Прогноз течения вульгарного псориаза с использованием данных генотипирования толл-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов

В.А. ОХЛОПКОВ, А.И. НОВИКОВ, А.В. КОНОНОВ, Е.А. ПЕТРОВА[1], О.В. ПРАВДИНА, Е.Г. ПОМОРГАЙЛО, Д.В. ТУРЧАНИНОВ

ГБОУ «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Approaches to predicting the course of psoriasis vulgar from the data of genotyping of Toll-like receptors 4 and 9

V.A. OKHLOPKOV, A.I. NOVIKOV, A.V. KONONOV, E.A. PETROVA, O.V. PRAVDINA, E.G. POMORGAILO, D.V. TURCHANINOV

Omsk State Medical Academy

Цель — оценить информативность клинических признаков, данных анамнеза и полиморфизма генов толл-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов (TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G)) для прогнозирования вероятности частого рецидивирования псориаза и недостаточной эффективности лечения. 425 пациентов с прогрессирующей стадией вульгарного псориаза мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет наблюдались в ходе стационарного лечения. Полиморфизм генов исследован методом ПЦР с использованием диагностических наборов НПФ «Литех» (Россия). Информативность диагностических признаков и субъективные меры вероятности оценивали при помощи теоремы Байеса в двух клинических ситуациях: прогнозирование частого рецидивирования (более 2 раз в год) и отсутствие значительного клинического улучшения после курса рутинной терапии. Для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса наиболее информативны: наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы; давность заболевания более 3 лет; форма псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв; наличие генотипа C/A TLR4 (C6898A); каплевидный псориаз; дерматологический индекс качества жизни менее 10 баллов; наличие генотипа A/A или A/G TLR9 (A2848G); площадь поражения кожи 30% и более; возраст начала заболевания до 30 лет. Для прогнозирования риска снижения эффективности традиционной терапии наиболее информативные признаки: наличие генотипа G/G TLR9 (A2848G), генотипа A/A TLR4 (C6898A); псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв; сопутствующие заболевания аллергической природы; PASI в первые сутки 20 и более; наличие склонности к экссудации псориатических элементов; наличие псориаза у родственников. Разработан алгоритм вычислений, позволяющий определять информативность отдельных признаков псориаза, включая данные генотипирования, в группах пациентов с частым рецидивированием и без такового, со значительным улучшением после лечения и без такового, а также вычислять обший риск развития указанных состояний, когда клинико-генетические признаки псориаза оцениваются в совокупности. Оценка прогноза течения заболевания еще на этапе назначения лечения помогает принять обоснованные решения по расширению или изменению терапии.

Ключевые слова: информативность симптомов, полиморфизм генов, толл-подобные рецепторы 4-го и 9-го типов (TLR4, TLR9), псориаз, прогноз, рецидивирование, эффективность терапии.

***Objective:* to estimate the informative value of clinical signs, history data, and Toll-like receptor 4 and 9 gene polymorphisms (TLR4 (C6898A) and TLR9 (A2848G)) to predict the likelihod of frequent psoriasis recurrences and inadequate therapeutic effectiveness. 425 male and female patients aged 18 to 80 years with progressive psoriasis vulgaris were observed during hospital treatment. The gene polymorphisms were studied by a polymerase chain reaction assay using the diagnostic kits made by the Research-and-Production Firm «Lithech» (Russia). The informative value of the diagnostic signs of the disease and the subjective measures of its probability was estimated using Bayes' theorem in two clinical situations: the prediction of frequent recurrences (more than twice a year) and the lack of significant clinical improvements after a course of routine therapy. Allergic comorbidities; a disease history of more than 3 years; the type of psoriasis predominantly affecting the palms and soles; TLR4 C/A genotype (C6898A); psoriasis guttata; a dermatology quality of life index of less than 10 scores; TLR9 A/A or A/G genotype (A2848G); a skin lesion area of 30% or more; and less than 30 years of age at the disease onset are most informative in predicting frequent recurrences of psoriasis. The most informative signs to predict the risk of reducing the efficiency of conventional therapy are TLR9 G/G genotype (A2848G); TLR4 A/A genotype (C6898A); psoriasis predominantly affecting the palms and soles; allergic comorbidities; a psoriasis area and severity index (PASI) of 20 or more in the first 24 hours; a tendency toward exudation of psoriatic elements; and the presence of psoriasis in relatives. A calculation algorithm has been elaborated to determine the informative value of individual signs of psoriasis, including the data of genotyping, in the group of patients with and without frequent recurrences, with and without considerable improvements and to estimate the total risk of developing the above conditions when the clinical and genetic signs of psoriasis are evaluated in the aggregate. Assessing the prognosis of the disease just when prescribing a treatment option helps take reasoned decisions to expand or change the therapy.**

Key words: informative value of symptoms, gene polymorphism, Toll-like receptors 4 and 9 (TLR4, TLR9), psoriasis, prognosis, recurrence, efficiency of therapy.

© Коллектив авторов, 2013

[1]e-mail: petrova012@bk.ru

Несмотря на успехи в развитии лабораторных технологий, проблемы этиопатогенеза псориаза, и, как следствие, прогнозирования его течения и исходов лечения изучены недостаточно.

Псориаз — дерматоз мультифакториальной природы с наследственной предрасположенностью. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением с частыми обострениями [1, 2]. Дерматоз нередко сочетается с патологией органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, вовлечением в патологический процесс суставов [3, 4].

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 лечения. Это в свою очередь порождает излишний субъективизм в интерпретации результатов исследований и при сложности и многообразии механизмов патогенеза может уводить от принятия правильного решения. Именно поэтому при неоднозначности, разной диагностической ценности и информативности клинических признаков многократно увеличивается роль вероятностных методов оценки клинических данных [5, 6].

Цель исследования — оценить информативность клинических признаков, данных анамнеза и полиморфизма генов толл-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов — TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) — для прогнозирования вероятности частого рецидивирования псориаза и недостаточной эффективности лечения.

Материал и методы

Для оценки информативности симптомов и признаков псориаза были обследованы 425 пациентов (335 мужчин, 90 женщин) с разными клиническими вариантами вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии на момент включения, а также в стационарной и регрессирующей стадиях 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 и на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА.

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

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ОмГМА. Каждый пациент получал подробную информацию об исследовании и давал информированное согласие на участие в нем.

Оценивали клинически значимые результаты (оценка по индексу площади и тяжести псориатического процесса PASI) до и после лечения (на 21-е сутки), распространенность более 40 признаков и симптомов.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте 18—80 лет, не состоявшие в родстве, указавшие в графе «национальность» «русский» или «казах».

Критериями исключения считали развитие побочных эффектов, нарушение режима лечения, алкоголизм, наркоманию, прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания.

Результаты терапии оценивали по степени очищения кожи от псориатических высыпаний (PASI) и средней длительности лечения.

За клиническое выздоровление принимали полное очищение кожного покрова от псориатических высыпаний. На месте патологических очагов оставалась пигментация.

Значительное улучшение регистрировалось, если псориатические очаги значительно уменьшались в размерах, фрагментировались на мелкие плоские папулы, в том числе в области дежурных бляшек.

За улучшение принимались результаты, когда удавалось лишь остановить прогрессирование псориатического процесса, добиться прекращения патологического шелушения и некоторого уменьшения очагов поражения.

Лечение считалось безрезультатным, если больные выписывались в прогрессирующей или стационарной стадии псориатического процесса, причем площадь очагов поражения оставалась прежней.

Полиморфизм генов исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием диагностических наборов НПФ «Литех» (Россия). Контингент обследованных включал не являвшихся родственниками. Медиана возраста обследуемых составила 46 лет (29—55 лет). Определяли два генетических полиморфизма — TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G).

Информативность диагностических признаков и субъективные меры вероятности оценивали с помощью теоремы Байеса [7]. Изучали информативность признаков в двух клинических ситуа-

циях: прогнозирование частого рецидивирования (более 2 раз в год) и отсутствие значительного клинического улучшения после курса рутинной терапии.

Результаты

Субъективная мера вероятности позволяет клиницисту выразить, насколько он уверен в клиническом заключении, в терминах относительных шансов или отношений правдоподобия. Субъективная мера вероятности — число, заключенное между 0 и 1 и выражающее степень уверенности некоего субъекта в истинности данного утверждения.

Математическое определение условной вероятности симптома S при данном заболевании (состоянии) D таково:

$$P(S|D)=P(S\cap D)P(D) \quad (1),$$

причем исключается случай P(D)=0.

Символ S обозначает любые сведения о пациенте в терминах симптомов, признаков и диагностических тестов, D — заболевание (в нашем случае псориаз).

Обозначение вида P(S|D) читается следующим образом: «Вероятность S при данном D». Например, «вероятность наличия генотипа A/A гена TLR4 (C6898A) у пациентов с частыми рецидивами псориаза».

Алгебраические преобразования уравнения (1) приводят к основной формуле Байеса:

$$P(D|S)= [P(S|D)\ P(P(D)]P(S) \quad (2),$$

при условии, что величины P(D) и P(S) ≠ 0.

P(D|S) — конечная, или апостериорная, вероятность развития склонности к частому рецидивированию представляет собой вероятность развития склонности к частому рецидивированию, «условную» по отношению ко всем предыдущим сведениям. P(S|D) формально есть вероятность того, что данные симптомы будут обнаружены, если частое рецидивирование псориаза действительно имеет место. Эта величина выражает существенность данных симптомов для прогнозирования склонности к частому рецидивированию.

Используя частоты, представленные в **табл. 1**, мы вычисляли вероятность частого рецидивирования псориаза у предполагаемого пациента. Если симптом отсутствует, то при вычислении вместо P(S|D*)* используют величину [1−P(S|D)]. Для упрощения понимания расчетов в примере взяты первые 11 симптомов, встречающиеся у пациентов с псориазом.

$$P(D_1|S_j)=\frac{\begin{array}{l}P(D_1)[1-P(S_1|D_1)]P(S_3|D_1)[1-P(S_4|D_1)][1-P\\(S_5|D_1)]\cdot[1-P(S_6|D_1)][1-P(S_7|D_1)]P(S_8\text{м}D_1)]\\P(S_9|D_1)]\cdot[1-P)(S_{10}|D_1)]P(S_{11}|D_1)P(D1|Sj)\end{array}}{\begin{array}{l}\text{Числитель}+P(D_2)[1-P(S_1|D_2)]P(S_3|D_2)\\[1-P(S_4|D_2)]\cdot[1-P(S_5|D_2)][1-P(S_7\text{м}D_2)]P(S_8|D_2)\\P(S_9|D_2)]\cdot[1-P(S_{10}\text{м}D_2)]P(S_{11}|D_2)\end{array}}.$$

Правдоподобие некоторой гипотезы (частого рецидивирования или, например, получения недостаточного клинического эффекта от лечения) представляет собой вероятность (при данной гипотезе) действительного наблюдения определенных конкретных симптомов. Член P(S|D) по сути и есть правдоподобие. Теорема Байеса гласит, что конечная вероятность гипотезы P(D|S) (риска частого рецидивирования при конкретном симптомокомплексе) пропорциональна ее начальной вероятности P(D), уможенной на ее правдоподобие P(S|D).

Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несет отношение правдоподобия (точнее, отношение двух правдоподобий):

$$L= P(S|Di)/P(S|Dj), \text{ при } i \neq j.$$

Эта величина характеризует выраженность, специфичность симптома для данного заболевания (т.е. его информативность). При L<1 анализируемый симптом (признак) для данного состояния скорее нехарактерен, чем характерен.

В клинической практике, помимо оценки условных вероятностей симптомов, можно оценивать шансы (или логарифмические отношения правдоподобия), поскольку в некоторых ситуациях для врача и пациента легче оценить именно шансы и отношение правдоподобия, чем условные вероятности. Ведь если условные вероятности показывают, в каком проценте случаев встречается данный симптом, то шансы в их цифровом представлении указывают, во сколько раз данный симптом вероятнее встретится, чем не встретится при данном заболевании **(см. табл. 1)**. Математическая связь между шансами Ω(D) и вероятностью P(D) заболевания может быть выражена следующим образом: P(D) = Ω (D)/1+ Ω (D).

При анализе отношений правдоподобия для прогнозирования частого рецидивирования (более 2 в год) псориатического процесса наиболее информативными признаками являлись (в порядке убывания величины отношения правдоподобия):

— наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы (бронхиальная астма (БА), полинозы и др.), $L(D_1;S)$ =5,631. При этом данная патология встречалась нечасто (P(S|D1)=0,0625 или у 6,25% пациентов группы с частыми рецидивами;

— давность заболевания более 10 лет, $L(D_1;S)$=3,108, более чем у половины пациентов с частыми рецидивами;

Таблица 1. **Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных (субъективных) симптомов (более 2 в год) у пациентов с частыми рецидивами псориаза**

Код	Симптом, признак	$P(S/D_1)$ имеются частые рецидивы (более 2 в год)	$P(S/D_2)$ нет частых рецидивов	Шанс для пациентов с частыми рецидивами	Отношение правдоподобия для пациентов с частыми рецидивами $L(D_1;S)$
S1	Тип псориаза 1	0,7500	0,7729	3,000	0,970
S2	Клинически процесс распространенный	0,1163	0,2500	0,333	2,150
S3	Национальность: казах	0,1563	0,1662	0,185	0,940
S4	Мужской пол	0,5312	0,8338	1,133	0,637
S5	Значительное улучшение от ранее проводимого лечения	0,0625	0,2438	0,067	0,256
S6	Давность заболевания до 3 лет	0,3226	0,5734	1,066	0,563
S7	Давность заболевания 4—10 лет	0,1613	0,2604	0,192	0,619
S8	Давность заболевания более 10 лет	0,516	0,166	0,476	3,108
S9	Псориаз обыкновенный	0,8438	0,9114	5,402	0,926
S10	Псориаз каплевидный	0,1250	0,0775	0,143	1,613
S11	Псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв	0,0312	0,0111	0,032	2,811
S12	Наличие псориатической артропатии	0,2500	0,2853	0,333	0,876
S13	Наличие склонности к экссудации псориатических элементов	0,0312	0,0665	0,032	0,469
S14	Наличие псориаза у родственников	0,2813	0,3102	0,391	0,907
S15	Сопутствующие заболевания эндокринной системы	0,0938	0,1330	0,104	0,705
S16	Сопутствующие заболевания аллергической природы (БА, поллинозы и др.)	0,0625	0,0111	0,067	5,631
S17	Сопутствующие инфекционные и паразитарные заболевания	0,0625	0,1607	0,067	0,389
S18	Курение	0,4690	0,5290	0,883	0,887
S19	ДИКЖ менее 10 баллов	0,5940	0,3820	1,463	1,555
S20	Возраст начала заболевания до 30 лет	0,6560	0,5820	1,907	1,127
S21	Площадь поражения кожи 30% и более	0,5630	0,4790	1,288	1,175
S22	Общий анализ крови в норме	0,5313	0,5762	1,134	0,922
S23	Биохимический анализ крови в норме	0,7188	0,7174	2,556	1,002
S24	TLR4 (C6898A): C/C	0,6563	0,8116	1,910	0,809
S25	TLR4 (C6898A): C/A	0,3382	0,1829	0,511	1,849
S26	TLR4 (C6898A): A/A	0,0055	0,0055	0,006	1,000
S27	TLR9 (A2848G): A/A	0,2813	0,2382	0,391	1,181
S28	TLR9 (A2848G): A/G	0,6563	0,6510	1,910	1,008
S29	TLR9 (A2848G): G/G	0,0625	0,1108	0,067	0,564
S30	PASI в первые сутки 20 баллов и более	0,5000	0,6177	1,000	0,809

— наличие формы псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, $L(D_1;S)=2,811$;

— распространенность псориатического процесса, $L(D_1;S)=2,150$;

— наличие генотипа C/A TLR4 (C6898A), $L(D_1;S)=1,849$;

— каплевидный псориаз, $L(D_1;S)=1,613$;

— ДИКЖ менее 10 баллов, $L(D_1;S)=1,555$;

— наличие генотипа A/A TLR9 (A2848G), $L(D_1;S)=1,181$;

— площадь поражения кожи 30% и более, $L(D_1;S)=1,175$;

— возраст начала заболевания до 30 лет, $L(D_1;S)=1,127$;

— наличие генотипа A/G TLR9 (A2848G), $L(D_1;S)=1,008$.

С применением аналогичных подходов проведена оценка информативности симптомов и признаков для прогнозирования риска снижения эффективности традиционной терапии **(табл. 2)**.

В данной ситуации наиболее информативными признаками являются наличие генотипа G/G TLR9 (A2848G), $L(D_1;S)=2,455$; псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв, $L(D_1;S)=2,182$; сопутствующие заболевания аллергической природы (БА, поллинозы и др.), $L(D_1;S)=1,636$; мужской пол, $L(D_1;S)=1,282$; PASI в первые сутки 20 баллов и более, $L(D_1;S)=1,238$; на-

Таблица 2. **Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных (субъективных) симптомов у пациентов со слабым клиническим улучшением после лечения**

Код	Симптом, признак	$P(S/D_1)$ слабое улучшение или нет эффекта от лечения	$P(S/D_2)$ хороший эффект от лечения (контроль)	Шанс для пациентов со слабым улучшением	Отношение правдоподобия для пациентов со слабым улучшением $L(D_1;S)$
S1	Тип псориаза 1	0,7527	0,8000	3,044	0,941
S2	Клинически процесс распространенный	0,1240	0,1600	0,142	0,775
S3	Национальность: казах	0,1750	0,1470	0,212	1,190
S4	Мужской пол	0,8550	0,6670	5,897	1,282
S5	Частота рецидивов (не более 2) в год	0,8760	0,8000	7,065	1,095
S6	Давность заболевания до 3 лет	0,2050	0,2400	0,258	0,854
S7	Давность заболевания 4—10 лет	0,2418	0,2533	0,319	0,954
S8	Давность заболевания более 10 лет	0,5531	0,5067	1,238	1,092
S9	Псориаз обыкновенный	0,9127	0,8800	10,458	1,037
S10	Псориаз каплевидный	0,0655	0,1100	0,070	0,595
S11	Псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв	0,0218	0,0100	0,022	2,182
S12	Наличие псориатической артропатии	0,2730	0,2930	0,376	0,932
S13	Наличие склонности к экссудации псориатических элементов	0,0650	0,0530	0,070	1,226
S14	Наличие псориаза у родственников	0,3200	0,2800	0,471	1,143
S15	Сопутствующие заболевания эндокринной системы	0,1236	0,1333	0,141	0,927
S16	Сопутствующие заболевания аллергической природы (БА, поллинозы и др.)	0,0218	0,0133	0,022	1,636
S17	Сопутствующие инфекционные и паразитарные заболевания	0,1380	0,1600	0,160	0,863
S18	Курение	0,4760	0,6000	0,908	0,793
S19	ДИКЖ менее 10 баллов	0,3710	0,4930	0,590	0,753
S20	Возраст начала заболевания до 30 лет	0,5600	0,6530	1,273	0,858
S21	Площадь поражения кожи 30% и более	0,4980	0,4800	0,992	1,038
S22	Общий анализ крови в норме	0,5600	0,5867	1,273	0,955
S23	Биохимический анализ крови в норме	0,7236	0,7067	2,618	1,024
S24	TLR4 (C6898A): C/C	0,8036	0,7600	4,093	1,057
S25	TLR4 (C6898A): C/A	0,1891	0,2337	0,233	0,809
S26	TLR4 (C6898A): A/A	0,0073	0,0063	0,007	1,161
S27	TLR9 (A2848G) A/A	0,2182	0,2933	0,279	0,744
S28	TLR9 (A2848G) A/G	0,6509	0,6533	1,865	0,996
S29	TLR9 (A2848G) G/G	0,1309	0,0533	0,151	2,455
S30	PASI в первые сутки 20 баллов и более	0,6440	0,5200	1,809	1,238

личие склонности к экссудации псориатических элементов, $L(D_1;S)=1,226$; этническая принадлежность: казах, $L(D_1;S)=1,190$, наличие генотипа A/A TLR4 (C6898A), $L(D_1;S)=1,161$; наличие псориаза у родственников, $L(D_1;S)=1,143$.

На основании данных исследования нами разработан алгоритм вычислений, позволяющий определять информативность как отдельных признаков псориаза в группах пациентов (с частым — более 2 раз в год рецидивированием и без такового, со значительным улучшением после лечения и без такового), так и вычислять общий риск развития указанных состояний, когда клинико-генетические признаки псориаза оцениваются в совокупности.

Проверка операционных характеристик данного теста показала, что диагностическая чувствительность алгоритма составила 88,9% [80,4—97,4%], 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%].

Выводы

Для объективизации прогнозирования течения псориатического процесса, выявления рисков частого рецидивирования и снижения эффективности стандартной терапии целесообразно рассчитывать

субъективные меры вероятностей, шансы и отношения правдоподобия для клинических симптомов и признаков у пациентов с вульгарным псориазом.

Установлены наиболее информативные признаки прогнозирования частого (более 2 в год) рецидивирования псориатического процесса: сопутствующие аллергической природы, давность заболевания более 10 лет, форма псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, распространенность псориатического процесса, наличие генотипа C/A TLR4 (C6898A), каплевидный псориаз, ДИКЖ менее 10 баллов, наличие A/A TLR9 (A2848G), площадь поражения кожи не менее 30%, возраст начала заболевания до 30 лет, наличие генотипа A/G TLR9 (A2848G).

Выявлены наиболее информативные признаки прогнозирования риска снижения эффективности традиционной терапии: наличие генотипа G/G TLR9 (A2848G), псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв, сопутствующие заболевания аллергической природы, мужской пол, PASI в первые сутки не менее 20 баллов, наличие склонности к экссудации псориатических элементов, этническая принадлежность: казах, наличие генотипа A/A TLR4 (C6898A), псориаз у родственников.

Разработанный алгоритм расчета вероятности частого рецидивирования, риска снижения эффективности стандартной терапии позволяет на основе вычисления информативности симптомов и признаков определять прогноз течения заболевания еще на этапе назначения лечения, помогая принять обоснованные решения по расширению или изменению терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Griffiths C.E., Barker J.N.* Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007; 370: 9583: 263—271.
2. Клиническая дерматовенерология: руководство. В 2 т. Т. 2. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 928.
3. *Neimann A.L. et al.* The Epidemiology of psoriasis. Exp Rev Dermatol 2006; 1: 1: 63—75.
4. *Navarini A.A., Trüeb R.M.* Psoriasis. Ther Umsch 2010; 67: 4: 153—165.
5. *Шупина М.И.* Оптимизация диагностики артериальной гипертензии у лиц молодого возраста в практике врача-терапевта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск 2002; 144.
6. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. М: Медиа Сфера 1998; 347.
7. *Ластед Л.* Введение в проблему принятия решений в медицине. М: Мир 1971; 282.