $p = 0,36$). Длительность заболевания псориазом у пациентов 1-й группы составила в среднем $20,1 \pm 1,6$ года, 2-й группы — $20,1 \pm 3,9$ года ($p = 0,7$). Средний возраст начала псориатического артрита (соответственно $29,8 \pm 4,1$ и $23,4 \pm 6,4$ года) и длительность его течения (соответственно $8,0 \pm 1,5$ и $6,6 \pm 2,9$ года) в изучаемых группах статистически достоверно не различались ($p = 0,41$ и $p = 0,37$), величина индекса PASI до начала лечения у пациентов обеих групп также не имела статистически достоверных отличий (соответственно $35,2 \pm 4,1$ и $22,5 \pm 5,6$; $p = 0,11$).

Значимой степени корреляции выбранных клинико-анамнестических показателей с ответом на инфликсимаб установить не удалось. Уровень корреляционной связи коэффициента Спирмена при оценке показателей возраста больных, возраста начала заболевания, длительности заболевания, показателя индекса PASI был незначительным ($r < 0,3$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что клинико-анамнестические данные пациентов не имеют прогностической значимости

при определении терапевтической эффективности инфликсимаба и не могут быть использованы в качестве критериев при отборе больных псориазом для лечения генно-инженерным препаратом инфликсимаб.

При изучении молекулярной структуры выбранных генов у 29 больных псориазом, получавших лечение инфликсимабом, были установлены достоверные различия в частоте выявления нуклеотидных замен в позиции 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* между пациентами с различными результатами лечения. При этом у больных с выраженным ответом на инфликсимаб частота встречаемости гомозиготного ТТ генотипа в позиции 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* была достоверно выше (77,8%; OR=12.41; 95% CI 3,895—20,911; $\chi^2 = 59,5$; $p < 0,0001$), а частота встречаемости гомозиготного GG генотипа в той же позиции была достоверно ниже (16,7%; OR = 0,08; 95% CI 0,025—0,13; $\chi^2 = 59,5$; $p < 0,0001$), чем у пациентов с недостаточным ответом на введение препарата (27,3 и 72,7% соответственно) (см. рисунок).

Полученные данные были подтверждены результатами корреляционного анализа. Прямая связь между гомозиготным ТТ генотипом в позиции 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* и высокой интенсивностью ответа больного на лечение препаратом инфликсимаб была определена с коэффициентом корреляции 0,45, между гомозиготным GG генотипом и ослабленным ответом — 0,55.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что генотип в положении 676

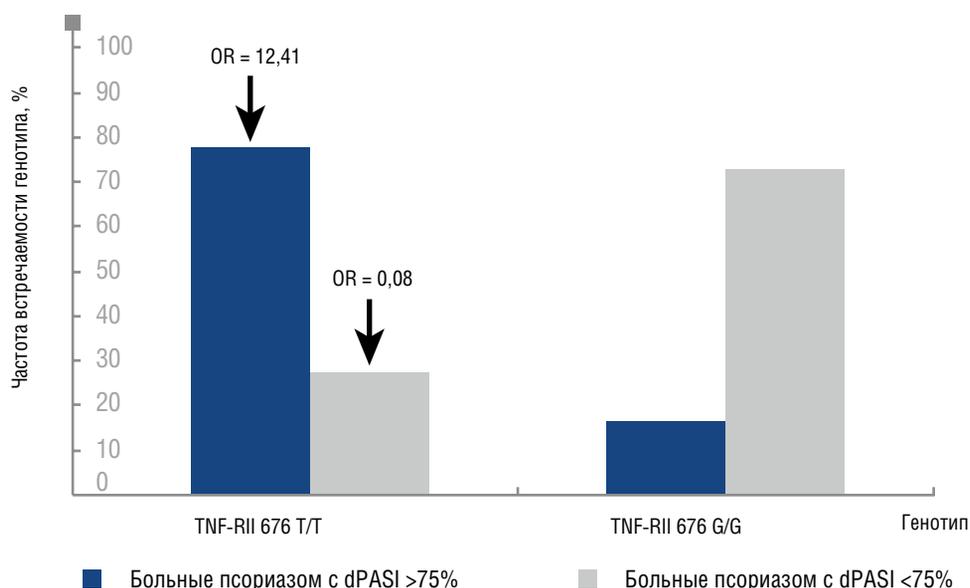


Рис. Распределение частот генотипов в позиции 676 гена *TNF-RII* у больных псориазом с выраженным (Δ PASI \geq 75%) и недостаточным (Δ PASI < 75%) эффектом терапии инфликсимабом

в 6-м экзоне гена *TNF-RII* может быть ответственен за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с псориазом, а генотип *TNF-RII*676T/T* гена является маркером положительного эффекта применяемой терапии. Полученные данные явились основой для разработки заявки на патент по способу прогнозирования эффективности лечения больных псориазом инфликсимабом путем определения молекулярного состава образца биопсии кожи, а также для составления технического задания на выполнение опытно-конструкторских работ по изготовлению набора реагентов для определения данного генотипа у больных псориазом.

Для оценки возможности использования выявленного молекулярного маркера (генотип в положении 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII*) с целью прогнозирования эффективности других видов системной терапии больных псориазом молекулярно-генетические исследования были проведены также у 54 больных псориазом, получавших фототерапию (ПУВА-терапию, ре-ПУВА-терапию, УФВ 311 нм), а также метотрексат, циклоспорин, неотигозон, дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую терапию.

Снижение индекса Δ PASI на 75% и более после лечения наблюдали у 36 из 53 пациентов (один пациент выбыл из исследования): в том числе у 16 — получавших ПУВА-терапию, у 5 — метотрексат; у 4 — циклоспорин, у 3 — ре-ПУВА-терапию, у 3 — неотигозон, у 2 — метотрексат и ПУВА-терапию, у 2 — неотигозон и УФВ 311 нм, у 1 — УФВ 311 нм.

Снижение индекса PASI менее чем на 75% после лечения отметили у 17 из 53 пациентов: у 5 — получавших ПУВА-терапию, у 3 — ре-ПУВА-терапию, у 4 — неотигозон, у 2 — циклоспорин, у 1 — метотрексат, у 1 — УФВ 311 нм, у 1 — дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую терапию.

Результаты исследования показали, что частота выявления гомозиготного TT генотипа в позиции 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* достоверно не различалась ($66,7 \pm 8,1$ и $58,8 \pm 12,2\%$, $p > 0,05$) у больных с выраженным клиническим эффектом (у 24 из 36) по сравнению с больными с невысоким эффектом (у 10 из 17) от стандартной терапии без использования инфликсимаба. Аналогичное суждение справедливо и в отношении гомозиготного GG генотипа в позиции 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* (у 12 из 36 больных с выраженным клиническим эффектом — $33,3 \pm 8,1\%$ и у 7 из 17 больных с невысоким эффектом терапии — $41,2 \pm 12,2\%$, $p > 0,05$).

Таким образом, в результате исследований было установлено, что генотип в положении 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* у пациентов с псориазом может быть ответственен только за прогнозирование клинического ответа на инфликсимаб и не может быть использован в качестве критерия отбора пациентов для проведения других видов системной терапии.

Помимо молекулярно-генетических показателей была осуществлена также оценка прогностической значимости ряда маркеров цитокинового ряда в отношении ожидаемой эффективности лечения больных псориазом препаратом инфликсимаб. В биоптатах кожи и в сыворотке крови больных псориазом было изучено содержание цитокина $TNF-\alpha$ и его растворимых рецепторов (молекулярные мишени инфликсимаба), а также провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-10. Выбор для исследования этих провоспалительных цитокинов был обусловлен имеющимися данными литературы о патогенетической значимости упомянутых цитокинов при аутоиммунных и иммунозависимых заболеваниях кожи, а также о потенциальной возможности их использования в качестве прогностических маркеров прогноза результатов терапии [14—16].

У больных с выраженным эффектом от терапии инфликсимабом средний уровень рецепторов цитокина $TNF-\alpha$, определявшихся в биоптатах кожи, определенный методом ИФА, составил соответственно: *sTNF-RII* — $1,6 \pm 0,1$ нг/мл, *sTNF-RII* — $7,4 \pm 1,1$ нг/мл; уровень цитокина $TNF-\alpha$ методом ИФА определить не удалось.

Во 2-й группе пациентов средний уровень рецепторов цитокина $TNF-\alpha$ составил: *sTNF-RII* — $1,9 \pm 0,6$ нг/мл, *sTNF-RII* — $5,7 \pm 0,5$ нг/мл; уровень цитокина $TNF-\alpha$ методом ИФА также определить не удалось. Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было ($p > 0,05$).

В связи с недостаточной информативностью данных, полученных при изучении уровня цитокинов в биоптатах кожи больных псориазом, для характеристики цитокинового профиля пациентов была применена технология xMAP, являющаяся более чувствительной в сравнении с методом ИФА и позволяющая проводить определение ряда биомаркеров в одном биологическом образце.

Принцип метода xMAP основан на использовании полистирольных 5,6-нанометровых микросфер, связанных с антителами к определяемым молекулам (например, к цитокинам). Каждый тип микросфер отличается по относительному содержанию двух красителей, т. е. по цвету, что дает возможность определять до 100 аналитов в одной пробе одновременно. Метод обладает высокой аналитической чувствительностью и позволяет выявить достаточно низкие концентрации вещества (до 0,6 пг/мл) [Bio-Rad Laboratories. Bio-Plex Human Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Assays. Bulletin 5828].

При использовании технологии xMAP у больных 1-й группы с выраженным эффектом от терапии уровень цитокинов составил: $TNF-\alpha$ — $4,9 \pm 0,9$ пг/мл, IL-6 — $64,9 \pm 12,2$ пг/мл, IL-8 — $29,8 \pm 4,0$ пг/мл, IL-10 — $2,9 \pm 0,3$ пг/мл, у больных 2-й группы — соответственно: $4,7 \pm 3,4$; $27,3 \pm 7,1$; $13,6 \pm 7,6$; — $0,7 \pm 0,3$ пг/мл.

Между 1-й и 2-й группой установлены достоверные различия в уровне цитокинов IL-6 ($p < 0,05$) и IL-10 ($p < 0,001$). Статистически достоверных различий между 1-й и 2-й группой в уровне других цитокинов обнаружено не было.

При расчете корреляционных связей между уровнем интерлейкинов и результатами терапии, проведенном с использованием коэффициента Спирмена, было установлено, что концентрация IL-10 до лечения существенно (0,67), значимо (уровень значимости меньше 0,05, т. е. вероятность более 95%) и положительно коррелирует с изменением индекса PASI, т. е. чем выше у больного уровень IL-10 до лечения, тем больше шансов на хороший результат лечения. Данные об уровне IL-6 оказались недостоверными ($p < 0,1$).

Заключение

На основании исследования, проведенного сотрудниками ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, впервые в отечественной дерматологии у больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза был изучен полиморфизм генов фактора некроза опухоли альфа (*TNF-α*) и его рецепторов (*TNF-*

RI и *TNF-RII*), а также исследовано содержание растворимых рецепторов TNF-α: TNF-RI и TNF-RII.

Установлено, что генотип в положении 676 в 6-м экзоне гена *TNF-RII* может быть ответственен за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с псориазом, а генотип *TNF-RII*676T/T* гена является маркером положительного эффекта применяемой терапии. Показано, что концентрация циркулирующего IL-10 в сыворотке крови больных до начала лечения выше 2,7 пг/мл прогнозирует выраженный клинический ответ у больного псориазом на лечение инфликсимабом, а его содержание ниже 1,0 пг/мл — ослабленный.

Полученные данные позволили разработать новое направление в дерматологии, заключающееся в прогнозировании эффективности терапии больных псориазом препаратом инфликсимаб на основе определения молекулярных маркеров в биологических образцах больных псориазом.

Применение персонализированного подхода к выбору метода лечения больных псориазом позволяет осуществлять более эффективно оказание медицинских услуг населению и рационально расходовать материальные ресурсы. ■

Литература

1. Гинтер Е.А. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний. Медицинская генетика, 2003; 2: 4: 146—156.
2. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 1999: 116—118.
3. Campalani E, Barker J. The clinical genetics of psoriasis. Current Genomics 2005; 6: 51—60.
4. Mease P. TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis 2004 (Jul); 63 (7): 755—758.
5. Zhang M, Tracey KJ. Tumor necrosis factor. In: Thompson A.W. (ed.) The cytokine handbook, 3rd ed. New York: Academic press, 1998: 515—548.
6. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in sera and skin lesions. Ann N Y Sci. 2007 (Sep); 1110: 578—589.
7. Saraceno R, Schipani C, Mazzota A et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. Pharmacol Res 2008 (Apr); 57; 4: 290—295.
8. Cordoro KM, Feldman SR. TNF-a Inhibitors in Dermatology. Skin Therapy Lett. 2007 (Sep); 12 (7): 4—6.
9. Nash PT, Florin THJ. Tumor necrosis factor inhibitors. MJA 2005; 183 (4): 205—208.
10. Nikas SN, Voulgari PV, Takalou IP et al. Healing of psoriatic skin lesions, and improvement of psoriatic arthritis resistant to immunosuppressive drugs, after infliximab treatment. Ann Rheum Dis 2005 (Nov); 64 (11): 1665—1667.
11. A Clemmensen, M Spon, L Skov, et al. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011 (Sep); 25 (9): 1037—40.
12. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. NEJM 2003 (Feb); 6: 538—549.
13. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. Pharmacogenetics 1998; 8: 283—289.
14. Baran W, Szepietowski JC, Mazur G. et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. Acta Derm Venereol 2008; 88: 2: 113—116.
15. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. Int J Exp Pathol 2009; 90: 3: 232—48.
16. Rashmi R., Rao KSJ, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. Clin Exp Dermatol 2009; 34: 658—663.