

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Свечникова Елена Владимировна

**ТОРПИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА:
ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Максимова Юлия Владимировна

Новосибирск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Атопический дерматит, критерии диагностики, подходы к классификации.....	13
1.2 Моногенная форма атопического дерматита.....	23
1.3 Генодерматозы, при которых признаки, характерные для атопического дерматита, являются одними из ведущих симптомов.....	26
1.4 Атопический дерматит при нарушениях обмена веществ.....	34
1.5 Атопический дерматит при хромосомных болезнях и перестройках	41
1.6 Кандидатные гены атопического дерматита.....	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	50
2.1 Дизайн исследования.....	50
2.2 Методы молекулярно-генетического анализа.....	65
2.3 Хроматографическое исследование мочи.....	73
2.4 Методика цитогенетического анализа.....	82
2.5 Статистическая обработка данных.....	83
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	85
3.1 Моногенная форма атопического дерматита.....	85
3.2 Применение качественных, полуколичественных тестов и метода хроматографии мочи при торпидном течении атопического дерматита.....	100
3.2.1 Выявление ферментопатий у детей с атопическим дерматитом.....	100
3.2.2 Выявление моногенных болезней обмена веществ у детей с атопическим дерматитом.....	110
3.3 Атопический дерматит при хромосомных, моногенных и мультифакториальных заболеваниях.....	114
3.3.1 Проявления атопического дерматита при хромосомных нарушениях.....	114
3.3.2 Моногенные заболевания, при которых признаки, характерные для атопического дерматита, являются одними из ведущих симптомов.....	118

3.3.3 Мультифакториальные заболевания, при которых признаки, характерные для атопического дерматита, являются одними из ведущих симптомов.....	146
3.3.4 Атопический дерматит при аллергической энтеропатии и целиакии.....	157
3.4 Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с наследственной отягощенностью, уровнем эндогенных показателей, факторами риска, атопическим дерматитом.....	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	175
ВЫВОДЫ.....	185
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	187
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	188
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	190
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	205

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной проблемы

В последние годы отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (АД) [5; 6; 8; 14; 15]. Это заболевание существенно снижает качество жизни пациента и его семьи, поэтому проблема своевременной и адекватной терапии заболевания в настоящее время приобрела особую медицинскую и социальную значимость [2; 4; 5; 41]. Частота атопического дерматита в различных популяциях Европы, по данным разных авторов, составляет от 15 до 20 % [6; 14; 15; 26; 38; 39]; в России – 5,2–15,5 % [2; 17; 21; 41]. Распространенность данного заболевания в Новосибирске среди детей дошкольного возраста составляет 17,4 %, среди детей младшего школьного возраста – 9,1 %, старшего – 6 % [3]. Как фенотип он представляется с позиции этиологии гетерогенным состоянием. В известном руководстве по дерматологии выделяют три основных вида дефектов при АД: дефекты барьерной функции эпидермиса; дефекты врождённого иммунитета, дефекты иммунной регуляции [38]. По данным литературы, у 80 % детей, страдающих АД, отмечается отягощенный семейный анамнез. При этом чаще выявляется связь с атопическими заболеваниями по линии матери (60–70 %), реже – по линии отца (18–22 %). Наличие атопических заболеваний у обоих родителей повышает риск развития АД у ребенка до 60–80 % [38]. При атопии у одного из родителей он понижается до 45–50 % [5, 38]. Это формально соответствует аутосомно-доминантному типу наследования – 50 % риск передачи заболевания, но при этом он никогда таковым не считался, в отличие от вульгарного ихтиоза. Существенный прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий и, как следствие, их более широкое применение в практической медицине, всё чаще вносит изменения в представления, в том числе и об этиологической структуре, казалось бы, достаточно хорошо изученных заболеваний. Одним из ярких примеров такого рода и стал атопический дерматит. В он-лайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online

Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевым словам «atopic dermatitis» находится 96 рефератов [127]. Значительная часть этих генов и фенотипов связана с функционированием иммунной системы, формированием кожного барьера, но есть и другая часть, связанная с нарушениями обмена веществ. И если на дефекты барьерной функции эпидермиса вследствие мутаций в гене филаггрина, по последним западноевропейским данным, приходится около половины случаев АД [75], то доля нарушений обмена веществ в качестве причины развития фенотипа АД остаётся неизвестной, также как и неизвестна доля АД, ассоциированного с мутациями в гене FLG, в России. В Японии эта доля составляет около 20 % [143]. Интенсивно ведётся поиск других генов-кандидатов, вносящих свой вклад в предрасположенность к развитию АД. В базе данных HuGE Navigator содержится информация о 224 генах, проверенных на ассоциацию с АД [105]. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании его этиопатогенеза, который бы привёл к разработке алгоритма ведения больных, совмещающего в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом.

Степень разработанности темы диссертации

За последние десятилетия опубликовано много научных работ по изучению АД. Существенный вклад в изучение проблемы АД внесли как зарубежные [75], так и отечественные авторы [2; 41; 136]. Его изучают дерматовенерологи, педиатры, иммунологи и ряд других специалистов. Это объясняется многогранностью проблемы и разнообразием клинических проявлений атопического дерматита. Ещё в 1993 г. S. Kissling и B. Wüthrich попытались выделить различные типы течения болезни [116]. В последующие годы эти попытки делали как зарубежные, так и российские исследователи [14; 21; 38; 139]. Однако до настоящего времени отсутствует единая общепринятая классификация, позволяющая выделить основные типы как самого заболевания, так и его течения.

В Российском национальном согласительном документе по наружной терапии атопического дерматита выделяется три основных степени тяжести процесса: легкое течение заболевания, среднетяжелое и тяжёлое. При среднетяжелом течении отмечается распространенный характер поражения. Число обострений – до 3-4 в год, увеличивается их длительность, процесс приобретает упорное, торпидное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии [4]. Проблема заключается в том, что, несмотря на применение всего арсенала современных методов лечения, в заметной части случаев не удаётся добиться продолжительной качественной ремиссии АД и приходится констатировать его торпидное течение.

Таким образом, многогранность проблемы АД очевидна. Многие аспекты этого заболевания остаются дискуссионными и требуют решения на современном уровне знаний с применением комплексного подхода не только к диагностике, но и к лечению. В отечественной и зарубежной литературе не встречается комплексных работ, охватывающих перечисленные аспекты проблемы, что и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования

Разработать и обосновать применение новых диагностических подходов при торпидном течении атопического дерматита с использованием методов хроматографического исследования мочи, молекулярно-генетического и цитогенетического анализа.

Задачи исследования

1. Изучить вклад распространённых мутаций в гене филаггрина в развитие торпидного течения атопического дерматита.
2. Определить долю наследственных заболеваний с кожными проявлениями в группе больных с торпидным течением атопического дерматита.
3. Оценить целесообразность применения хроматографии мочи в группе больных с торпидным течением атопического дерматита.

4. Изучить частоту хромосомных аномалий в группе больных с торпидным течением атопического дерматита.
5. Оценить целесообразность исключения целиакии и аллергической энтеропатии при торпидном течении атопического дерматита
6. Провести анализ ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизмов ряда генов-кандидатов с торпидным течением атопического дерматита.
7. Разработать алгоритм идентификации ведущих этиологических факторов торпидного течения атопического дерматита.

Научная новизна

В результате проведенного исследования получен ряд новых научных данных, имеющих как теоретическое, так и практическое значение.

Впервые показано, что хроматография мочи – информативный дополнительный метод обследования пациентов с торпидным течением атопического дерматита для выявления ферментопатий у детей в возрасте до 6 лет. Этот метод помогает индивидуализировать назначаемую диету, а также своевременно диагностировать мультифакториальные заболевания (почек, эндокринной системы и т.д.) и наследственные болезни обмена веществ (НБО).

Доказано, что атопический дерматит может быть ранним маркером ферментопатий и нарушения обмена веществ и особенно аллергической энтеропатии.

Показано, что наличие специфического фенотипа или полисистемного заболевания, сочетающегося с атопическим дерматитом, может быть маркером хромосомной патологии.

Впервые определена частота двух наиболее частых мутаций (2282del4 и R501X) в гене FLG среди пациентов с торпидным течением АД (15 %).

Показано, что полиморфизмы генов иммунного ответа rs231775 гена CTLA4, rs1800795 гена IL6 и rs16944 гена IL1B ассоциированы с атопическим дерматитом с торпидным течением у женщин. Полиморфизмы rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN не вносят существенного вклада в развитие АД с торпидным течением.

Теоретическая и практическая значимость работы

При торпидном течении АД, когда отмечается распространенный характер поражения, число обострений – до 3-4 в год, увеличивается их длительность, процесс приобретает упорное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии; необходимо искать причины такого развития заболевания. Как минимум в 43 % случаев это обусловлено наследственной предрасположенностью разной этиологии (моногенная, хромосомная, мультифакториальная). В первую очередь, необходимо исключить/подтвердить моногенные и мультифакториальные наследственные заболевания, при которых встречаются симптомы, характерные для АД. Для этого должны использоваться все современные методы исследований, круг которых определяется предварительным диагнозом, базирующимся на результатах осмотра, знакомства с медицинской документацией и анализа семейной истории болезней. Проведение курса лечения основного заболевания с выдачей рекомендаций по образу жизни, физической активности, особенностям рациона питания позволяет добиться существенного улучшения состояния кожи.

Показано, что при торпидном течении АД у детей до 6 лет необходимо исключать заболевания почек, эндокринной системы, наследственные болезни обмена и ферментопатии. Хроматография мочи не только позволяет исключить/подтвердить наличие этих состояний, но и помогает индивидуализировать назначаемую диету.

Значительная доля носителей мутаций в гене филаггрина (минимум 15 %) среди больных с торпидным течением АД делает тестирование на эти мутации обязательным компонентом алгоритма по поиску этиологических факторов АД. В случае подтверждения факта носительства мутаций в гене FLG это является основанием для кардинального пересмотра тактики ведения такого пациента и прогноза развития заболевания как у самого пробанда, так и его родственников (носителей мутаций, если таковые будут выявлены). Анализ семейной истории в таких случаях позволяет выдать более точный прогноз при консультации с целью планирования семьи (если возникает такая необходимость).

Установленные факторы риска возникновения и развития торпидного течения АД позволили разработать оптимизированный алгоритм идентификации ведущих этиологических факторов с помощью дополнительных методов диагностики (молекулярно-генетический, хроматография мочи, кариологический) торпидного течения АД, что в свою очередь позволяет подобрать индивидуализированную этиопатогенетически обоснованную терапию АД.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе диссертационного исследования были применены общенаучные теоретические методы, такие как анализ, синтез, индукция, сравнение. В работе использован широкий спектр методов исследования: метод опроса, клинико-генеалогический метод, клинический осмотр, антропометрический метод, исследование артериального давления, пульса, цитогенетический метод, ИФА, количественные и полуколичественные тесты и хроматография мочи. В ходе молекулярно-генетической части исследования применялись такие специальные методы, как фенол-хлороформная экстракция ДНК, ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов, капиллярное секвенирование. При обработке полученных результатов использовались методы стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с торпидным течением атопического дерматита моногенная форма заболевания составляет 14,7 % случаев и определяется суммарной частотой носителей мутаций 2282del4 и R501X в гене FLG.
2. При торпидном течении атопический дерматит может быть не самостоятельным заболеванием, а являться одним из симптомов при генодерматозах эктодермального и эктомезодермального происхождения.
3. У детей с торпидным течением атопического дерматита в возрасте до 6 лет хроматография мочи является эффективным дополнительным методом обследования, позволяющим индивидуализировать назначаемую диету.

4. Торпидное течение атопического дерматита в сочетании со специфическим фенотипом и/или полисистемным заболеванием может быть маркером различных хромосомных аномалий.

5. Атопический дерматит у детей может быть ранним маркером аллергической энтеропатии в 67,9 % случаев и целиакии в 24,7 % в возрасте до 5 лет.

6. Торпидное течение атопического дерматита у женщин ассоциировано с полиморфизмами генов иммунного ответа rs231775 гена CTLA4, rs1800795 гена IL6 и rs16944 гена IL1B. Полиморфизмы rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN не вносят существенного вклада в развитие данного дерматоза.

Степень достоверности

Материалы, представленные в диссертации, основаны на обследовании 470 пациентов с торпидным течением АД, 470 человек группы контроля для сравнения частот генотипов и аллелей и 377 пациентов с установленным диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии. Молекулярно-генетическое исследование проведено у 470 пациентов с торпидным течением АД и у 470 человек группы контроля. Достоверность результатов исследования основана на корректном применении современных методик лабораторного анализа и использовании адекватной статистической обработки.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 8-м и 9-м Международных форумах дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2015, 2016), на 7-м съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 2015), на Рахмановских чтениях: вчера, сегодня, завтра в отечественной дерматологии (Москва, 2015), на 7-й Российской научно-практической конференции с международным участием, на Санкт-Петербургских дерматологических чтениях (Санкт-Петербург, 2013), на 18-й и 19-й Сибирских межрегиональных конференциях «Дерматовенерология

Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2014, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Кожные и венерические болезни» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201461914.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации, вытекающие из результатов исследования, применяются в клинической работе при оказании помощи пациентам с атопическим дерматитом Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра, Городской клинической больницы № 1 (г. Новосибирск) и в лабораторно-диагностических исследованиях Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск).

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии, кафедры медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета и используются при чтении лекций и проведения семинаров у студентов и врачей-курсантов.

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 11 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста и состоит

из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 158 источниками, из которых 116 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц и 38 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Атопический дерматит, критерии диагностики, подходы к классификации

В последние годы отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (АД) [5; 6; 8; 14; 15]. Эта патология существенно снижает качество жизни пациента и его семьи, поэтому проблема своевременной и адекватной терапии этой нозологии в настоящее время приобрела особую медицинскую и социальную значимость [2; 4; 5; 41].

Атопический дерматит одно из самых распространенных заболеваний в раннем детском возрасте. Его частота в различных популяциях Европы, по данным разных авторов, составляет от 15 до 20 % [6; 14; 15; 26; 38; 39], в России – от 5,2 до 15,5 % [2; 17; 21; 41]. Распространенность АД в Новосибирске среди детей дошкольного возраста составляет 17,4 %, среди детей младшего школьного возраста – 9,1 %, старшего – 6 % [3]. За последнее десятилетие опубликовано много научных работ по АД. Его изучают дерматовенерологи, педиатры, иммунологи и ряд других специалистов. Из-за разобщенности узких специалистов существуют различные взгляды на эту проблему, вследствие чего рождаются новые термины, которые более точно, по мнению авторов, определяют суть процесса. Поэтому до настоящего времени имеются разногласия как в терминологии, так и в тактике ведения пациентов, особенно при мультидисциплинарном подходе. Это объясняется разнообразием клинических проявлений атопического дерматита. Ещё в 1993 г. S. Kissling и B. Wüthrich попытались выделить различные типы течения болезни [116]. В последующие годы эти попытки делали как зарубежные, так и российские исследователи [14; 21; 38; 139]. Однако до настоящего времени отсутствует единая общепринятая классификация, позволяющая выделить основные типы, как самого заболевания, так и его течения.

Атопический дерматит – самостоятельная нозологическая форма. Этот термин был предложен L. Hill и M. Sulzberger в 1935 г., определяет иммунологическую (аллергическую) концепцию патогенеза заболевания, базирующуюся на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общего и специфических IgE-антител в ответ на действие аллергенов окружающей среды [40; 102; 139; 153]. Однако в официальную международную классификационную систему болезней (МКБ) атопический дерматит был введен лишь в 70-е годы XX века. В МКБ 10-го пересмотра (1992 г.) к атопическому дерматиту относят такие хронические формы аллергического поражения кожи, как атопическая экзема, атопический нейродермит и почесуха Бенье (синоним — диффузный нейродермит).

Как фенотип он представляется с позиции этиологии гетерогенным состоянием. В руководстве по дерматологии выделяют три основных вида дефектов при АД: дефекты барьерной функции эпидермиса, дефекты врождённого иммунитета, дефекты иммунной регуляции [38]. В онлайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевым словам «atopic dermatitis» находится 95 рефератов [127]. Поиск по ключевому слову «dermatitis» даёт результат в виде 192 рефератов, что значительно расширяет круг дифференциальной диагностики, существенно затрудняя её. Значительная часть этих генов и фенотипов связана с функционированием иммунной системы.

Атопический дерматит рассматривается как хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [5; 6; 14; 15; 139].

До сих пор в разных странах и среди разных специалистов нет единой общепринятой классификации и критериев для постановки диагноза атопического дерматита.

Если проанализировать наиболее часто встречающиеся в литературе критерии постановки диагноза АД, то они имеют разную степень детализации. Классификация, предложенная J. Hanifin и G. Rajka в 1980 году, сегодня является наиболее признанной. В ней диагностические критерии атопического дерматита разделены на 2 группы признаков – обязательные и дополнительные [98]. Для постановки диагноза атопического дерматита необходимо сочетание 3 обязательных и 3 дополнительных диагностических признаков.

Обязательные критерии:

- зуд;
- типичная морфология и локализация кожных высыпаний (у детей – экзематозные высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у взрослых – лихенификация и экскориации на сгибательных поверхностях конечностей);
- хроническое рецидивирующее течение;
- атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии.

Дополнительные критерии:

- ксероз (сухость кожи);
- ладонный ихтиоз;
- реакции немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами;
- локализация на кистях и стопах;
- хейлит;
- экзема сосков;
- восприимчивость к инфекционным поражениям кожи;
- начало заболевания в раннем детском возрасте;
- эритродермия;
- рецидивирующий конъюнктивит;
- складки Денье-Моргана;

- кератоконус;
- передние субкапсулярные катаракты;
- трещины за ушами;
- высокий уровень IgE в сыворотке крови;
- периферическая эозинофилия крови.

В данных критериях нет возможности определить ни тяжесть заболевания, ни степень выраженности проявлений. Хотя в ней в основных критериях имеется хроническое рецидивирующее течение, но не указывается, как оценить данный признак. У американских авторов [39] очень схожие критерии.

Основные критерии (четыре из них необходимы для постановки диагноза):

- зуд;
- начало в раннем возрасте;
- типичная морфология и расположение высыпаний;
- лихенификация сгибательных участков кожи и линейный характер поражения у взрослых; поражение лица и разгибательных участков кожи у детей;
- хроническое или рецидивирующее течение;
- атопия в личном или семейном анамнезе (астма, аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит).

Вспомогательные (или менее специфические) признаки:

- ксероз;
- ихтиоз;
- гиперлинейность ладоней;
- фолликулярный кератоз;
- реакции по немедленному типу I при кожном тесте;
- дерматит ладоней и подошв;
- хейлит;
- экзема сосков;
- повышенная восприимчивость к кожным инфекциям;
- перифолликулярное уплотнение.

В данных критериях постановки диагноза выделяют уже хроническое или

хроническое рецидивирующее течение, но и здесь нет четких критериев, когда начинать считать данное заболевание хроническим и с какой частотой оно должно обостряться, чтобы его считать хроническим рецидивирующим. Если рассматривать термин «хроническое заболевание», то оно определяется как состояние здоровья или проблема со здоровьем, которое не имеет признанного способа абсолютного излечения. Под хроническими заболеваниями подразумеваются диагнозы, как правило, не угрожающие жизни, но требующие постоянного внимания и надлежащего ухода [5; 14; 15; 38; 139]. Атопический дерматит регрессирует у большинства детей, когда они достигают подросткового возраста. Значит не весь АД можно отнести к хроническому заболеванию.

В 1993 году Европейской рабочей группой по атопическому дерматиту в Женеве была разработана шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), по которой в европейских странах оценивается степень тяжести атопического дерматита [141]. Этот коэффициент, учитывающий площадь поражения кожи и степень выраженности объективных и субъективных симптомов. Из-за подробности описания признаков появляется возможность более четко устанавливать не только сам диагноз АД, но и оценивать эффективность проводимого лечения. Поэтому именно эта классификация широко используется практическими врачами как за рубежом, так и в нашей стране. До настоящего времени эти критерии постановки диагноза атопического дерматита являются одной из самых емких и наиболее точных для определения тяжести заболевания.

Для измерения интенсивности клинических проявлений проводится оценка по 6 признакам: наличию эритемы, отёка или папул, сухости кожи (оцениваемой на участках, лишенных высыпаний), лихенизации или шелушения, корок или мокнутия, эксфолиаций. Каждый из соответствующих признаков оценивается по четырехуровневой шкале от нуля до трех баллов (при этом за 0 принималось отсутствие признака, 1 – признак слабо выражен, 2 – признак выражен умеренно, 3 – признак резко выражен). Оценка признака производится на участке кожи с максимальной выраженностью признака, при этом для оценки интенсивности любого количества симптомов может быть использован один и тот же участок

кожи. Интенсивность клинических проявлений оценивается от 0 до 18 баллов. Для оценки площади поражения применяется правило «ладони» – когда за единицу принимается площадь, равная ладонной поверхности кисти, составляющая около одного процента общей площади поверхности кожного покрова. При сплошном поражении применяется правило «девятки»: при этом поверхность шеи и головы составляет девять процентов, верхние конечности – по девять, нижние – по восемнадцать, промежность – один процент. Общая сумма была округлена до 5 баллов. Субъективные симптомы имеют диапазон от нуля до десяти баллов, которые оцениваются усредненно за трое суток. Таким образом, сумма баллов субъективных симптомов может колебаться от нуля до двадцати. Индекс SCORAD рассчитывался по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7 \times B/2 + C,$$

где А – площадь пораженной кожи, в %;

В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость);

С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

С целью объективной оценки эффективности терапии расчет индекса SCORAD проводится до и после лечения [141].

Но даже такие полные критерии, как шкала SCORAD, не являются безапелляционными и не предполагают этиологию возникновения появления АД. Поэтому поиски в попытке прийти к общей классификации не прекратились. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии совместно с Американской академией аллергологии, астмы и иммунологии попытались прийти к консенсусу лечения АД и в 2006 г. приняли четырехступенчатую терапию атопического дерматита в зависимости тяжести его течения [86]:

I. Сухость кожи: базисная терапия в виде увлажняющих и смягчающих средств, устранение триггеров.

II. Ранние симптомы атопического дерматита (легкие или умеренные):

топические стероиды и/или ингибиторы кальциневрина.

III. Умеренные и выраженные симптомы атопического дерматита: топические стероиды и при уменьшении (стабилизации) клинических проявлений ингибиторы кальциневрина.

IV. Тяжелый, не поддающийся терапии атопический дерматит: системные иммуносупрессоры (циклоsporин), фототерапия.

Исходя из данной классификации, 4-я степень АД – это тяжелый, не поддающийся терапии процесс. Но данная классификация не содержит четких критериев, когда именно наступает переход из одной степени тяжести в другую, не указан как временной промежуток, так и площадь поражения.

Из Российских классификаций можно выделить опубликованную в рекомендациях для врачей под редакцией Ю. В. Сергеева [5], где АД классифицируется в зависимости от преобладания отдельных морфологических признаков, эмпирической корреляции дерматологического синдрома и возраста. В ней выделяют следующие клинические формы заболевания:

- эритематозно-сквамозная (обычно при легких начальных проявлениях);
- лихеноидная, с резко выраженной лихенификацией и большим количеством лихеноидных папул;
- пруригоподобная, при которой наряду с воспалительным поражением и лихенификацией имеются пруригинозные папулы, геморрагические корочки;
- экзематозная.

Но в ней классифицируются только формы без указания на временные промежутки течения АД.

В некоторых европейских странах, например, в немецкой и английской школах, понятие АД вообще не рассматривается в дерматологии. Здесь фигурирует понятие атопическая экзема. В данное понятие вкладываются кожные реакции непереносимости на воздействие острых или хронических раздражителей, где в основе многих форм лежит генетическая предрасположенность. В России данный термин не употребляется, но ему соответствует термин АД. Самое главное отличие в этих терминах, что в русской

дерматологической школе АД рассматривается как самостоятельная нозологическая единица вне прямой связи с экземой [6; 38].

В американской школе АД представляет собой экзематозные высыпания, которые сильно зудят, рецидивируют и часто симметрично расположены на сгибательных участках кожи. Томас Хэбиф разделяет критерии течения АД по возрастным группам [39]:

- у грудных детей (от 2 месяцев до 2 лет);
- у детей старшего возраста (от 2 до 12 лет);
- у взрослых (от 12 лет до зрелого возраста).

Но все без исключения школы едины в том, что в развитии атопического дерматита четко прослеживается наследственная предрасположенность, наряду с которой важную роль в реализации заболевания играют различные аллергены (пищевые, клещевые, пыльцевые, эпидермальные, грибковые, бактериальные) и другие факторы окружающей среды. Длительное время считалось, что в основе патогенеза атопического дерматита лежат иммунологические нарушения, включающие сенсibilизацию организма с развитием аллергического воспаления кожи и ее гиперреактивности. Ключевая роль в развитии заболевания отводилась IgE-опосредованным реакциям [5; 38]. Но в европейском руководстве по лечению АД делается акцент на присутствие у пациента с АД аллергенспецифического иммуноглобулина E. При его наличии у пациента диагностируется истинная атопическая экзема (экзогенная экзема), при отсутствии аллергенспецифического IgE выставляется диагноз эндогенной экземы [15; 38].

В Российском национальном согласительном документе по атопическому дерматиту под общей редакцией акад. РАМН Р. М. Хаитова и чл.-корр. РАМН, проф. А. А. Кубановой в 2004 году была опубликована классификация атопического дерматита. В которой наиболее четко сформулированы как клиническое течение АД, так и возрастные различия. Очень важным моментом является то, что она составлена в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В этом согласительном документе принят единый термин – «атопический дерматит», который имеет свои диагностические

критерии и является собственно нозологической формой [4].

Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [4].

В предложенной классификации выделяют возрастные периоды болезни (деление условно, так как клиническая картина меняется постепенно), клинические формы, стадии болезни, степень тяжести и распространенности кожного процесса, а также осложненные формы АД.

1. Возрастные периоды болезни:

- I возрастной период – младенческий (до 2 лет);
- II возрастной период – детский (от 2 лет до 13 лет);
- III возрастной период – подростковый и взрослый (от 13 лет и старше).

2. Стадии болезни:

- стадия обострения (фаза выраженных клинических проявлений, фаза умеренных клинических проявлений);
- стадия ремиссии (неполная и полная ремиссия).

3. Распространенность процесса:

- ограниченно-локализованный;
- распространенный;
- диффузный.

4. Степень тяжести процесса:

- легкое течение;
- средней тяжести;
- тяжелое течение.

Наиболее тяжелым проявлением АД является атопическая эритродермия.

Торпидный от лат. *torpidus* (оцепеневший, бесчувственный) вялый, неактивный (о течении болезни). О торпидном течении атопического дерматита

упоминают многие авторы [8; 10; 12; 19; 36; 40; 42]. В Российском национальном согласительном документе по наружной терапии atopического дерматита выделяется три основных степени тяжести процесса: легкое течение заболевания, среднетяжелое и тяжёлое. «При среднетяжелом течении отмечается распространенный характер поражения. Число обострений – до 3–4 в год, увеличивается их длительность, процесс приобретает упорное, торпидное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии» [4].

Все эти деления так похожи и так противоречивы потому, что еще не выяснено окончательное представление о генетической природе atopии и АД. Есть мнение, что генетические критерии в будущем заменят настоящие критерии оценки АД, его возникновения и, как следствие, его лечения [15].

Структура патологии человека, с точки зрения медицинской генетики, состоит из нескольких основных групп заболеваний: хромосомные болезни, моногенные болезни, мультифакториальные болезни и болезни с нетрадиционным типом наследования [29].

Для того чтобы понять природу торпидного течения АД, надо обратиться к принципам развития генетических заболеваний. Если проанализировать классификации наследственных заболеваний, то в их основу легли принципы обнаружения мутаций, то есть принцип диагностики. В настоящей работе за основу взята классификация, изложенная в национальном руководстве по наследственным заболеваниям [29].

Если рассматривать наследственные заболевания и методы диагностики, которыми можно подтвердить или исключить данные болезни, получится план обследования для выявления или исключения их наследственной природы:

- синдромы, обусловленные хромосомными нарушениями – цитогенетический метод;
- болезни, вызванные мутацией отдельного гена (менделевские) – ДНК диагностика.
- мультифакториальные заболевания как результат взаимодействия генетических и средовых факторов – клинко-генеалогический метод.

В медицинской литературе имеются работы с изучением АД как наследственного заболевания.

1.2 Моногенная форма атопического дерматита

Считается, что около 90 % всех патологических состояний относится к категории мультифакториальных. Ещё на заре развития медицинской генетики предполагали, что по мере накопления фундаментальных знаний доля мультифакториальных болезней в структуре патологии человека будет уменьшаться за счёт перехода части случаев в другие категории, в первую очередь, моногенные заболевания. Интересно рассмотреть с этих позиций атопический дерматит.

По данным литературы, у 80 % детей, страдающих АД, отмечается отягощенный семейный анамнез. При этом чаще выявляется их связь по линии матери (60–70 %), реже – по линии отца (18–22 %). Наличие атопических болезней у обоих родителей повышает риск развития АД у ребенка до 60–80 % [38]. При атопии у одного из родителей он понижается до 45–50 % [5; 38]. Что формально соответствует аутосомно-доминантному типу наследования – 50 % риск передачи заболевания. Но при этом он никогда таковым не считался, в отличие от вульгарного ихтиоза (OMIM 146700). Существенный прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий и, как следствие, их более широкое применение в практической медицине, всё чаще вносит изменения в наши представления, в том числе и об этиологической структуре, казалось бы, достаточно хорошо изученных болезней. Одним из ярких примеров такого рода и стал атопический дерматит. Согласно последним западноевропейским данным, около половины больных имеют мутацию в гене филаггрина FLG [75].

Филаггрин является ключевым белком, участвующим в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул протеолитически разрезается на

молекулы филаггрина, которые быстро агрегируют с кератиновым цитоскелетом, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, предотвращающим не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов [73; 136].

Ген, кодирующий филаггрин, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), OMIM 135940, состоит из 3 экзонов [67]. McKinley-Grant и соавторы (1989 г.) продемонстрировали, что ген филаггрина содержит много tandemных повторов и кодирует на самом деле полипептид-предшественник или профилаггрин. Короткие связывающие последовательности между повторами филаггрина в синтезированном белке являются мишенью для действия протеолитических ферментов. Gan и соавторы (1990 г.) выяснили, что повторы при одинаковой длине имеют значительную вариабельность в последовательности. Хотя аминокислотная последовательность концов молекулы более консервативна, чем последовательность ДНК, что необходимо для работы протеолитических ферментов. Последовательность гена филаггрина содержит от 10 до 12 повторов, которые наследуются по законам Менделя [128].

Smith и соавторы (2006 г.) показали, что вульгарный ихтиоз ассоциирован с мутацией в виде замены С на Т в позиции 1501 вблизи начала повтора 1 в экзоне 3 гена FLG, которая приводит к образованию стоп-кодона, arg501-to-stop (R501X, rs61816761). В 3 семьях пациенты с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза были гомозиготами по R501X. В других семьях и изолированных случаях пациенты с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза были компаунд-гетерозиготами (R501X и 2282del4). Мутация 2282del4 (rs558269137), также как и R501X, приводит к образованию стоп-кодона и прекращению синтеза белка в пределах первого повтора филаггрина. Авторы полагают, что вульгарный ихтиоз является заболеванием с неполным доминированием (semidominant). То есть гетерозиготы или не имеют видимых проявлений или имеют очень «мягкую» форму ихтиоза. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы кроме выраженных фенотипических проявлений ихтиоза имеют гистологически видимый дефект. Другие исследователи показали [73], что в семьях с вульгарным

ихтиозом многие гомозиготы и гетерозиготы по этим двум мутациям также имеют атопический дерматит, а в части случаев и бронхиальную астму. Атопический дерматит встречался у лиц с мягкими проявлениями вульгарного ихтиоза, которые оказались гетерозиготами по одной из мутаций (R501X или 2282del4). Но ещё чаще он присутствовал у лиц с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза, которые были гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по описанным двум мутациям. Никто из членов семей без этих мутаций не имел атопического дерматита. Атопический дерматит в этих семьях наследовался как полудоминантный признак с высокой пенетрантностью у гомозигот и компаунд-гетерозигот и низкой пенетрантностью у гетерозигот. В другом исследовании показали ассоциацию этих мутаций с атопическим дерматитом, с уровнем Ig E, с повышенной исчерченностью ладоней у больных с атопическим дерматитом. Повышенная исчерченность ладоней характерна как для атопического дерматита, так и для вульгарного ихтиоза [120]. Мутации R501X и 2282del4 имеют около 9 % населения Европы [73]. Из 881 человека популяционной выборки г. Новосибирска 34 человека были гетерозиготами по делеции (3,9 %) [11]. Эти данные соответствуют результатам С. N. Palmer и соавторов [116], согласно которым в популяции Шотландии частота делеции 3,8 % (38 гетерозигот по делеции из 1008 обследованных школьников).

Показано, что полиморфизм числа tandemных повторов гена филаггрина ассоциирован с сухостью кожных покровов [90]. По данным R. S. Ginger и соавторов [90], у носителей аллеля с 12 повторами сухость кожных покровов встречается в 4 раза реже, чем у носителей других аллелей. Можно предположить, что вероятность клинических проявлений вульгарного ихтиоза, атопического дерматита у гетерозигот по мутациям 2282del4 или R501X в сочетании с гомозиготным носительством аллеля с 12 повторами будет меньше, по сравнению с сочетанием с гомо- или гетерозиготным носительством аллелей с меньшим количеством повторов. Отчасти оправданность такого предположения косвенно подтверждают результаты исследования, в котором доказали нарушение барьерной функции кожи, с повышением её проницаемости, у больных с

атопическим дерматитом, в том числе и на непоражённых участках кожи [49]. Хотя и само по себе носительство этих мутаций у больных с АД, как было показано позднее, ассоциировано со значительным снижением гидратации stratum corneum [71]. Кроме того, у больных с мутациями в гене FLG индекс клинической тяжести заболевания SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды (TEWL), гидратацией stratum corneum (SC), толщиной SC. Тогда как у больных с АД без мутаций такая корреляция отсутствует [71]. Позже в Ирландии была показана отрицательная корреляция числа повторов в гене FLG с риском развития атопического дерматита. Авторы оценили количество повторов в гене FLG у 876 детей с АД и 928 человек из популяционной выборки, предварительно исключив из анализа носителей нуль-мутаций. Оказалось, что в популяции самым частым был аллель с 11 повторами (51,5 %). В контрольной группе было значительно выше число повторов, чем в группе с АД ($p = 0,043$), а отношение шансов развития заболевания снижалось до 0,88 (95 % ДИ 0,78–0,98, $p = 0,025$) для каждого дополнительного повтора. Количество продуктов распада филаггрина в роговом слое эпидермиса положительно коррелировали с количеством повторов в гене FLG [112].

В России масштабных исследований мутаций в гене FLG пока нет [11; 89].

1.3 Генодерматозы, при которых признаки, характерные для атопического дерматита, являются одними из ведущих симптомов

Генодерматозы (греческий *genos* род, происхождение + дерматозы) – наследственные заболевания кожи. Как правило, они эктодермального и эктомезодермального происхождения [127]. По данным ВОЗ, около трети всех наследственных болезней кожи, у которых доказан наследственный генез. Фактически генодерматозы – это заболевания с четко доказанной генетической компонентой. В дерматологической литературе описываются сочетания 2-х кожных патологий. Чаще всего встречаются работы о сочетании наследственного

заболевания кожи с каким-либо распространенным дерматозом. Очень часто врачу трудно выделить основное заболевание, иногда даже распознать, что перед ним находится пациент с двумя болезнями. В этих случаях назначаемая терапия является мало эффективной, а в некоторых случаях вообще без эффекта.

Атопический дерматит и эктодермальная дисплазия

Из наружного слоя зародышевого листка эмбриона на ранних стадиях развития эктодерма формирует нервную систему (спинной мозг, периферические нервы и головной мозг), зубную эмаль и эпидермис. Также он образует органы чувств, эпителий переднего и заднего отделов пищеварительной системы. В онлайн каталоге генов и наследственных заболеваний человека OMIM при поиске по ключевым словам «ectodermal dysplasia» находится 206 рефератов [127]. Синдромы с эктодермальной дисплазией (ЭД) представляют собой разнородную группу заболеваний, при которых поражаются ткани, производные эктодермы. Средние данные по распространенности заболеваний, входящих в группу эктодермальных дисплазий, 1 на 10 000 населения [18]. Каждый синдром ЭД может включать в себя различные комбинации симптомов, проявления которых варьируются от незначительных до ярко выраженных. Но каждая нозология из этой группы заболеваний имеет специфический фенотип, характерный для данной наследственной патологии. Рост пациентов, как правило, ниже среднесемейного. Лицо имеет старческий вид, большой лоб с выступающими надбровными дугами и лобными буграми («олимпийский лоб»), широкие скуловые кости, запавшую переносицу и, как следствие, маленький седловидный нос с гипоплазией крыльев, запавшие щеки, полные вывернутые губы, массивный подбородок, большие деформированные уши («уши сатира»). У некоторых пациентов имеются трудности в общении. Основными симптомами являются: отсутствие или уменьшение количества потовых и/или сальных желез, отсутствие или аномалия роста волос, отсутствие или порок развития некоторых или всех зубов, изменение строения ногтевых пластинок от гипоплазии до деформации. При ЭД возможно: ослабление или утрата слуха/зрения; эктродактилия рук и/или ног; незаращение

губы и/или мягкого и/или твёрдого неба; дисхромия кожных покровов; различная чувствительность к свету от неприятных ощущений до светобоязни; проблемы с органами дыхания, как следствие, поражения слизистой оболочки бронхоальвеолярной системы; у лиц женского пола дефект развития молочных желез вплоть до их отсутствия; недоразвитие секреторных желез приводит к возникновению конъюнктивитов (из-за уменьшения слезоотделения), ларингитов, фарингитов, ринитов (в том числе атрофических), стоматитов. Эти же железы недоразвиты в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева, пищевода и двенадцатиперстной кишки, что клинически проявляется рецидивирующими легочными инфекциями, охриплостью и дисфагией [26]. Из-за снижения барьерной функции кожи и первичного угнетения иммунитета у пациентов с ЭД часты различные инфекционные заболевания. При ЭД имеются особенности строения кожи и её придатков, вследствие чего на ней часто появляются эрозии, трещины, которые приносят пациенту дискомфорт, зуд. На фоне последнего увеличивается площадь поврежденной кожи, особенно в легко травмируемых местах (кожа в крупных складках). Эти проявления, особенно при невыраженном фенотипе ЭД, можно принять за признаки атопического дерматита. Опубликован ряд исследований на небольших группах пациентов и описаний клинических случаев, которые указывают на повышение распространённости атопии и первичных иммунодефицитов среди пациентов с синдромами ЭД. Mark B. J. и соавторы [102] определили распространённость клинических симптомов атопии или иммунодефицита среди большой когорты детей с синдромами ЭД [135]. Они разослали по почте 9-страничный вопросник семьям, которые были членами Национального фонда эктодермальных дисплазий. Вопросник заполняли родители детей в возрасте до 18 лет с диагнозом синдрома ЭД или носительства. Части анкеты были адаптированы из ранее проверенных анкет, разработанных для Международного исследования астмы и аллергии среди детей (ISAAC). Авторы получили 347 заполненных анкет. При сравнении 13–14-летних детей, опрошенных в исследовании ISAAC, с детьми с синдромами ЭД, они нашли, что последние имели значительно более высокую частоту бронхиальной астмы

(32,2 % против 16,4 %), симптомов ринита (76,1 % против 38,9 %), а также экземы (58,9 % против 8,2 %). Распространённость диагностированной врачом пищевой аллергии (20,7 %) у пациентов с ЭД также превысила известные оценки в общей детской популяции. Это масштабное, ретроспективное исследование продемонстрировало существенно большую распространенность симптомов atopических нарушений и первичных иммунодефицитов среди детей с ЭД синдромами, по сравнению с общей детской популяцией. Авторы пришли к выводу, что сочетание генетических и экологических факторов при синдромах с ЭД может способствовать нарушениям барьеров кожи и слизистых, что не только повышает их проницаемость для раздражителей, аллергенов и микроорганизмов, но и, как следствие, чувствительность к ним макроорганизма.

Если при АД дефекты защитного барьера кожи связывают с изменениями липидного профиля в роговом слое и мутациями в гене филаггрина, то при гипогидротической ЭД тонкие механизмы патологии кожного барьера неизвестны. Jungersted J. M. и соавторы сравнили профили керамидов у пациентов АД и гипогидротической ЭД в биопсийном материале [65]. Согласно их результатам, липидные профили оказались сходными, кроме керамида 1, который был значительно выше у пациентов с гипогидротической ЭД. Дальнейшие исследования помогут понять функциональное значение этого факта. В другом исследовании оценили качество жизни больных с ЭД [137]. Поражение кожи в виде гипогидроза, atopического дерматита и инфекций (в разных сочетаниях и степени выраженности) отмечали почти все пациенты. При обследовании пациентов с ангидротической эктодермальной дисплазией нередко обнаруживается дерматит с лихенификациями, клинически неотличимый от АД [84]. Другие авторы при гипогидротической ЭД описали изменения кожи как экзематозный дерматит [121]. Koguchi-Yoshioka H. и соавторы (2014) наблюдали 6 пациентов с гипо или ангидротической ЭД. У 5 из 6 пациентов были проявления, подобные atopическому дерматиту [61]. Авторы предположили, что гипо- или ангидроз сами по себе приводят к нарушению барьерной функции кожи и развитию atopического дерматита.

Атопический дерматит при наследственных формах нарушения кератинизации

Атопический дерматит может сочетаться не только с вульгарным ихтиозом, но и с X-сцепленным ихтиозом [99] и целым рядом ихтиозиформных изменений кожи [26], в частности с синдромом Нетертона [93].

Вторым по частоте встречаемости среди ихтиозиформных генодерматозов является X-сцепленный рецессивный ихтиоз, (OMIM 308100), синонимы: черный или чернеющий ихтиоз. Тип наследования – рецессивный, сцепленный с X хромосомой. Пенетрантность гена полная. Патоморфология кожи: равномерный гиперкератоз, но не характерен фолликулярный гиперкератоз. Отсутствие фермента стероидсульфатазы в эпидермальных клетках и лейкоцитах приводит к накоплению холестеролсульфата в сыворотке крови и роговом слое с увеличением силы сцепления клеток и замедлением процесса десквамации. Ген стероидсульфатазы STS локализуется на коротком плече X хромосомы (OMIM 300747). Недостаточность фермента определяется и у женщин-носительниц гена. Нередко эта недостаточность сопровождается умеренными кожными проявлениями. Cuevas-Covarrubias S. A. и соавторы (1999) определили активность этого фермента у 42 матерей мужчин с первоначально установленным диагнозом мутации *de novo*. У 36 женщин (85 %) активность фермента оказалась сравнимой с уровнем, определяемым у женщин-носительниц патологического гена. Авторы сделали вывод, что большинство матерей этих пациентов являются носительницами первичного генного дефекта и, соответственно, заболевание у таких мужчин не относится к случаям мутаций *de novo* [125]. Кроме того описано утяжеление клинических проявлений X-сцепленного рецессивного ихтиоза при сочетании с мутациями в гене FLG [87].

Ладонно-подошвенные кератодермии характеризуются избыточным ороговением преимущественно в области ладоней и подошв. По характеру клинической картины кератодермии могут быть диффузными, со сплошным поражением всей поверхности ладоней и подошв (кератодермии Унны-Госта, Меледа, Папийона-Лефевра и др.) и локализованными, при которых участки

избыточного ороговения располагаются очагами (кератодермия Сименса, кератодермия линейная Фукса, кератодермия Бушке-Фишера-Брауэра и др.) [127].

Кератодермия Госта-Унны (МІМ 144200), синоним: кератома врожденная ладонно-подошвенная – распространенная форма наследственной диффузной кератодермии, для которой характерен кератоз ладоней и подошв без перехода на другие участки кожи. Тип наследования аутосомно-доминантный. Заболевание проявляется в первые годы жизни в виде легкого утолщения кожи ладоней и подошв. Постепенно диффузный кератоз нарастает к 4-5 годам, редко позднее. К этому возрасту, клиническая картина заболевания формируется полностью. Роговые наслоения на ладонях и подошвах (иногда только на подошвах) гладкие, толстые, желтого цвета, с резко очерченным краем, который окружен эритематозным венчиком шириной 1-3 мм. Процесс сопровождается локальным гипергидрозом. Гистологически выявляют ортогиперкератоз, гранулёз, акантоз, в дерме небольшой периваскулярный воспалительный инфильтрат. Волосы, зубы не изменены. Ногти могут быть утолщены (18 % случаев), но не дистрофичны [127].

Вариант локальной кератодермии – диссеминированная пятнистая кератодермия Бушке-Фишера, (МІМ 148600), Синонимы: папулёзная ладонно-подошвенная кератодермия Бушке-Фишера, наследственная ладонно-подошвенная рассеянная кератома, рассеянный точечный кератоз Бушке-Фишера. Это наиболее распространённая форма очаговой кератодермии. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание проявляется в подростковом возрасте, иногда позже [26]. На коже ладоней и подошв появляются мелкие внутрироговые узелки диаметром от 2 до 10 мм ("жемчужины"), позднее превращающиеся в плотные желтовато-коричневого цвета роговые пробки. Очаги поражения не сливаются между собой. После отторжения роговой пробки остаётся кратерообразное углубление с роговыми стенками. Потоотделение не нарушено. Могут быть различные изменения ногтей [26].

Мастоцитоз

Пигментная крапивница (*urticaria pigmentosa*), МІМ 154800, обусловлена повышением количества тканевых базофилов в одном или нескольких органах. Различают доброкачественные (кожные и системные) и злокачественные (лейкемические) формы заболевания. Из доброкачественных форм чаще встречаются мелкопятнистая и папулезная, которые обычно развиваются у детей. В первые два года жизни начинаются 55 % случаев мастоцитоза [13]. Характерно появление слегка возвышающихся множественных пятен и узелков небольшого размера, округлых или овальных очертаний, красновато-коричневого цвета, локализующихся в основном на туловище, в меньшей степени на конечностях, в том числе на ладонях и подошвах, на лице, редко в полости рта. Иногда высыпания могут напоминать ксантомы. В ряде случаев пятна сливаются, появляются узловатые элементы, их поверхность может быть веррукозной. При трении, даже умеренном, высыпания принимают отчетливый уртикарный характер, усиливаются краснота и отечность, появляется или становится более интенсивным зуд. У детей грудного или раннего детского возраста могут быть буллезные высыпания, чаще в сочетании с узловатыми элементами. Возможны одиночные или множественные пятнисто-папулезные или узловатые высыпания, на поверхности которых при трении или спонтанно появляются пузырьные элементы. Пузыри, в том числе геморрагические, могут развиваться на фоне диффузной красновато-коричневатой пигментации, при этом кожа несколько инфильтрирована, псевдолихенифицирована, выглядит шагреновидной. Вследствие инфильтрации подмышечные и пахово-бедренные складки становятся более выраженными [26].

В раннем детском возрасте возможны проявления в виде диффузно-эритродермического мастоцитоза с появлением буллезных или уртикарных высыпаний, после незначительной травмы возникают пузыри, резко выражен дермографизм. Кожа желтовато-коричневого цвета, слегка тестоватой консистенции, может напоминать корку апельсина с усилением кожного рисунка, диффузной инфильтрацией кожного покрова, повышением складчатости на лице,

шее, конечностях.

Диагноз различных форм пигментной крапивницы устанавливается на основании характерной клинической картины. Чем раньше развилось заболевание, тем прогноз лучше. В среднем системные поражения наблюдаются примерно у 10 % больных. Прогноз солитарных мастоцитом и диссеминированной пигментной крапивницы, возникшей у детей до полового созревания, как правило, хороший [26].

Гистиоцитоз

В основе гистиоцитоза лежит диффузная или очаговая пролиферация клеток Лангерганса. Клетки Лангерганса сливаются в гигантские многоядерные клетки и вместе с эозинофилами образуют гранулемы. Характерно поражение костей (остеолитические очаги) и кожи (от отека и сыпи до изъязвления и некроза). Различают три формы гистиоцитоза Х: болезнь Абта – Леттерера – Сиве, болезнь Хенда – Шюллера – Крисчена (ксантоматоз), болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема), отличающиеся по клинической картине и прогнозу. Возможно, все три формы – варианты одного заболевания; могут наблюдаться взаимные их переходы. Поражение кожи при гистиоцитозе иногда принимают за диффузный нейродермит или себорейный дерматит [13]. Очаговый гистиоцитоз обычно проявляется одиночным остеолитическим очагом (нередко жалоб нет, а поражение костей выявляют случайно – на рентгенограмме, выполненной по другому поводу); не редкость также поражение кожи и мягких тканей. Заболевание известно как эозинофильная гранулема. Обычно болеют дети первых лет жизни. Описан случай, когда заболевание манифестировало с вестибулярной атаксии и сенсоневральной тугоухости, вследствие поражения пирамиды височной кости у ребенка 7 лет [22]. Диссеминированный гистиоцитоз проявляется множественными остеолитическими очагами, нарушающими функцию близлежащих органов, также развивается поражение кожи, мягких тканей, лимфоузлов, легких и гипофиза [23]. По частоте поражения после костей кожа занимает второе место в виде мокнущих, зудящих, болезненных эрозий, не

поддающихся местному лечению. Сыпь, локализованная на волосистой части головы или генерализованно. Возможна папулосквамозная сыпь, напоминающая себорейный дерматит или диффузный нейродермит; иногда – везикулярная; иногда – геморрагическая. Элементы сыпи могут некротизироваться, сливаться. Возможны отслойка эпидермиса, образование толстых корок. В кожных складках – мокнутие, присоединение вторичных инфекций, изъязвление [13]. Папулосквамозная сыпь чаще локализуется на волосистой части головы, лице, туловище, особенно на животе и ягодицах. Распространенность процесса варьирует от одиночных элементов до генерализованной сыпи. Описаны случаи, когда дети наблюдались на протяжении многих месяцев с диагнозом атопический дерматит [9]. Диагноз гистиоцитоза X должен быть подтвержден гистологически. Поскольку по частоте поражения кожа занимает второе место после костей, её биопсия часто имеет решающее значение.

1.4 Атопический дерматит при нарушениях обмена веществ

В основе этиопатогенеза атопического дерматита лежит генетическая предрасположенность к его развитию, которая в различные моменты жизни больного реализуется через разнообразные триггерные механизмы и факторы [38].

Современная стратегия терапии атопического дерматита изложена в Согласительном документе ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, подписанном в 2004 г. в Москве, она содержит общие принципы лечения АД, которые определяются: возрастной стадией, клиническими проявлениями и сопутствующей патологией [35].

В том, что диета является одним из важнейших компонентов лечения АД, не вызывает сомнения ни у одной группы специалистов [1]. Но подходы к выбору гипоаллергенных продуктов или продуктов, рекомендованных к употреблению при АД, неидентичны даже у врачей внутри одной специальности, не говоря уже о мультидисциплинарном подходе в понимании данного вопроса. Ведь продукты,

входящие в рацион, могут выступать не только в качестве аллергенных триггеров, но и как неаллергенные триггеры раздражения и зуда кожи. В первую очередь, это касается фруктов и овощей, например, таких как томаты или цитрусовые. У аллергологов много работ о том, что чувствительность к этим продуктам индивидуальна [1]. Если чувствительность индивидуальна, то возникает вопрос: имеется ли необходимость исключать их у всех больных с атопическим дерматитом? Но значительная часть пациентов отмечает усиление зуда кожи и обострение дерматита на томаты, апельсины, грейпфруты и землянику. Эти продукты, по сути, являются псевдоаллергенами у конкретного больного, могут вызывать зуд из-за того, что в их состав входят фруктовые кислоты, каротин и другие природные вещества, которые являются раздражителями. Если проанализировать объём съеденного продукта, то прослеживается зависимость: чем больше объём – тем ярче проявления обострения заболевания, и это важно учитывать при опросе больных. Продукты, способные оказать «неспецифическое» раздражающее действие, более тщательно обговариваются с пациентом или его родителем (опекуном) уже на первом приеме, еще до получения информации об аллергенности того или иного продукта. Какие продукты необходимо исключать из пищевого рациона больных с атопическим дерматитом и почему, решает каждый врач, основываясь на опыте, аллергопробах и рекомендациях, разработанных в его специальности. Существуют справочники по нормам содержания различных элементов в моче. Отклонение от нормы может свидетельствовать как о нарушении обмена того или иного вещества в организме, так и о недостаточности ферментативной функции организма для переработки какого-либо вещества, находящегося в определенных продуктах питания. Например, фруктоза повышается в моче при повышенном употреблении в пищу фруктов, мёда, сиропов, сахарозы; при эссенциальной фруктозурии, наследственном нарушении толерантности к фруктозе, печеночной недостаточности. Пентозы (арабиноза, рибоза и ксилоза) повышаются при эссенциальной пентозурии, лихорадочном состоянии, аллергии, циррозе печени, возможна алиментарная пентозурия. Алиментарная пентозурия может

проявляться после употребления в пищу большого количества слив, вишен, винограда и фруктовых соков, при этом с мочой экскретируются неметаболизированные растительные пентозы – арабиноза и ксилоза. Поскольку эти моносахариды являются альдопентозами, т.е. восстанавливающими сахарами, то они могут дать ложно-положительный результат при определении глюкозы в моче с использованием окисляющих реактивов (пробы Гайнеса, Бенедикта, Нидлендера) [20]. Повышение лактозы может свидетельствовать о нарушении абсорбции углеводов, вызванном дефицитом лактазы слизистой тонкой кишки. Данные изменения можно обнаружить в моче с помощью количественных и полуколичественных тестов, а также тонкослойной хроматографии углеводов. У детей при употреблении в пищу продуктов, состоящих из животных белков, при ферментативной недостаточности в моче может регистрироваться повышение уровня гликозаминогликанов (ГАГ). Зафиксировать такие изменения можно с помощью теста с ЦТАБ (цетилтриметиламмония бромидом). Цетилтриметиламмония бромид с гликозаминогликанами образует в кислой среде белый осадок. При образовании данного осадка, если провести электрофорез ГАГ на ацетатцеллюлозных пленках, порядок расположения ГАГ на электрофореграмме (от катодного края к анодному) следующий: гепарин – гепарансульфат (ГС) – дерматансульфат (ДС) – хондроитинсульфат (ХС) – кератансульфат (КС), – хотя последние два типа ГАГ почти не разделяются в данной системе. Появление в моче какого-либо продукта разложения ГАГ (при отсутствии специфических изменений, характерных для наследственных заболеваний из группы мукополисахаридозов) можно расценивать как недостаточность ферментов для переработки животных белков, употребляемых пациентами в пищу [25].

Фенотип атопического дерматита (или сходные изменения кожи) встречается на фоне наследственных заболеваний обмена веществ чаще у детей раннего возраста. Атопический дерматит при фенилкетонурии и гистидинемии описали почти полвека назад [101; 157]. Как показали позднее в случае гистидинемии, это связано с изменениями в обмене гистамина [100]. Ещё в 70-е

годы XX века описали ассоциацию АД с первичным кожным амилоидозом [142]. В последующем эта связь была неоднократно подтверждена [59, 69]. Среди детей больных АД часто встречаются разные виды мальабсорбции. Так в Литве частота мальабсорбции лактозы достигает 41 %, мальабсорбции глюкозы-галактозы – 12 % [140]. Это в большинстве своём наследственные аутомно-рецессивные заболевания обмена веществ. Их степень проявлений может усиливаться при наличии у больных мутаций в гене FLG [52].

Атопический дерматит при целиакии и аллергической энтеропатии

Представления об этиологии атопического дерматита до недавнего времени ограничивались перечнем аллергенов: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые, пищевые и другие. Кроме того, у детей раннего возраста к факторам риска относят плохую переносимость пищевых продуктов и расстройства системы пищеварения, а у взрослых – дисбактериоз, паразитарные инвазии, хронические инфекции, нарушения психики [5]. Однако часто поиск этиологической причины ограничивается аллергопробами на стандартный круг аллергенов. Существует много методик, позволяющих определить аллерген. Первый метод – кожные пробы, когда на кожу предплечья наносят аллерген в определенной концентрации, но сделать такие пробы можно не всем и не всегда. Вторым методом – анализ крови, где определяется наличие специфических антител (иммуноглобулина) к тем или иным веществам. Существует несколько методов выявления специфических антител в крови. Иммуноферментный анализ – это высоконадежный метод, который предоставляет выбор до 500 аллергенов, он широко представлен в лабораториях в виде аллергопанелей, которые содержат определенный набор аллергенов к пищевым аллергенам, к гипоаллергенным продуктам для подбора диеты, общие панели (общий результат по смеси аллергенов), а также различные развернутые панели (ответ по каждому аллергену из панели). Но, как правило, ни одна из этих панелей не включает в себя определение иммунного ответа организма на глютен. Третий метод – цитотест на пищевую непереносимость продуктов питания. Он включает в себя проверку

более 50 продуктов.

Если аллерген установить не удалось, то начинается стандартное лечение АД в соответствии со стадией и тяжестью кожного процесса. В части случаев такой подход оказывается неэффективным, поскольку не устранена причина и отсутствует воздействие на ключевые звенья патологического процесса.

Фенотип атопического дерматита (или сходные изменения кожи) встречается на фоне наследственных заболеваний обмена веществ (чаще у детей раннего возраста). В 1978 году обнаружили ассоциацию целиакии с АД [77]. В более позднем эпидемиологическом исследовании, проведенном в Италии, было установлено, что примерно в двух третях случаев отсутствуют характерные симптомы целиакии. Массовый скрининг был проведен с помощью биохимического анализа на наличие антиглиадиновых антител, с последующей эндоскопической биопсией с гистологически подтвержденной атрофией ворсинок в 12-пёрстной кишке. Наиболее частыми жалобами были боли в животе, афтозный стоматит и атопический дерматит [144]. Атопический дерматит встречается у больных целиакией в 3 раза чаще, чем у здоровых [48].

Глютен – это белок, который входит в состав многих злаков: пшеница, ячмень, рожь, овес. Составляющим компонентом глютена является глиадин, который и вызывает иммунную реакцию в организме, поражая клетки тонкого кишечника. При наследственной предрасположенности непереносимости данного белка это приводит к заболеванию – целиакия. Диагноз целиакия имеет множество синонимов: глютенная энтеропатия; синдром брюшной мальабсорбции; энтеропатическая чувствительность к глютену; энтеропатическая непереносимость глютена. Развивается независимо от пола, вследствие хронической иммунной реакции к определенному протеиновому комплексу, называемому глютену. В результате этой реакции в тонком кишечнике поражаются ворсинки и развивается синдром мальабсорбции, то есть снижается всасываемость различных питательных веществ. По современным представлениям считается, что целиакия может развиваться в любом возрасте, иногда заболевание может дебютировать во взрослом или даже в пожилом

возрасте. Хотя около 90 % врачей в России считают, что целиакия развивается только в младенческом возрасте. Для развития данного заболевания необходимы два фактора: генетическая предрасположенность, при сборе семейного анамнеза в 10 % случаев данным заболеванием страдают родственники первой степени родства, то есть дети, родители, сибсы. Триггерным может быть любой внешний фактор: эмоциональный стресс, инфекция, физическая усталость, беременность, операция, резкое изменение массы тела (как её набор, так и снижение) и множество других причин. Трудностью для диагностики является и тот факт, что симптомы целиакии, проявляющиеся в детском возрасте, могут на время исчезать, особенно в подростковом периоде, когда организм переживает гормональные изменения. В более позднем возрасте признаки болезни вновь появляются, а за время ремиссии целиакия уже успевает нанести определенный вред организму. Одним из симптомов целиакии, помимо воспаления кишечника, могут быть кожные проявления в виде АД. В исследовании М. О. Ревновой (2010) из Санкт Петербурга указывается, что кроме основных проявлений целиакии у больных отмечались общие проявления в виде распространенного кожного зуда – 37,8 %, а также выпадение волос вплоть до алопеции, дистрофические изменения и ломкость ногтей, фолликулярный гиперкератоз, витилиго, хейлиты и другие кожные проявления в 3–6 % случаев [32].

Но белки злаков могут быть причиной развития как целиакии, так и истинной пищевой аллергии. В структуре пищевой аллергии у детей первого года жизни гиперчувствительность к злакам регистрируется в 30–40 %, а частота целиакии, по данным популяционного иммунологического скрининга, составляет от 0,3 до 1 % [7]. Поэтому заподозрить у пациента целиакию недостаточно, необходимо ее еще правильно диагностировать с помощью биопсии ворсинок тонкого кишечника, позволяющей выявить их повреждение и после полугодовой безглютеновой диеты провести повторную биопсию. Если при повторной биопсии повреждение ворсинок не выявлено, в рацион пациента вводится глютен на 6 месяцев, после чего вновь проводится биопсия. Помимо проведения биопсии, для подтверждения диагноза целиакии проводятся анализ на наличие

антиглиадиновых антител (АГА), определение эндомизиальных антител (ЭМА) и антител к трансглутаминазе (ТТГ). Однако диагноз целиакия врачами либо пропускается, либо идет гипердиагностика, особенно когда речь идет о других заболеваниях со схожей симптоматикой. Ещё в начале 2000-х годов было проведено исследование среди взрослых, жалующихся на возникновение гастро-интестинальных симптомов после приема злаковых, у 17 % была диагностирована целиакия, а у 20 % имелись положительные кожные пробы на один или несколько злаков. У пациентов без целиакии антитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизиуму не обнаруживались ни в одном случае, но в 40 % случаев были повышены уровни антител к глиадину [111]. В настоящее время это состояние обозначают как «аллергическая энтеропатия» (АЭ) [17]. У аллергической энтеропатии имеются много синонимов «гастроинтестинальная форма пищевой аллергии», «энтеропатия с повышенной чувствительностью к пище», «протеининдуцированная энтеропатия», что затрудняет общий подход к пониманию этиологии процесса.

На сегодняшний момент можно выделить три заболевания, связанные с непереносимостью глютена: целиакия, пищевая непереносимость глютена как аллергическая реакция организма на конкретный белок – глютен и чувствительность к глютену, когда глютен, попадая в организм, вызывает воспаление всего пищеварительного тракта вследствие ферментативной недостаточности.

В научных работах часто встречается упоминание о кожных проявлениях при целиакии, но при анализе более 20 публикаций российских и зарубежных авторов доля АД при целиакии не превышает 20 %. Но среди педиатров и дерматологов существует мнение, что при целиакии АД встречается гораздо чаще.

Если рассматривать АД с точки зрения этиологии, что необходимо для достижения максимальной эффективности терапевтических вмешательств, то приходится признавать, что существующие подходы (алгоритмы) поиска причин его развития у каждого конкретного индивидуума нуждаются в регулярной доработке с учётом быстро накапливающихся знаний в этой области.

1.5 Атопический дерматит при хромосомных болезнях и перестройках

Хромосомные перестройки нередко сопровождаются проявлениями атопического дерматита. Конечно, полные трисомии как по аутосомам (13, 18, 21 хромосомы), так и половым хромосомам обычно не вызывают затруднений в диагностике. Наличие специфического фенотипа служит показанием для выполнения кариологического анализа, который, как правило, подтверждает исходный предположительный диагноз. Хотя случаются и находки, при ВПР [124; 148] и особенно в случаях МВПР – 49, XXXXY [104]. Известны специфические фенотипы, связанные с небольшими хромосомными aberrациями, при которых часто встречается АД, например синдром DiGeorge [47]. Гораздо сложнее дело обстоит с носителями мелких хромосомных перестроек, которые не имеют специфических проявлений [156]. Если имеются небольшие размеры перестроек, то требуются применения не стандартного кариологического анализа, а FISH метода [44]. Часть таких находок встречаются у пациентов клиник, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением. У другой части единственным явным клиническим проявлением хромосомной перестройки может быть торпидно текущий атопический дерматит [70]. Описаны и более сложные случаи, когда атопический дерматит сочетается с ферментопатией и хромосомной перестройкой [117] или с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом и трисомией по 7-й хромосоме в клеточном клоне из крови и лимфоузла [106]. В таких случаях бывает трудно определиться с этиопатогенетическими взаимоотношениями. Вполне вероятно, что недооценивается роль хромосомной нестабильности и дефектов репарации ДНК в этиологии АД. Так А. Karaman и С. Aliğaoğlu (2006) показали, что сестринские хроматидные обмены (SCE) значительно повышены у пациентов с АД независимо от пола, возраста, продолжительности и тяжести заболевания [114]. Расширение технических возможностей молекулярно-биологических исследований в настоящее время существенно опережает их практическое использование в

медицинской практике. Так, ставший уже почти рутинным, в техническом смысле, анализ мелких хромосомных перестроек на специализированных чипах (aCGH) сталкивается со значительными проблемами с доказательствами причинно-следственных связей. Насколько этот метод окажется применим в поисках этиологии в случаях тяжёлого торпидно текущего АД – покажет будущее. Хотя уже сегодня известно, что такой феномен, как «copy number variation (CNV)» или изменение числа копий связан с разными нормальными фенотипическими признаками и целым рядом нозологических форм. Уже создаётся каталог вариаций числа копий генов у человека [129]. Обнаружен CNV, ассоциированный с чувствительностью кожи к солнечной инсоляции [129]. В 2013 году было показано, что повышение числа копий гена гистаминового рецептора 4 HRH4 ассоциировано с атопическим дерматитом [51].

1.6 Кандидатные гены атопического дерматита

Поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с АД, как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжают. В настоящее время в базе HuGE Navigator зарегистрировано 224 гена, проверенных на ассоциацию с АД [105]. Гены, по которым имеется не менее 3-х публикаций: FLG, IL10, IL4, IL13, TNF, IL4R, SPINK5, IL6, GSTM1, GSTP1, IL1B, TLR2, IL18, FCER1A, DEFB1, CD14, GSTT1, IL5, IL12B, TLR4, STAT6. Ещё 36 генов, по которым имеется по 2 публикации. Все остальные проверялись на ассоциацию с АД однократно [105]. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много, как и по другим мультифакториальным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло. То есть не случилось того качественного перехода в понимании их этиопатогенеза, который бы привёл к разработке алгоритмов ведения больных, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом.

Согласно последним западноевропейским данным, около половины больных с АД имеют мутацию в гене филагтрина [75]. Однако остаются неясными причины развития заболевания у другой половины больных, а также факторы, способствующие проявлению в виде АД мутаций в гене FLG (в виде АД они проявляются примерно у половины носителей). Одно из возможных объяснений заключается в наличии других генов в рамках модели АД как олигогенного заболевания или наличия генов-модификаторов. Логично искать такие гены из числа известных генов-кандидатов. Один из таких генов – CTLA4.

Ген цитостатического Т-лимфоцит-связанного антигена 4 (CTLA4)

Цитостатический Т-лимфоцит-связанный антиген-4 (CTLA4), также известный как CD152, член суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и является костимуляторной молекулой. CTLA4 подобно CD28 связывается CD80 и CD86 на антиген представляющих клетках (АПК) и действует как отрицательный регулятор Т-клеточной активации [46].

Ген CTLA4 расположен на длинном плече 2 хромосомы в 33 районе (2q33) и содержит 4 экзона (OMIM 123890). Трансмембранная форма белка CTLA4 состоит из 223 аминокислот и содержит лидерную последовательность, V домен, трансмембранный домен и цитоплазматический хвост. Цитоплазматический домен имеет два потенциальных участка фосфорилирования [78]. Трансмембранная форма (CTLA4-TM) – гомодимер, связанный бисульфидным мостиком во внеклеточном домене. Каждый мономерный полипептид содержит высоко аффинный сайт связывания для костимуляторных молекул CD80 и CD86 [62]. Растворимая форма CTLA4 (sCTLA4) – мономерный белок, состоящий из 137 аминокислот (23 кДа), образуется в результате альтернативного сплайсинга, в результате которого происходит делеция трансмембранной области, закодированной 2-м экзоном [46]. Обе формы CTLA4 были обнаружены в лимфоузлах, периферической крови и селезенке, тогда как в тимусе – только трансмембранная форма (CTLA4-TM), а в клетках костного мозга – только растворимая (sCTLA4). В CD4+ Т лимфоцитах количество обеих форм одинаково,

но в CD8+ CTLA4-TM в 2,5 раза больше [126]. В неактивированных Т-лимфоцитах периферической крови экспрессируется только растворимая форма, активация Т-клетки приводит к снижению sCTLA4 формы и увеличению CTLA4-TM [46; 126].

Гены CD28 и CTLA4 находятся в одном районе, на расстоянии 25–150 кб друг от друга, кодируемые ими продукты – члены одного суперсемейства Ig. CD28 является активирующим рецептором, но его аффинность к молекулам CD80 и CD86 в 10–100 раз ниже, чем у CTLA4. Таким образом, CTLA4, связываясь с CD80 и CD86 на АПК, блокирует CD28-опосредованную Т-клеточную активацию и защищает от аутоиммунной агрессии [46].

В 1996 году Nistico et al. идентифицировали полиморфизм 49 А/Г в 1 экзоне гена CTLA4 (rs231775), приводящий к замене Thr на Ala в 17 кодоне лидерной последовательности полипептида [150]. Аллель G связан с уменьшением контроля Т-клеточной активации, таким образом, способствуя развитию аутоиммунных болезней [80]. Проведено огромное количество исследований, посвященных оценке влияния 49 А/Г полиморфизма в гене CTLA4 на предрасположенность к болезни Грейвса и тиреоидиту Хашимото. А в 2006 году G. Jones и соавторы показали ассоциацию аллеля А полиморфизма rs231775 с АД ($p = 0,037$, ОШ 1,59, 95 % ДИ 1–2,55) [134].

Несмотря на то что ген CTLA4 является одним из вероятных кандидатов на формирование генетической предрасположенности к АД, возможность его использования в качестве маркера предрасположенности к развитию этой патологии необходимо проверять в каждой конкретной популяции.

Ген лимфоцит активирующего фактора (IL1B)

IL1B (OMIM 147720) – лимфоцит, активирующий фактор или эндогенный пироген, именуемый интерлейкином-1, вырабатывается преимущественно активированными макрофагами, а также другими клетками: эндотелиальными, эпителиальными, глиальными, кератиноцитами и фибробластами. Белок ИЛ-1 существует в двух формах – ИЛ-1 альфа и ИЛ-1 бета, кодируемых различными

генами. Интерлейкин 1b является преобладающей формой IL-1. Интерлейкин 1 – провоспалительный цитокин, впервые описан в 1985 году. Интерлейкин 1b синтезируется в виде предшественника массой 33 кДа. Активная форма IL-бета образуется в результате отщепления части предшественника каспазой-1 (CASP1/ICE). Интерлейкин 1b – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Этот цитокин является важным медиатором воспалительной реакции, а также участвует в различных клеточных процессах, в том числе клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Индукция циклооксигеназы-2 (PTGS2/COX2) этим цитокином в центральной нервной системе (ЦНС) вносит свой вклад в гиперчувствительность к боли при воспалении [72; 127].

Ген IL1B находится на длинном плече 2-й хромосомы (q13), состоит из 7 экзонов, синтезируется 8 транскриптов. Согласно данным базы HuGE Navigator (version 2.0), исследованы ассоциации этого гена с несколькими сотнями патологических фенотипов, в том числе с АД [105]. В настоящее время в базе dbSNP содержится информация о 704 ОНП в этом гене [83]. Из них для 7 ОНП доказан патогенный эффект. Полиморфизм rs16944 – это замена С на Т в положении 511 промотора гена IL1B. Немецкий исследователь К. Reich и соавторы (2003) не выявили ассоциации rs16944 с АД [82]. Тогда как в Македонии такая ассоциация была обнаружена: ОШ для генотипа СТ 2,4 (95 % ДИ 1,4–4,1; $p = 0,001$); ОШ для генотипа СС 0,5 (95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,011$) (67 детей с АД и 301 человек в контрольной группе) [94]. В исследовании, выполненном на иранской популяции, ассоциации rs16944 с АД выявить не удалось (89 больных с АД и 140 человек – контроль) [60]. Таким образом, в тех немногих исследованиях ассоциации rs16944 с АД, которые были проведены, получены неоднозначные результаты. Поэтому возможность использования rs16944 гена IL1B в качестве маркера предрасположенности к развитию АД необходимо проверять в каждой конкретной популяции.

Ген интерлейкина 6 (IL6)

Интерлейкин 6, IL6 (OMIM 147620). Он находится на коротком плече 7-й хромосомы (7p15.3), с него синтезируется 9 транскриптов [127]. Этот ген кодирует цитокин, который участвует в воспалительных реакциях, созревании В-клеток. Кроме того, этот белок, как было показано, способен индуцировать лихорадку при аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, участвует в остром и хроническом воспалении, где он секретируется в сыворотке крови и индуцирует транскрипцию воспалительных белков через воздействие на альфа рецепторы интерлейкина 6. Функционирование этого гена проявляется в самых разнообразных ассоциированных с воспалением болезненных состояниях, в том числе: предрасположенность к сахарному диабету (OMIM 222100), системный ювенильный ревматоидный артрит (OMIM 604302), предрасположенность к саркоме Капоши (OMIM 148000), болезнь Крона, ассоциированная с нарушением роста (OMIM 266600), предрасположенность к внутричерепным кровоизлияниям при пороках развития сосудов мозга (OMIM 108010). В настоящее время в базе dbSNP содержится информация о 824 полиморфизмах в этом гене [83]. Согласно данным базы HuGE Navigator (version 2.0) исследованы ассоциации этого гена с несколькими сотнями патологических фенотипов, в том числе с АД [105]. Замена G на C в положении 174 в промоторе гена IL6 (rs1800795) была описана в 1998 году [151]. Эти же авторы показали снижение экспрессии гена у носителей C аллеля по сравнению с аллелем G. Данные по ассоциации rs1800795 гена IL6 с АД далеко неоднозначны [45; 54; 81, 82; 94].

Ген антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN)

IL1RN (OMIM 147679) ген антагониста рецептора интерлейкина 1 находится на длинном плече 2-й хромосомы (2q13). Это белок, который связывается с рецепторами интерлейкина 1 и ингибирует связывание с ними IL1-альфа и IL1-бета. Как следствие, биологическая активность этих цитокинов нейтрализуется в физиологических и патофизиологических иммунных и воспалительных реакциях. Согласно данным базы HuGE Navigator, исследованы

ассоциации этого гена с несколькими сотнями патологических фенотипов, в том числе с АД [105]. В настоящее время в базе dbSNP содержится информация о 2525 полиморфизмах в этом гене [83]. Во втором интроне гена находится полиморфизм с различным числом tandemных повторов в 86 пар нуклеотидов (rs2234663). Этот регион содержит сайт связывания транскрипционных факторов регулирующих продукцию IL1RN. Известно 6 аллелей VNTR, наиболее часто встречается аллель A1 с 4 повторами и аллель A2 с 2 повторами. В двух исследованиях, выполненных в Германии, не обнаружили ассоциации VNTR полиморфизма гена IL1RN с АД [81; 82], тогда как в Иране нашли ассоциацию другого полиморфизма (Pst-I 1970) с АД [60].

Ген интерлейкина 17F (IL17F)

IL17F (OMIM 606496) – ген семейства интерлейкинов 17, находится на коротком плече 6-й хромосомы (6p12.2). Белок состоит из 153 аминокислот, участвует в регуляции нормального Т-клеточного ответа. Согласно данным базы HuGE Navigator (version 2.0), исследованы ассоциации этого гена с 59 патологическими фенотипами, в том числе с АД [105]. В настоящее время в базе dbSNP содержится информация о 746 полиморфизмах в этом гене [83]. Замена 7488Т/С (rs763780) приводит к замене в аминокислотной последовательности (His161Arg) белка. В Японии не нашли ассоциации полиморфизма IL17F с АД [108].

Заключение

В литературном обзоре на основании проведенного литературного поиска в зарубежной и отечественной литературе показано, что атопический дерматит является одним из самых распространенных заболеваний в раннем детском возрасте. Частота АД в различных популяциях Европы, по данным разных авторов, составляет от 15 до 20 % [6; 14; 15; 26; 38; 39]; в России – 5,2–15,5% [2; 17; 21; 41], а в г. Новосибирске среди детей дошкольного возраста составляет 17,4 %, среди детей младшего школьного возраста – 9,1 %, старшего – 6 % [3].

До настоящего времени имеются разногласия, как в терминологии, так и в тактике ведения пациентов, особенно при мультидисциплинарном подходе, и это объясняется разнообразием клинических проявлений и вариантов течения АД. Он представляется с позиции этиологии гетерогенным состоянием. В основном АД рассматривается как хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [5; 6; 14; 15; 139]. Но до настоящего времени в разных странах и среди разных специалистов нет единой общепринятой классификации и критериев для постановки диагноза АД, но все без исключения школы едины, что в его развитии четко прослеживается наследственная предрасположенность, наряду с которой важную роль в реализации заболевания играют различные аллергены (пищевые, клещевые, пыльцевые, эпидермальные, грибковые, бактериальные) и другие факторы окружающей среды. В Российском национальном согласительном документе по атопическому дерматиту под общей редакцией академика РАМН Р. М. Хаитова и чл.-корр. РАМН, профессора А. А. Кубановой в 2004 году была опубликована классификация атопического дерматита, которая наиболее четко сформулировала как клиническое течение АД, так и возрастные различия. Очень важным моментом является то, что она составлена в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В этом согласительном документе принят единый термин – «атопический дерматит», который имеет свои диагностические критерии и является собственно нозологической формой [4]. Сформулированное в данном соглашении понятие о торпидном течении АД было положено в клинический критерий отбора пациентов для настоящей работы.

При изучении медицинской литературы показано, что АД не рассматривается как наследственное заболевание, а у 80 % детей, страдающих

АД, отмечается отягощенный семейный анамнез [5; 13; 38]. Если рассматривать АД как заболевание с генетическим дефектом, то и методы диагностики должны быть генетические.

1. Синдромы, обусловленные хромосомными нарушениями – цитогенетический метод. Описаны случаи, когда АД сочетается с ферментопатией и хромосомной перестройкой [138].

2. Болезни, вызванные мутацией отдельного гена (менделевские) – ДНК диагностика. На территории России серьезных масштабных исследований мутаций в гене FLG не проводилось [11; 89]. Генодерматозы, при которых признаки, характерные для АД, являются одними из ведущих симптомов. Среди этих заболеваний чаще всего фигурируют: эктодермальная дисплазия; X-сцепленный ихтиоз; с-м Тоста-Унны; мастоцитоз; лейомиома; гистиоцитоз; гипотиреоз и др. – клинико-генеалогический метод.

3. Мультифакториальные заболевания как результат взаимодействия генетических и средовых факторов – стандартные подходы.

Также представлен подробный обзор современной стратегии терапии АД и общих принципов его лечения [35]. Диета является одним из важнейших компонентов его лечения [1]. Но подходы к выбору гипоаллергенных продуктов, или продуктов, рекомендованных к употреблению при АД, неидентичны, даже у врачей внутри одной специальности, не говоря уже о мультидисциплинарном подходе в понимании данного вопроса. Выявление ферментопатий и наследственных болезней обмена является одной из важнейших задач. Атопический дерматит при целиакии и аллергической энтеропатии: на сегодняшний момент можно выделить три заболевания, связанные с непереносимостью глютена: целиакия, пищевая непереносимость глютена как аллергическая реакция организма на конкретный белок – глютен и чувствительность к глютену, когда глютен, попадая в организм, вызывает воспаление всего пищеварительного тракта вследствие ферментативной недостаточности.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В основу данного исследования положен анализ пациентов с установленным и зафиксированным в медицинской документации диагнозом «атопический дерматит» и ретроспективный анализ историй болезни пациентов с целиакией и аллергической энтеропатией, в анамнезе которых имелся АД. Обязательным требованием, предъявляемым к пациентам для включения их в исследования, был установленный и зафиксированный в медицинской документации диагноз АД (дерматологом, педиатром или аллергологом в различных лечебных заведениях) с распространенным характером поражения, с невыраженным эффектом от проводимой терапии у пациентов до года – более 2-х месяцев, у пациентов старше года – более 4-х месяцев (по медицинской документации), находившихся на элиминационной диете не менее одного месяца, причем для детей, находящихся на грудном вскармливании, учитывались анамнестические данные для кормящей матери, для детей на смешанном вскармливании учитывалось соблюдение диеты, как для ребенка, так и для кормящей матери. Число обострений – до 3–4 в год с увеличением их длительности. Данные критерии и условия соответствуют торпидному течению АД [4]. Торпидный от лат. *torpidus*— застывший, бесчувственный, этот термин употребляется для обозначения реакций и состояний организма, характеризующихся вялым или замедленным течением. Пациенты с АД в анамнезе меньшего срока или с положительной динамикой после назначенной терапии (по анамнезу или по записи врача в документации), а также пациенты, высказывающие сомнения в предлагаемом плане обследования, исключались из группы.

Все лица, включенные в исследование, или их законные представители, были проинформированы о целях и задачах исследования. В соответствии с целью исследования и поставленными для ее решения задачами были

сформированы 3 группы:

1-я основная группа – пациенты с торпидным течением АД, которая составила 470 человек;

2-я группа – контрольная, для сравнения частот генотипов и аллелей, которая составила 470 человек;

3-я группа – пациенты с целиакией/аллергической энтеропатией, которая составила 377 пациентов.

Пациенты (или их законные представители), вошедшие в 1-ю основную группу (470 человек), на первом приёме подписывали добровольное информированное согласие.

Постановка диагноза АД состояла из сбора жалоб, анамнеза жизни и заболевания, семейного анамнеза, а также клинической картины с использованием диагностических критериев J. M. Hanifin и G. Rajka (1980 г.), где диагноз АД выставляется при наличии 3 основных и 3 дополнительных критериев:

- зуд;
- возрастные изменения характерных поражений кожи;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников;
- начало в раннем возрасте;
- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.);
- сухость кожи;
- белый дермографизм;
- склонность к кожным инфекциям;
- хейлит;
- симптом Dennie – Morgan (дополнительная складка нижнего века);
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;

- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке;
- эозинофилия периферической крови.

Данные клинические критерии до настоящего времени являются наиболее полными и чаще всего используются в Российской практической медицине для установления диагноза АД.

Оценивались давность заболевания, распространенность кожного процесса, степень выраженности патологических изменений, частота обострений и их продолжительность, эффективность проводимой ранее терапии в соответствии с Российским национальным согласительным документом по атопическому дерматиту под общей редакцией акад. РАМН Р. М. Хаитова и чл.-корр. РАМН, проф. А.А. Кубановой от 2004 года.

Возрастные периоды болезни:

- I возрастной период – младенческий (до 2 лет);
- II возрастной период – детский (от 2 лет до 13 лет);
- III возрастной период – подростковый и взрослый (от 13 лет и старше).

В настоящем исследовании при формировании первой группы возрастной интервал пациентов составил от несколько месяцев жизни пациента до 52 лет. Соотношение возрастов, взятых в исследование, представлено на рисунке 1.

По половому составу они распределились на 145 мальчиков/мужчин, что составило 31 %, и 325 девочек/женщин, что составило 69 %.

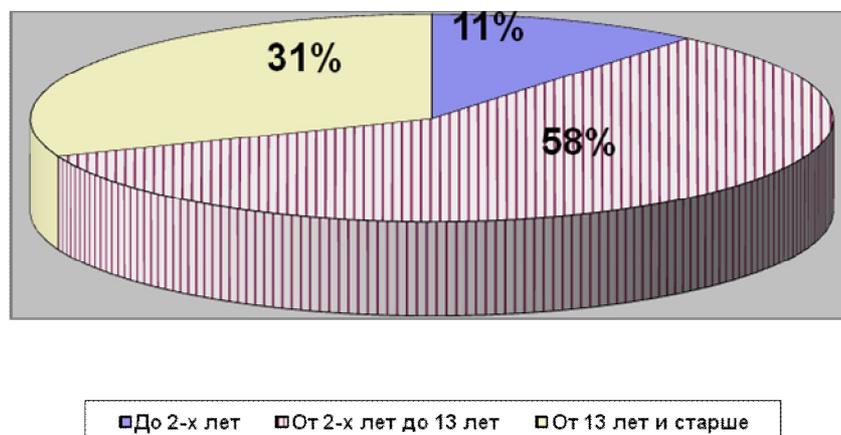


Рисунок 1 – Возрастная структура группы больных с атопическим дерматитом

На основании собеседования и представленной документации подробно изучался анамнез начала и течения АД; семейный анамнез с использованием клинико-генеалогического метода; проводился общий осмотр пациента; производилась фотофиксация состояния (только с дополнительного согласия пациента или его законного представителя). На данном этапе происходило разграничение пациентов на 2 подгруппы:

- пациенты с АД (в соответствии с клиническими критериями);
- пациенты, у которых на первом приеме произошло изменение диагноза направления с АД как основной диагноз на АД как сопутствующий, являющийся одним из ведущих симптомов генодерматоза эктодермального и эктомезодермального происхождения.

Пациенты с торпидным течением АД составили 431 человек – 91,7 %, а у 39 пациентов произошло изменение диагноза направления – 8,3 % от всех пациентов, включенных в 1-ю основную группу исследования.

Новые основные диагнозы:

- эктодермальная дисплазия (16 человек);
- X-сцепленный ихтиоз (10 человек);
- С-м Тоста-Унны (5 человек);
- мастоцитоз (5 человек);
- лейомиома (1 человек);
- гистиоцитоз (1 человек);
- гипотиреоз (1 человек).

Все диагнозы выставлялись в соответствии с основными клиническими симптомами и критериями, характерными для данных заболеваний. На первом приеме у пациентов изменялся комплекс лечебных мероприятий в соответствии с основным диагнозом.

Пациентам с подтвержденным на приеме ведущим диагнозом АД (по наличию клинических критериев, характерных для АД) и торпидным течением АД производилась оценка тяжести АД с помощью расчета индекса SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита), разработанная

группой ученых европейских стран [112], которая учитывает распространенность кожного процесса – А, интенсивность клинических проявлений – В и субъективных симптомов – С (нарушение сна и интенсивность кожного зуда).

Оценка тяжести АД проводилось в несколько этапов.

I этап. Определение и оценка признаков интенсивности (объективные симптомы): 1) эритема (гиперемия), 2) отек/папулообразование, 3) мокнутие/корки, 4) экскориация, 5) лихенификация, 6) сухость.

Каждый признак оценивался от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – средний, 3 – тяжелый). Полубалльные оценки не применялись. Оценки в баллах выставлялись в специальной оценочной таблице, затем общий индекс SCORAD рассчитывался по формуле, приведенной ниже.

Область, выбранная для оценки, представляла со средней интенсивностью каждый признак у данного больного, тем самым исключая область-мишень или область наибольшего поражения. Однако одна и та же область могла быть выбрана для 2 и более признаков. Например, одна и та же область служила для оценки как экскориаций, так и эритемы. С другой стороны, сухость может быть выражена на областях, не имеющих острых высыпаний или лихенификаций.

Оценка эритемы или красноты на светлой коже, как правило, не представляла проблемы. При невозможности оценить в баллах это указывалось в оценочной таблице в сносках.

При пальпации определялись инфильтрация/отек кожи, которые могли встречаться, как в очагах экскориаций, так и при хронических высыпаниях в период обострения.

Мокнутие/корки как признак применялось к экссудативным поражениям, возникающим в результате отека и везикуляции. Количественный аспект экссудации мог быть определен при клиническом осмотре и опросе родителей.

Экскориации как признак являлись объективным маркером зуда, более заметным на нелихенифицированных очагах поражения. Для каждого балла оценивалось количество и интенсивность следов расчесов.

Лихенификация как признак аналогичен эпидермальному утолщению в хронических очагах. Сильно выраженные кожные складки разделяют блестящие ромбовидные области, цвет – серовато-коричневатый. Лихенификациям подвержены пруригинозные очаги и крупные складчатые поражения, что чаще наблюдается у больных старше 2 лет.

Сухость, по мере возможности, оценивалась в областях, удаленных от очагов воспаления и без предварительной аппликации смягчающих или увлажняющих средств, также по 3-балльной шкале. Чешуйки от заживших воспалительных очагов не принимались во внимание. С помощью пальпации оценивался тургор кожи. Обязательно указывалось, есть ли сопутствующий вульгарный ихтиоз (под основными сносками на оценочном листе). Наличие трещин, как правило, было связано с выраженной сухостью на конечностях.

II этап. Расчет площади поражения кожных покровов.

Площадь поражения оценивалась у детей по правилу «девяток». Очаги, принимаемые во внимание, имели только воспалительное поражение, но не сухость. Одна ладонь больного составляет 1 % всей кожной поверхности.

Для удобства подсчета использовался оценочный лист шкалы SCORAD (рисунок 2).

Пациент: Имя/ фамилия	Дата рождения	Дата посещения врача
-----------------------	---------------	----------------------

Местная противовоспалительная терапия (глюкокортикоиды, местные иммуномодуляторы, другое):

Действующее вещество (Торговая марка, концентрация)	Количество/ месяц (г)	Количество обострений/ месяц
Средство для ухода за кожей (торговая марка)	Количество/ месяц (г)	

Площадь поражения кожи (%) *

Цифры в скобках для детей младше двух лет

A. Распространенность
Укажите сумму всех пораженных площадей

B. Интенсивность

Расчетные значения интенсивности признака (типичные участки) 0 = отсутствует 1 = слабый 2 = умеренный 3 = сильный

Критерии	Интенсивность	Критерии	Интенсивность
• Эритема	<input type="text"/>	• Экскориации	<input type="text"/>
• Отек/папулы	<input type="text"/>	• Лихенификация	<input type="text"/>
• Мокнутие/корки	<input type="text"/>	• Сухость кожи (оценивается на непораженных участках)	<input type="text"/>

C. Субъективные симптомы

Зуд и бессонница **SCORAD A/5+7B/2+C =**

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние три дня или ночи)

• Зуд (0–10)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
• Нарушение сна (0–10)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Рисунок 2 – Оценочный лист шкалы SCORAD

III этап. Оценка субъективных признаков.

Субъективные признаки включают зуд и нарушение сна. Больной (обычно старше 7 лет) или его (ее) родители отвечали полно на вопросы по этой теме. Они указывали по 10-сантиметровой шкале оценочной формы пункт, соответствующий среднему значению за последние 3 дня/ночи. Интенсивность зуда и степень нарушения сна оценивалось именно по 10-балльной шкале (от 0 до 10). Зуд оценивался по десятибалльной субъективной шкале. Незначительный – зуд, возникающий периодически и не являющийся мучительным и доминирующим симптомом заболевания (0–1–2 балла).

Умеренный – зуд, беспокоящий больных практически постоянно, имеющий чаще всего локализованный характер и редко нарушающий ночной сон (3–6 баллов).
Интенсивный, постоянный – зуд, вызывающий психоэмоциональное перенапряжение и бессонницу (7–10 баллов).

IV этап. Расчет величины индекса SCORAD.

Все полученные баллы выставлялись в оценочный лист. Индекс SCORAD рассчитывался по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C,$$

где А – распространённость (площадь поражения кожи),

В – интенсивность выраженности клинических симптомов,

С – сумма баллов субъективных симптомов.

Пример расчета. Больной П., 12 лет, поступил в клинику с диагнозом: Диффузный нейродермит, стадия обострения. Площадь поражения кожи равна 65 %. Оценка объективных симптомов: эритема – 2 балла, отек и образование папул – 2 балла, мокнутие – 2 балла, эскориации – 3 балла, лихенификация – 2 балла, сухость – 2 балла. Итого: общий балл интенсивности объективных симптомов равен 13 баллам. Оценка субъективных симптомов: зуд – 8 баллов, степень нарушения сна – 7 баллов. Итого: общий балл субъективных симптомов равен 15 баллам. Индекс SCORAD равен $65/5 + 7 \times 13/2 + 15 = 73,5$ балла.

Значения индекса варьируют от 0 (нет проявлений заболевания) до 103 баллов (при максимально тяжёлом течении АД), в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению атопического дерматита, утвержденными 23 декабря 2013 г. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, в настоящем исследовании принималось:

- за легкое течение – значение индекса от 0 до 20 баллов,
- за среднетяжелое течение – от 20 до 40 баллов,
- за тяжелое – от 40 баллов и выше.

В исследование вошли больные с легким и среднетяжелым течением кожного процесса, что соответствовало величине индекса от 0 до 40 и от 40 до 60 баллов соответственно.

Критерием клинической эффективности назначенного лечения являлось уменьшение индекса SCORAD:

- на 80 % и более от исходного показателя – клиническая ремиссия;
- на 50–80 % – значительное улучшение;
- на 30–50 % – улучшение;
- менее 30 % – расценивалось как отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Индекс SCORAD оценивался дважды: на первом приёме и после курса лечения и лечебных мероприятий, скорректированных после проведенного обследования и понимания патогенетической причины развития торпидной формы АД у данного пациента.

После оценки тяжести АД пациенту выдавалось направление на прохождение дополнительных методов обследования:

1) забор венозной крови от 1 мл до 10 мл в зависимости от возраста и веса пациента для поиска у них мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG. Забор производился в пробирку с содержанием в качестве антикоагулянта ЭДТА, который связывает ионы кальция и блокирует каскад реакций свертывания крови, при этом концентрация и характеристики клеточных и внеклеточных компонентов остаются практически неизменными. Поэтому данный антикоагулянт хорошо подходит для сохранения крови, пригодной для проведения молекулярно-генетического анализа;

2) забор случайной порции мочи около 100 мл для выявления ферментопатии/нарушения обмена веществ методом хроматографии. Данное исследование было выполнено всего 113 пациентам, потому что после получения первых результатов у пациентов в возрастной группе после 12 лет не было получено значимых изменений и, в последующем, этот анализ назначался

только больным с АД в возрасте до 6 лет – 101 пациент, из которых 73 мальчика и 28 девочек.

С учетом разного характера питания они были разделены на возрастные подгруппы: от 5 месяцев до 1 года (11 пациентов); от 1 года до 2 лет (20 пациентов); от 2 лет до 3 лет (13 пациентов); от 3 лет до 4 лет (22 пациента); от 4 до 5 лет и 5 месяцев (35 пациентов). Оставшиеся 12 пациентов распределились по возрастам: 1 пациент – 12 лет, 8 пациентов – от 17 до 30 лет, 2 пациента – 34 года и 38 лет соответственно и 1 пациент 52 года. Возрастная структура больных с АД, у которой производился забор случайной порции мочи для проведения хроматографического исследования, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастная структура больных с атопическим дерматитом, обследованных хроматографическим методом

Возрастной интервал		Количество больных
Дети до 6 лет	5 месяцев – 1 год	11
	1–2 года	20
	2–3 года	13
	3–4 года	22
	4–6 лет	35
Дети 12 лет и старше	12 лет	1
	17–30 лет	8
	30–40 лет	2
	40 лет и старше	1
Всего		113

3) для выявления хромосомных перестроек производился забор венозной крови в пробирку с гепарином, который в сухом виде был нанесен на внутреннюю стенку пробирки. Этот антикоагулянт хорошо подходит для сохранения крови, пригодной для проведения цитогенетического анализа. Учитывая трудоемкость данного анализа, он рекомендовался только тем больным, у которых имелись дополнительные клинические признаки или анамнестические данные, которые

могли свидетельствовать о возможном наличии у данного пациента какой-либо хромосомной перестройки. В эту подгруппу вошли 47 человек с различными полисистемными поражениями и клиническими критериями, характерными для АД, которые являлись одним из ведущих симптомов, но могли быть обусловлены хромосомными аберрациями.

Пациентам (39 человек), у которых произошло изменение диагноза направления на первом приеме (на основное наследственное заболевание, при котором имеются клинические критерии, характерные для АД, и являются одним из ведущих симптомов), выдавалось направление на прохождение дополнительных методов исследования: 1) дальнейшего обследования по основному заболеванию; 2) забор венозной крови от 1 мл до 10 мл в зависимости от возраста и веса пациента. Забор производился в пробирку с содержанием в качестве антикоагулянта ЭДТА для проведения молекулярно-генетического анализа. Данные пациенты не исключались из поиска у них мутаций в гене филаггрина, так как по отдельным литературным данным имелось указание на утяжеление течения моногенного заболевания при наличии мутаций в данном гене [52].

На повторном приёме проводился анализ полученных результатов исследований. На их основании пациенты разделились на подгруппы, в зависимости от этиологии торпидного течения АД.

Из 470 пациентов, которым проводилось исследование ДНК на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG, у 69 человек, что составило 14,7 %, был найден генетический дефект, эти пациенты были отнесены в подгруппу – пациенты с моногенной формой АД. Этим пациентам была пересмотрена местная и системная терапия с учетом выявленной этиологии. Проведена беседа с объяснением причин возникновения их заболевания и выработан индивидуальный план профилактики обострений.

Из 113 больных, обследованных методом хроматографии мочи, у 97 человек, что составило 85,8 %, выявлены различные отклонения; они отнесены в подгруппу – пациенты с ферментативной недостаточностью и/или нарушением

обмена веществ, при которых АД является одним из ведущих симптомов. В эту подгруппу вошли пациенты с отклонениями, вызванными различными возможными заболеваниями (они направлялись на дообследование к специалистам по профилю: генетик, эндокринолог), и те, у кого выявлены различные виды ферментопатий. Именно им назначалась диета с исключением продуктов, содержащих те или иные вещества или их метаболиты, обнаруженные в анализе мочи. После назначения индивидуальной диеты больные осматривались через 5–7 недель с повторным расчетом индекса SCORAD для объективной оценки эффекта от назначения индивидуальной диеты. При этом все пациенты всё время находились на назначенном им лечении.

Из 47 пациентов с АД и различными полисистемными проявлениями, которым проводилось кариологическое исследование, у 8 выявлены различные хромосомные перестройки, что составило 17 %. Эти больные отнесены в подгруппу – пациенты с хромосомными болезнями и перестройками, при которых имеются клинические критерии, характерные для АД, которые являются одним из ведущих симптомов.

Учитывая, что для каждой хромосомной болезни устанавливается индивидуальная генетическая структура (хромосома и её сегмент, недостаток либо избыток хромосомного материала), именно она определяет патологию, а нарушение нормального хромосомного баланса приводит к расстройству развития организма как единой системы. С ними была проведена беседа с объяснением причин возникновения их заболевания, пересмотрена местная и системная терапия с учетом выявленной этиологии и выработан индивидуальный план профилактики обострений, а также направлены на консультацию к генетику для решения вопроса прогноза как общего здоровья пациента, так и его репродуктивной функции.

Из всех 470 обследованных у 280 больных с торпидным течением АД не было обнаружено данных за генетическую природу заболевания, что составило 59,6 %. Они были отнесены в подгруппу – пациенты с невыявленной генетической компонентой. Эти больные составили подгруппу для оценки

вклада изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов в развитие АД с торпидным течением. Им было выполнено генотипирование rs231775 гена CTLA4. Для оптимизации объема исследования у 200 пациентов из 280 было выполнено генотипирование ещё 4 генов: rs1800795 гена IL6, rs16944 гена IL1B, rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN.

Так как АД с торпидным течением является сложным по этиологии процессом, то одним из возможных методов в разработке подходов для диагностики, лечения и создания лекарственных препаратов является поиск генов-кандидатов и соответствующих белковых продуктов. Подходы к расчёту необходимого объёма исследуемых групп до сих пор остаются далеко неоднозначными. Большинство исследователей признаёт, что большой объём групп позволяет не только уменьшить случайные колебания изучаемых показателей, но и выявить большее количество влияющих на них факторов, за счёт детекции слабых влияний, которые остаются незамеченными при меньшем объёме групп исследования. В настоящем исследовании не ставилась задача по выявлению факторов со слабым влиянием на развитие АД, а для исключения случайных колебаний объём исследуемых групп достаточен.

Таким образом, в 1-й группе у 470 человек проводилось ДНК исследование на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG, у 39 пациентов произошло изменение диагноза направления – 8,3 % на генодерматоз эктодермального и эктомезодермального происхождения; 113 больным проводилось обследование мочи методом хроматографии; 47 пациентам проводилось кариологическое исследование; 280 было выполнено генотипирование rs231775 гена CTLA4; 200 выполнено генотипирование ещё 4 генов: rs1800795 гена IL6, rs16944 гена IL1B, rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN.

Вторая группа контроля для оценки частот генотипов и аллелей мутаций в гене FLG составила 470 человек. Она была набрана из 2 подгрупп: популяционная выборка 25–55-летних жителей Октябрьского района г. Новосибирска (200 человек – 62 мужчины и 138 женщин), обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и

смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) [123]; учащихся (270 человек из обследованных –31 % мальчиков и 69 % девочек) общеобразовательных школ Октябрьского района г. Новосибирска, сформированная из 10 % выборки от всех учащихся общеобразовательных школ этого района. С целью оптимизации объёма исследования, в качестве контроля для сравнения частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов использовалась меньшая по количеству человек группа, сформированная из двух вышеописанных (с сохранением сопоставимости по полу и возрасту с основной группой). Учитывая, что группа пациентов, которая вошла в работу, включает в себя большой возрастной интервал от нескольких месяцев до 52 лет, очень важно было сформировать адекватную группу контроля. Возрастная динамика частот генотипов и аллелей в возрастном диапазоне от 1 года до 17 лет для изучаемых полиморфизмов не описана (нет данных в доступной литературе). В контрольной группе отсутствует информация о наличии в анамнезе АД. При таком подходе нельзя исключить слабых влияний изучаемых ОНП на риск развития торпидного течения АД, даже если получен отрицательный результат (для этого требуется проведение исследования на выборках, насчитывающих тысячи индивидуумов). С другой стороны, если показана ассоциация ОНП с торпидным течением АД при таком подходе, то повышается вероятность её воспроизведения в последующих исследованиях.

Третья группа – пациенты с АД в анамнезе с целиакией/аллергической энтеропатией – была сформирована с целью оценить является ли АД маркером целиакии или аллергической энтеропатии, а также понять следует ли включать в план обследования исключение данных заболеваний как причину развития торпидного течения АД. Согласно результатам, полученным в Западной Европе, среди даже субклинических форм целиакии, частота АД повышена. На территории Новосибирской области количество пациентов с установленным диагнозом целиакии/аллергической энтеропатии невелико и не позволяло получить достоверные результаты. Для выполнения поставленной задачи ректор ГБОУ ВПО НГМУ Министерства здравоохранения РФ обратился в ФГБУ РДКБ

МЗ РФ и в ГБУ МДГКБ ДЗ г. Москвы с официальной просьбой о содействии в решении поставленной задачи. Был проведен ретроспективный анализ карт пациентов за последние 3 года, которые поступали для исключения или подтверждения целиакии в отделения данных учреждений. Часть детей проходили обследование впервые, а часть поступила повторно для постановки окончательного диагноза после соблюдения безглютеновой диеты или нагрузок глютенем на разных временных этапах.

Были проанализированы истории болезней 377 пациентов с установленным диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии в возрасте от 2 месяцев до 10 лет. Основной диагноз базировался на данных эндоскопии, гистологии с морфометрическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тощей кишки, определении титров антител класса IgG (иммуноферментным методом) к ряду пищевых антигенов (глютену, белкам коровьего молока, овальбумину, рису, кукурузе), уровня общего IgE, с учетом длительности и строгости соблюдения безглютеновой диеты. Критерием установления диагноза целиакии служило наличие клинических признаков стойкой непереносимости глютена и специфических морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки. Всем оставшимся на основании определения титров антител класса IgG к ряду пищевых антигенов и уровня общего IgE выставлялся диагноз аллергической энтеропатии.

Учитывались следующие параметры: жалобы, клиническая симптоматика, лабораторные показатели и наличие АД, его выраженность при поступлении и на момент выписки пациентов. При поступлении детей в стационар, до назначения у них безглютеновой диеты, как основная жалоба фиксировалась длительная диарея и/или другие желудочно-кишечные симптомы: нарушения аппетита, боли в животе, увеличение живота или метеоризм, срыгивания и рвота, полифекалия. Основными клиническими проявлениями были желудочно-кишечные симптомы в сочетании с задержкой физического развития (гипотрофия, отставание в росте). Была сделана попытка установить связь между выраженностью клинической картины целиакии и её манифестации с началом и тяжестью АД. Попытка

рассчитать тяжесть течения АД по индексу SCORAD, на основании описания и объективного осмотра врача при поступлении пациента в стационар, не всегда представлялось возможным. Поэтому оценивался только субъективный показатель состояния: АД распространенный в стадии обострения, АД распространенный вне обострения, АД в крупных складках с обострением, АД в крупных складках без обострения, АД в анамнезе.

В 3-й группе было 377 детей, из них с установленным диагнозом целиакия оказалось 246 человек, а с аллергической энтеропатией – 131 ребенок. Для анализа они были разделены на 4 подгруппы: 1-я – с установленным диагнозом целиакия – 222 ребенка (58,9 %); 2-я – с установленным диагнозом целиакия и наличием АД – 24 ребенка (6,4 %); 3-я – с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия – 42 (11,1 %); 4-я – с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия с АД – 89 детей (23,6 %).

2.2 Методы молекулярно-генетического анализа

Подготовка препаратов ДНК

Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [34]. К образцу крови добавляли 5-6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали 2 часа при 65 °С, или в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1 : 1) и хлороформом. Осаждение ДНК проводили добавлением раствора NH₄Ac до 2,5 М и 2,5 V этанола. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом и растворяли в воде и доводили концентрацию ДНК до 0,5 мкг/мкл.

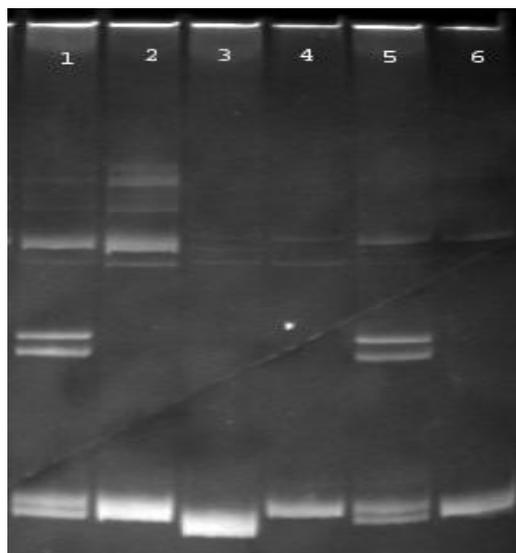
Генотипирование мутации 2282del4 (rs558269137) в гене филаггрина FLG

Анализ на наличие мутации 2282del4 (rs558269137) в первом повторе экзона 3 гена филаггрина выполнялся при помощи ПЦР с фланкирующими исследуемый район праймерами:

5' - TCCCG-CCACC-AGCTC-C-3' – прямой праймер

5' - GTGGC-TCTGC-TGATG-GTGA-3' – обратный праймер

Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 64 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 12,5 мкл содержала: 75 мМ Tris-HCl, pH = 9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; 1 мкл тотальной ДНК; по 0,5 мкМ каждого праймера; 1,25 мМ MgCl₂; 0,5 мМ каждого из dNTP; 0,5 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», г. Новосибирск). Результаты ПЦР анализировали электрофорезом в 10 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (рисунок 3).



Примечания: 1, 5 – гетерозиготы; 2, 4, 6 – гомозиготы по инсерции; 3 – гомозигота по делеции.

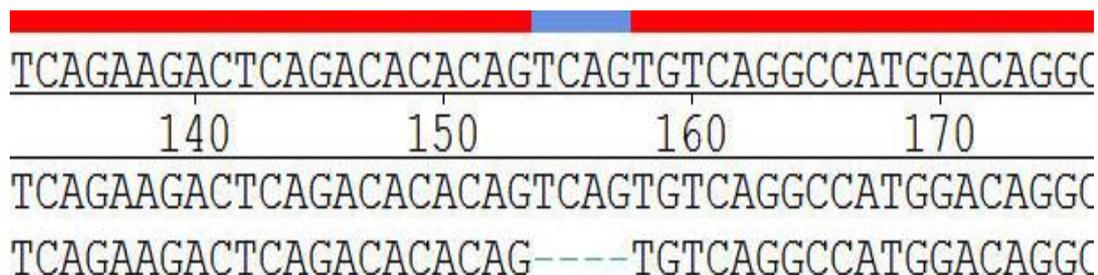
Рисунок 3 – Электрофореграмма результатов генотипирования образцов на наличие мутации 2282del4 в гене филаггрина

В случае гомозиготного генотипа по отсутствию делеции (частая гомозигота) образуется продукт длиной 198 п. н., а в случае гомозиготы по

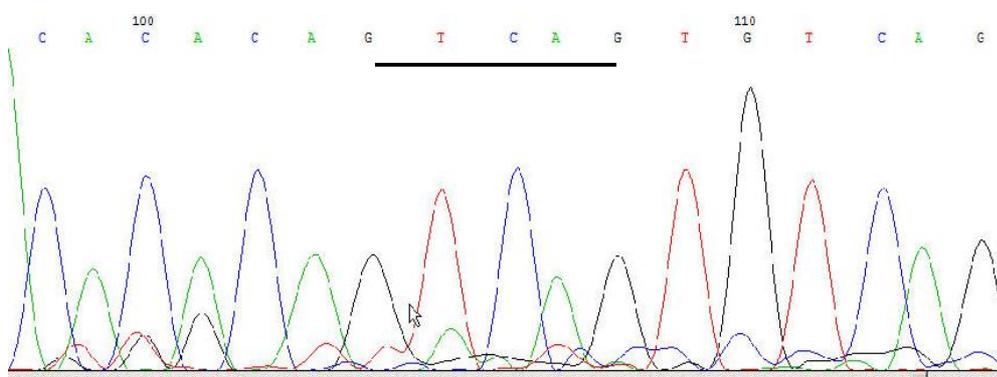
делеции (мутантной гомозиготы) – продукт длиной 194 п. н. Гетерозигота характеризуется двумя фрагментами по 198 и 194 п. н. соответственно.

Для верификации методики генотипирования часть образцов была секвенирована на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (фирма Perkin-Elmer, США) по протоколу фирмы-изготовителя (рисунок 4).

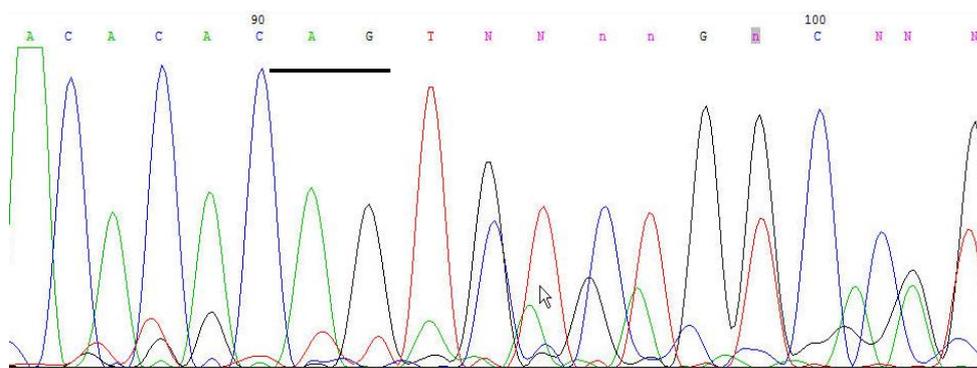
А – норма и гомозигота по делеции



Б – норма (гомозигота по инсерции)



В – гетерозигота по делеции



Г – мутантная гомозигота

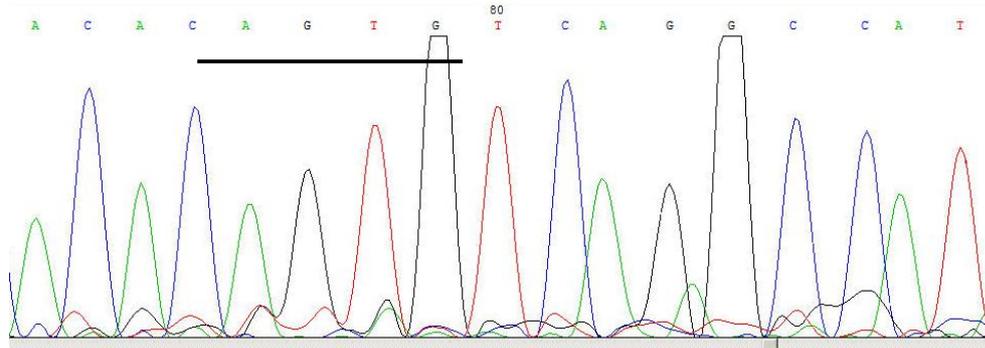


Рисунок 4 – Результаты секвенирования образцов по мутации 2282del14

Генотипирование мутации R501X (rs61816761) в гене FLG

Анализ на наличие мутации R501X (rs61816761) вблизи начала первого повтора в экзоне 3 гена филагрина проводился с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом. Для этого использовали эндонуклеазу рестрикции *RsaI* («СибЭнзим», г. Новосибирск).

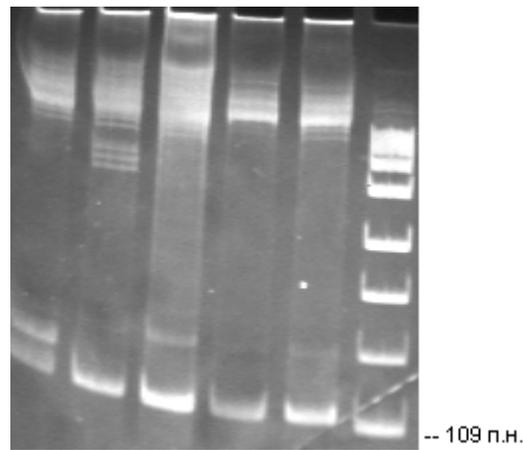
Праймеры с введенным сайтом рестрикции для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 129 п. н. включали:

5'- TCGCA-CCACG-AGCAG-GTA -3' – прямой праймер

5'- ATTТА-CCGAT-TGCTC-GTGG -3' – обратный праймер

Подбор структуры праймеров проводили с помощью компьютерной программы Vector NTI5.2.

Условия ПЦР (33 цикла): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 62 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; 1 мкл тотальной ДНК; по 1 мкМ каждого праймера; 2,5 mM MgCl₂; 1 mM каждого из dNTP; 1 ед. акт. *Taq*-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», г. Новосибирск). Рестрикция проводилась в стандартных условиях с 5 ед. акт. рестриктазы *RsaI* при 37 °С в течение 12 часов. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (рисунок 5).



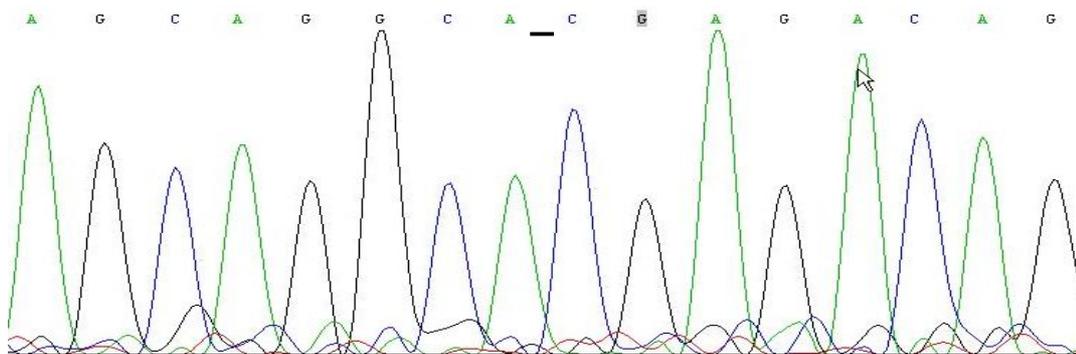
Примечание: 1 – гетерозигота по делеции R501X.

Рисунок 5 – Электрофореграмма результатов генотипирования образцов по полиморфизму R501X в гене филагтрина FLG

За счёт наличия в амплифицируемом участке ДНК сайта рестрикции от продукта амплификации размером 129 п. н. отрезается фрагмент размером около 20 п. н. В случае гетерозиготы по мутации R501X образуется три фрагмента длиной 129, 109 и 20 п. н., а в случае распространённой гомозиготы – два фрагмента длиной 109 и 20 п. н. (фрагмент 20 п. н. не виден вследствие низкой молекулярной массы).

Для верификации методики генотипирования часть образцов была секвенирована на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (фирма Perkin-Elmer, США) по протоколу фирмы-изготовителя (рисунок 6).

А – нормальная гомозигота



Б – гетерозигота по мутации R501X

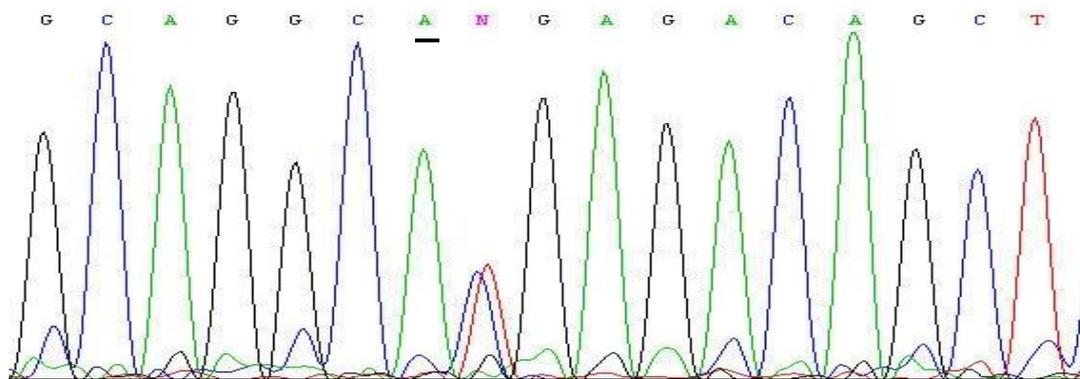


Рисунок 6 – Результаты секвенирования образцов по мутации R501X

Генотипирование полиморфизма 49A/G (rs231775) в гене CTLA4

Анализ полиморфизма A49G (rs231775) в первом экзоне гена CTLA4 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта эндонуклеазой рестрикции PspEI («СибЭнзим», г. Новосибирск). Для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 153 п. н. были использованы праймеры:

5'- AAGGC-TCAGC-TGAAC-CTGGT - 3' – прямой праймер;

5'- CTGCT-GAAAC-AAATG-AAACC-C - 3' – обратный праймер [56].

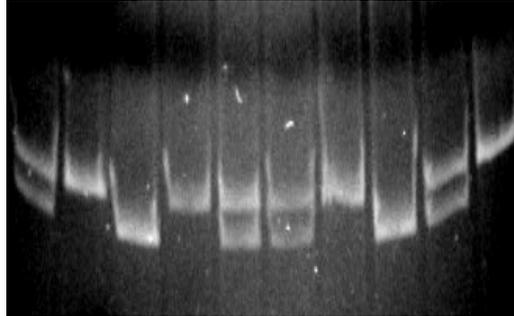
Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 59 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 мМ Tris-HCl, pH = 9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 2 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы.

Рестрикция проводилась в стандартных условиях с 10 ед. акт. рестриктазы PspEI при 37 °С в течение 12 часов. Результаты рестрикции оценивали с помощью электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

За счет наличия в норме в амплифицируемом участке ДНК сайта рестрикции от продукта амплификации размером 153 п. н. отрезается фрагмент размером 18 п. н. В случае дикой гомозиготы (генотип AA) образуется два

фрагмента длиной 135 и 18 п. н. При наличии ОНП A49G сайт рестрикции исчезает, и продукт амплификации не разрезается, таким образом, мутантная гомозигота GG характеризуется одним фрагментом длиной 153 п. н., а гетерозигота – фрагментами по 153, 135 и 18 п. н. (рисунок 7).

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Примечания: 1, 5, 6, 9 – гетерозиготы по однонуклеотидной замене A→G (генотип A/G); 2, 4, 7, 10 – гомозиготы по однонуклеотидной замене A→G (генотип G/G); 3, 8 – гомозиготы дикого типа (генотип A/A).

Рисунок 7 – Электрофореграмма продуктов ПЦР фрагмента гена *CTLA4*, обработанных эндонуклеазой рестрикции *PspEI*

Для верификации методики генотипирования часть образцов была секвенирована на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (фирма Perkin-Elmer, США) по протоколу фирмы-изготовителя.

Генотипирование полиморфизма-511C/T (rs16944) гена IL1B

Генотипирование полиморфизма -511C/T (rs16944) гена IL1B выполняли по методике, описанной D. Zhang и соавт. (2007) [57]:

5-TGGCATTTGATCTGGTTCATC-3 – прямой праймер,

5-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °C 1 minute; 30 cycles of 95 °C 30 sec, 55 °C 30 sec, 72 °C 30 sec. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 2 мкМ каждого

праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. *Taq*-ДНК-полимеразы. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции *Ama87I* (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием. Размер продукта в 304 п. н. соответствовал Т аллелю, 190 и 114 п. н. – С аллелю.

Генотипирование полиморфизма -174G/C (rs1800795) гена IL6

Генотипирование полиморфизма -174G/C (rs1800795) гена IL6 выполняли по следующей методике:

5-AGCCTGTТААТСТGGTCACTGAAAA-3 – прямой праймер,

5-TGTGCAATGTGACGTCCTTTAGAAТ-3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °С 1 minute; 30 cycles of 95 °С 30 sec, 57°С 30 sec, 72 °С 30 sec. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции *HinfI* (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием.

Генотипирование VNTR полиморфизма (rs2234663) гена IL1RN

Генотипирование VNTR полиморфизма (rs2234663) гена IL1RN выполняли по следующей методике [133]:

5- CTCAGCAACACTCCTAT -3 – прямой праймер,

5- TCCTGGTCTGCAGGТAA -3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °С 1 minute; 30 cycles of 95 °С 30 sec, 58°С 30 sec, 72 °С 30 sec. Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием: 410 п. н. (А1, 4 повтора), 240 пн (А2, 2 повтора), 325 пн (А3, 3 повтора), 500 пн (А4, 5 повторов) и 595 пн (А5, 6 повторов).

Генотипирование полиморфизма 7488Т/С (rs763780) гена IL17F

Генотипирование полиморфизма 7488Т/С (rs763780) гена IL17F выполняли по следующей методике:

5- TGCTCTGTTTCTTTCCAGTTGGA -3 – прямой праймер,

5- GTGGATATGCACCTCTTACTGCCCA -3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °C 1 minute; 30 cycles of 95 °C 30 sec, 57°C 30 sec, 72 °C 30 sec. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции BssTII (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием.

2.3 Хроматографическое исследование мочи

В медицине при клинико-лабораторных исследованиях часто возникает необходимость предварительного выделения анализируемых веществ, отделения их от других компонентов, находящихся в исследуемом биологическом материале. Для этих целей чаще всего используются такие физико-химические методы, как электрофорез и хроматография. Хроматография – это физико-химический метод разделения компонентов жидких или газообразных смесей, основанный на распределении их между двумя несмешивающимися фазами, одна из которых неподвижна (стационарна), другая — подвижна и непрерывно протекает через неподвижную фазу. Различают аналитическую хроматографию, используемую для анализа состава сложных смесей, и препаративную хроматографию, применяемую для выделения индивидуальных веществ. Хроматографические методы используются для разделения жидких и газообразных, органических и неорганических соединений различного состава в широком интервале концентраций. График изменения концентрации растворенного вещества на выходе из хроматографической системы называется хроматограммой [25]. В настоящей работе сделана попытка предложить ещё один объективный метод для дачи конкретных рекомендаций пациенту с АД по диете.

В стандартный арсенал медико-генетической службы ещё с конца прошлого века вошли качественные, полуколичественные тесты и хроматографические методы исследования, используемые для скрининга и верификации наследственных болезней обмена веществ (НБО) (Приказ Минздрава России от

30.12.1993 № 316) [30]. Для селективного скрининга НБО в рутинном варианте успешно используются методические подходы, разработанные несколько десятилетий назад, которые позволяют выявить около 60 клинических форм НБО. Методически программа разделена на 2 части: 1) набор качественных и полуколичественных тестов, выполняемых с мочой обследуемых (уринолизис); 2) бумажная хроматография аминокислот, сахаров и мукополисахаридов мочи и бумажная хроматография аминокислот крови. У 113 пациентов из клинической группы 1 было проведено исследование мочи. Хроматографическое исследование мочи позволяет проанализировать, какие компоненты выводятся и в каких количествах: норма, превышение нормы или появление веществ, которых в норме не должно быть в моче. Методы стандартные подробно описаны в справочном пособии К. Д. Краснопольской в 2005 году [20].

Качественные и полуколичественные тесты

Проба на гипераминоацидурию. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Могут повышаться при вирусном гепатите, множественной миеломе, гиперпаратиреозидизме, витамин Д дефицитном рахите, остеомаляции, врожденной непереносимости фруктозы, галактоземии, цистинозе, гепатолентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона), болезни Хартнупа, большой талассемии, прогрессивной мышечной дистрофии, некрозе печени и циррозе, билиарном циррозе, хронической почечной недостаточности, витамин Д-резистентном рахите, многих специфических аминоацидуриях, диабетическом кетозе. В моче здоровых взрослых преобладают глицин, серин, аланин, глютамин, гистидин и бета-аминоизомасляная кислота. У лиц, употребляющих мясо, могут присутствовать метилгистидин и карнозин, тогда как в моче новорожденных часто преобладает таурин.

Проба Бенедикта (редуцирующие вещества). Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Положителен при любой причине глюкозурии, нормально протекающая

беременность 3 триместр и лактация (лактоза), галактоземия (галактоза), эссенциальная пентозурия (пентозы), мышечная дистрофия (рибоза), младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании.

Тест с хлоридом железа. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Положительный результат: кетонурия, фенилкетонурия, тирозинемия (зеленая окраска), гомогентизинурия (сине-зеленая окраска), болезнь кленового сиропа (серо-зеленая окраска), меланома (серая, переходящая в черную).

Тест с ЦТАБ. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Положительный результат при мукополисахаридозах (группа заболеваний, поражающих соединительную ткань, сосуды и суставы), заболеваниях почек с мукопротеинурией, выраженном разрушении соединительной ткани (особенно при рахите, синдроме мальабсорбции с остеомалацией, злокачественных новообразованиях с обширными метастазами, при синдроме Марфана и т.д.).

Проба Селиванова (на фруктозу). Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Положительный результат: эссенциальная фруктозурия, наследственное нарушение толерантности к фруктозе, печеночная недостаточность.

Йод-азидная проба на цистин. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Положительный результат при цистинозе, цистинурии, цистинлизурии, в 1 триместре беременности (впоследствии уровень падает).

Экскреция с мочой зависит от возраста. Она высока в первые месяцы жизни, но впоследствии уменьшается. При цистинуриях также наблюдаются высокие уровни аргинина, орнитина и лизин; экскреция цистина в пределах нормы отмечается при двуосновных аминоацидуриях.

Проба Сулковича (на кальций). Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Повышенное выделение кальция в моче встречается при увеличенном приеме кальция с пищей

или повышенной его реабсорбции в кишечнике (передозировка витамина Д); при тубулярных расстройствах (идиопатическая гиперкальциурия – пониженная обратная реабсорбция кальция; почечные тубулярные ацидозы – недостаточное выделение H^+ отчасти компенсируется усиленным выделением K^+ и Ca^+); при распаде костной ткани (гиперпаратиреозидизм, фосфатный диабет, миелома, остеопороз, костные опухоли, тиреотоксикоз).

Проба с 2,4 -ДНФГ на кето кислоты. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Положительный результат при фенилкетонурии, гистидинемии, нарушении всасывания метионина, гиперглицинемия, гликогенозы, диабетическом кетоацидозе, кетонурии другого происхождения.

Проба на пролин и др. аминокислоты. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. У 5 % здоровых людей наблюдается легкая гиперпролинемия. Уровень пролина повышен лишь в 3-5 раз при гиперпролинемии 1 типа по сравнению с 10–15-кратным повышением при гиперпролинемии 2 типа. Высокие уровни гидроксипролина и глицина наблюдаются при иминоглицинуриях. Повышенное выделение пролина в моче встречается также при карциноидном синдроме, гепатолентикулярной дегенерации.

Тест на гомогентизиновую кислоту. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Тест положительный при алькаптоурии, а также при приеме препаратов (салицилатов, фенотиазин, леводопа, аскорбиновой кислоты)

Тест на ксантуреновую кислоту. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Реакция положительная (осадок зеленого цвета) при нарушении метаболизма триптофана, аллергодерматозах.

Тест на медь. Требования к пробе. Моча, случайная проба, собирать в пластиковый или промытый кислотой стеклянный контейнер, подкислить с помощью HCl до pH 2,0. Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Тест

положительный при болезни Вильсона-Коновалова, биллиарном циррозе, ревматоидном артрите, протеинурии. Исследование мочи полезно только для диагностики или оценки лечения при болезни Вильсона-Коновалова.

Тест на рН мочи. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Средние значения 5-6. Повышается при диете с высоким содержанием фруктов и овощей, особенно цитрусовых; метаболическом алкалозе без истощения запасов калия, длительной рвоте, респираторном алкалозе, инфекциях мочевых путей, вызванных микроорганизмами, расщепляющими мочевины, после приема пищи, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони. Снижается при диете с высоким содержанием мясного белка или клюквы, метаболический ацидоз (диабет), респираторный ацидоз, голодание, тяжелая диарея. При стоянии образца значение рН имеет тенденцию к увеличению вследствие образования аммония микроорганизмами. Моча, содержащая глюкозу, может иметь сниженные значения рН, поскольку микроорганизмы метаболизируют глюкозу, что ведет к невозможности определения рН в образце. Повышение рН до 9 свидетельствует о неправильном сохранении образца. При бактериальных инфекциях рН может изменяться в любую сторону в зависимости от характера конечных продуктов бактериального метаболизма. Постоянно кислая моча может указывать на предрасположенность к образованию камней из солей мочевой кислоты. Наиболее низкие значения рН утром натощак и наиболее высокие после еды. Постоянные значения рН 7-8 позволяют предположить наличие инфекции мочевых путей.

Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Повышается при физической нагрузке, акромегалии, гигантизме, сахарном диабете, инфекции, гипотиреозе, мясной пище. Снижается при гипертиреозе, анемии, параличе, мышечной дистрофии, заболеваниях с уменьшением мышечной массы (например, нейрогенная атрофия, полимиозит и т.п.), воспалительных заболеваниях с вовлечением мышц, метаболических заболеваниях с вовлечением мышц, развернутой стадии заболеваний почек, лейкозе, вегетарианской пище.

Уточняющие тесты

Гликозаминогликаны и электрофорез гликозаминогликанов. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора. Определяется количественный и качественный состав гликозаминогликанов мочи. Положительный результат при мукополисахаридозах (группа заболеваний, поражающих соединительную ткань, сосуды и суставы), заболеваниях почек с мукопротеинурией, выраженном разрушении соединительной ткани (особенно при рахите, синдроме мальабсорбции с остеомалацией, злокачественных новообразованиях с обширными метастазами, при синдроме Марфана и т.д.). Электрофорез гликозаминогликанов целесообразен при положительном тесте с ЦТАБ или повышенном количественном содержании гликозаминогликанов в моче.

Тонкослойная хроматография аминокислот мочи. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора.

АЛАНИН. Повышается выделение при вторичном молочнокислом ацидозе, дефиците пируват-дегидрогеназы и гликоген-синтетазы, других заболеваниях с повышением пировиноградной кислоты в плазме, болезни Хартнупа, гистидинемии, ревматоидном артрите, свинцовой интоксикации. Повышение может быть результатом загрязнения пробы бактериями.

АРГИНИН. Повышается выделение при двусосновной аминоацидурии, цистинурии, цистинозе.

АСПАРАГИН. Повышается выделение у больных с ожогами, болезнью Хартнупа, цистинозом.

АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА. Повышается выделение при дикарбоксильной аминоацидурии.

ВАЛИН. Повышается выделение при болезни кленового сиропа, болезни Хартнупа, в первый триместр беременности (впоследствии уровни падают), гипервалинемии, у больных с ожогами, при генерализованной аминоацидурии.

ГИСТИДИН. Повышается выделение при гистидинемии, болезни Хартнупа,

беременности, генерализованной аминокислотурии

ГЛИЦИН. Повышается выделение при гипогликемии \ цистинурии, болезни Хартнупа, беременности, цистатионинурии, глицинурии, синдроме Джозефа (тяжелой пролинурии и гидроксипролинурии), у больных с ожогами, неклеточной гиперглицинемии, семейной иминоглицинурии 1 типа, генерализованной аминокислотурии, пропионовой ацидемии, метилмалоновой ацидемии, дефицита карбоамилфосфатсинтетазы, витамин D-резистентного рахита, ревматоидного артрита.

ГЛЮТАМИН. Повышается выделение при болезни Хартнупа, генерализованной аминокислотурии, ревматоидном артрите.

ГЛЮТАМИНОВАЯ КИСЛОТА. Повышается выделение при дикарбоксильной аминокислотурии.

ГОМОЦИСТИН. Повышается выделение при гомоцистинурии, генерализованной аминокислотурии. При гомоцистинурии, обусловленной дефицитом цистатионин-бета-синтетазы, в крови и моче повышены уровни гомоцистина, метионина и различных серосодержащих метаболитов; уровень цистина, однако, низок. При гомоцистинурии, обусловленной дефектом метаболизма фолата, в крови и моче значительно повышается гомоцистин, метионин и цистин не повышены. Для гомоцистинурии, обусловленной нарушением всасывания или дефицитом витамина B12 характерно повышение в крови и моче гомоцистина и метилмалоновой кислоты.

ИЗОЛЕЙЦИН. Повышается выделение при болезни Хартнупа, болезни кленового сиропа, генерализованной аминокислотурии, печеночной недостаточности.

ЛЕЙЦИН. Повышается выделение при болезни Хартнупа, болезни кленового сиропа, первом триместре беременности (впоследствии уровень снижается), генерализованной аминокислотурии, у пациентов с ожогами, при голодании, печеночной недостаточности.

ЛИЗИН. Повышается при сахаропинурии. двусосновной аминокислотурии, лизинурической непереносимости белка, цистинурии, гиперлизинемии, в первом

триместре беременности (впоследствии уровень снижается), у больных с ожогами. Экскреция с мочой зависит от возраста. В течение первого полугодия жизни часто встречается высокая экскреция лизина и цистина (физиологическая цистинлизурия). Легкая цистинлизурия может также встречаться во втором полугодии жизни и у детей, начинающих ходить. При цистинуриях также наблюдаются высокие уровни цистина, аргинина и орнитина, помимо лизина. При двусосновных аминоацидуриях в больших количествах могут выделяться аргинин и орнитин, но экскреция цистина в пределах нормы.

МЕТИОНИН. Повышается выделение при цистинурии, гомоцистинурии, тирозинозе, синдроме мальабсорбции метионина, дефиците метионин-аденозилтрансферазы.

ПРОЛИН. Повышается выделение при гиперпролинемии I и II типов, синдроме Джозефа (тяжелая пролинурия), карциноидный синдром, имминоглицинурии, гепатолентикулярная дегенерация.

ТИРОЗИН. Повышается выделение при гипертирозинемии, в первом триместре беременности (впоследствии уровни падают), гипертироидизм, у пациентов с ожогами, болезни Хартнупа, галактоземии, печеночной недостаточности. При острой гипертирозинемии I типа наблюдается генерализованное выделение аминокислот с мочой.

ТРИПТОФАН. Повышается выделение при болезни Хартнупа.

ЦИСТИН. Повышается выделение при цистинозе, цистинурии, цистинлизурии, в I триместре беременности (впоследствии уровень падает). Экскреция с мочой зависит от возраста. Она высока в первые месяцы жизни, но впоследствии падает. При цистинуриях также наблюдаются высокие уровни аргинина, орнитина и лизина; экскреция цистина в пределах нормы отмечается при двусосновных аминоацидуриях.

ФЕНИЛАЛАНИН. Повышается выделение при гиперфенилаланинемии, болезни Хартнупа, в первом триместре беременности (впоследствии уровни падают), цистинозе, гепатолентикулярной дегенерации.

КАРНОЗИН. Повышается выделение при карнозинемии, диете, богатой

мясом (особенно птичьим). Карнозин присутствует в скелетных мышцах всех животных.

Тонкослойная хроматография сахаров мочи. Требования к пробе. Моча, случайная проба (без консервантов). Заморозить пробу в течение 3 часов после сбора.

ГАЛАКТОЗА. Повышается выделение у новорожденных в возрасте до 6 дней, недоношенных, во время беременности (поздние сроки), лактации; у детей, получающих много молока с пищей; при галактоземии с дефицитом галактокиназы и галакто-1-Ф-уридинтрансферазы, гепатите, циррозе, гипертиреозе, атрезии желчных путей у новорожденных. Для выявления повышенных уровней галактозы следует брать пробы крови и мочи вскоре после приема галактозосодержащей пищи или стакана молока.

ГЛЮКОЗА. Повышается выделение при любых повышениях глюкозы в крови, особенно быстрое всасывание в кишечнике (постгастроэктомический демпинг-синдром, нормальная беременность) и эндокринные заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гигантизм, акромегалия, синдром Кушинга, гиперплазия коры надпочечников); большой травме, параличе, инфаркте миокарда или сосудистом коллапсе, пероральном приеме кортикостероидов, ожогах, инфекции, феохромоцитоме, муковисцидозе, гемохроматозе; снижении почечного порога – тубулоинтерстициальных заболеваниях.

ФРУКТОЗА. Повышается выделение при повышенном употреблении фруктов, меда, сиропов, сахарозы; при эссенциальной фруктозурии, наследственном нарушении толерантности к фруктозе, печеночной недостаточности.

АРАБИНОЗА, РИБОЗА И КСИЛОЗА (ПЕНТОЗЫ). Повышается выделение арабинозы и ксилозы при эссенциальной пентозурии, лихорадочном состоянии, аллергии, циррозе печени, возможна алиментарная пентозурия (при употреблении до 100мг в сутки). Повышается выделение рибозы при мышечной дистрофии (до 30 мг/сут).

ЛАКТОЗА. Повышается выделение при нарушении абсорбции углеводов,

вызванным дефицитом лактазы слизистой тонкой кишки.

Применение данного скрининга мочи отражает не только отклонения при НБО, но и различные изменения, связанные с ферментопатиями, нарушения функции ЖКТ и мочевыводящей системы. Данный метод является доступным и экономичным.

2.4 Методика цитогенетического анализа

Для кариотипирования использовали культуру лимфоцитов периферической крови пациента. Венозную кровь забирали из локтевой вены в пробирку-вакутейнер с гепарином. Для культивирования использовали 3-5 мл крови от каждого пациента (в зависимости от возраста). Кровь культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением сыворотки крупного рогатого скота, фитогемагглютинаина, раствора глутамина, антибиотика, в течение 72 часов при температуре 37 °С. Метафазные пластинки получали с помощью добавления в культуральную смесь колхицина на 60 минут, затем смесь центрифугировали и ресуспендировали осадок в теплом гипотоническом растворе хлорида калия и цитрата натрия. Клетки проходили гипотонизацию при температуре 37 °С в течение 45 минут. Далее суспензию лимфоцитов центрифугировали, отмывали метанол-уксусным фиксатором и раскапывали на предметные стекла. Стекла выдерживали в сухожаровом шкафу в течение 24 часов и затем окрашивали с применением G-бэндинга: держали в растворе трипсина и затем окрашивали красителем Гимза.

Препараты оценивали и производили поиск метафазных и прометафазных пластинок под 100-кратным увеличением, а анализ хромосом проводили под 1000-кратным увеличением с использованием микроскопа Axiostar (Carl Zeiss, Германия), оснащенного системой фиксации изображения. Цитогенетический анализ проводили с использованием программы для кариотипирования Кариотест (Санкт-Петербург, Россия). Для анализа рассматривали хромосомы с разрешением от 550 до 1 000 бэндов. Для каждого пациента было

проанализировано и сфотографировано по 13 метафазных пластин. В случае, если при анализе находили одну метафазную пластину с патологическим набором хромосом, то анализировали 50 и более метафазных пластин. Полиморфизмы гетерохроматиновых блоков и инверсию гетерохроматинового блока 9-й хромосомы подтверждали С-окрашиванием.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых мутаций/полиморфизмов в выборках больных и в контрольных группах. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе проводили с использованием критерия хи-квадрат. На следующем шаге анализировались ассоциации мутаций/полиморфизмов с эндогенными признаками и факторами риска развития АД. Сравнения уровня таких показателей, как рост, масса тела, индекс массы тела, возраст начала заболевания, индекс SCORAD, у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова – Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью теста Манна – Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация носительства генотипов и аллелей изучаемых мутаций/полиморфизмов с АД и факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц для сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов в процедуре Crosstabs статистического пакета программ SPSS 11.5 [37; 63].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы учеными многих стран активно обсуждается персонифицированная, или предиктивная, медицина. По прогнозам этот подход способен существенно повысить качество лечения конкретного человека. Определение рисков возникновения того или иного заболевания у конкретного пациента поможет оптимально подойти к его профилактике и лечению. Считается, что данный подход уже в ближайшей перспективе может стать реальностью. Его применяет в своей медицинской практике любой врач-генетик, в том числе активно внедряя генетические технологии. За последние 60 лет человечество проделало колоссальный путь от понимания строения молекулы ДНК до возможности экстракорпорального оплодотворения половыми клетками без «семейной» патологии [29]. Но без полного понимания, как развивается тот или иной признак, данный подход будет невозможен по отношению ко всем заболеваниям.

3.1 Моногенная форма atopического дерматита

К моногенным болезням относят разнородную по клиническим проявлениям группу заболеваний, обусловленных различными мутациями на уровне гена. Закономерности наследования моногенных болезней соответствуют законам Менделя. Одним из представителей этой группы заболеваний является вульгарный ихтиоз. Он вызывается мутациями в гене филаггрина FLG, что может приводить не только к вульгарному ихтиозу (ВИ), но и к АД, поэтому при обнаружении мутаций в гене филаггрина FLG при наличии торпидного течения АД можно говорить о моногенной форме АД.

В настоящем исследовании всем 470 пациентам выполнялся поиск мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG не только с целью выявить пациентов с моногенной формой АД, но и выяснить, являются ли эти мутации актуальными в русской популяции сибирского мегаполиса. У 39 пациентов, у которых

произошло изменение диагноза направления на первом приеме (на основное наследственное заболевание, при котором имеются клинические критерии, характерные для АД, и он является одним из ведущих симптомов), а также у 8 человек с хромосомными болезнями и перестройками, при которых имелись клинические критерии, характерные для АД. Мутации 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG выявлены не были. У 97 пациентов с ферментативной недостаточностью и/или нарушением обмена веществ, при которых АД является одним из ведущих симптомов, выявленных методом хроматографии мочи у 2 пациентов в возрасте 38 и 52 года была обнаружена мутация 2282del4, но у них не было получено значимых изменений в моче. У 8 детей в возрасте до 6 лет обнаружена мутация 2282del4.

Из 470 пациентов 69 человек оказались носителями мутаций в гомо- или гетерозиготном состоянии (14,7 %).

Частота встречаемости мутации 2282del4 в гене филаггрина FLG при торпидном течении атопического дерматита

При сравнении частот генотипов по мутации 2282del4 в группе больных с АД и в контрольной группе получено высоко достоверное повышение доли носителей аллеля с делецией в группе с АД (таблица 2). Отношение шансов обнаружить носителя делеционного аллеля в группе с АД в 3,7 раза выше, чем в контроле (95 % ДИ 2,2-6,3).

Частота делеции 2282del4 в выборке больных АД в Западной Европе составила 15,1 %, а мутации R501X – 8,8 %, что в сумме составляет 23,9 % [120]. Мутации R501X и 2282del4 имеют около 9 % населения Европы, то есть примерно в 3 раза меньше, чем при АД [73]. В исследовании популяционной выборки г. Новосибирска, выполненном ранее [11], из 881 пациента 34 человека были гетерозиготами по делеции (3,9 %). Эти данные соответствуют результатам С. N. Palmer и соавторов (2006 г.), согласно которым в популяции Шотландии частота делеции 3,8 % (38 носителей делеции из 1008 обследованных школьников).

Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей делеции 2282del4 в гене FLG и атопический дерматит

Генотипы	Контроль		АД	
	n	%	n	%
II	452	96,2	410	87,2
ID	18	3,8	57	12,1
DD	0	0	3	0,7
Достоверность различий, p	0,001			
Аллели				
I	98,1		93,3	
D	1,9		6,7	
Двусторонний тест Фишера	0,001			
ОШ	3,7			
95 % ДИ ОШ	2,2–6,3			
	n	%	n	%
Носители генотипа II	452	96,2	410	87,2
Носители других генотипов	18	3,8	60	12,8
Двусторонний тест Фишера	0,001			
Отношение шансов	3,7			
95 % ДИ ОШ	2,1–6,3			
Примечания: II – гомозигота по инсерции; ID – гетерозигота; DD – гомозигота по делеции.				

В Ирландии частота делеции 2,2 %, то есть как частота 2282del4 в популяции, так и её частота в группе больных АД совпадают с результатами исследований, выполненных в Западной Европе. При этом получается довольно высокая пенетрантность мутации: примерно 4 человека из 100 являются носителями мутации, распространённость АД достигает 20 % (20 из 100), 2 больных АД (10 % от 20 человек) имеют мутацию 2282del4, то есть 2 из 4 или 50 %. Это намного выше, чем при ВИ, при котором частота мутации достигает 45–50 %, но распространённость заболевания всего 1 случай на 8–10 тысяч населения Новосибирска или проявляется мутация у 1 из 320–400 носителей

(менее 0,25 %) [11]. Но это при несемейном подходе. При семейном анализе пенетрантность оказывается значительно выше. Почему в одних семьях мутация проявляется в виде ВИ, в других в виде АД, а в третьих встречается сочетание того и другого, пока что остаётся неясным. Вероятно, ген филаггрина является геном, ответственным за развитие АД и ВИ, мутация 2282del4 в гене филаггрина является необходимым фактором развития болезни, но недостаточным. Исследований, показывающих, какие факторы влияют на пенетрантность и экспрессивность, пока не проводилось.

Частота встречаемости мутации R501X в гене филаггрина FLG при торпидном течении атопического дерматита

При сравнении частот генотипов по мутации R501X в группе больных с АД и в контрольной группе достоверных различий не обнаружено. Имеется тенденция к накоплению гетерозигот по мутации в группе больных с АД (таблица 3).

Таблица 3 – Частоты генотипов и аллелей мутации R501X в гене FLG и атопический дерматит

Генотипы	Контроль		АД	
	n	%	n	%
RR	465	98,9	459	97,7
RX	5	1,1	11	2,3
XX	0	0	0	0
Достоверность различий, p	0,130			
Аллели				
R	99,5		98,8	
X	0,5		1,2	
Двусторонний тест Фишера	0,208			
ОШ	2,2			
95 % ДИ ОШ	0,8–6,4			
Примечания: RR – аргинин в положении 501 аминокислотной последовательности белка, синтезируемого с мРНК обеих копий гена; RX – с мРНК одной копии гена синтезируется нормальный белок, синтез белка с мРНК со второй копии гена прекращается в положении 501 из-за образования стоп-кодона вследствие мутации; XX – синтез белка с мРНК с обеих копий гена прекращается в положении 501 из-за образования стоп-кодона вследствие мутации.				

Скорее всего, при значительном увеличении исследуемых групп (во много раз) эти различия станут достоверными. Можно так думать исходя, как минимум, из двух предпосылок:

1) последствия двух мутаций (2282del4 и R501X) идентичны (образование стоп-кодона, что ведёт к прекращению синтеза белка рибосомой с этой копии мРНК);

2) на других популяциях, где частота мутации R501X сопоставима с частотой 2282del4, показана её ассоциация с АД [120].

В настоящем исследовании частота мутации R501X в популяции получилась в 4-5 раз меньше (рисунок 8), чем в Западной Европе (1 % против 4-5 %), при АД – почти в 4 раза меньше (2,3 % против 8,8 %) [120]. Это является ещё одним свидетельством необходимости проведения собственных исследований по оценке распространённости и вклада тех или иных факторов в развитие патологического фенотипа в нашей популяции.

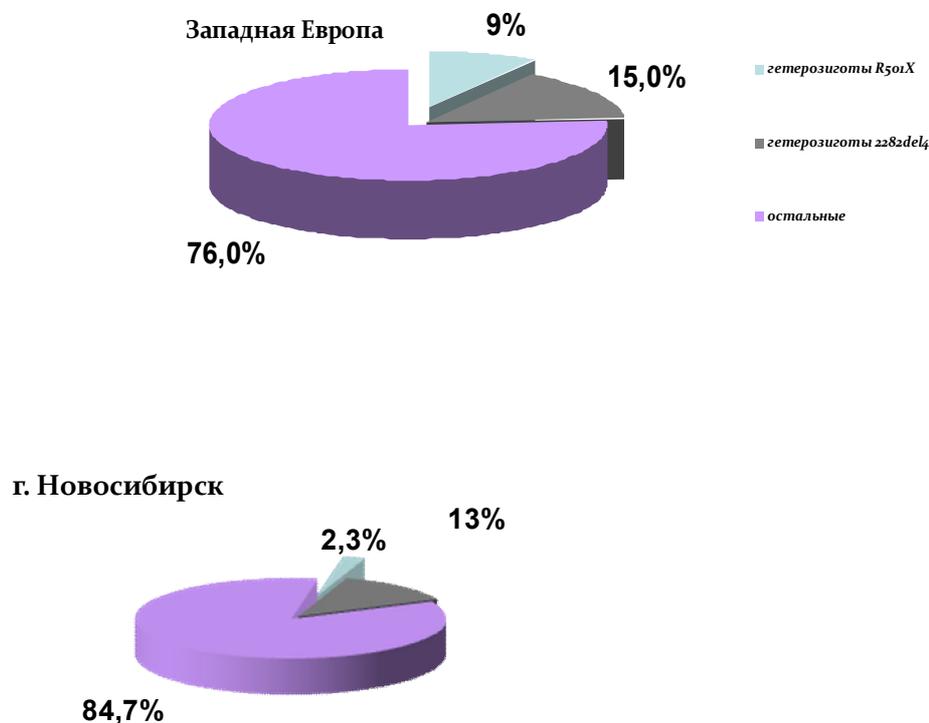


Рисунок 8 – Частота гетерозигот по мутациям R501X и 2282del4 среди больных atopическим дерматитом в Западной Европе и Новосибирске

Клиническая гетерогенность при мутациях в гене филаггрина

После анализа частот генотипов по мутациям в гене филаггрина FLG в контрольной группе и в группе с АД было проведено сопоставление клинической картины у пациентов с их генотипами.

Клиническая картина АД и ВИ очень полиморфна, но, как правило, трудностей в постановке диагноза у врача не возникает, так как критерии постановки диагноза детально прописаны и состоят из набора признаков, при наличии которых выставляется диагноз АД или ВИ. Критерии постановки диагноза АД, признанные как международные, были сформулированы в 1980 г. J. Hanifin и J. Rajka [98].

В 2009 г. на первой международной конференции по ихтиозам была пересмотрена номенклатура и классификация наследственных ихтиозов [138]. Для облегчения сопоставления критериев постановки диагнозов АД и ВИ была создана таблица 4, приведенная ниже.

Таблица 4 – Сопоставление критериев постановки диагнозов атопического дерматита и вульгарного ихтиоза

№	Атопический дерматит	Вульгарный ихтиоз
Основные (обязательные) характеристики		
1	Зуд	Зуд
2	Типичная морфология и распространение, поражение кожи лица и разгибательных поверхностей у детей грудного и младшего возраста	Шелушение (генерализованное, мелкопластинчатое, светло-серого цвета) Поражение кожи локализуется на наружной поверхности верхних и нижних конечностей, внизу живота и на боковых поверхностях туловища (локтевые и подколенные ямки не поражены)
3	Сгибательная лихенификация (утолщение кожи)	—

Продолжение таблицы 4

№	Атопический дерматит	Вульгарный ихтиоз
	Основные (обязательные) характеристики	
4	Хроническое рецидивирующее течение дерматита	Течение болезни стабильное, часто с улучшением в летний период
5	Семейный анамнез по атопии (астма, аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит)	Аутосомно-доминантный тип наследования
Другие (дополнительные) характеристики, часто сочетающиеся с атопическим дерматитом		
1	Ксероз (сухая кожа)	Ксероз (сухая кожа)
2	Ихтиоз (усиление ладонного рисунка кожи)	Имеет частую ассоциацию с атопическими проявлениями
3	Дерматит кистей и/или стоп	Поражение кистей и/или стоп, повышенная исчерченность ладоней и подошв
4	Хейлит	—
4	Экзема сосков	Экзема
5	Чувствительность (восприимчивость) к кожным инфекциям (особенно к <i>S. aureus</i> , <i>H. simplex</i> и другим вирусным инфекциям: бородавкам, контагиозному моллюску, дерматофитиям)	Чувствительность (восприимчивость) к кожным инфекциям особенно к дерматофитиям
6	Эритродермия	При обострении процесса возможна эритродермия
7	Начало в раннем возрасте	Начало после 2-6 месяцев
8	Ослабленный клеточный иммунитет	—
9	Сопутствующий рецидивирующий конъюнктивит	—
10	Инфраорбитальная складка	—
11	Кератоконус	—
12	Передняя субкапсулярная катаракта	—
13	Периферическая эозинофилия крови	—
14	Повышенный уровень сывороточного IgE	—

У больных с ВИ отмечена выраженная склонность к таким заболеваниям, как нейродермит, экзема, конъюнктивит, ринит, субатрофический фарингит, отит, риносинусит; микоз и онихомикоз, обусловленные красным трихофитом. Еще в 1994 г. Ф. А. Зверькова обнаружила сочетание ВИ с экземой, нейродермитом, иногда псориазом, изменениями глаз, ЛОР-органов у 50 % детей [16]. Выявлены также функциональная недостаточность эндокринной системы (щитовидной, половых желез), иммунодефицитные состояния (снижение активности В- и Т-клеточного иммунитета) [16]. В Сингапуре, согласно сообщению Y. K. Tay и соавторов (1999 г.), 8 % больных, наблюдавшихся у них с АД, имелся ВИ [146].

Если сравнивать критерии постановки этих диагнозов, то выявляется достаточно большое сходство. Затруднения возникают при сочетании клинической картины ВИ и АД у одного пациента. Особую трудность вызывает необходимость выбора при выставлении диагноза, какой из них основной, а какой сопутствующий. Почему такие разные заболевания, как АД и ВИ, ведь они даже не входят в круг дифференциальной диагностики друг у друга, все-таки так схожи между собой.

На русской популяции серьезных масштабных исследований мутаций в гене FLG пока нет. В 2007 году определена частота мутации 2282del4 в популяции Новосибирска (3,9 %) и у больных ВИ (45 %) [11]. В настоящей работе было показано, что частота мутации 2282del4 в группе больных АД выше, чем в популяции (12,8 % и 3,8 % соответственно, $p = 0,001$). Отношение шансов обнаружить носителя делеционного аллеля в группе больных АД в 3,7 раза выше, чем в контроле (95 % ДИ 2,1–6,3). Достоверных различий в частоте мутации R501X между группой с АД и контролем обнаружено не было (2,3 % и 1,1 % соответственно) [27].

Ситуация, при которой мутации в одном гене приводят к развитию разных патологических фенотипов, не является редкостью. Так мутации в гене кератина 17 (Keratin 17; KRT17; MIM 148069) могут проявляться как в виде себоцистоматоза (Steatocystoma multiplex; MIM 184500), так и виде врожденной пахионихии 2-го типа (Pachyonychia congenita 2; Jackson-Lawler type; MIM 167210).

Если рассматривать персонифицированный подход к пациенту, то без клинико-генеалогического метода врачу будет трудно выстроить алгоритм действий по первичной профилактике ВИ или АД. ДНК исследования стали общедоступными и относительно недорогими, но, если идти от поиска генетического дефекта к клинической картине, могут возникнуть серьезные ошибки. При обнаружении мутации невозможно будет оценить риск развития заболевания и тем более дать рекомендации по профилактике его развития. Среди обследованных больных с АД имеется 60 человек с мутацией 2282del4, из которых у 6 человек обнаружено сочетанное проявление ВИ и АД. Мутация R501X у 11 человек реализовалась в виде АД, а у 3 человек клиническая картина больше соответствовала ВИ. Причем 2 человека являлись компаунд-гетерозиготами по этим мутациям и в клинической картине у одного присутствовали проявления как АД, так и ВИ. ДНК диагностика мутаций 2282del4 и R501X является подтверждающей при наличии клинической картины АД или ВИ. Обнаружение мутации облегчает реализацию персонифицированного подхода в семьях пациентов с ВИ или АД. Это можно иллюстрировать описанием нескольких семейных случаев.

За консультацией обратилась мама пациентки А. 2010 года рождения. На момент первичного обращения девочке 3 года 6 мес., была направлена педиатром с диагнозом АД торпидное течение. Мама пробанда предъявляет жалобы на сухость и шелушение кожи у ребенка. Из анамнеза: девочка от первой беременности, которая протекала без зафиксированных осложнений, рождена в срок 40 недель доношенной, самопроизвольными родами. При рождении кожные покровы без патологии. Получала питание: грудное вскармливание до 0,5 года, после смешенное вскармливание с добавлением в рацион гречневой, рисовой каши. Первые изменения кожи появились в три месяца, без видимой причины в области ягодиц. Процесс принял распространенную форму к 11 месяцам с вовлечением кожи лица, туловища, ягодиц и конечностей. Наблюдалась у педиатра и аллерголога, в разные этапы жизни с диагнозом атопический дерматит. Получала регулярное лечение, основанное на наружной терапии

(различные топические стероиды, антисептики, нестероидные средства), диетотерапии, системной фармакотерапии (антигистаминные препараты, энтеросорбенты), с переменным успехом. До 3,5 лет ремиссий в амбулаторной карте не зафиксировано. Семейный анамнез (со слов матери пробанда): у матери в раннем детском возрасте отмечался диатез, с которым она наблюдалась и получала местное лечение у педиатра по месту жительства (семья матери проживала в частном доме рабочего поселка). Выраженные проявления к 5 или 6 годам прекратились. Отмечалась сухость кожи, которая усилилась после переезда в город в возрасте 18 лет. К 21 году появились проявления АД. При осмотре матери пробанда имелись проявления АД в виде выраженной сухости кожных покровов и лихенификации, приуроченной к кистям. При первичном осмотре пробанда: нормостенический тип сложения, подкожно-жировая клетчатка выражена в пределах возрастной нормы, вес 15 кг, рост 100 см. Кожный процесс носит распространенный характер. Изменения кожи в виде экзематозных элементов приурочены к коже предплечий и плеч.



Рисунок 9 – Очаги лихенификации в области кистей

Выраженная сухость кожных покровов на коже голеней, ягодиц, спины, груди. В области сосков имеется экзема: элементы симметричные, размером до 7 см. Имеются очаги с явлениями лихенификации в области кистей (рисунок 9).

Учитывая семейный анамнез, клиническую картину и торпидное течение АД, данной семье было назначено генетическое исследование в виде поиска 2 частых мутаций в гене филаггрина, для подтверждения/исключения моногенной формы АД. При ДНК обследовании пробанда и её матери на мутации гена филаггрина (2282del4, R501X) выявлено: наличие гетерозиготного состояния по делеции 2282del4 как у матери, так и у дочери. Диагноз: Атопический дерматит, семейная форма, гетерозигота по мутации 2282del4 в гене филаггрина, аутосомно-доминантный тип наследования. Учитывая репродуктивный возраст матери и желание ещё иметь детей, с учетом полученной информации в данной семье возможно несколько путей предотвращения появления данного заболевания у последующих детей. Учитывая активно развивающиеся репродуктивные технологии, можно предложить ЭКО с доимплантационной диагностикой эмбриона на данную мутацию (в этой семье она приводит к развитию АД), возможна пренатальная диагностика на ранних сроках беременности. Возможно и выявление данной мутации сразу после рождения ребенка. При обнаружении у него мутации необходимо создать условия жизни этого ребенка без контакта с триггерными факторами АД (кошачья перхоть), рекомендовать постоянное применение эмолентов, замещающих барьерную функцию кожи. Такой подход к ребенку будет персонифицированным и поможет снизить риск развития патологического фенотипа.

Пациент Ч. 1996 года рождения, самостоятельно обратился с жалобами на сухость и шелушение кожи. Из анамнеза: изменения кожи появились в раннем детском возрасте в виде выраженной сухости, состояние резко ухудшалось в зимнее время. Наблюдался у дерматологов с различными диагнозами, получал различное лечение, основанное на местной терапии и общем уходе за кожей без видимого эффекта. Семейный анамнез: кроме пробанда, у дяди по материнской линии отмечаются изменения в виде невыраженного генерализованного,

мелкопластинчатого, светло-серого цвета шелушения на наружной поверхности верхних и нижних конечностей, внизу живота и на боковых поверхностях туловища (локтевые и подколенные ямки не поражены), имеются изменения дерматоглифики на ладонях и подошвах в виде повышенной исчерченности. У матери пробанда слабо выраженный гиперкератоз на ладонях и подошвах, имеются изменения дерматоглифики на ладонях и подошвах в виде повышенной исчерченности, невыраженное мелкопластинчатое, светло-серого цвета шелушение кожи, приуроченное к коже наружной поверхности рук, ног. При осмотре пробанда: вес 56 кг, рост 174 см, астенический тип сложения с невыраженной подкожно-жировой клетчаткой, изменения кожи в виде средне и мелко пластинчатого шелушения сероватого цвета на голених и предплечьях, с выраженным фолликулярным гиперкератозом по наружной поверхности плеч и бёдер, гиперкератоз ладоней и подошв. На подошвах более выраженное изменение дерматоглифики в виде повышенной исчерченности, чем на ладонях. Учитывая семейный анамнез, анамнез развития заболевания и клиническую картину выставлен диагноз: ихтиоз вульгарный, аутосомно-доминантный тип наследования, семейная форма. При ДНК обследовании пробанда, его матери и дяди на мутации гена филаггрина (2282del4, R501X) выявлено: наличие гетерозиготного состояния по делеции 2282del4 у всех обследованных.

Данные семейные примеры хорошо иллюстрируют как полиморфизм клинического течения, обусловленного экспрессивностью мутации в разных геномах внутри одной семьи, так и разные заболевания (АД и ВИ) при одном и том же генетическом дефекте в виде гетерозиготного состояния по делеции 2282del4.

Интересны клинические примеры проявления гомозиготного состояния по делеции 2282del4.

На консультацию обратился больной Г. 1990 года рождения, с жалобами на сухость кожи, особенно в зимнее время, и гиперкератоз на ладонях. Из анамнеза: сухость кожных покровов отмечается с рождения, но в летний период времени состояние кожи практически нормализуется. В первые годы жизни пациент

наблюдался у дерматолога по месту жительства с диагнозом ксероз, получал местную терапию и общий уход за кожей. Из семейного анамнеза: младший брат пробанда имеет нормостеническое телосложение, вес 56 кг, рост 165 см, изменения кожи в виде невыраженной сухости и мелкопластинчатого шелушения в области крупных суставов и на латеральных поверхностях обоих плеч. Кроме того, у брата имеются изменения дерматоглифики на ладонях и подошвах в виде повышенной исчерченности, а также на ладонях наблюдается умеренный гиперкератоз. С данными изменениями у врачей не наблюдался, считает себя здоровым человеком. При осмотре матери и отца сибсов каких-либо изменений на коже и ладонно-подошвенных поверхностях выявлено не было. При осмотре пробанда: нормостеническое телосложение, с невыраженной подкожно-жировой клетчаткой, вес 63 кг, рост 173 см. Кожный процесс носит ограниченный характер, приуроченный к коже верхних и нижних конечностей. Изменения кожи в виде средне и мелко пластинчатого шелушения сероватого цвета на голеньях и предплечьях с выраженным фолликулярным гиперкератозом. Имеется изменения дерматоглифики на ладонях и подошвах в виде повышенной исчерченности, на подошвах она более выражена, чем на ладонях. Имеется гиперкератоз ладоней и подошв. Структура ногтевых пластинок изменена в виде поперечной и продольной исчерченности, ногти хрупкие, тонкие. При ДНК обследовании пробанда его сибса, матери и отца на мутации гена филаггрина (2282del4, R501X) выявлено: наличие делеции в гене филаггрина (2282del4) у пробанда и его сибса в гомозиготном состоянии, а у отца и матери гетерозиготное состояние по делеции 2282del4. Учитывая семейный анамнез – отсутствие клинической картины у его родителей, клиническую картину у пробанда и его брата, которая не является бесспорной для постановки диагноза вульгарного ихтиоза, можно предположить, что в данной ситуации именно гомозиготное состояние по делеции 2282del4 дает данные клинические проявления. Учитывая вышеописанные сложности, коллегиально было принято решение о выставлении диагноза: ихтиоз вульгарный.

В другой семье гомозиготное состояние по делеции 2282del4 дало совсем другие клинические проявления. На консультацию обратилась мама с больной

девочкой Ц. 2009 г. рождения, с жалобами у неё на сухость и шелушение кожи. Из анамнеза было выяснено, что девочка от первой беременности, которая протекала без осложнений, роды самопроизвольные в сроке 39 недель. При рождении кожные покровы без патологии. Получала питание: грудное вскармливание до 4 месяцев, после смешенное вскармливание с добавлением в рацион овощей и фруктов, а также рисовых каш. Первые изменения кожи появились в первый месяц жизни в виде мокнутия на коже щек, которое очень быстро покрылось корочками. Через 3 месяца после окончания кормления грудью все высыпания на лице регрессировали. В 7 месяцев на коже туловища и ягодиц появились участки выраженной сухости кожи с четкими границами. В 8 месяцев процесс принял распространенную форму и был приурочен не только к туловищу, но и к коже щёк, ног в виде выраженной сухости кожи с эритемой, с присоединением вторичной инфекции. Отмечался рецидивирующий конъюнктивит. В ягодичной складке появились эрозии, которые сохранялись на протяжении нескольких месяцев. Ребенок наблюдался у педиатра и дерматолога, в разные этапы жизни с диагнозом атопический дерматит, который был выставлен в возрасте 1 месяца. Получала регулярное лечение, основанное на наружной терапии (различные топические стероиды, антисептики, нестероидные противовоспалительные средства), диетотерапии, системной терапии (антигистаминные препараты, энтеросорбенты, при необходимости антибактериальная терапия), два раза в момент сильного обострения находилась на стационарном лечении. Со слов матери пробанда, семейный анамнез по атопическому дерматиту не отягощен как со стороны матери, так и со стороны отца пробанда. При осмотре девочки: физическое развитие в пределах возрастной нормы, нормостенический тип сложения с подкожно-жировой клетчаткой в пределах возрастной нормы, вес 16 кг, рост 94 см. Кожный процесс носит распространенный характер. Изменения кожи в виде фолликулярного гиперкератоза в области предплечий и плеч. Выраженная сухость кожных покровов на коже голени, спины. Имеются очаги с явлениями лихенификации в области крупных складок, на коже щёк эритема с шелушением, хейлит, имеется

инфраорбитальная складка. При ДНК обследовании пробанда на делецию гена филаггрина (2282del4) было выявлено гомозиготное состояние по делеции 2282del4, а мать и отец пробанда – гетерозиготы по делеции 2282del4. Учитывая отсутствие в анамнезе у биологических родителей каких-либо упоминаний о поражении кожи в детском возрасте, нельзя с полной уверенностью утверждать, что данная генетическая особенность у них не должна была проявиться. Вполне возможно, что проживание родителей в сельской местности было фактором, не способствующим реализации данного генотипа.

Представляется целесообразным выполнение генотипирования на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина всех больных с атопическим дерматитом, с целью внесения изменений в план ведения больных-носителей этих мутаций. На этапе накопления знаний, семейный анамнез остаётся тем интегральным показателем, на который можно опереться при интерпретации данных исследований ДНК. Генотипирование может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций (в семьях больных с мутациями), предрасположенных к развитию атопического дерматита и проведения целенаправленной первичной профилактики. Это особенно важно в семьях с атопическим дерматитом, поскольку дети рождаются без видимых клинических проявлений, в отличие от вульгарного ихтиоза, при котором уже при рождении имеется изменение дерматоглифики на ладонях и подошвах. Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики [97]. Вот ещё несколько доводов в пользу такого подхода применительно к обсуждаемой теме. Корреляция была обнаружена между SCORAD и специфическим IgE к домашней пыли ($r = 0,66$; $p < 0,05$), клещевому аллергену ($r = 0,53$; $p < 0,05$), и кошачьей перхоти ($r = 0,64$; $p < 0,05$) у пациентов с АД с мутациями в гене FLG, но такой корреляции не было у пациентов с АД без мутаций [71]. На двух больших независимых когортах детей показана сильная взаимосвязь между носительством мутаций (R501X и 2282del4) в гене FLG и контактом с кошачьей перхотью в первый год жизни с ранним развитием АД [95]. Авторы считают, что кошачья

перхоть существенно повышает риск развития АД в первый год жизни у носителей мутаций в гене FLG, и поэтому не рекомендуется содержание кошки в доме, где проживает такой ребёнок. Мутации в гене FLG – самый сильный и самый хорошо подтвержденный генетический фактор риска развития АД. Они участвуют в первых этапах развитии этого заболевания и способствуют его хронизации. Их идентификация создаёт потенциал целенаправленного вмешательства и лечения и может в конечном итоге привести к созданию новой молекулярной классификации АД.

Полученные результаты важны для понимания того, что негенетические факторы АД достаточно хорошо изучены, а генетические только начинают изучаться, особенно их взаимодействие. Например, неизвестно, влияет ли значительная вариабельность в последовательности повторов на функциональные свойства филаггрина. Но уже показано, что полиморфизм числа tandemных повторов гена филаггрина ассоциирован с сухостью кожных покровов [90]. По данным R. S. Ginger и соавторов (2005 г.), у носителей аллеля с 12 повторами сухость кожных покровов встречается в 4 раза реже, чем у носителей других аллелей. Можно предположить, что вероятность клинических проявлений вульгарного ихтиоза и атопического дерматита у гетерозигот по мутациям 2282del4 или R501X, в сочетании с гомозиготным носительством аллеля с 12 повторами, будет меньше, по сравнению с сочетанием с гомо- или гетерозиготным носительством аллелей с меньшим количеством повторов. Отчасти оправданность такого предположения косвенно подтверждают результаты исследования, в котором доказали нарушение барьерной функции кожи, с повышением её проницаемости у больных с атопическим дерматитом, в том числе и на непоражённых участках кожи [49]. Хотя и само по себе носительство этих мутаций у больных с АД, как было обнаружено позднее, ассоциировано со значительным снижением гидратации *stratum corneum* [71]. Кроме того, у больных с мутациями в гене FLG индекс клинической тяжести заболевания SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной эпидермиса. Тогда как у больных с АД без мутаций

такая корреляция отсутствует [71]. Поэтому данные, полученные по моногенной форме АД, очень важны для практического врача дерматолога. Из-за моногенной этиологии этого заболевания меняется тактика лечения, на первое место выходят средства наружной терапии, такие как смягчающие средства для сухой кожи (бепантен и средства лечебной косметики для сухой и атопичной кожи) и антимикробные, противовирусные и противогрибковые средства (при осложнениях). Что касается основной (базисной) противовоспалительной наружной терапии, то следует учитывать отсутствие данных о том, как они будут отличаться по эффективности проникновения при нанесении на кожу носителей мутаций в гене филаггрина, по сравнению с индивидуумами без этих мутаций, особенно топических глюкокортикостероидов. Кроме того, в последние годы в лечении АД всё активнее местно применяются ингибиторы кальциневрина такролимус и пимекролимус. В аннотациях к препаратам и рекомендациях можно найти такое противопоказание, как генетические дефекты эпидермального барьера, но в пояснениях стоят синдром Нетертона и ламеллярный ихтиоз и не содержится упоминаний о мутациях в гене FLG, которые встречаются в Западной Европе у 50 % больных АД [75]. Были проведены исследования по сравнению эффективности местного применения глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина и их влияния на профиль экспрессии ряда генов в коже при АД, оценивался риск развития лимфом [74; 91; 152]. Однако и эти исследовательские группы не учитывали наличие у больных АД ни мутаций, ни количества повторов в гене FLG, ни проницаемости кожи на непоражённых участках.

3.2 Применение качественных, полуколичественных тестов и метода хроматографии мочи при торпидном течении атопического дерматита

3.2.1 Выявление ферментопатий у детей с атопическим дерматитом

Качественные, полуколичественные тесты и хроматография мочи – это широко применяемые врачами генетиками методы для выявления группы риска

по наследственным заболеваниям обмена веществ. Врачам других специальностей они почти не известны и поэтому не применяются во врачебной практике, хотя это достаточно чувствительный анализ для определения не только больных с тяжелой наследственной патологией для коррекции, которым необходима специфическая терапия этиологическими препаратами или лечебным питанием. Данный метод улавливает различные отклонения, не только связанные с нарушением обмена веществ, но и метаболиты при ферментативной недостаточности. Эти метаболиты появляются в моче при переработке пищи, когда фермента на то или иное вещество недостаточно. Это может произойти по 2 причинам: при нормальной выработке фермента и избыточном поступлении продукта или при нормальном количественном употреблении продукта, но недостаточной выработке фермента.

Методом хроматографии исследовали мочу у 113 человек из 1-й группы. После получения первых результатов у пациентов в возрастной категории после 6 лет (12 человек) не было получено значимых изменений, но из анализа полученных результатов они не исключались. В последующем описании будут обсуждаться пациенты в возрасте только до 6 лет. Таких детей оказалось 101, из которых 73 мальчика и 28 девочек. Учитывая, что в возрасте от 0 до 6 лет очень сильно отличается характер питания, а наличие тех или иных продуктов в рационе значительно изменяет получаемые результаты и может затруднить их объективную оценку, все дети были разделены на возрастные подгруппы: от 5 месяцев до 1 года; от 1 года до 2 лет; от 2 лет до 3 лет; от 3 лет до 4 лет; от 4 до 5 лет и 5 месяцев.

У 11 пациентов в возрастной подгруппе до 1 года полученные изменения распределились следующим образом: у 2 детей не имелось отклонений от нормы, а у 3 были изменения, не связанные с кормлением. У оставшихся 6 детей имелись специфические метаболиты. У одного в моче была выявлена глюкуроновая кислота. Глюкуроновая кислота – одноосновная органическая кислота, относящаяся к группе уроновых кислот, содержится в небольших количествах в организме человека, образуется при окислении D-глюкозы и является одним из

ключевых компонентов пигментного обмена в печени. Эта реакция является одной из основных реакций конъюгации, ведущих к обезвреживанию и выведению лекарственных и токсичных веществ и некоторых метаболитов. Из анамнеза этого ребенка выявлено, что он из группы детей, часто болеющих простудными заболеваниями, и для поддержания общего иммунитета он получал различные препараты и поливитаминные комплексы. Матери ребенка была дана рекомендация об отмене препаратов. После 3 месяцев, при повторном исследовании, изменений выявлено не было. В последующем у него была зафиксирована связь начала обострения АД с началом ОРВИ и приемом препаратов, содержащих салициловую кислоту. У 2 пациентов имелось незначительное повышение гликозаминогликанов (ГАГ). Это углеводная часть протеогликанов, полисахариды, в состав которых входят аминокислоты — гексозамины. В организме они ковалентно связаны с белковой частью протеогликанов и в свободном виде не встречаются. Гликозаминогликаны (ГАГ) в составе протеогликанов входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани, содержатся в костях, синовиальной жидкости, стекловидном теле и роговице глаза. Вместе с волокнами коллагена и эластина протеогликаны образуют соединительнотканый матрикс (основное вещество). Вследствие генетического нарушения распада ГАГ развивается большая группа наследственных болезней обмена — мукополисахаридозы. Но незначительное повышение ГАГ может свидетельствовать о ферментативной недостаточности у детей при употреблении в пищу продуктов, состоящих из животных белков [20]. Из анамнеза этих двух детей было выявлено: кожные высыпания появились через несколько недель после введения прикорма мясными продуктами. Родителям была дана рекомендация ограничить в питании мясные продукты. На приеме через несколько недель, в течение которых соблюдалась эта рекомендация, у детей было отмечено значительное улучшение со стороны кожного процесса: индекс SCORAD у них снизился до $14,1 \pm 4,5$. У 3 пациентов в моче присутствовали лактоза, глюкоза и галактоза одновременно. Галактоза — один из простых сахаров. Отличается от глюкозы пространственным расположением

водородной и гидроксильной групп у 4 углеродного атома. Входит в состав дисахаридов – лактозы и лактулозы. Галактоза в продуктах в свободном виде не встречается. Она образует дисахарид с глюкозой – лактозу (молочный сахар) – основной углевод молока и молочных продуктов. В норме сахара в моче не определяются. Родителям была дана рекомендация по уменьшению в рационе питания молока. У детей через несколько недель соблюдения диетических рекомендаций было зафиксировано улучшение состояния кожи: индекс SCORAD у них снизился до $11 \pm 3,5$.

В возрастной подгруппе от 1 года до 2 лет после анализа полученных результатов оказалось, что у 5 пациентов отклонений не выявлено. У 6 пациентов зафиксировано незначительное увеличение фруктозы. Фруктоза — моносахарид, кетогексоза, в живых организмах присутствует исключительно D-изомер, в свободном виде – почти во всех сладких ягодах и плодах [20]. Четверо из этих пациентов обследовались в летние месяцы, и в их рационе питания было преобладание фруктов (в основном бананы и яблоки). Родителям детей дана рекомендация сбалансировать питание по необходимым жирам, белкам и углеводам с учетом возраста их детей, а также уменьшением в рационе количества бананов и яблок. Через 3–4 недели после коррекции питания индекс SCORAD снизился до $12 \pm 3,5$. У 7 детей в моче присутствовали сразу несколько метаболитов углеводного обмена: галактоза, глюкоза и лактоза. Лактоза поступает в организм с молочными продуктами: молоком, сметаной, сыром, йогуртом, кефиром. Из рациона детей были убраны эти продукты (они составляли более 50 % рациона питания детей), через несколько недель было зафиксировано улучшение состояния у всех пациентов, а у 1 ребенка через 3 недели кожные покровы полностью освободились от высыпаний. У одного ребенка было выявлено отклонение в виде увеличения креатинина, гепарансульфата, резкое увеличение (в 3 раза) хондроитинсульфата (ХС), увеличение ГАГ, галактозы, глюкозы, лактозы и фруктозы. Креатинин – это один из конечных продуктов белкового обмена в организме, позволяющий судить о состоянии почек и мышечной системы человека. Хондроитинсульфаты (ХС) относятся к группе

соединений, которые имеют общее название – сульфатированные ГАГ [20]. Учитывая полученный результат, ребенок был направлен для исключения патологии почек. После проведенного комплексного обследования ему был выставлен диагноз вялотекущего пиелонефрита. После курса лечения пиелонефрита в течение месяца кожа практически очистилась от высыпаний. У другого ребенка было выявлено незначительное повышение ХС, а также – галактозы, глюкозы, лактозы, ксилозы, фруктозы и олигосахара. Это стало поводом для более подробного сбора анамнеза заболевания, в том числе диеты. При уточнении характера питания выяснилось, что оно состоит из продуктов с преобладанием углеводов. После обследования у эндокринолога, для исключения дебюта сахарного диабета, ребёнок был направлен на консультацию к диетологу с целью подбора сбалансированного питания с учетом его возраста. Через несколько недель после начала соблюдения рекомендаций кожный процесс регрессировал.

В 3-ю возрастную подгруппу от 2 до 3 лет вошли 13 детей: 4 девочки и 9 мальчиков. У всех были найдены значимые отклонения от нормы. У 5 мальчиков было выявлено увеличение ГАГ в моче, причем у одного из них в 3 раза выше нормы. Повышение ГАГ может свидетельствовать о ферментативной недостаточности у детей при употреблении в пищу продуктов, состоящих из животных белков [20], поэтому на втором приеме была уточнена информация по рациону питания. Оказалось, что он в основном состоит из мясных продуктов, а у последнего бабушка с завидным постоянством кормила ребенка мясом, будучи уверенной, что оно необходимо для роста мальчика. Родителям детей была дана рекомендация сбалансировать питание по необходимым жирам, белкам и углеводам. Через 3-4 недели после коррекции питания индекс SCORAD у всех снизился до $13 \pm 3,5$. У других 3 пациентов из этой возрастной подгруппы было обнаружено увеличение фруктозы в моче, ещё у 3 – равное увеличение ксилозы и фруктозы. Эти сахара примерно в равном количестве часто присутствуют в жевательном мармеладе, при подробном расспросе мам предположение подтвердилось. Родители искренне считали, что это «безобидное» лакомство для

детей, которым и так всё запрещено есть. Ещё у 2 детей были выявлены отклонения в виде увеличения галактозы, глюкозы, лактозы в умеренных количествах. Основные блюда их питания состояли из мучных продуктов. Семьям были даны рекомендации по уменьшению доли этих продуктов в рационе. За 4 недели индекс SCORAD у детей снизился до $12,1 \pm 3,2$.

В возрастную подгруппу от 3 до 4 лет вошли 22 пациента. У 4 детей не было выявлено никаких отклонений. У 13 детей было зафиксировано увеличение ГАГ, причем у 3 из них данный показатель в 3 раза превышал норму, как и в предыдущей подгруппе это были мальчики. При подробном расспросе все родители утверждали, что мясо не является аллергеном и до настоящего времени они были уверены, что чем больше мяса, тем лучше. Причем, именно в этой подгруппе, 6 мам отметили, что дети не любят мясные продукты. У других 5 детей было выявлено изменение по нескольким показателям: увеличение креатинина почти в 3 раза, повышение ГАГ, фруктозы; и у двух из них – глюкуроновой кислоты. Когда в анализе фиксируются метаболиты обмена сразу по всем обменам (белковый, углеводный и жировой), необходимо исключать заболевания желудочно-кишечного тракта. В анамнезе у всех были установлены диспепсические расстройства, связанные с нарушением режима питания, расстройство кишечника. Эти больные были отправлены на консультацию к гастроэнтерологу. После прохождения курса лечения основного заболевания АД перешел в ремиссию.

Самой многочисленной оказалась 5-я подгруппа (35 больных), это дети от 4 до 6 лет. В ней только у двух пациентов не выявлено никаких изменений. У остальных в полученных результатах были зафиксированы разнообразные изменения, которые не всегда можно было однозначно интерпретировать. У 3 было незначительное увеличение фруктозы, у 2 – незначительное увеличение ГАГ и фруктозы, у 1 – небольшое повышение фруктозы и олигосахаров. Этим больным была дана рекомендация скорректировать баланс белков жиров и углеводов в диете с учетом их возраста.

У 26 пациентов из этой возрастной подгруппы было зарегистрировано резкое увеличение креатинина, причем у 8 из них – незначительное повышение фруктозы, а у пяти – фруктозы и олигосахаров. Креатинин – это один из конечных продуктов белкового обмена в организме, позволяющий, в первую очередь, судить о состоянии почек и мышечной системы человека. Он является одним из компонентов остаточного азота, который выводится из организма через почки (креатинин, мочеви́на, аммиак, мочева́я кислота и др.). По уровню креатинина и других компонентов остаточного азота в крови судят о выделительной функции почек [20]. У 13 из 26 пациентов помимо описанных выше изменений выделялась глюкуроновая кислота – она участвует не только в обезвреживании продуктов гниения белковых веществ, образовавшихся в кишечнике, но и в связывании ряда других токсичных соединений, которые образуются в процессе обмена [20]. При обследовании этих больных у 8 были выявлены различные поражения почек. Ещё у одного из 26 было обнаружено увеличение креатинина, ГАГ, гепарансульфата, ХС, глюкуроновой кислоты, фруктозы и дерматансульфата. В его анамнезе помимо торпидного течения АД имелось отставание в психомоторном развитии, тенденция к прогредиентному течению общего состояния. Больной был направлен к медицинскому генетику для исключения наследственной патологии обмена веществ. Количество пациентов с изменёнными показателями представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Количество пациентов с атопическим дерматитом в возрасте до 6 лет с изменениями по результатам хроматографического анализа мочи

Показатели	Количество пациентов в группе				
	0,5–1 год	1–2 года	2–3 года	3–4 года	4–5 лет
Фруктоза	—	6	3	—	3
Фруктоза, олигосахара	—	—	—	—	1
Лактоза, глюкоза, галактоза	3	7	2	—	—
Ксилоза, фруктоза	—	—	3	—	—

Продолжение таблицы 5

Показатели	Количество пациентов в группе				
	0,5–1 год	1–2 года	2–3 года	3–4 года	4–5 лет
Глюкуроновая кислота	1	—	—	—	—
ГАГ	2	—	5	13	—
ГАГ, фруктоза	—	—	—	—	2
Креатинин, фруктоза	—	—	—	—	8
Креатинин, фруктоза, олигосахара	—	—	—	—	5
Креатинин, фруктоза, олигосахара, глюкуроновая кислота	—	—	—	—	13
Отклонение по большому числу показателей	—	2	—	5	1
Без изменений	5	5	—	4	2
Всего	11	20	13	22	35

При тщательном анализе полученных результатов в последней подгруппе коррекция питания уже не так явно влияла на улучшение состояния кожного процесса, однако лечение выявленных отклонений в работе почек, желудочно-кишечного тракта и других выявленных заболеваний улучшало течение АД через 4-5 недель.

Из 101 пациента с торпидным течением АД в возрасте от 0,5 месяцев до 6 лет, только у 16 % пациентов не выявлено никаких изменений при проведении биохимического скрининга мочи на НБО. У остальных 84 % обследуемых были выявлены различные отклонения. На основе полученных данных все дети разделились на тех, у кого были изменения по одному показателю – 33 (33 %), и на тех, у кого было зафиксированы изменения по нескольким показателям – 77 (77 %). Пациентам с различными видами ферментопатий назначалась диета с исключением продуктов, содержащих те или иные вещества, обнаруженные в

анализе мочи. После назначения индивидуальной диеты или сбалансированного питания больные осматривались через 5–7 недель с повторным расчетом индекса SCORAD. Кроме индивидуальной диеты или сбалансированного питания все пациенты получали назначенное индивидуальное лечение АД в соответствии с течением процесса.

Средняя величина индекса SCORAD у них до назначения диеты или сбалансированного питания составила $54,2 \pm 5,4$. После назначения им диеты или сбалансированного питания в соответствии с полученными отклонениями через 4-5 недель у всех получен положительный результат в виде достижения стойкой ремиссии АД, а индекс SCORAD снизился до $13,1 \pm 4,6$. У 8 пациентов с отклонениями по большому числу показателей после дообследования у медицинского генетика или у других специалистов были выявлены изменения почек, ЖКТ или НБО.

Остаётся неясной причина преобладания мальчиков в половой структуре группы в возрасте до 6 лет (73 %).

В ходе данного исследования встретился казуистический случай неправильной интерпретации врачебной рекомендации родительницей. Девочка М. 4 лет. Из анамнеза: АД выставлен педиатром на 4-м месяце жизни. Была назначена базисная терапия, эмоленты, антигистаминная терапия и диета, не содержащая предполагаемые аллергены. Лечение оказывало эффект не долгий и не стойкий. При проведении полуколичественных тестов и хроматографии мочи у неё была обнаружена пантотеновая кислота. Данная кислота в норме в моче не определяется и не синтезируется организмом. Пантотеновая кислота получила своё название от греческого «пантотен», что означает «всюду», из-за чрезвычайно широкого её распространения. Попадая в организм, она превращается в пантетин, который входит в состав кофермента А, который играет важную роль в процессах окисления и ацетилирования. Кофермент А – одно из немногих веществ в организме, участвующее в метаболизме белков, жиров и углеводов. Она требуется для обмена жиров, углеводов, аминокислот, синтеза жизненно важных жирных кислот, холестерина, гистамина, ацетилхолина, гемоглобина [20]. Интересен тот

факт, что она чувствительна к нагреванию, при термической обработке теряется почти 50 % витамина. При проведении интернет поиска по присутствию данной кислоты в продуктах выяснилось, что она в достаточном количестве находится в кабачках. После получения столь любопытного анализа мама ребенка была приглашена на беседу. Из анамнеза выявлено, что в раннем детском возрасте после рекомендации по очередной диете мама сделала вывод, что данный продукт является полезным и безопасным. Девочка ежедневно получала по 2 стакана свежевыжатого кабачкового сока. После отмены приема сока через 1 месяц клинические проявления стали практически не заметны. За 3 года (по словам матери) такой положительной динамики не отмечалось (рисунок 10).



До назначения диеты



Через месяц от начала диеты

Рисунок 10 – Состояние кожи в динамике

В подгруппе в возрасте от 12 лет и старше отклонения биохимических показателей от нормы были у всех пациентов. Данные изменения были очень разнообразны и незначительны. Всем пациентам была назначена индивидуальная диета с учетом выявленных отклонений по результатам исследования. Все пациенты заявили о соблюдении рекомендаций. Несмотря на соблюдение диеты, она уже меньше влияла на кожные проявления, но пациенты отмечали более длительную ремиссию между обострениями. После анализа полученных результатов было решено исключить пациентов в возрасте после 6 лет из плана на дальнейшее обследование данным методом.

Результаты настоящего исследования позволяют надеяться, что хроматография мочи может стать хорошим дополнительным методом обследования пациентов с атопическим дерматитом в детском возрасте до 6 лет. Этот метод может помочь дерматологу индивидуализировать диету, назначаемую маленькому пациенту, а в некоторых случаях позволит вовремя диагностировать заболевания почек, эндокринной системы, и, конечно, наследственные болезни обмена веществ. Своевременная постановка диагноза НБО с назначением патогенетической терапии может предупредить, в части случаев, развитие инвалидности от таких заболеваний.

3.2.2 Выявление моногенных болезней обмена веществ у детей с атопическим дерматитом

Среди наследственных заболеваний человека одно из самых значительных мест занимают наследственные болезни обмена. В настоящее время эта группа включает около 700 различных заболеваний. Большая часть обменных расстройств заключается в наследственно обусловленном дефекте определенного белка – фермента. Фермент представляет собой активный белок, без которого не могут протекать различные химические реакции, составляющие основу обмена веществ. Выпадение функции фермента (транспорта молекул из клетки в клетку, защиты клетки от чужеродного вещества, структурной функции) или снижение

его активности, «работоспособности», приводит к нарушению процессов синтеза или распада. Целый ряд наследственных болезней обмена обусловлен нарушением в организме обмена белков, углеводов. Многие заболевания обусловлены дефицитом витаминов и металлов. Избыточно накапливающиеся с возрастом в жидкостях и тканях организма человека нерасщепленные продукты обмена веществ приводят к постепенному разрушению структуры и нарушению функций органов [20]. Все болезни обмена, с позиции дерматолога, можно разделить на те, у которых основные клинические проявления дебютируют с кожных проявлений; на болезни обмена, при которых кожные проявления начинаются через определенное время после начала других клинических проявлений заболевания, и на те, у которых проявления на коже не возникают. Дифференцировать данные заболевания необходимо, так как без этиологического лечения (получение или исключение тех или иных ферментов или веществ с пищей) они приводят пациента к полисистемному поражению, инвалидности и смерти. Поэтому правильно и вовремя поставленный диагноз не только поможет выбрать тактику ведения данного пациента, но и спасти ему жизнь. Самым наглядным примером данного заболевания является энтеропатический акродерматит.

Энтеропатический акродерматит

Это наследственное нарушение обмена цинка. В патогенезе заболевания основную роль играет дефицит цинка, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Без этиологического лечения вызывает системное поражение, которое может привести к летальному исходу [127]. Учитывая, что дебют заболевания развивается преимущественно у детей грудного и раннего детского возраста, болезнь иногда ошибочно диагностируют как сочетание диспепсии с различными кожными заболеваниями. Недостаточность цинка в организме вызывает снижение ферментативной активности и, как следствие, нарушение синтеза нуклеиновых кислот. Это происходит из-за того, что цинк является кофактором ряда ферментов: щелочной фосфатазы, карбоангидразы,

тиаминкиназы, панкреатической карбоксипептидазы, глутаминдегидрогеназы и др. При его дефиците происходит снижение напряженности клеточного и гуморального иммунитета (уменьшается уровень иммуноглобулинов, особенно IgA и IgM), нарушается обмен триптофана. Вследствие изменений соотношений линолевой и олеиновой кислот происходит нарушение функциональной активности эпидермиса [14, 15]. В ходе исследования было выявлено 2 пациента с данным диагнозом.

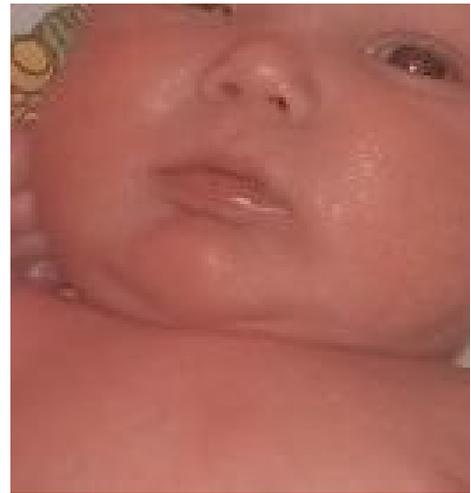
За консультацией обратилась мама 4-месячного ребенка Д. с жалобами на сухость и шелушение кожи. Анамнез: первые изменения кожи появились через 3 недели после рождения в виде поражения кожи вокруг рта. Они были расценены педиатром как раздражение кожи на сосание молока из груди. К полутора месяцам кожный процесс стал более выражен, вовлеклись кожа щёк и носогубного треугольника, ягодиц и вокруг анального отверстия в виде эритемы и отека с появлением мокнутия. В последующем процесс распространился на кожу живота, груди, спины. В 2 месяца ребенок был госпитализирован в отделение новорожденных с диагнозом атопический дерматит. После проведенного в стационаре лечения он был выписан с незначительным улучшением под наблюдение дерматолога по месту жительства. Получал регулярное лечение, основанное на системной терапии, местной терапии, диете и общем уходе за кожей, которое приносило переменный успех. При осмотре пробанда: нормостенический тип сложения с подкожно-жировой клетчаткой в пределах возрастной нормы. Вес 7,6 кг; рост 68 см. Обращает на себя внимание светобоязнь (закрывание глаз, прищуривание на яркий свет, движения общего недовольства). Выраженная сухость кожных покровов. Кожный процесс носит распространённый характер, приурочен к коже головы в области лица, шеи, задней поверхности ушных раковин, туловища, конечностей, состояние эритродермии, цвет ярко-красный, шелушащиеся сливающиеся бляшки; единичные везикулы, пустулы, корки. При осмотре придатков кожи выявлены множественные линии Бо на всех ногтевых пластинках. Учитывая клиническую картину, возраст начала заболевания, тяжесть течения, торпидность к

гормональной терапии был предположен диагноз: синдром Данбольта-Клосса. Для подтверждения диагноза был рекомендован анализ крови на содержание цинка и биохимический скрининг мочи на наследственные болезни обмена веществ, в том числе и на экскрецию цинка. При получении результатов анализов данный диагноз был подтвержден лабораторно.

Учитывая тяжесть состояния, было рекомендовано внутривенное введение солей цинка в дозе, превышающей суточную потребность в 2-3 раза, в течение недели. После начала этиологической терапии в/в введения цинка и получения положительного результата (рисунок 11), ребенок переведен на сульфат цинка внутрь (после еды!) по 0,1 г/сут. с увеличением дозы по мере прибавки в весе до 10 лет. Была предложена щадящая схема отмены кортикостероидных гормонов.



До начала лечения



Через три недели после начала лечения

Рисунок 11 – Эффективность этиологической терапии при энтеропатическом акродерматите

3.3 Атопический дерматит при хромосомных, моногенных и мультифакториальных заболеваниях

3.3.1 Проявления атопического дерматита при хромосомных нарушениях

Учитывая данные, что не менее 10 % всех зачатий в человеческой популяции сопровождаются аномалиями развития, среди которых 0,5 % – хромосомные заболевания, 0,7 % – молекулярная патология, 1,8 % – полигенные наследственные заболевания и остальные 7 % – наследственные предрасположения [24], можно предположить, что атопический дерматит далеко не всегда протекает как самостоятельное заболевание. Особенно это касается торпидного течения АД, так как часто кожные проявления, идентифицируемые первоначально как атопический дерматит, оказываются вторичными по отношению к основному процессу. Соответственно, до тех пор, пока врач не разберётся в этиологии основного процесса и не начнёт устранять причину (если это возможно) или осознанно вмешиваться в патогенез заболевания, эффект от симптоматической терапии АД будет недостаточным, а АД будет считаться торпидным.

В развитии атопического дерматита участвуют более 20 генов в различных хромосомах. Их связывают преимущественно с локусами 1q23-q25, 13q14.1, 11q12-q13, 6p21.2-p12, 5q33.2, 5q32 [127]. В 21 веке уже описали 13 новых полиморфизмов, связанных с формированием аллергического поражения кожи, расположенных главным образом на хромосомах 1q, 3q и 17q. Ген, кодирующий β -цепь высокоаффинного рецептора для IgE, расположен в хромосоме 11q13. Он оказывает регуляторное воздействие на продукцию IgE у пациентов с атопическим дерматитом за счет синтеза двух белков. В хромосоме 1q23 расположен ген, кодирующий γ -цепь IgE-рецептора. Получены данные, что ген, расположенный в хромосоме 3q21, кодирует костимуляторные молекулы CD-80 (B7-1) и CD-86 (B7-2), которые необходимы для активации иммунокомпетентных

клеток для передачи сигналов с антигенпрезентирующих дендритных клеток на Т-лимфоциты. Определены локусы IL-4 и IL-13 (хр. 5q) и их полиморфных рецепторов (хр. 16 и X). Эти цитокины взаимодействуют с эпителиальными клетками кожи и фибробластами, а также с Т- и В-лимфоцитами. Идентифицированы и другие гены-кандидаты на роль основных в патогенезе атопии: HLA, TNF (хр. 6), хемокинов и их рецепторов, химазы тучных клеток и др. Анализ сцепления между генными локусами продемонстрировал ведущую роль гена IL-13, локализованного в хромосоме 5q31-33, при атопическом дерматите. Этот регуляторный пептид является фактором роста В-лимфоцитов. В хромосоме 5q31-33 имеется кластер семейства генов цитокинов (IL-13, IL-4, IL-5, GM-CSF), которые экспрессируются Th2-клетками [38, 127]. Считается, что экспрессия гена IL-4 играет определяющую роль в развитии атопического дерматита. Под его регуляторным влиянием происходит переключение биосинтеза иммуноглобулинов с IgM на продуцирование IgE и IgG4. В хромосоме 12q14-q24-33 расположены гены INF- γ , а также SCF, стимулирующие рост тучных клеток. В хромосоме 17q11.2 идентифицирована разновидность гена RANTES, которая может иметь отношение к повышенной экспрессии СС-хемокинов, выявляемой у большинства пациентов с атопическим дерматитом. В патогенезе атопического дерматита участвуют клеточные молекулы адгезии, кодируемые геном VCAM1 картирован (1p32-p31). Предполагают наличие общей генетической основы атопического дерматита, псориаза и болезни Крона. Они имеют общие локусы на хромосомах 1q21 и 17q25 [127].

Учитывая, что распространенность хромосомных заболеваний в популяции составляют 0,5 %, они имеют большой удельный вес в структуре наследственных заболеваний и наиболее актуальной является их диагностика, было решено выполнить кариотипирование у некоторых пациентов с проявлениями на коже, которые трактовались как АД с торпидным течением. В эту группу вошли 47 пациентов, у которых имелись различные полисистемные поражения, которые могли быть связаны с хромосомными aberrациями. После проведенного кариотипирования у 8 пациентов были выявлены различные отклонения от

нормального кариотипа, что составило 17 %. Это превышает общепопуляционное распространение хромосомной патологии в популяции. Под наблюдением находилась семья с семейной формой атопического дерматита. При поиске мутаций в гене филаггрина мутации не обнаружены, при проведении кариотипирования было выявлено, что у обоих в двух поколениях отмечалась одна и та же хромосомная перестройка (46 XX, - 46 XX inv 7 (qh ph) у матери и 46 XY inv 7 (qh ph) – у сына). У них имелись однотипные изменения кожи (сухость кожных покровов; мелкопластинчатое шелушение в период обострения; фолликулярный гиперкератоз на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, спине и ягодицах). Обращал на себя внимание идентичный фенотип матери и сына, а также имелось нетипичное течение артериальной гипертензии.

В 2 других случаях был выявлен кариотип 46 XiXq, это соответствует синдрому Шерешевского-Тернера. Больная Р. наблюдалась с 42 лет у гастроэнтеролога по поводу хронического гастродуоденита, рецидивирующего полипоза желудка. У больной специфический фенотип, характерный для синдрома Шерешевского-Тернера. Рост 149 см, антимонолоидный разрез глаз, широкое переносье, «щитовидная» грудная клетка, гипертелоризм сосков и лопаток, короткая шея, низкий рост волос, cubitus valgus, genu valgum, укорочение IV и V метакарпальных костей, ногти с углублённым ногтевым ложем. Кроме изменений желудочно-кишечного тракта у больной выявлены хронический отит, снижение слуха, пролапс митрального клапана, нарушение проводимости, хронический бронхит со спастическим компонентом, узловатый зоб с гиперфункцией щитовидной железы, отсутствие вторичных половых признаков, резкая гипоплазия молочных желёз, инфантильная матка, рудиментарные яичники, первичная аменорея (все изменения подтверждены лабораторными и инструментальными методами). Периодически наблюдалась макроцитарная анемия, полиаминоацидурия. Липиды крови снижены. Кожа: средней величины буроватые, плотно прикрепленные чешуйки на туловище, шее, сгибательной и разгибательной поверхности конечностей. Свободны от поражения подмышечные впадины, локтевые ямки, область гениталий, центральные участки кожи лица,

ладони по типу перчаток и стопы по типу носков. При кариологическом обследовании 46 XiXq (изохромосома длинного плеча X хромосомы). В дальнейшем больная была прооперирована – струмэктомия, с последующим развитием тяжёлого гипотиреоза и резким ухудшением течения проявлений со стороны кожных покровов. Среди родственников поражения кожи не отмечалось. В данном случае отсутствовало короткое плечо (p) одной из X хромосом, а особенности кариотипа позволили объяснить механизм его возникновения (при наличии мутации в «нормальной» X хромосоме не было характерного для женщин гетерозиготного носительства нормального гена).

У другой больной С. 27 лет выявлен кариотип 46,X,+mar: кариотип аномальный, несбалансированный, в котором присутствует моносоμία по X хромосоме, плюс маркер неизвестного происхождения. При обращении у неё были жалобы на сухость кожных покровов с обострением в осеннее время. Наблюдалась у дерматолога по месту жительства с АД с раннего детского возраста. В последние 5 лет произошло ухудшение состояния в виде появления зуда, шелушения кожи, выраженной сухости кожных покровов, особенно на спине (рисунок 12), эритемы на сгибательных поверхностях.



Рисунок 12 – Изменения кожи на спине при кариотипе 46,X,+mar

Дерматологом для купирования клинических проявлений были назначены местные глюкокортикоиды, которые больная применяла без видимого эффекта. Из анамнеза жизни: наблюдение у акушера-гинеколога с нарушением менструального цикла, первичное бесплодие. При осмотре: рост 152 см имеется специфический фенотип, характерный для синдрома Шерешевского-Тернера. Из заключения цитогенетика: 46,X, i (X) (q10), inv (9) (p11q12or13) [28], кариотип аномальный, несбалансированный, в кариотипе присутствуют две разновидности хромосомных аберраций; 1: изохромосома X по длинному плечу и 2: перцентрическая инверсия хромосомы 9, нельзя исключить вовлечение эухроматинового района 9q13 в инверсию.

У 2 других больных при кариотипировании обнаружены незначительно отличающиеся по размеру инверсии 9-й хромосомы.

У еще двух больных были выявлены транслокационные формы хромосомных перестроек. У одной из них – сбалансированная транслокация 46,XX, t (1; 5) (p32; q31.2-32) [13], что является аномальным кариотипом, но сбалансированным. В кариотипе присутствует реципрокная транслокация между 1 и 5 хромосомами с точками разрыва 1p32 и 5q31.2-32. У другой определен кариотип 46,X, t (X,15) (p10; p10) [13] аномальный, сбалансированный, в котором присутствует реципрокная транслокация между хромосомами X и 15 с точками разрыва в районе центромер (p10; p10).

Проанализировав полученные данные можно сделать вывод, что при торпидном течении АД в возрасте после 20 лет и сопутствующей полисистемной патологии или нарушении репродуктивной функции целесообразно рекомендовать кариотипирование.

3.3.2 Моногенные заболевания, при которых признаки, характерные для атопического дерматита, являются одними из ведущих симптомов

Моногенные болезни – это разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на уровне гена. Закономерности

наследования моногенных болезней соответствуют законам Менделя. Поэтому на момент набора группы пациентов для настоящего исследования у больных оценивался не только анамнез начала и течения АД, предоставленная медицинская документация, но и подробно изучался семейный анамнез с использованием клинико-генеалогического метода. На этапе общего осмотра пациента производилась фотофиксация состояния его кожи (с дополнительного согласия пациента или его законного представителя) и как обязательный элемент консультации проводился осмотр его кровных родственников. Благодаря этому уже на первом приеме у 39 пациентов (8,3 % от всех пациентов, взятых в исследование) произошло изменение диагноза направления с АД как основной диагноз на АД как сопутствующий, но являющийся одним из ведущих симптомов генодерматоза эктодермального и эктомезодермального происхождения. Диагнозы, которые стали основными: эктодермальная дисплазия; X-сцепленный ихтиоз; синдром Госта-Унны; мастоцитоз; лейомиома; гистиоцитоз; гипотиреоз.

Все диагнозы выставлялись в соответствии с основными клиническими симптомами и критериями, характерными для данных заболеваний. На первом приеме у пациентов изменялся комплекс лечебных мероприятий в соответствии с основным диагнозом. Учитывая, что изменения диагноза направления составило 8,3 % от всех пациентов, для практического врача эти заболевания могут войти в план дифференциальной диагностики при торпидном течении АД.

Атопический дерматит при эктодермальных дисплазиях

Самой частой патологией, при которой произошло изменение диагноза направления, были заболевания из группы эктодермальной дисплазии (ЭД). Пациентов, у которых основной диагноз стал «эктодермальная дисплазия», было 16 человек. В ходе сбора анамнеза было установлено, что у всех детей АД был выставлен на первом году жизни, им назначалась разная базисная терапия, антигистаминные препараты, местная терапия, которая часто включала в себя топические стероиды, диета, антигистаминная терапия. В медицинской документации нет четких критериев, свидетельствующих об улучшении

состояния на проводимой терапии. Из всех больных, направленных на консультацию, только у 2 пациентов был установлен клинический диагноз эктодермальная дисплазия, у остальных 14 диагноз ЭД верифицирован впервые. Фенотип данного заболевания очень специфичен и характерен практически для всех форм ЭД в разной степени выраженности. Постановка данного диагноза не вызывает затруднений после года жизни, но на первом году для включения его в дифференциальный диагноз врач должен быть насторожен и знать его клинические признаки. Недостаточная осведомленность врачей об этом заболевании складывается из заблуждения, что ЭД является редкой патологией, что и приводит к частым диагностическим ошибкам. Исходя из распространенности ЭД, в 2-миллионном мегаполисе должно быть около 200 пациентов, каждый из которых хотя бы 1 раз приходил к дерматовенерологу.

Для оценки частоты сочетания ЭД с АД был сделан запрос в межрегиональную общественную благотворительную организацию помощи пациентам с эктодермальной дисплазией «ЭДДИ» (МОБО «ЭДДИ»), созданную пациентами и родителями «особенных» детей в марте 2013 года. Деятельность организации направлена на улучшение здоровья и благополучия людей, чьи жизни связаны с ЭД. На январь 2013 года организацией МОБО «ЭДДИ» установлены контакты с 80 российскими семьями, подверженными этому достаточно редкому генетическому нарушению. Организация предоставляет информационную и психологическую поддержку пациентам с ЭД, помогает установлению контактов между пациентами и медицинскими специалистами, обменивается опытом с зарубежными пациентскими организациями. Был задан вопрос: «Имеется ли у вас АД как диагноз, зафиксированный специалистами в медицинской документации?». По полученной информации, из 54 ответивших пациентов у 51 данный диагноз фигурировал в медицинских картах.

Трудности в постановке диагноза ЭД иллюстрируют следующие несколько случаев.

Пациент М., 2008 года рождения, наблюдался с диагнозом синдром Криста-Сименса-Турена с 2 лет и 4 месяцев. Ребенок рожден от первой

беременности, доношенным. До двух лет курировался педиатром по месту жительства. С раннего детства у пробанда отмечались отсутствие потоотделения, плохая переносимость сухой жаркой погоды, подъёмы температуры тела после физических нагрузок до 39,4 градусов. Волосы редкие, тонкие, сухие, медленно растущие, редкие брови, отсутствие ресниц. Признаки сухости кожных покровов появились с первого месяца жизни. Атопический дерматит выставлен в трехмесячном возрасте. Назначена местная стероидная терапия, которую пациент получал до двухлетнего возраста. В 1 год 2 месяца прорезались одновременно два недифференцированных зуба на месте резцов. В два года был госпитализирован в детское отделение с диагнозом: атопический дерматит, детская форма, диффузный вариант, хроническое течение, обострение, осложненное вторичным инфицированием (кандидоз) (рисунок 13).



Рисунок 13 – Обострение атопического дерматита, диффузный вариант, осложненное кандидозом

Бронхиальная астма, аллергическая, легкое персистирующее течение, контролируемая, дыхательная недостаточность 0-1. Аллергический риносинусит, средней степени тяжести. Вторичная энтеропатия. Кератоконъюнктивальный кератоз второй степени слева, первой степени справа. Адентия. Поступление в стационар для коррекции терапии по АД, уточнения диагноза, учитывая специфический фенотип. При дополнительных обследованиях выявлено: на рентгенограмме – отсутствие зачатков зубов; при ультразвуковом обследовании – перегиб в шейке желчного пузыря; на ЭКГ – синусовая тахикардия, синдром ранней реполяризации желудочков; в кале – данных за паразитарную инфекцию не найдено; в копрограмме – нейтральный жир, крахмал +, растительная клетчатка нечетко, мышечные волокна (без перечисления), лейкоциты 0–2; в посевах из носа – рост *Staphylococcus aureus*, с определением чувствительности к различным видам антибактериальной терапии; в общем анализе крови – эозинофилов 8, скорость оседания эритроцитов 17 мм/ч, остальные показатели гемограммы в пределах нормы; в биохимическом анализе крови – сахар крови 4,3 ммоль/л, остальные показатели в пределах возрастной нормы; в общем анализе мочи без видимых нарушений. Учитывая анамнез, клиническую картину, данные лабораторных анализов, в стационаре впервые был выставлен диагноз: Эктодермальная дисплазия ангидротическая, синдром Криста-Сименса-Турена. (МКБ-10 Q77.6 Хондрэктодермальная дисплазия Q82.4 Эктодермальная дисплазия (ангидротическая).

Семейный анамнез: со слов матери пробанда подобных изменений у других членов семьи со стороны матери нет. Со стороны отца – у троюродной сестры схожая клиническая картина (по фотографиям: редкие волосы на голове, отсутствие бровей, большой фильтр, тонкие губы).

При осмотре пробанда: телосложение нормостеническое, пропорциональное, развивается в пределах возрастной нормы. Подкожная жировая клетчатка не выражена. Отмечается уменьшение нижней трети лица; лоб с выступающими надбровными дугами и лобными буграми; нос маленький с запавшей переносицей, деформированные ушные раковины, полные губы.

Волосы светлые, короткие, тонкие, сухие, редкие. Брови и ресницы отсутствуют. Кожа сухая, бледная, с морщинками на верхних и нижних веках с явлением гиперпигментации. При осмотре полости рта отмечается наличие 2 недифференцированных зубов на верхней челюсти с большими промежутками между ними. Слизистая оболочка полости рта сухая, бледная. Верхняя и нижняя челюсти значительно уменьшены с резко выраженным недоразвитием альвеолярных отростков. Выраженная сухость кожных покровов вследствие полного отсутствия потоотделения (рисунок 14).

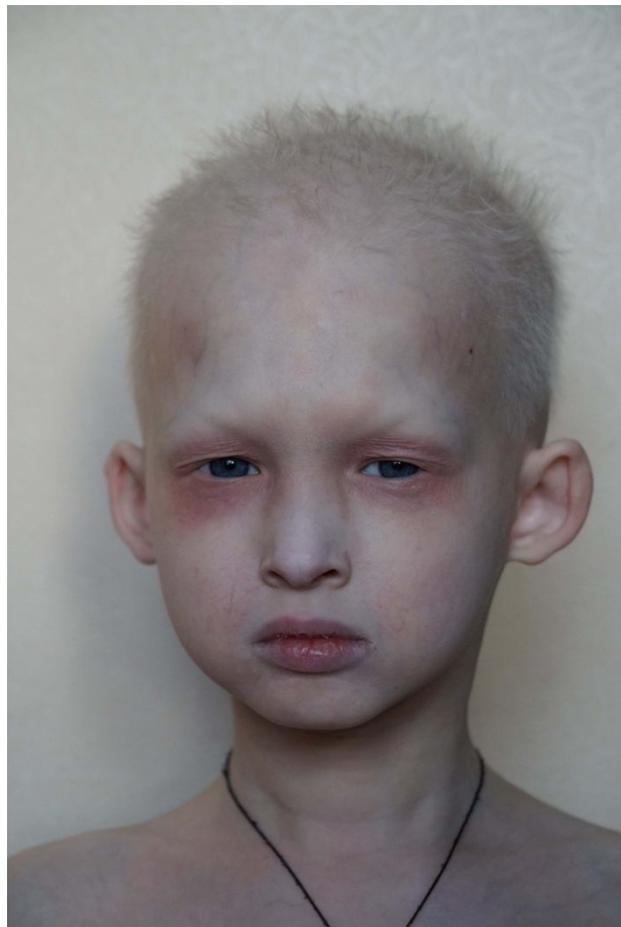


Рисунок 14 – Сухость кожи лица, редкие волосы, деформированные ушные раковины, полные губы

Кожные покровы истончены с выраженными проявлениями атопии. Имеется гиперкератоз на ладонях (рисунок 15) и подошвах (рисунок 16), ногтевые пластинки не изменены.



Рисунок 15 – Гиперкератоз на тыльной стороне ладоней



Рисунок 16 – Гиперкератоз на подошвах

Пациент Б. 2013 года рождения. Направлен на консультацию педиатром для коррекции терапии АД. Мать пробанда предъявляла жалобы на редкие волосы на голове и сухость кожи. Из анамнеза: наблюдается у педиатра с диагнозом атопический дерматит, получает разнообразное местное лечение без видимого эффекта. Состоит на учете у педиатра с лактазной недостаточностью (с месяца жизни на основании клинической картины), находится на искусственном вскармливании специализированными, сбалансированными смесями. Анамнез: Ребенок рожден от первой беременности, доношенным. С раннего детства у пробанда плохая переносимость сухой жаркой погоды, причем мать пробанда отмечает, что кожные покровы даже в жаркую погоду остаются сухими. За последние 6 месяцев произошло резкое ухудшение состояния в виде увеличения площади поражения кожных покровов. Отмечается беспокойное поведение; нарушение режима сна.

Семейный анамнез: мама пробанда в первые годы жизни развивалась в пределах возрастной нормы. К 9 годам появились признаки заболевания в виде сухости кожных покровов. При обращении к дерматологу был выставлен диагноз нейродермита, но к 15 годам он был снят. В 10 лет были зафиксированы первые участки выпадения волос на волосистой части головы, в последующем постепенно выпали все волосы. Имеет тотальную алопецию с 11 лет. При осмотре: телосложение нормостеническое, пропорциональное. Отмечается уменьшение нижней трети лица, лоб с невыраженными выступающими надбровными дугами и лобными буграми; ушные раковины слегка увеличены. Узкий нос с гипоплазией крыльев, длинный фильтр, тонкая верхняя губа. Тотальная алопеция: полное отсутствие пушковых волос по всему кожному покрову, отсутствие бровей, ресниц и волос в паховой и подмышечных областях (рисунок 17).



Рисунок 17 – Тотальная алопеция

Нарушение потоотделения, ногти мягкие, хрупкие, поражение зубов в виде белых пятен на зубной эмали. На правой ладони имеется поперечная ладонная складка (рисунок 18).



Рисунок 18 – Поперечная ладонная складка на правых ладонях

Ногтевые пластинки короткие с продольными участками утолщения. Женщина после 19 лет к врачам не обращалась, считает себя здоровой. Со слов матери пробанда подобных изменений у других членов семьи со стороны матери и со стороны отца – нет. Отец пробанда метис (мать русская, отец кореец).

На момент осмотра пробанда: телосложение нормостеническое, пропорциональное, развивается в пределах возрастной нормы, подкожная жировая клетчатка развита. Отмечается уменьшение нижней трети лица, лоб с выступающими надбровными дугами; ушные раковины без видимых изменений. Волосы на волосистой части головы темные, короткие, тонкие, сухие, имеются очаги с разрежением волос, зубов нет. Кожные покровы обычного цвета, в области правой ягодицы – «монголоидное» пятно размером 7 см, выраженная сухость кожных покровов. На ладонях и подошвах выраженная сухость, с изменением дерматоглифики в виде поперечной ладонной складки (рисунок 16). Данная клиническая картина характерна для синдрома Базана (МКБ-10 Q77.6 Хондрэктодермальная дисплазия), тип наследования соответствует аутосомно-доминантному.

Таким образом, АД в сочетании с каким-либо признаком, характерным для ЭД, может быть критерием на пути к правильному диагнозу. Учитывая особенности течения заболевания и специфику ведения данных пациентов, очень важно как можно раньше поставить диагноз. Кожные проявления этиопатогенетически обусловлены наследственным заболеванием без перспективы на выздоровление, поэтому могут усугубляться на фоне неверно подобранной тактики ведения пациента. Коррекция кожных изменений должна включать терапию основного заболевания (ЭД), представляющего собой общий пожизненный уход, который должен стать для пациента образом жизни (избегать перегревания, физических перегрузок, регулярные соляные ванны и применение эмоленгов). При перегревании – раздевание, холодные влажные обёртывания, избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов с целью снижения температуры.

Тактика лечения АД при ЭД определяется в основном возрастом пациента и степенью клинических проявлений ЭД. Из антигистаминных препаратов желательно выбирать H1-блокаторы 2 поколения, так как они не проникают через гематоэнцефалический барьер, могут применяться длительно и с однократным приемом в течение дня. Кортикостероиды не являются основой патогенетической терапии АД при ЭД, так как основное заболевание обусловлено генетическим дефектом, поэтому проявления на коже являются следствием нарушения строения кожи и её придатков. Для ухода желательно применять средства наружной терапии, которые обладают смягчающим действием и предназначены для сухой кожи, основанные на пантеноле и декспантеноле, а также средства лечебной косметики для сухой и атопичной кожи. Антимикробные, противовирусные и противогрибковые средства рекомендовано назначать только после объективного доказательства присоединения вторичной инфекции. Помимо помощи в улучшении состояния кожного покрова эти пациенты должны своевременно получать симптоматическую терапию по мере необходимости (стоматолог, пульмонолог, гастроэнтеролог и др.).

Атопический дерматит при нарушении кератинизации

На втором месте по частоте патологии, при которой произошло изменение диагноза направления, были заболевания с нарушением кератинизации.

Самое частое сочетание АД с патологией из группы болезней с нарушением кератинизации относятся к вульгарному ихтиозу. Это подробно изложено в разделе о клинической гетерогенности при мутациях в гене филаггрина. Но не только ВИ и АД при постановке диагноза вызывают затруднение у врачей. Большую трудность клинического распознавания представляют другие виды ихтиозов. Особенно это относится к X-сцепленному ихтиозу (синоним – чернеющий ихтиоз) с частотой встречаемости 1 из 2000–6000 мужчин. Этиологией этого заболевания является врождённая недостаточность стероидной сульфатазы – фермента, преобразующего стероиды в активную форму. Основной дефект находится в гене STS, который кодирует сульфатазу [26, 127]. Учитывая

тип наследования, как и при любом другом заболевании с этим типом наследования, женщина является носителем патологического гена и при каждой беременности имеет 25-процентную вероятность родить как дочь-носительницу патологического гена, так и генетически здоровую дочь. При рождении мальчика имеется 25-процентная вероятность родить как больного сына, так и здорового. Это означает, что каждая дочь имеет 50 % шанс стать носителем мутации, а каждый сын имеет 50 % вероятность иметь заболевание. Отличить девочку-носительницу от здоровой девочки можно далеко не всегда, так как полиморфизм клинических проявлений у них очень велик.

Благодаря клинической картине и клинико-генеалогическому методу у 10 больных на первом приеме произошло изменение диагноза основного заболевания АД на X-сцепленный ихтиоз, а АД стал сопутствующим. Из 10 пациентов, пришедших на консультацию, только у 4 в анамнезе был выставлен диагноз ихтиоз, но ни у одного не была определена форма. У всех заболевание начиналось с рождения или в первые недели/месяцы жизни с появления крупных буроватых, плотно прикрепленных к коже чешуек. При осмотре у 7 больных были свободны от поражения подмышечные впадины, локтевые ямки, область гениталий. У 3 в патологический процесс были вовлечены крупные кожные складки. У всех детей на центральных участках кожи лица (рисунок 19) имелось мелкопластинчатое шелушение, а ладони, по типу перчаток, и стопы, по типу носков, были свободны от шелушения.



Рисунок 19 – Поражение центральных участков кожи лица у пациента с X-сцепленным ихтиозом

Улучшение состояния кожи при этом заболевании наблюдалось от инсоляции в летние месяцы. Цвет чешуек был от белесоватого (рисунок 20) до буро-черного, это обусловлено накоплением в роговых чешуйках триптофана, гистидина, тирозина [26].



Рисунок 20 – Цвет чешуек у пациента с X-сцепленным ихтиозом

Среди пробандов по степени выраженности преобладало среднее и тяжёлое течение заболевания (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пробандов с X-сцепленным ихтиозом по степени выраженности клинических проявлений

Степень выраженности	Количество человек
Слабая	2
Средняя	5
Сильная	3
Всего	10

Одним из характерных признаков этого заболевания является изменение дерматоглифики на ладонях (рисунок 21) и подошвах как у больного, так и его матери, носителя патологического гена.

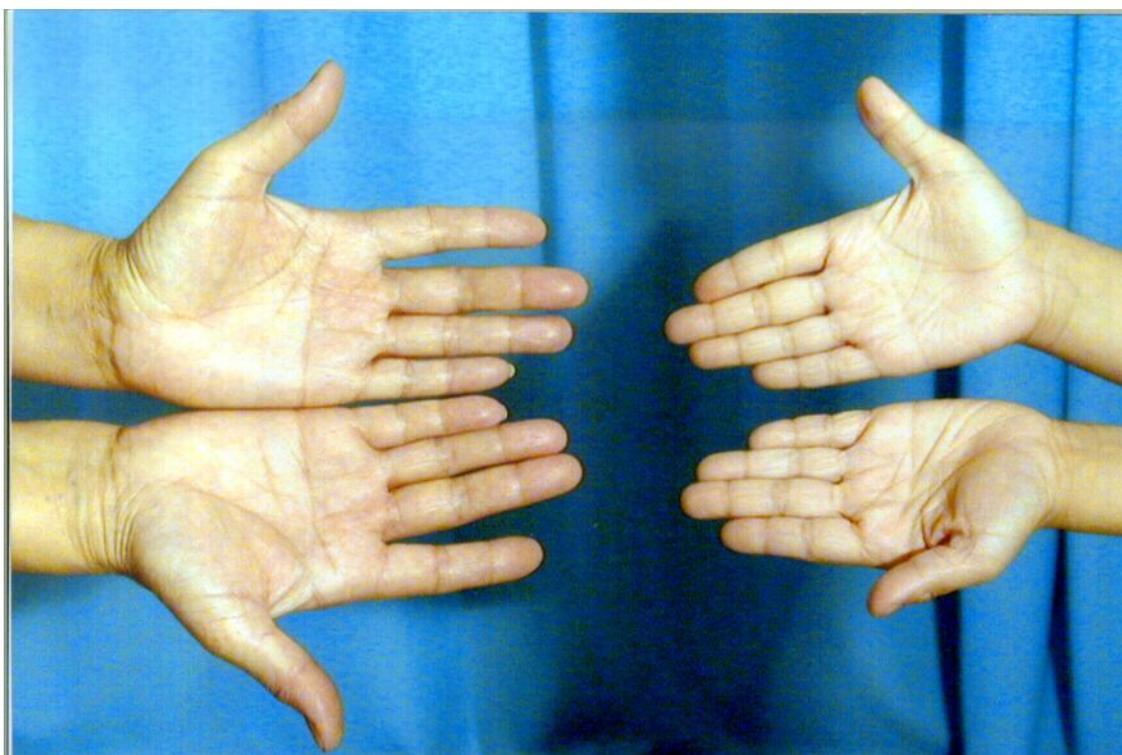


Рисунок 21 – Изменение дерматоглифики у пациента с X-сцепленным ихтиозом и его матери

Основным методом для установления типа наследования является клинико-генеалогический. Он позволяет дифференцировать вульгарный ихтиоз и значительно повысить выявляемость больных с лёгкими формами ихтиоза среди родственников, а также выявить случаи первичных мутаций. После составления родословной в 3 случаях данные о наличии заболевания в семье отсутствовали, а у 7 больных имелась информация о родственниках со схожей клинической картиной. После анализа родословной в этих семьях было обнаружено от двух до четырёх больных. Учитывая тип наследования и понимание, что все матери являются носительницами, у них был тщательно собран анамнез и проведён клинический осмотр матерей. Было выяснено, что у 8 из 10 женщин в детстве была сухая кожа, а 6 наблюдались у врачей с экземой, с нейродермитом или АД. Основные клинические проявления у них регрессировали к пубертатному возрасту, а сухость кожи сохранялась до момента консультирования и была более выражена в зимний период. Две матери регулярно посещали дерматолога с диагнозом АД, хотя при детальном осмотре клинической картины заболевания не выявлено. Свои проявления на коже ни одна мать с заболеванием сына не связывала.

Благодаря клинико-генеалогическому методу, в 4 семьях были выявлены родные сестры, являющиеся носительницами патологического гена. У всех в анамнезе имелся детский экссудативный диатез, с которым они наблюдались у педиатра, а у одной был выставлен диагноз АД. Это ещё один аргумент в пользу необходимости постоянного применения клинико-генеалогического метода в клинической практике.

При осмотре носительниц у всех определялись изменения дерматоглифики на ладонях (рисунок 22) и подошвах в разной степени выраженности. Проявление гиперкератоза на ладонях и подошвах было только у 1 матери, проявление гиперкератоза только на подошвах у 3 матерей. У всех носительниц патологического гена наблюдалась сухость кожных покровов в разной степени выраженности, которая, как правило, локализовалась на разгибательных поверхностях верхних конечностях и на боковых поверхностях туловища в виде

пластинчатого или муковидного шелушения. На разгибательных поверхностях плеч, предплечий, бедер и голени присутствовал фолликулярный гиперкератоз.



Рисунок 22 – Изменение дерматоглифики у носительниц мутаций в гене STS

Всем больным с установленным основным заболеванием X-сцепленного ихтиоза, а также носительницам патологического гена была изменена тактика ухода лечения. Эта патология имеет генетическую природу (без перспективы на выздоровление) и требует постоянного ухода за кожей, направленного на уменьшение её сухости, а также профилактики осложнений, поэтому топические глюкокортикостероиды должны назначаться только при выраженном обострении, а общий уход за кожей эмолянтами осуществляется постоянно.

На примере X-сцепленного ихтиоза показано, что применение клинико-генеалогического метода является хорошим дополнением в арсенал диагностических мероприятий врача дерматолога.

Следующий по частоте встречаемости генодерматоз из группы болезней с нарушением кератинизации, среди пациентов с торпидным течением АД, был

ладонно-подошвенный кератоз Тоста-Унны. Этот диагноз был выставлен на первом приеме как основной 5 больным. Тип наследования этого заболевания аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью гена. Исходя из этого родитель, являющийся носителем патологического гена (независимо от пола), имеет 50-процентную вероятность родить больного ребёнка (как дочь, так и сына) [26; 127]. Использование клинко-генеалогического метода может помочь врачу определить тип наследования и сузить круг дифференциальной диагностики. Даже при характерной клинической картине со специфической локализацией поражений, без осмотра кровных родственников пробанда и грамотного сбора семейного анамнеза постановка этого диагноза пробандам в раннем детском возрасте вызывает затруднения.

У всех 5 детей, обратившихся за помощью, заболевание проявилось на первом году жизни в виде легкого утолщения кожи на ладонях и подошвах, которое сопровождалось повышенным потоотделением. В амбулаторных картах пациентов имелась запись о наличии кожных изменений на верхних и нижних конечностях, лице и туловище. Диагноз АД был зафиксирован во всех картах в возрасте от 3 до 7 месяцев жизни. На разных этапах им назначались диета и местная терапия без существенного улучшения. При осмотре пробандов у всех имелись роговые наслоения на ладонях и подошвах разной степени выраженности: от гладкого гиперкератоза до толстых желтого цвета ороговевших масс с резко очерченным краем. У двух детей выраженный гиперкератоз был окружен венчиком покраснения шириной от 1 до 3 мм. Несмотря на достаточно характерную для синдрома Тоста-Унны клиническую картину, этот диагноз у детей был выставлен впервые.

За консультацией обратилась женщина с 11-месячной девочкой, наблюдающейся у педиатра по месту жительства с атопическим дерматитом с 3 месяцев. При сборе семейного анамнеза было выявлено, что в 3 поколениях еще у 6 родственников по вертикальной линии имеются схожие клинические проявления, но родственники не считают себя больными. При осмотре ребенка определялись сухость кожных покровов, на коже лица легкая эритема в области

щек и нижних век (рисунок 23), на ладонях (рисунок 24) и подошвах гиперкератоз. Крупные складки были свободны от высыпания. Учитывая анамнез, анализ родословной и клиническую картину, ей был установлен диагноз: синдром Тоста-Унны.



Рисунок 23 – Клинические проявления при синдроме Тоста-Унны на коже лица

Так как данное заболевание носит аутосомно-доминантный тип наследования, матери ребенка был предложен осмотр, которой выявил сходную клиническую картину в виде диффузного (распространенного равномерно) ладонно-подошвенного гиперкератоза желтоватого цвета. Клиническое проявление гиперкератоза на кистях у ребенка и матери представлено на рисунке 24.



Рисунок 24 – Клинические проявления при синдроме Тоста-Унны на ладонях

Встречаются клинические случаи, когда трудности в постановке диагноза возникают даже при наличии заболевания у монозиготных близнецов. Семья М., больны два монозиготных близнеца, 17 лет. Из анамнеза: у обоих кожные изменения появились на первом году жизни, с периодическими обострениями, до 4–5 раз в год. В амбулаторной карте в 1 год 2 месяца у них зафиксирован диагноз АД, по поводу которого они наблюдались на протяжении всей жизни и получали разнообразное лечение в зависимости от прогрессирования клинической картины.

При осмотре: близнецы являются «зеркальным отражением» друг друга. У братьев имеется диффузный кератоз ладоней и подошв, с гладкими роговыми наслоениями желтоватого цвета с чётко очерченным краем (рисунок 25), без перехода на другие участки кожи. Процесс сопровождается локальным гипергидрозом. Ногти не изменены.



1-й близнец



2-й близнец

Рисунок 25 – Разная выраженность гиперкератоза на ладонях у монозиготных близнецов



1-й близнец



2-й близнец

Рисунок 26 – Разная выраженность проявления у монозиготных близнецов

Кожный процесс у одного из близнецов протекает несколько тяжелее, чем у второго: более выражен гиперкератоз с глубокими долго незаживающими трещинами на ладонях и подошвах (в период обострения), тогда как у второго трещины единичные и поверхностные.

На наружной поверхности плеч у обоих имеется фолликулярный гиперкератоз с незначительным мелкопластинчатым шелушением (рисунок 26). Схожие клинические проявления затрагивают бедра. Кроме братьев аналогичная клиническая картина наблюдается ещё у 4 членов семьи (в трёх поколениях). Данный пример уникален тем, что братья воспитывались разными родителями и наблюдались в разных лечебных учреждениях. Один из них пришел на консультацию для подтверждения диагноза «распространенный АД» перед освидетельствованием во врачебно-призывной комиссии.

В другой семье с использованием клинико-генеалогического метода были выявлены ещё 12 больных в трёх поколениях. Помимо пробанда ещё у 5 её членов зафиксирован диагноз АД. У всех больных схожий анамнез. Клинические проявления появились в первые годы жизни в виде утолщения кожи ладоней и подошв в разной степени выраженности. К 4–5 годам они приняли форму диффузного кератоза. Все родственники отмечали сухость кожных покровов, как правило, приуроченную к коже верхних и нижних конечностей.

Приведенные случаи показывают, что использование клинико-генеалогического метода может помочь врачу определить: 1) является заболевание семейным или это спорадический случай (мутация *de novo*); 2) тип наследования; 3) количество больных в семье; 4) полиморфизм клинических проявлений внутри семьи; 5) характерные для семьи возраст начала, первые проявления, темпы прогрессирования, последовательность появления симптомов; 6) родственников, нуждающихся в специальных методах обследования для подтверждения/исключения бессимптомного носительства патологического гена.

Такой подход позволяет сузить круг дифференциальной диагностики, поскольку даже при характерной клинической картине, без осмотра кровных родственников пробанда и грамотного сбора семейного анамнеза постановка

такого диагноза может вызывать затруднения.

Атопический дерматит при мастоцитозе

Мастоцитоз является моногенным заболеванием с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Оно характеризуется пролиферацией тучных клеток в коже, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке и некоторых других органах. Его патогенез основан на высвобождении медиаторов тучных клеток (включая гистамин, гепарин, лейкотриены, различные цитокины воспаления). Среди триггерных факторов выделения медиаторов основным является физический контакт или нагрузка, укусы жалящих насекомых. Кожная форма мастоцитоза часто развивается в первые несколько лет жизни ребенка. Его отличительной чертой является полное отсутствие поражений внутренних органов. Как правило, в пубертатном периоде кожные проявления исчезают и заболевание проходит. Мастоцитоз имеет четкие критерии для постановки диагноза, и обычно трудностей не возникает, но из-за появления зуда у пациента клиническая картина может измениться и имитировать клиническую картину, схожую с АД. Основным клиническим критерием для постановки диагноза является симптомом Унны-Дарье. При механическом или термическом раздражении происходит выход из гранул тучных клеток большого количества гистамина, гепарина, серотонина и гиалуроновой кислоты, что вызывает расширение сосудов, усиление порозности их стенок, выход жидкости в окружающие ткани и усиливает зуд. Возможно рефлекторное появление симптома, когда при потирании пальцем одного из элементов появляется отёк близлежащих пятен, не подвергавшихся трению. На здоровой коже этот симптом не проявляется [6; 14; 15].

При выполнении настоящей работы из 470 пациентов, взятых в исследование с торпидным течением АД как основной диагноз, у 5 больных на первом приеме произошла его смена на мастоцитоз. При сборе семейного анамнеза в 2 семьях это заболевание встречалось у нескольких членов семьи и соответствовало аутосомно-доминантному типу наследования. В 3 семьях данное

заболевание было спорадическим, и поэтому установить тип наследования не представилось возможным (отличить аутосомно-доминантный тип наследования от первичной мутации возможно только с помощью детекции мутаций в гене KIT) [127]. Все пять детей получали наружную противовоспалительную базисную терапию АД (наружные глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина) на протяжении нескольких месяцев. Учитывая, что механическое раздражение является основным триггерным фактором при мастоцитозе, основной жалобой у всех мам была жалоба на «аллергические» реакции на местные препараты.

Показательным является клинический случай пациента М., 2009 года рождения. Из анамнеза: первые изменения на коже появились в 4 месяца после постановки прививки АКДС в виде эритематозных отечных пятен, склонных к группировке, с преимущественной локализацией возле крупных складок. В последующем их размер и количество увеличивалось. За 3 месяца до консультации произошло резкое ухудшение состояния. Оно заключалось в увеличении высыпаний в размере и количестве при трении одежды, в момент повышения активности (бег, физические упражнения и т.д.) или нанесения мази, с появлением отека элементов и покраснением кожи в местах их группировки. После употребления цитрусовых появлялась схожая реакция. Несколько раз в ротовой полости отмечалось появление пузырей. При осмотре пробанда: пятна красного цвета. Единичные элементы на коже спины и бедер, множественные – на коже подколенных ямок (рисунок 27) и локтевых сгибов диаметром до 3 мм. При механическом воздействии на пятно наблюдалась реакция в виде его отека (волдыря). На левом предплечье были следы эксфолиации с корочками темно-коричневого цвета. В ротовой полости пузырь в диаметре около 5 мм с серозным содержимым.



Рисунок 27 – Проявление мастоцитоза

При трении пятна шпателем через 1-2 минуты появляются покраснение, отек и оно преобразуется в волдырь, что характерно для симптома Унны-Дарье. Клинический диагноз мастоцитоза становится основным. Для подтверждения диагноза было выполнено гистологическое исследование. В биоптате элемента: в верхней части дермы определяется инфильтрат, состоящий из тучных клеток. В базальном слое эпидермиса – большое количество пигмента бурого цвета.

После смены основного диагноза АД на мастоцитоз всем детям была рекомендована отмена местной терапии и расписаны схемы применения антигистаминных препаратов в зависимости от выраженности клинических проявлений и тяжести течения заболевания.

Атопический дерматит при лейомиоме

Лейомиосаркома является редким заболеванием с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования. Трудность в её диагностике связана с гетерогенностью течения без четких возрастных критериев дебюта. Она может возникать в любом возрасте, в том числе и в первые месяцы жизни. Обычно

располагается в глубоких слоях кожи, достигая больших размеров, иногда значительно выступает над поверхностью кожи, изредка изъязвляется. Чаще располагается на нижних конечностях, но может располагаться на голове и шее. Опухоль обычно солитарная, но встречаются и множественные варианты. В настоящее время различают 3 типа лейомиом кожи, характеризующихся свойственными каждому из них клиническими и гистоморфологическими чертами:

- I тип – множественные лейомиомы, развивающиеся из гладких, поднимающих волос, или диагональных мышц.

- II тип – дартоидные (генитальные) солитарные лейомиомы, развивающиеся из tunica dartos мошонки и гладких мышц грудных сосков.

- III тип – солитарные ангиолейомиомы, развивающиеся из мышечных стенок замыкающих артерий и гладкомышечных элементов стенок мелких сосудов.

Лейомиома кожи первых двух типов обычно не вызывает сомнения при диагностике, так как её основным элементом является узелок, величиной от булавочной головки до чечевицы, крупной фасоли и более, застойно-красного, коричневатого, синевато-красноватого цвета. Характерной особенностью лейомиом кожи является их резкая болезненность под влиянием механического раздражения (трение одеждой, почесывание, давление или прикосновение) и охлаждения. Лейомиомы обычно имеют множественный характер и локализуются на лице, шее, туловище и конечностях, чаще склонны к группировке [26, 39].

Солитарные ангиолейомиомы встречаются достаточно редко и вызывают определенные трудности при постановке диагноза. Ярким примером являлся пациент В., мама которого обратилась за консультацией с жалобами на торпидное течение АД у её 6-летнего сына. Из анамнеза: первые кожные проявления появились в возрасте 3 месяцев в виде покраснения на коже в области голеней. В последующем появилась сухость кожных покровов, включая крупные складки. В амбулаторной карте с 4-месячного возраста зафиксирован диагноз АД, с которым он наблюдался у педиатра на протяжении 5 лет. Ему назначалось местное

лечение, антигистаминная терапия на протяжении нескольких месяцев без положительной динамики.



А. Голень

Б. Паховая складка

Рисунок 28 – Кожные изменения при солитарной ангиолейомиоме у больного В

При осмотре: ребенок развивается в пределах возрастной нормы. Кожный процесс носит распространенную форму в виде выраженной сухости кожных покровов с фолликулярным гиперкератозом с вовлечением плеч, предплечий, бедер, с захватом паховых складок (рисунок 28Б). На правой голени имеется очаг с четкими границами по передней поверхности на протяжении 3-х третей (рисунок 28А). Элементы в виде папул, склонных к группировке и слиянию, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, покрытые неизменной по структуре эритематозной кожей с элементами эксфолиаций, по ходу которых имеются эрозивные поверхности. Высыпания слабо болезненны при пальпации. Из гистологического заключения: имеется много клеток с вытянутыми ядрами,

интенсивно окрашенных гематоксилином и эозином. Среди них обнаруживается много сосудов с нечетко выраженной мышечной оболочкой. Гистологическая картина характерна для ангиолейомиомы. По результатам проведенного гистологического обследования диагноз направления был изменен на основной: ангиолейомиома смешанного типа, сопутствующий АД. В соответствии с диагнозом была изменена тактика ведения и лечения больного.

Атопический дерматит на фоне гистиоцитоза

Гистиоцитоз не относят к моногенным заболеваниям, но по критериям, предъявляемым к группе больных для исследования, в неё попал мальчик, у которого в результате сбора анамнеза, клинической картины и дополнительного обследования был установлен данный диагноз. Учитывая, что в основе гистиоцитоза лежит диффузная или очаговая пролиферация клеток Лангерганса, для этого заболевания характерно поражение костей и кожи. По частоте поражения кожа занимает второе место после костей [239, 13]. Поражение кожи при гистиоцитозе часто принимают за АД или себорейный дерматит. Затрудняет диагностику возраст начала заболевания, обычно им страдают дети первых лет жизни.

За консультацией обратилась мама с 6-летним мальчиком Ж. Предъявляемая жалоба: на торпидное течение АД. Из анамнеза: у ребенка с 3-месячного возраста появились первые проявления на коже в виде мокнущих, зудящих, болезненных эрозий на коже кистей, стоп, голеней и предплечий. При обращении к педиатру по месту жительства был выставлен диагноз детского экссудативного диатеза. Ему назначено комплексное лечение, включающее в себя местную и антигистаминную терапию, а также расписана подробная диета. На протяжении 3 месяцев получения лечения произошло ухудшение состояния в виде распространения патологического кожного процесса по всему кожному покрову. В 9 месяцев с высокой лихорадкой был госпитализирован в детское отделение с интерстициальной пневмонией. При проведении комплексного обследования диагностирована умеренная гепатоспленомегалия. Выписан из

стационара с диагнозом двухсторонняя интерстициальная пневмония неясной этиологии, дыхательная недостаточность 2. В последующем наблюдался у педиатра по месту жительства с АД, получал регулярное лечение без положительной динамики. В амбулаторной карте имеются регулярные записи педиатра и дерматолога, которые описывают высыпания на коже как диффузные. В разные периоды жизни процесс то усиливался на разных участках кожи до генерализации, то локализовался на волосистой части головы. Сыпь описана как папулёзная или папулосквамозная, везикулёзная или напоминающая себорейный дерматит, а также имеются записи с фиксацией мокнущих в кожных складках с присоединением вторичной инфекции, с последующим образованием толстых плотно сидящих геморрагических корок или корочек. Папуло-сквамозная сыпь чаще локализовалась на волосистой части головы, лице, туловище, животе и ягодицах. При осмотре: процесс носит распространенный характер, приурочен к крупным складкам в виде лихенификации, имеется выраженный ксероз. На коже головы, шеи, живота, кистей имеются очаги атрофии, на некоторых участках – лихенификации и гиперкератоз (рисунок 29). На рентгенограмме грудной клетки – деструктивное изменение в правом 3 ребре.



Рисунок 29 – Поражение кожи при гистиоцитозе

На рентгеновских снимках кистей – на указательных пальцах деструктивные изменения концевых фаланг. Диагноз подтвержден гистологически: в исследуемом материале имеются гранулемы, состоящие из гигантских многоядерных клеток, клеток Лангерганса и эозинофилов.

3.3.3 Мультифакториальные заболевания, при которых признаки, характерные для атопического дерматита, являются одними из ведущих симптомов

При наличии огромного интереса к проблеме АД так и не выработан единый алгоритм постановки диагноза и особенно лечения заболевания, удовлетворяющий всех специалистов. Как фенотип АД представляется с позиции

этиологии гетерогенным состоянием. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) АД входит в раздел дерматит и экзема L20-L30. В приказах Минздрава РФ разных лет дан перечень диагностических подходов, входящих в стандарт оказания помощи больному с АД: сбор анамнеза и жалоб, визуальное исследование, определение дермографизма, исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения, исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови, морфологическое исследование биоптата кожи (для тяжёлых форм АД), общий анализ крови, накожные исследования реакции на аллергены, исследование кала на гельминты и простейшие, микробиологическое исследование кала. В стандарт лечения при заболеваниях кожи, подкожно-жировой клетчатки, придатков кожи входят антигистаминные средства, гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему, назначение диетической терапии и лечебно-оздоровительного режима. В стандарте невозможно предусмотреть все случаи жизни, да это и не нужно. Он призван помочь избежать технических ошибок, упущений, сопутствующих рутинной работе. Кто-то из специалистов полагает, что выполнив стандарт, он сделал всё. Кто-то считает, что стандарт ограничивает врача в выборе обследования пациента с целью найти причину возникновения данного дерматоза у данного человека и направлен лишь на устранение жалоб и кожных проявлений в момент обострения. Единого мнения на этот счёт нет. Но есть известное выражение: кожа – зеркало организма. Для удобства работы организм делится на органы и ткани, но он от этого не перестаёт быть единой системой, функционирующей по своим законам, о чем не следует забывать. Чаще встречается ситуация, когда АД выступает как основное заболевание, и тогда работа по стандарту позволяет добиться наилучших результатов. Но если назначенное лечение не принесло должного результата – это должно заставить задуматься о том, что АД выступает как симптом другого заболевания.

Интересно рассмотреть АД не с позиции основного заболевания, а с позиции симптома, который может являться признаком полисистемного

поражения организма, при лечении которого АД либо исчезнет, либо перейдет в стадию длительной ремиссии. Фенотип АД (или сходные изменения кожи) встречается на фоне наследственных заболеваний обмена веществ (чаще у детей раннего возраста).

Атопический дерматит на фоне гипотиреоза

На первом приеме, в соответствии с критериями, предъявляемыми к пациентам для включения в исследование, в него попал пациент М. 9 лет. Он был приведен на консультацию с жалобами на повышенную утомляемость, периодическую головную боль, потерю веса в течение последних двух месяцев, небольшой зуд в местах высыпаний, преимущественно в вечернее время, сухость кожных покровов, появление волдырей в местах трения кожи.

Первые клинические признаки в виде сухости кожных покровов, особенно на конечностях в области предплечий и голеней, появились в 2 года. После непродолжительного самостоятельного лечения местными средствами без видимого эффекта мама обратилась за консультацией к дерматологу по месту жительства. Из консультации дерматолога в амбулаторной карте: жалобы на зуд кожных покровов различной интенсивности, выраженную сухость кожи, имеющую рецидивирующее течение; начало заболевания (появление кожных симптомов) связывает с введением новых продуктов в питание ребёнка (находился у бабушки в деревне). Семейный анамнез не отягощен. При осмотре: экзематозные высыпания, локализующиеся на разгибательных поверхностях конечностей в виде везикул с экссудацией, сухость кожи со слабовыраженным фолликулярным гиперкератозом, шелушение на предплечьях и голенях. Диагноз в амбулаторной карте: атопический дерматит. Рекомендован прием антигистаминных препаратов с учетом возраста и веса ребенка, назначена местная терапия в виде гормональной мази и подробно расписан уход за кожей с применением местных эмоленов. Назначена строгая диета с исключением продуктов, содержащих пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), продуктов с высокой аллергезирующей активностью (печень,

морепродукты, яйцо, острые и плавленые сыры, газированные фруктовые напитки, шоколад, мёд, карамель, кондитерские изделия и т. д.), а также продуктов, оказывающих раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (острые, солёные, жареные блюда, копчёности, пряности, консервированные продукты). На протяжении 7 лет ребенок регулярно посещал дерматологов, аллергологов с выполнением их рекомендаций без видимого эффекта. Госпитализаций в детский стационар не было. Ему неоднократно выполнялись лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови и мочи, УЗИ брюшной полости (отклонений от нормы не обнаружено). При однократном аллергологическом обследовании в возрасте 5 лет был выявлен повышенный уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови. Наблюдается у невропатолога по месту жительства с повышенной возбудимостью (учится в общеобразовательной школе). При консультировании у эпидемиолога данных за патологии, сопровождающиеся пароксизмальными состояниями эпилептического генеза, не выявлено.

При детальном опросе матери было выяснено, что ребенок относится к группе часто болеющих детей (до 5-7 раз в год, особенно в последние 3 года), у мальчика отмечаются ощущения приливов жара, сердцебиений (сердце хочет «выскочить» из груди), периодически возникают вспышки раздражительности, иногда с повышением температуры тела. При осмотре пациента: рост 126 см, вес 32 кг, что соответствует возрастной норме физического развития. Подкожно-жировая клетчатка не выражена. Кожные покровы бледные, холодные, с мраморным оттенком, повышенное потоотделение. После раздевания очень быстро появляется эритема на выступающих участках кожи (рисунок 30), тургор, который снижен. Кожа при пальпации плотная и малоподвижная, трудно собирается в складку, ямка при надавливании не образуется.



Рисунок 30 – Эритема после незначительного механического воздействия
(раздевание)

Патологический процесс распространенный, несимметричный, равномерный, невоспалительного характера. На передней поверхности голени (в её нижней трети) и в области около ушных раковин – шероховатые участки пурпурно-красного цвета, с фолликулярным гиперкератозом и инфильтрацией. Менее поражена кожа лица, шеи и спины. Отмечается сухость кожных покровов с шелушением, выраженный фолликулярный гиперкератоз особенно на разгибательных поверхностях конечностей и преимущественно на наружной поверхности плеч и бедер (рисунок 31), а также на коже спины груди и живота



Рисунок 31 – Кожа бедра с фолликулярным гиперкератозом и эритемой

По всему кожному покрову – участки гиперпигментации светло-коричневого цвета с желтушным оттенком (рисунок 32), выраженная желтушность кожных покровов на ладонях и подошвах с участками ороговения.



Рисунок 32 – Общий вид кожных покровов

В эндокринологии этот симптомокомплекс носит название синдрома Вилановы-Каньяделя (гипотиреоидная дермопатия). Имеются участки ороговения и утолщения эпидермиса на коленях и локтях, которые выглядят как симптом «грязных колен и локтей» (симптом Бэра). Ногтевые пластинки тонкие, ломкие, прозрачные с продольной исчерченностью. Волосы на голове сухие, ломкие, редкие. Отмечается выпадение ресниц и наружной трети бровей. Всё это можно расценить как симптом Хертога (Ротшильда). Слизистые оболочки на момент осмотра без признаков поражения.

Результаты специальных методов исследования: при механическом раздражении поверхности кожи достаточно быстро появляется отечный вариант фолликулярного гиперкератоза с блестящей поверхностью (рисунок 33).



Рисунок 33 – Отечный вариант фолликулярного гиперкератоза с блестящей поверхностью

При более длительном раздражении появляются волдыри крупных размеров. Эволюция элементов: эритема преобразуется в белые волдыри на эритематозном фоне, которые держатся более 20 минут до начала признаков регресса элементов (рисунок 34). Тактильная, болевая и температурная чувствительность в патологических очагах сохранена.

Учитывая анамнез и клиническую картину процесса, было принято решение о дообследовании пациента: консультация окулиста, УЗИ щитовидной железы, УЗИ брюшной полости, повторная консультация.

При повторной консультации, после получения дополнительных результатов, было выяснено, что при УЗИ обследовании брюшной полости выявлены эхоскопические признаки деформации шейки желчного пузыря, что является достаточно частым признаком в популяции. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: при типичном расположении щитовидной железы с четкими ровными контурами, размеры правой доли 3,8 мл, перешеек без патологии, левая доля 3,5 мл, что укладывается в возрастную норму её размеров.



Рисунок 34 – Волдырь после механического раздражения, ломкие сухие волосы

Обнаружены очаговые анэхогенные образования: в верхней трети правой доли жидкостное $3,2 \times 1,6$ мм; в нижней трети правой доли жидкостное $2,3 \times 2,5$ мм с четким ровным контуром, аваскулярное при цветном доплеровском картировании, с гиперэхогенным включением; в верхней трети левой доли аналогичное образование $2,7 \times 1,6$ мм. Заключение: Коллоидные кисты щитовидной железы.

Киста щитовидной железы представляет собой капсульное уплотнение с жидкостным содержимым. Согласно статистике ВОЗ, порядка 10 % жителей планеты страдают теми или иными образованиями щитовидной железы, из них

примерно 3–5 % приходится на долю истинных кист щитовидной железы [154]. Патология чаще всего развивается у женщин, в начальной стадии протекает бессимптомно как осложнение основного эндокринного заболевания и очень редко малигнизируется. Киста может быть разной по морфологической форме, но, как правило, имеет благоприятный прогноз при своевременной диагностике и лечении. Причины образования кист обусловлены самой структурой ткани железы – она состоит из десятков миллионов наполненных коллоидом фолликулов. Коллоид представляет собой особую белковую гелеобразную жидкость, содержащую протого르몬ы. Если отток гормонов и коллоидного вещества нарушается, фолликулы увеличиваются, формируются небольшие, часто множественные кисты. Основные причины, провоцирующие развитие коллоидных кист: стрессы, длительные и постоянные нервные перегрузки; неправильное и нерациональное питание; неполноценный сон; чрезмерные физические нагрузки; холодные условия (зима или проживание в северных районах); нарушение кислотно-щелочного баланса, дефицит йода в организме и др. [31].

Учитывая анамнез заболевания с 2 лет, развёрнутую клиническую картину, торпидную к лечению по стандартной схеме АД, и результаты УЗИ щитовидной железы, пациент был направлен на консультацию к эндокринологу. В медико-генетическую консультацию г. Новосибирска был сделан запрос о прохождении данного ребенка через неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз – результат пришёл отрицательный (данных за врожденный гипотиреоз у ребенка выявлено не было). По рекомендации эндокринолога пациенту была проведена тонкоигольная пункционная биопсия с гистологическим исследованием для определения наличия атипичных клеток. Из цитологического заключения: данных за атипичный процесс не выявлено. После проведения биохимического анализа (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, антитела к ТГ и антитела к ТПО), на основании полученных результатов эндокринологом был выставлен диагноз: первичный гипотиреоз и назначена заместительная терапия гормонами щитовидной железы.

Через два месяца от начала назначенного эндокринологом лечения у ребенка полностью регрессировал кожный зуд, уменьшились головные боли. При осмотре пациента: рост 126 см, вес 34 кг (прибавка в весе на 2 кг), подкожно-жировая клетчатка не выражена. Кожные покровы розовые, с нормальным потоотделением. Тургор кожи в пределах возрастной нормы. Кожный процесс носит распространенный характер. На передней поверхности голени (в её нижней трети) и в области около ушных раковин остаточные явления кожного процесса, с выступающими волосяными фолликулами и слабо выраженным гиперкератозом. Свободны от высыпания кожа лица, шеи и спины. Отмечается сухость кожных покровов с шелушением, не выраженным фолликулярным гиперкератозом только на разгибательных поверхностях конечностей. По всему кожному покрову – участки гиперпигментации светло-коричневого цвета с желтушным оттенком, невыраженная желтушность кожных покровов на ладонях и подошвах с участками ороговения. Имеются участки ороговения и утолщения эпидермиса на коленях и локтях. Ногтевые пластинки тонкие, ломкие, прозрачные с продольной исчерченностью. Волосы на голове сухие, ломкие, редкие. Отмечается отрастание ресниц и щетинковых волос наружной трети бровей.

Таким образом, отсутствие ожидаемого результата при стандартном лечении АД должно насторожить врача о ситуации, когда АД или очень сходное поражение кожи выступает как симптом другого заболевания. Необходимо вернуться к этапу дифференциальной диагностики, расширив её круг. И первое, что надо исключать у детей, – заболевания обмена веществ и обязательно патологию щитовидной железы, потому что гипотиреоз в детском возрасте безвозвратно негативно влияет на умственное развитие ребёнка. Кожа – зеркало организма, и этот факт должен помогать врачу в своевременной постановке правильного диагноза и назначении эффективного лечения.

3.3.4 Атопический дерматит при аллергической энтеропатии и целиакии

Следующей задачей исследования была оценка того, является ли АД маркером целиакии и/или аллергической энтеропатии и целесообразно ли включать их в план обследования при его торпидном течении этих заболеваний. Для этого была сформирована 3-я группа, в которой ретроспективно проанализированы медицинские карты детских отделений за последние 3 года в ФГБУ РДКБ МЗ РФ и ГБУ МДГКБ ДЗ г. Москвы.

За 3 летний период в детских отделениях прошли обследование и лечение 377 пациентов с установленным диагнозом целиакия/аллергическая энтеропатия. Они разделились по полу на 171 мальчик (45,5 %) и 205 девочек (55,5 %). После анализа историй болезни все дети были разделены на 4 подгруппы: 1-я – дети с установленным диагнозом целиакия (222 ребенка – 58,9 %); 2-я – с установленным диагнозом целиакия и наличием АД (24 ребенка – 6,4 %); 3-я – с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия (42 ребенка – 11,1 %); 4-я – с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия с АД (89 детей – 23,6 %).

Основные клинические симптомы в первой и второй подгруппе, состоящей из 246 детей, распределились следующим образом: гипотрофия наблюдалась у 202 (82,1 %), задержка роста – у 178 (72,4 %), мышечная гипотония – у 173 (70,3 %), анемия I-II ст. зарегистрирована у 128 (52 %), рахит II-III степени – у 93 (37,8 %), энтеропатия с наличием пастозности или отеками – у 62 (25,2 %).

Детей с установленным диагнозом целиакия было 222 ребенка, а с установленным диагнозом целиакия и наличием АД – 24 ребенка, из них 19 девочек и 5 мальчиков. В двух этих подгруппах оказалось 246 детей. Доля детей с целиакия и наличием АД от них составила 9,8 %. Это соответствует средней частоте АД в детской популяции. При анализе 2-й подгруппы оказалось, что там находятся дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет. Поэтому было решено проанализировать, какой процент составит АД среди больных с целиакией в возрастной группе от 0 до 5 лет. Из 222 детей с целиакией в возрасте до 5 лет

оказалось 73 ребенка. Всего детей до 5 лет в 1-й и 2-й подгруппах – 97. Из 97 детей с целиакией доля с АД составляет 24,7 % (24 человека), а это превышает среднепопуляционную частоту АД.

Из 131 исследуемых пациентов доля с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия с АД составила 67,9 % (89 больных); аллергическая энтеропатия – 32,1 % (42 человека). У детей в 3-й и 4-й подгруппах были зафиксированы следующие клинические проявления: боли в животе отмечали 110 (84 %), на учащенный стул жаловались 95 детей (72,5 %), усталость и быструю утомляемость – 89 (67,9 %), отставание в физическом развитии отмечалось у 81 ребенка (61,8 %), рвота – у 43 (32,8 %), анемия зарегистрирована у 42 (32,1 %). При сравнении подгрупп 3-й и 4-й выявлено, что клинические проявления в подгруппе 4-й были более выражены, чем в подгруппе 3-й. При поступлении в стационар клиническая картина АД в подгруппе 4-й распределилась следующим образом: АД распространенный в стадии обострения зафиксирован у 38 детей, АД в крупных складках с обострением – у 23, АД распространенный вне обострения – у 15, АД в крупных складках без обострения – у 7, АД в анамнезе – у 6. Начало АД у 76 детей в анамнезе зафиксировано раньше, чем появление развернутой картины аллергической энтеропатии. Дети находились на элиминационной диете не менее одного месяца без положительной динамики; на стандартной терапии пациенты до года – более 2 месяцев, старше года – иногда более 4 месяцев, без исключения из рациона продуктов, содержащих глютен. При выписке из стационара АД распространенный в стадии обострения зафиксирован у 2 детей (им была дана рекомендация о наблюдении у дерматолога по месту жительства с возможной госпитализацией в профильное отделение). Атопический дерматит в крупных складках с обострением в выписном эпикризе не фиксировался ни у одного ребенка, АД распространенный вне обострения – у 51 ребенка, АД в крупных складках без обострения – у 30 детей, АД в анамнезе – у 6 детей.

Для определения сенсибилизации к некоторым пищевым антигенам у детей всех 4 групп сравнивался титр IgG-антител в сыворотке крови. Брался во внимание иммунный ответ организма в зависимости от времени сенсибилизации

организма, учитывалось соблюдение аглиадиновой диеты. Рассматривались те антигены, результаты исследования которых имелись у всех пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Титр антител и общего IgE при аллергической энтеропатии и целиакии

Заболевание	Аллергены	Глютен	Общий IgE	БКМ	Овальбу-мин	Рис	Кукуруза
		М + т	max-min	М±т	М + т	М + т	М + т
	Диагностический титр	3,18	—	3,18	3,18	3,18	3,18
Аллергическая энтеропатия	Острый период, без диеты, п = 65	3,41 ± 0,40 p < 0,001	2–990	3,15 ± 0,90 p < 0,05	3,15 ± 1,00	3,40 ± 0,30	2,55 ± 1,15
	БГД 6-12 мес., п = 28	3,38 ± 0,60 p < 0,05	2–500	3,08 ± 0,20	3,85 ± 0,50	3,70 ± 1,45	1,55 ± 0,65
	Нарушения БГД, п = 38	3,20 ± 0,50 p < 0,05	0–270	2,85 ± 1,00	2,25 ± 1,20	2,80 ± 0,95	2,80 ± 0,40
Целиакия	Острый период, без БГД, п = 94	4,50 ± 0,50	0–990	3,76 ± 0,50	2,80 ± 1,20	3,70 ± 1,00	2,80 ± 0,80
	БГД 6-12 мес., п = 52 (Частичная ремиссия)	3,90 ± 0,40	7–655	3,45 ± 0,85	3,00 ± 0,95	3,50 ± 0,45	3,00 ± 0,40
	БГД более 12 мес., п = 24 (Ремиссия)	2,80 ± 0,80	4–400	2,84 ± 0,90	1,75 ± 1,65	3,00 ± 0,25	2,85 ± 0,80
	Нарушения БГД, п = 76	3,90 ± 0,45	0–680	3,34 ± 0,70	3,10 ± 1,00	3,20 ± 0,35	2,90 ± 0,25
Примечания: БКМ – белки коровьего молока, БГД – безглюиadiновая диета, овальбумин куриного яйца.							

Анализ уровня антител к глютену показал, что в остром периоде и аллергической энтеропатии и целиакии у всех детей отмечались их повышение, а также увеличивался уровень антител к белкам коровьего молока, к рису и

овальбумину куриного яйца. Хотя уровень антител к глютену, белкам коровьего молока и рису при целиакии достигал более существенного повышения. До безглютеновой диеты высокие титры антител к глютену имели все дети с целиакией, а с аллергической энтеропатией только 49 детей, что составило 38 %. К белкам коровьего молока – 62 % при целиакии и 42 % при аллергической энтеропатии. К овальбумину куриного яйца – 14 % при целиакии и 52 % при аллергической энтеропатии, а к рису – 79 % и 44 % соответственно. На безглютеновой диете у больных целиакией наблюдалось падение титров антител к глютену, а также к белкам коровьего молока, овальбумину и рису, причем нормальных значений титры этих антител достигали только при соблюдении диеты свыше 1 года. При нарушении безглютеновой диеты уровень титров антител к глютену, а также белкам коровьего молока и рису вновь существенно повышался.

При сравнении группы 2-й и 4-й отмечалось повышение общего IgE (450-990 kU/ml) по сравнению с группами 1-й и 2-й. Средний уровень общего IgE был повышен у 22 % детей с целиакией, у которых наблюдали проявления атопического дерматита. Уровень общего IgE у детей с целиакией не зависел от соблюдения безглютеновой диеты. Течение же АД во второй группе, напротив, резко улучшалось в зависимости от назначенной безглютеновой диеты. Количество детей с повышенным уровнем IgE среди детей с аллергической энтеропатией составило 48 %. Таким образом, для больных целиакией в отличие от аллергической энтеропатии, АД является неспецифическим маркером, но при наличии целиакии и АД последний сильно зависит от безглютеновой диеты. В то же время АД у больных с аллергической энтеропатией встречается значительно чаще, чем в популяции, четко коррелирует с уровнем общего IgE и может являться одним из маркеров в дифференциальном диагнозе между целиакией и аллергической энтеропатией. Помимо этого, учитывая полученные данные, можно утверждать о необходимости проведения комплексного обследования пациентов с АД с включением в обследование уровня антител к глютену.

Таким образом, атопический дерматит может быть ранним маркером целиакии и особенно аллергической энтеропатии, поэтому эти заболевания целесообразно включать в круг дифференциальной диагностики при совпадении дебюта АД с введением в детский рацион продуктов с глютенем.

3.4 Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с наследственной отягощенностью, уровнем эндогенных показателей, факторами риска, атопическим дерматитом

При проведении настоящего исследования у 280 больных с торпидным течением АД не было обнаружено данных за генетическую природу заболевания. Они были отнесены в подгруппу с невыявленной генетической компонентой. Эти больные составили группу для оценки вклада изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов в развитие АД с торпидным течением. Им было выполнено генотипирование rs231775 гена CTLA4. Для оптимизации объема исследования у 200 пациентов из 280 было выполнено генотипирование ещё 4 генов: rs1800795 гена IL6, rs16944 гена IL1B, rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN.

Полиморфизм rs231775 гена CTLA4

При анализе полученных результатов частоты генотипов полиморфизма rs231775 гена CTLA4 в контрольной группе находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,24$). При сравнении группы с АД с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма 49 A/G (rs231775) гена CTLA4 статистически значимых различий не обнаружено (таблица 8).

Однако при разделении групп по полу достоверные различия выявлены у женщин по частоте генотипа AA ($p = 0,046$). Отношение шансов найти носительницу генотипа AA в группе с АД в 1,6 раза выше, чем в контроле (95 % ДИ 1,1–2,4) (таблица 9).

Таблица 8 – Частоты генотипов и аллелей rs231775 гена CTLA4 в контрольной группе и в группе с atopическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
GG	64	22,9	54	19,3
GA	144	51,4	133	47,5
AA	72	25,7	93	33,2
Достоверность различий, p	0,138			
Аллели	%		%	
G	48,6		43,0	
A	51,4		57,0	
Двусторонний тест Фишера	0,072			

Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей rs231775 гена CTLA4 у женщин в контрольной группе и в группе с atopическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
GG	46	23,8	37	19,2
GA	98	50,8	88	45,6
AA	49	25,4	68	35,2
Достоверность различий, p	0,100			
Аллели	%		%	
G	49,2		42,0	
A	50,8		58,0	
Двусторонний тест Фишера	0,05			
	n	%	n	%
Носители генотипа AA	49	25,4	68	35,2
Носители генотипов AG+GG	144	74,6	125	64,8
Двусторонний тест Фишера	0,046			
Отношение шансов	1,6			
95 % ДИ ОШ	1,1–2,4			
Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.				

Поиск генетической основы гендерного неравенства аллергических заболеваний был целью исследования китайских учёных (1333 участника исследования в возрасте 19–49 лет с астмой, ринитом или атопическим дерматитом). Пациенты с аллергическими заболеваниями имели более высокие уровни общего IgE, чем лица без атопии. Женщины с AA генотипом в 49-м положении CTLA4 имели значительно более высокие уровни общего IgE, чем гетерозиготы AG. Гомозиготы GG имели самый низкий уровень IgE. Тогда как мужчины с разными генотипами не имели различий в общем уровне IgE.

Женщины с аллергическим ринитом имели значительно более высокую частоту генотипа AA, чем женщины без атопических заболеваний. В отличие от этого, у мужчин с и без аллергических заболеваний не было различий в частоте генотипов rs231775 гена CTLA4 [131]. В 2012 году был проведен мета-анализ ассоциации между CTLA4 (49 A/G) и БА с участием 2330 пациентов с астмой и 1743 человек в контрольной группе из Азии. Носительство генотипов +49 GG и GA снижало риск развития БА у детей (OR = 0,690, 95 % CI = 0,497–0,957, $p = 0,026$), но не у взрослых. Кроме того, оказалось, что связь имеется только в случае атопической бронхиальной астмы [59]. В исследовании ассоциация rs231775 гена CTLA4 с АД отдельно у детей не подтвердилась, возможно, из-за относительно небольших размеров групп детей. При анализе на всей группе больных АД обнаружено достоверное снижение частоты носительства генотипа GG среди лиц с отягощённым по АД семейным анамнезом, по сравнению с пациентами без АД в семейном анамнезе (ОШ = 0,5 95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,035$) (рисунок 35).

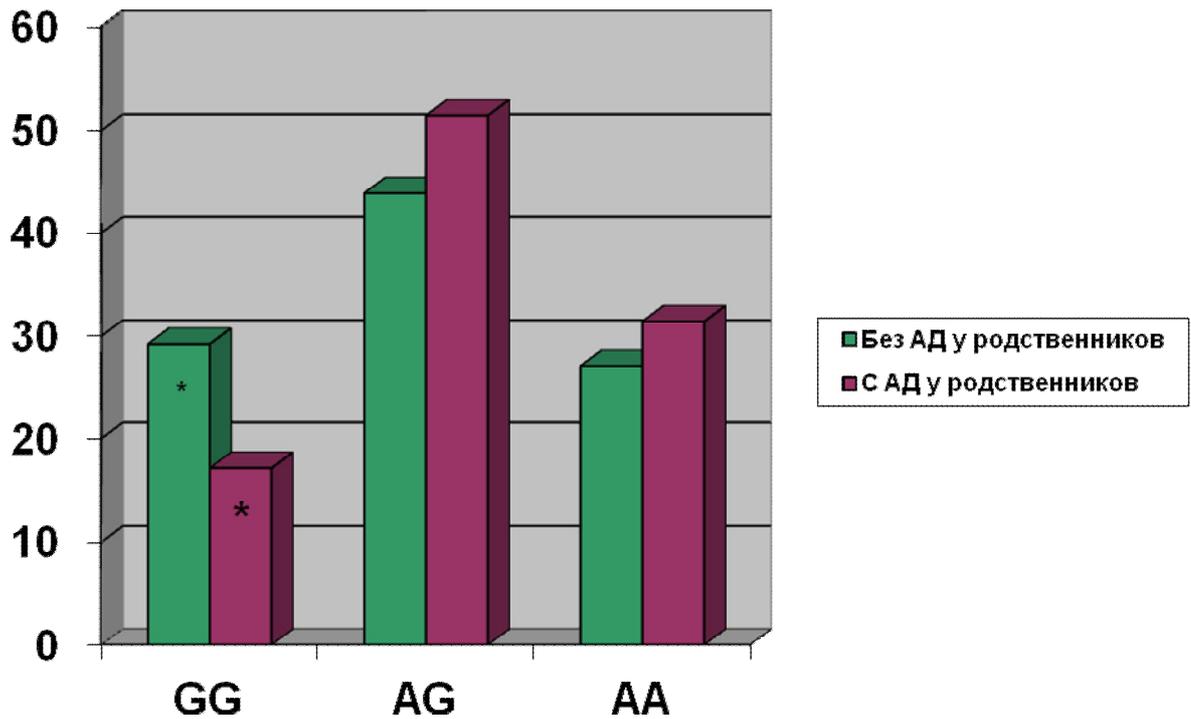


Рисунок 35 – Частоты генотипов rs231775 гена CTLA4 в группах пациентов с АД с отягощённым по АД семейным анамнезом и без АД в семейном анамнезе

Пока недостаточно хорошо представляется роль CTLA4 в развитии АД, все его взаимодействия, положительные и отрицательные обратные связи. Так W. A. Choi и соавторы (2012 г.) на когорте из 669 детей (с БА и без неё) показали наличие синергетического эффекта двух ОНП rs231775 (CTLA4) и rs20541 (IL-13) в отношении повышенного уровня IgE в сыворотке крови [96]. Ранее в 2010 году К. Y. Oh и соавторы показали ассоциацию CTLA-4 (49 A/G) с продукцией IgE у детей с atopической БА [53]. Stene L. C. и соавторы ещё раз подтвердили, что у детей с экземой риск развития сахарного диабета 1-го типа меньше (отношение шансов, ОШ, 0,61, 95 % доверительный интервал, ДИ, 0.40-0.95) и показали, что это не связано с CTLA4 [50]. Обоснованных объяснений этому факту пока нет. Находясь на этапе накопления знаний важно каждое новое исследование – это ещё один шаг к лучшему пониманию патогенеза заболевания. МиРНК (малые информационные РНК) подавляют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Как известно, atopический дерматит является общим хроническим

воспалительным заболеванием кожи, которое характеризуется наличием активированных Т-клеток в коже. Sonkoly E. и соавторы (2010 г.) изучали роль миРНК к CTLA4 (miR-155) в патогенезе атопического дерматита. Уровень миРНК оказался самым высоким у пациентов с атопическим дерматитом. CTLA4 является важным негативным регулятором активации Т-клеток и непосредственной мишенью для miR-155. Избыточная экспрессия miR-155 в клетках приводит к снижению уровня CTLA4 и сопровождается повышением пролиферативной реакции. Они пришли к выводу, что миРНК в значительном избытке экспрессируется у пациентов с атопическим дерматитом и может способствовать хроническому воспалению кожи за счет увеличения пролиферативного ответа Т-клеток через подавление CTLA4 [122]. Хотя по другим данным уровень CTLA4 выше при АД [79]. Молекулы цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA4; CD152) находятся на поверхности активированных Т-клеток, имеют последовательность гомологичную CD28 и действуют как негативный регулятор активации Т-клеток. В опытах на мышах воздействие на молекулы CTLA4 на поверхности клетки приводит к снижению пролиферации Т-клеток и сопровождается увеличением интерлейкина (IL-2) и апоптозом. Внутриклеточная экспрессия CTLA4 была значительно повышенной в периферической крови CD3 + Т-клеток (36,8 %), CD4 + Т-клеток (21,7 %) и CD8 + Т-клеток (18,7 %) пациентов с атопическим дерматитом, по сравнению с нормальным контролем (18,3 %, 9,7 % и 9,8 % соответственно). Кроме того, уровень CTLA4 в CD3-положительных Т-клетках был значительно выше у пациентов с тяжёлым атопическим дерматитом по сравнению с более легкой формой. Средний процент Т-клеток, экспрессирующих CTLA4 у пациентов с атопическим дерматитом, был выше, чем в контрольной группе. Эти наблюдения дают возможность предположить, что активность заболевания коррелирует с уровнем CTLA4 [79].

Полиморфизм rs231775 гена CTLA4 ассоциирован с атопическим дерматитом только у женщин, у мужчин ассоциация не обнаружена. Носительство генотипа AA повышает риск развития АД только у женщин.

Полиморфизм rs16944 гена IL1B

При оценке полученных результатов частоты генотипов полиморфизма – 511С/Т (rs16944) гена IL1B в контрольной группе соответствуют равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,77$). При сравнении группы с АД с контролем по частотам генотипов полиморфизма rs16944 гена IL1B получено достоверное различие, $p = 0,013$ (таблица 10).

Таблица 10 – Частоты генотипов и аллелей rs16944 гена IL1B в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
СС	85	42,5	70	35,0
СТ	95	47,5	121	60,5
ТТ	20	10,0	9	4,5
Достоверность различий, p	0,013			
Аллели	%		%	
С	66,2		65,2	
Т	33,8		34,8	
Двусторонний тест Фишера	0,823			
	n	%	n	%
Носители генотипа ТТ	20	10,0	9	4,5
Носители генотипов СС+СТ	180	90,0	191	95,5
Двустор. тест Фишера	0,05			
Отношение шансов	0,42			
95 % ДИ ОШ	0,19–0,96			
	n	%	n	%
Носители генотипа СТ	95	47,5	121	60,5
Носители генотипов СС+ТТ	105	52,5	79	39,5
Двусторонний тест Фишера	0,012			
Отношение шансов	1,69			
95 % ДИ ОШ	1,14–2,52			
Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.				

По частотам аллелей различия между группами отсутствуют, $p = 0,823$. Генотип ТТ в группе с АД встречается реже, чем в группе здоровых – отношение шансов 0,42 (95 % ДИ 0,19–0,96; $p = 0,05$). Факторы, уровень которых выше в группе здоровых по сравнению с группой больных, принято называть протективными или защитными. Гетерозиготный генотип СТ чаще встречается в группе с АД, по сравнению с контролем (ОШ 1,69; 95 % ДИ 1,14–2,52; $p = 0,012$).

При разделении группы с АД по полу оказалось, что у мужчин с АД отсутствуют значимые различия при сравнении с группой контроля, тогда как при сравнении частот генотипов в группе женщин с АД с частотами в группе контроля получены высоко достоверные различия ($p = 0,002$).

Отношение шансов у женщин носительниц генотипа СТ попасть в группу с АД в 2,4 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов (95 % ДИ 1,5–3,9; $p = 0,001$). Генотипы СС и ТТ, наоборот, чаще встречаются в группе контроля, чем в группе с АД (таблица 11). Отношение шансов для генотипа СС попасть в группу с АД составляет 0,5 (95 % ДИ 0,3–0,8; $p = 0,008$).

Можно констатировать, что полученные данные во многом совпали с результатами исследования выполненного в Македонии, где были получены сходные частоты генотипов в исследуемых группах и сопоставимые оценки риска, связанные с ними. Так ОШ для генотипа СТ 2,4 (95 % ДИ 1,4–4,1; $p = 0,001$); ОШ для генотипа СС 0,5 (95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,011$) [123].

Таблица 11 – Частоты генотипов rs16944 гена IL1B у женщин в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
СС	59	42,1	37	26,4
СТ	66	47,1	95	67,9
ТТ	15	10,7	8	5,7
Достоверность различий, p	0,002			
Аллели	%		%	
С	65,7		60,4	
Т	34,3		39,6	

Продолжение таблицы 11

Двусторонний тест Фишера	0,220			
	n	%	n	%
Носители генотипа С/Т	66	47,1	95	67,9
Носители генотипов СС+ТТ	74	52,9	45	32,1
Двусторонний тест Фишера	0,001			
Отношение шансов	2,4			
95 % ДИ ОШ	1,5–3,9			
	n	%	n	%
Носители генотипа С/С	59	42,1	37	26,4
Носители генотипов СТ+ТТ	81	57,9	103	73,6
Двусторонний тест Фишера	0,008			
Отношение шансов	0,5			
95 % ДИ ОШ	0,3–0,8			
Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.				

Пока недостаточно хорошо представляется роль IL1В в развитии АД, все его взаимодействия, положительные и отрицательные обратные связи. В доступной литературе нет обоснованной логичной гипотезы о механизмах влияния полиморфизма гена IL1В на формирование фенотипа АД. Только в недавнем исследовании (2013 г.), выполненном в Японии на культуре кератиноцитов из человеческих волосяных фолликулов, было показано, что воздействие интерферона гамма индуцирует повышенную экспрессию IL32, IL1В, IL8 и CXCL1 в клетках доноров atopическим дерматитом, по сравнению с клетками от доноров без atopии [155]. Экспрессия IL1В коррелировала с экспрессией IL32. Авторы предположили, что избыточная экспрессия IL32 в кератиноцитах из волосяных фолликулов пациентов с atopическим дерматитом приводит к избыточной продукции про-IL1β и активации его через комплекс инфламмосомы, в который вовлечен белок NLRP2 [155]. Некоторые NOD-подобные рецепторы распознают не только сигналы проникновения инфекции в клетку, но и так называемые немикробные «сигналы опасности». При связывании лиганда они образуют большие цитоплазматические комплексы

(инфламмосомы), которые обеспечивают протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 бета и интерлейкина 18. Ещё есть данные об участии IL1B в реализации аллергической реакции на никель у предрасположенных лиц: активация ионами никеля NLRP3-ASC-caspase-1 иммунного сигнального пути в антиген-презентирующих клетках приводит к протеолитическому расщеплению про-IL1 β и секреции IL1B [118].

Полиморфизм -511C/T (rs16944) гена IL1B ассоциирован с atopическим дерматитом у женщин. Носительство генотипа СТ повышает риск развития АД у женщин, а генотип СС напротив является протективным в отношении АД. У мужчин ассоциация не обнаружена.

Полиморфизм rs1800795 гена IL6

В результате проведенного анализа полученных результатов частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,76$). При сравнении группы с АД с контролем по частотам генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 получено достоверное различие – $p = 0,010$. По частотам аллелей различия между группами отсутствуют. Отношение шансов у носителей генотипа GG попасть в группу с АД в 1,8 раза выше, чем у носителей двух других генотипов (95 % ДИ 1,1–2,9; $p = 0,009$). Генотип GC, наоборот, чаще встречается в группе контроля, чем в группе с АД, $p = 0,007$ (таблица 12). Факторы, уровень которых выше в группе здоровых по сравнению с группой больных, принято называть протективными или защитными.

Таблица 12 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 в контрольной группе и в группе с atopическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
CC	37	18,5	39	19,5
GC	105	52,5	77	38,5
GG	58	29,0	84	42,0

Продолжение таблицы 12

Достоверность различий, p	0,010			
Аллели	%		%	
С	44,8		38,8	
G	55,2		61,2	
Двусторонний тест Фишера	0,099			
	n	%	n	%
Носители генотипа GG	58	29,0	84	42,0
Носители генотипов GC+CC	142	71,0	116	58,0
Двусторонний тест Фишера	0,009			
Отношение шансов	1,8			
95 % ДИ ОШ	1,2–2,7			
	n	%	n	%
Носители генотипа GC	105	52,5	77	38,5
Носители генотипов CC+GG	95	47,5	123	61,5
Двусторонний тест Фишера	0,007			
Отношение шансов	0,6			
95 % ДИ ОШ	0,4–0,8			
Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал				

Отношение шансов у носителей генотипа GC попасть в группу с АД составляет 0,6, по сравнению с носителями двух других генотипов (95 % ДИ 0,4–0,8). При разделении группы с АД по полу оказалось, что у мужчин с АД отсутствуют значимые различия при сравнении с группой контроля, тогда как при сравнении частот генотипов в группе женщин с АД с частотами в группе контроля различия сохраняются ($p = 0,040$) (рисунок 36).

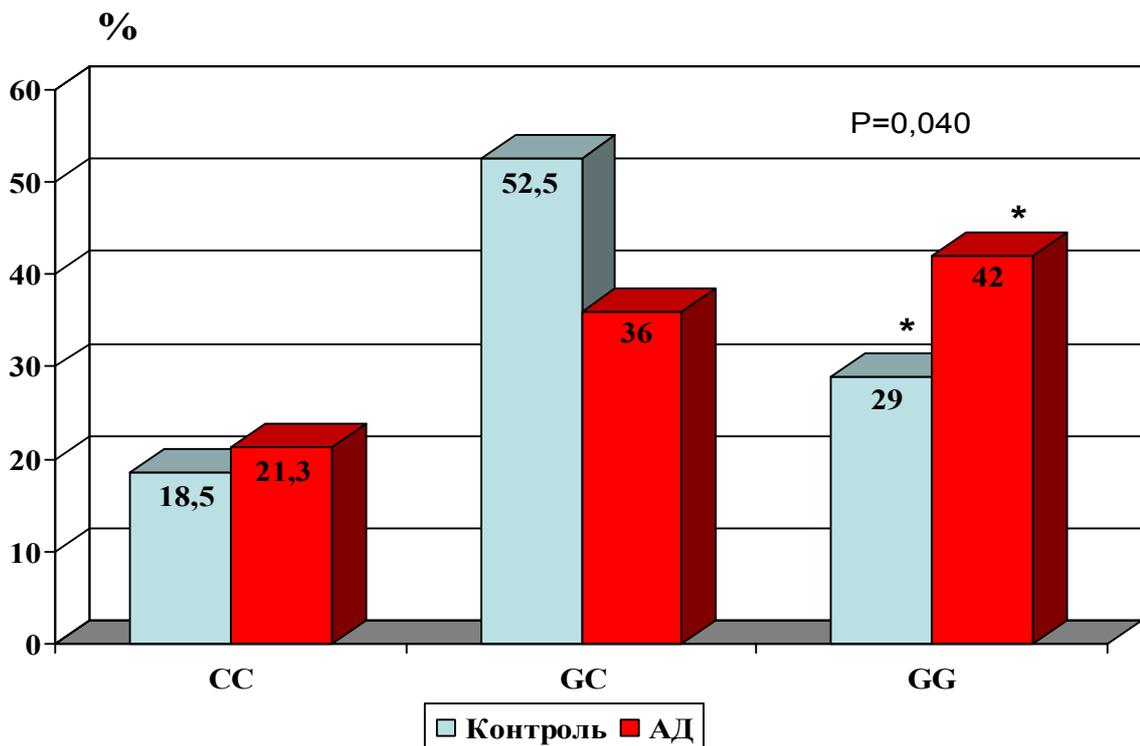


Рисунок 36 – Частоты генотипов rs1800795 гена IL6 у женщин

Отношение шансов у женщин носительниц генотипа GG попасть в группу с АД в 1,8 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов (95 % ДИ 1,1–3,2; $p = 0,043$). Хотя в работе, посвящённой исследованию связи этого ОНП с инсулинзависимым сахарным диабетом, обнаружили ассоциацию генотипа CC с заболеванием у женщин: у носительниц генотипа CC клинические признаки появлялись раньше [55].

Первые две работы по изучению ассоциации АД с rs1800795 гена IL6 были выполнены в Германии и опубликованы в 2003 году. Reich K. и соавторы не обнаружили ассоциации с АД [82]. Westphal G. и соавторы проверяли ассоциацию с контактным аллергическим дерматитом и тоже не обнаружили её [81]. Однако у них получились отличные от результатов настоящего исследования по частотам генотипов этого полиморфизма при разделении групп на лиц с экземой в анамнезе и без неё – с существенным повышением частоты носительства генотипа CC (47,4 %) и снижением частоты носительства генотипа GC (29,8 %) в группе с

экземой по сравнению с лицами без экземы (30,3 % и 50,3 % соответственно). В Македонии не обнаружили ассоциации этого ОНП с АД [123]. А в Чехии обнаружили достоверные различия частот генотипов между контролем и АД, но генотипом «риска» у них оказался генотип GG, при сходных оценках риска [45], также как и в исследовании иранских авторов [54].

Роль генов иммунного ответа в развитии патологических процессов, все их взаимодействия, положительные и отрицательные обратные связи до конца не изучены.

Полиморфизм rs1800795 гена IL6 ассоциирован с атопическим дерматитом. Носительство генотипа GG повышает риск развития АД у женщин.

Полиморфизм VNTR гена IL1RN

Частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,17$). При сравнении группы с АД с контролем по частотам генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена IL1RN достоверных различий не получено (таблица 13).

Таблица 13 – Частоты генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена IL1RN в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
410/410	106	53	91	45,5
410/240	70	35	73	36,5
410/325	3	1,5	6	3,0
240/240	21	10,5	30	15,0
Достоверность различий, p	0,285			
Аллели	%		%	
410	71,2		65,2	
325	0,8		1,6	
240	28,0		33,2	
Двусторонний тест Фишера	0,106			

В двух исследованиях, выполненных в Германии, не обнаружили ассоциации VNTR полиморфизма гена IL1RN с АД [82, 81]. Хотя показана ассоциация этого полиморфизма с atopической бронхиальной астмой в Турции [58]. В Иране нашли ассоциацию другого полиморфизма (Pst-I 1970) в этом гене с АД [60]. А в Финляндии обнаружили ассоциацию VNTR полиморфизма гена IL1RN с atopией [43].

Продукт гена IL1RN ингибирует биологическую активность интерлейкина 1 в Т-клетках и эндотелиальных клетках *in vitro*, а *in vivo* подавляет IL1-индуцированную продукцию кортикостерона. Dewberry и соавторы (2003 г.) нашли взаимосвязь между IL1RN*2 аллелем и репликативной способностью эндотелиальных клеток. Они обнаружили значительное снижение репликативной способности эндотелиальных клеток у носителей IL1RN*2 аллеля, параллельно с увеличением числа сенесцентных эндотелиальных клеток, хотя базальный апоптоз, активность теломеразы и длина теломер не отличались у носителей разных генотипов VNTR полиморфизма гена IL1RN [85]. Тогда как, согласно данным К. Wu и соавторов (2000 г.), активность теломеразы повышена, а теломеры короче в Т-клетках из крови пациентов с atopическим дерматитом и псориазом [147].

Ассоциации VNTR полиморфизма гена IL1RN с atopическим дерматитом не выявлено.

Полиморфизм rs763780 гена IL17F

Частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,62$). При сравнении группы с АД с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs763780 гена IL17F достоверных различий не получено (таблица 14).

Таблица 14 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs763780 гена IL17F в контрольной группе и в группе с atopическим дерматитом

Генотипы	Контрольная группа		АД	
	n	%	n	%
GG	2	1,0	7	4
AG	27	13,5	33	16
AA	171	85,5	160	80
Достоверность различий, p	0,154			
Аллели	%		%	
G	7,75		11,75	
A	92,25		88,25	
Двусторонний тест Фишера	0,073			

Белок IL17F вовлечён в патогенез дискоидной и системной красной волчанки, концентрация этого белка в сыворотке крови больных была значимо выше, чем в контроле [107]. Кроме того, мутации в этом гене являются причиной аутосомно-доминантного семейного кандидоза, протекающего с поражением кожи и слизистых (OMIM 613956) [109]. Но влияние полиморфизма этого гена на развитие кожных инфекций с осложнениями выявить не удалось [132]. А участие в патогенезе псориаза IL17F напротив доказано [110]. Более того создан препарат бродалумаб (моноклональные антитела к интерлейкину-17), который достоверно снижает выраженность симптомов псориаза, экспрессия IL17A, IL17C и IL17F в поражённой коже нормализуется [92].

Роль продукта гена IL17F в жизнедеятельности клеток кожи и иммунной системы в норме и при развитии патологических процессов ещё далеко не изучена. В настоящем исследовании ассоциации полиморфизма rs763780 гена IL17F с atopическим дерматитом не выявлено. Однако это не означает, что можно исключить этот ген из числа возможных кандидатов на участие в развитии патологического процесса при atopическом дерматите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как фенотип АД является с позиции этиологии гетерогенным состоянием. Поэтому в части случаев стандартные подходы к лечению оказываются неэффективными, поскольку не устранена причина развития заболевания и отсутствует воздействие на ключевые звенья патологического процесса.

Структура патологии человека, с точки зрения медицинской генетики, состоит из нескольких основных групп заболеваний: мультифакториальные болезни, моногенные болезни, хромосомные болезни и болезни с нетрадиционным типом наследования. Считается, что около 90 % заболеваний относится к категории мультифакториальных. Ещё на заре развития медицинской генетики предполагали, что по мере накопления фундаментальных знаний доля мультифакториальных заболеваний в структуре патологии человека будет уменьшаться за счёт перехода части случаев в другие категории, в первую очередь, в категорию моногенных заболеваний. Это и произошло с АД. Согласно последним западноевропейским данным, около 50 % больных АД имеют мутацию с образованием стоп-кодона в гене филаггрина [75], то есть фактически у них моногенная форма АД. В Японии эта оценка меньше (25–35 %). В России пока не проводилось полного секвенирования гена FLG, но, согласно последним исследованиям, частота мутаций в гене FLG у больных АД составляет не менее 15–20 % [27; 89]. Филаггрин является ключевым белком, участвующим в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул протеолитически разрезается на молекулы филаггрина, которые быстро агрегируют с кератиновым цитоскелетом, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, предотвращающим не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов.

Тактика ведения больных с атопическим дерматитом с мутациями в гене FLG и без мутаций отличается. При наличии мутаций в гене FLG основным

компонентом схемы лечения становятся эмоленты, восстанавливающие кожный барьер, а глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина применяются исключительно для снятия остроты процесса, максимально короткими курсами. Генотипирование в семьях больных с мутациями может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций, предрасположенных к развитию atopического дерматита и проведения целенаправленной первичной профилактики, исключая все триггерные факторы, например, перхоть кошачьих и т.д. Это особенно важно в семьях с atopическим дерматитом, поскольку дети рождаются без видимых клинических проявлений. Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики [97]. Корреляция была обнаружена между SCORAD и специфическим IgE к домашней пыли ($r = 0,66$; $p < 0,05$), клещевому аллергену ($r = 0,53$; $p < 0,05$) и кошачьей перхоти ($r = 0,64$; $p < 0,05$) у пациентов с АД с мутациями в гене FLG, но такой корреляции не было у пациентов с АД без мутаций [71]. На двух больших независимых когортах детей показана сильная взаимосвязь между носительством мутаций (R501X и 2282del4) в гене FLG и контактом с кошачьей перхотью в первый год жизни с ранним развитием АД [95]. Авторы считают, что кошачья перхоть существенно повышает риск развития АД в первый год жизни у носителей мутаций в гене FLG, поэтому не рекомендуется содержание кошки в доме, где проживает такой ребёнок. Мутации в гене FLG – самый сильный и самый хорошо подтвержденный генетический фактор риска развития АД. Они участвуют в первых этапах развития этого заболевания и способствуют его хронизации. Их идентификация создаёт потенциал целенаправленного вмешательства и лечения и может в конечном итоге привести к созданию новой молекулярной классификации АД. Взаимодействие средовых и генетических факторов с нуль-аллелями гена FLG, которое приводит к развитию АД, продолжает изучаться.

Частота мутации 2282del4 в группе больных АД выше, чем в популяции г. Новосибирска (12,8 % и 3,8 % соответственно; $p = 0,001$). Отношение шансов (ОШ) обнаружить носителя делеционного аллеля в группе больных АД в 3,7 раза

выше, чем в контроле (95 % ДИ 2,1–6,3). Достоверных различий в частоте мутации R501X между группой с АД и контролем обнаружено не было (2,3 % и 1,1 % соответственно) [27]. В другом исследовании подтвердили вклад мутации 2282del4 в развитие АД в Новосибирске [89], а также факт низкой частоты мутации R501X, по сравнению с Западной Европой. Кроме того, показали низкую частоту мутаций R2447X и S3247X как в популяции, так и при АД [89].

На русской популяции серьёзных масштабных исследований мутаций в гене FLG пока нет. Но если суммарная доля носителей нуль-мутаций в гене FLG у больных атопическим дерматитом в России достигнет даже 30 %, не следует думать, что оставшиеся 70 % относятся к мультифакториальным состояниям. Атопический дерматит может сочетаться не только с вульгарным ихтиозом, но и с X-сцепленным ихтиозом [99] и целым рядом ихтиозиформных изменений кожи [26], в частности с синдромом Нетертона [93], а также с эктодермальными дисплазиями [135].

Поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с АД как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжаются. В настоящее время в базе HuGE Navigator зарегистрировано 224 гена, проверенных на ассоциацию с АД [105]. Гены, по которым имеется не менее 3-х публикаций: FLG, IL10, IL4, IL13, TNF, IL4R, SPINK5, IL6, GSTM1, GSTP1, IL1B, TLR2, IL18, FCER1A, DEFB1, CD14, GSTT1, IL5, IL12B, TLR4, STAT6. Ещё 36 генов, по которым имеется 2 публикации, все остальные проверялись на ассоциацию с АД однократно. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много, как и по другим мультифакториальным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании их этиопатогенеза, который бы привёл к разработке алгоритмов ведения больных, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом.

Фенотип атопического дерматита (или сходные изменения кожи) встречается на фоне моногенных наследственных заболеваний обмена веществ

(чаще у детей раннего возраста). Атопический дерматит при фенилкетонурии и гистицинемии описали почти полвека назад [101; 157]. Ещё в 70-е годы XX века описали ассоциацию АД с первичным кожным амилоидозом [142]. В последующем эта связь была неоднократно подтверждена [59; 69].

Важную роль в клинике АД играют продукты, входящие в рацион питания пациента. Они могут выступать не только как аллергенные, но и как неаллергенные триггеры раздражения и зуда кожи. В первую очередь это касается фруктов и овощей, например, таких как томаты или цитрусовые. У аллергологов много работ о том, что чувствительность к этим продуктам индивидуальна [1]. Некоторые продукты могут являться псевдоаллергенами у конкретного больного и вызывать зуд из-за входящих в них фруктовых кислот, каротина и других природных веществ, которые являются раздражителями, и их можно обнаружить в моче. Существуют справочники по нормам содержания различных веществ в моче. Отклонение от нормы может свидетельствовать как о нарушении обмена того или иного вещества в организме, так и о недостаточности ферментативной функции организма для переработки этого вещества, поступающего с пищей. Это можно обнаружить в моче с помощью количественных и полуколичественных тестов, а также тонкослойной хроматографии. В стандартный арсенал медико-генетической службы ещё с конца прошлого века вошли количественные, полуколичественные тесты и хроматографические методы исследования, используемые для скрининга и верификации наследственных болезней обмена веществ (НБО) (Приказ Минздрава РФ от 30.12.1993 № 316). Для селективного скрининга НБО в рутинном варианте успешно используются методические подходы, разработанные несколько десятилетий назад, которые позволяют выявить около 60 клинических форм НБО [20]. Применение данного скрининга мочи позволяет обнаружить не только отклонения при НБО, но и различные изменения, связанные с ферментопатиями, нарушением функции ЖКТ и мочевыводящей системы. Метод является доступным и экономичным. Отклонение от нормы может свидетельствовать как о нарушении обмена того или иного вещества в организме, так и о недостаточности ферментативной функции

организма для переработки какого-либо вещества, находящегося в определенных продуктах питания. В группу для исследования включались пациенты с диагнозом атопический дерматит, с торпидным течением на стандартной терапии. На первом приёме подробно изучался анамнез пациента на основании опроса и представленной документации, его семейный анамнез, осмотр и производилась оценка тяжести АД с помощью расчета индекса SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита), разработанная группой ученых европейских стран [141]. После этого забиралась случайная порция мочи для проведения селективного скрининга на НБО. На повторном приёме проводился анализ полученного результата. Все пациенты поделены на 2 группы: без отклонений и с выявленными отклонениями; в свою очередь, группа с отклонениями была поделена на группу с отклонениями, вызванными различными возможными заболеваниями (эти пациенты отправлялись на дообследование к специалистам по профилю) и группу с ферментопатиями (именно этой группе пациентов назначалась диета с исключением продуктов, содержащих те или иные вещества, обнаруженные в анализе мочи). После назначения индивидуальной диеты больные осматривались через 5–7 недель – получено значительное достоверное снижение индекса SCORAD. Результаты этого исследования показывают, что хроматография мочи может стать хорошим дополнительным методом обследования пациентов с атопическим дерматитом в возрасте до 6 лет.

Для понимания этиологии АД с торпидным течением нельзя игнорировать реакцию кожи при целиакии. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Италии, было установлено, что у больных целиакией примерно в двух третях случаев отсутствуют характерные симптомы заболевания. Массовый скрининг был проведен с помощью биохимического анализа на наличие антиглиадиновых антител с последующей эндоскопической биопсией с гистологически подтвержденной атрофией ворсинок в 12-пёрстной кишке. Наиболее частыми жалобами были боли в животе, афтозный стоматит и атопический дерматит [144]. Атопический дерматит встречается у больных целиакией в 3 раза чаще, чем у

здоровых [48]. Среди детей, больных АД, часто встречаются и другие виды мальабсорбции, так в Литве частота мальабсорбции лактозы достигает 41 %, мальабсорбции глюкозы-галактозы 12 % [140]. Это в большинстве своём наследственные аутосомно-рецессивные заболевания обмена веществ. Степень их проявлений может усиливаться при наличии у больных мутаций в гене FLG [52].

За последние 3 года в ФГБУ РДКБ МЗ РФ и в ГБУ МДГКБ ДЗ г. Москвы обследованы 377 пациентов, которые поступали для исключения или подтверждения целиакии. Согласно полученным данным, АД может быть маркером целиакии, поэтому её целесообразно исключать при совпадении дебюта АД с введением в детский рацион продуктов с глютенем.

Хромосомные перестройки нередко сопровождаются проявлениями АД. Конечно, полные трисомии как по аутосомам (13, 18, 21 хромосомы), так и по половым хромосомам обычно не вызывают затруднений в диагностике. Наличие специфического фенотипа служит показанием для выполнения кариологического анализа, который, как правило, подтверждает исходный предположительный диагноз. Хотя случаются и находки, при ВПР [124; 148] и особенно в случаях МВПР – 49, XXXXY [104]. Известны специфические фенотипы, связанные с небольшими хромосомными абберациями, при которых часто встречается АД, например синдром DiGeorge [47]. Гораздо сложнее дело обстоит с носителями мелких хромосомных перестроек, которые не имеют специфических проявлений [156] или имеют небольшие размеры и требуют применения не стандартного кариологического анализа, а FISH метода [44]. Часть таких находок случается среди пациентов клиник, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением. У другой части единственным явным клиническим проявлением хромосомной перестройки может быть торпидно текущий атопический дерматит [70]. Описаны и более сложные случаи, когда атопический дерматит сочетается с ферментопатией и хромосомной перестройкой [117] или с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом и трисомией по 7-й хромосоме в клеточном клоне из крови и лимфоузла [106]. В таких случаях бывает трудно определиться с

этиопатогенетическими взаимоотношениями. Вполне вероятно, что недооценивается роль хромосомной нестабильности и дефектов репарации ДНК в этиологии АД. Так А. Karaman и С. Aliğaoğlu (2006 г.) показали, что сестринские хроматидные обмены (SCE) значительно повышены у пациентов с АД независимо от пола, возраста, продолжительности и тяжести заболевания [114]. Расширение технических возможностей молекулярно-биологических исследований в настоящее время существенно опережает их практическое использование в медицинской практике. Так ставший уже почти рутинным, в техническом смысле, анализ мелких хромосомных перестроек на специализированных чипах, сталкивается со значительными проблемами с доказательствами причинно-следственных связей. Насколько этот метод окажется применим в поисках этиологии в случаях торпидно текущего АД, покажет будущее.

Если рассматривать АД с точки зрения этиологии, что необходимо для достижения максимальной эффективности терапевтических вмешательств, то приходится признавать, что существующие подходы (алгоритмы) поиска причин его развития у каждого конкретного пациента нуждаются в регулярной доработке с учётом быстро накапливающихся знаний в этой области.

Проведённое исследование решает проблему повышения эффективности терапии АД за счёт коррекции выявленных в результате дополнительного комплексного обследования патологических изменений, обуславливающих его торпидное течение. В работе показано, что практически у половины пациентов с торпидным течением АД это обусловлено различными заболеваниями (рисунок 37), которые нужно диагностировать в ходе дополнительных исследований, включённых в разработанный алгоритм (рисунок 38). Коррекция выявленных нарушений значительно улучшает течение АД вплоть до клинического выздоровления или длительной ремиссии.

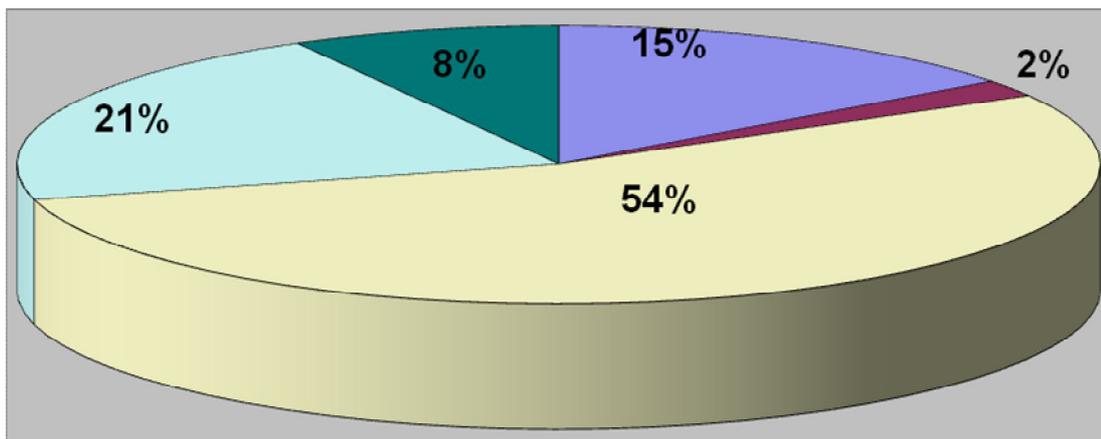


Рисунок 37 – Этиологическая структура в группе пациентов с торпидно текущим АД (n = 470 человек)

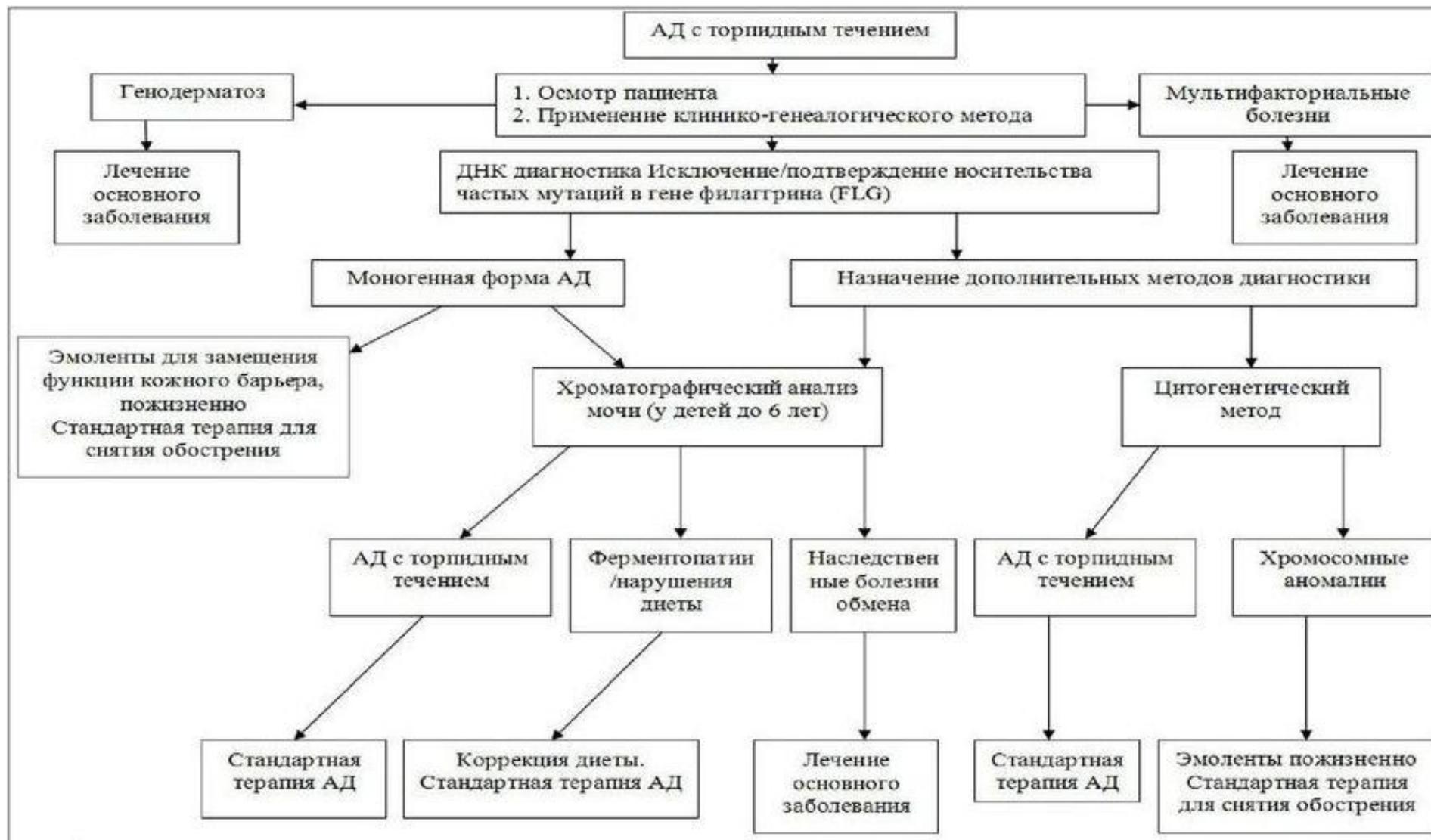


Рисунок 38 – Алгоритм обследования и лечения пациентов с торпидным течением atopического дерматита

Исходя из современных представлений об этиологии АД и результатов настоящего исследования, выработан следующий алгоритм идентификации этиологии торпидно текущего АД:

1. Применение клинико-генеалогического метода (составление родословной, осмотр не только пробанда, но и его родственников, определение перечня заболеваний для дифференциальной диагностики, перечня обследований для пробанда и родственников).

2. Включение в дифференциальную диагностику наследственных заболеваний, при которых кожные проявления являются одним из ведущих симптомов (вульгарный ихтиоз, эктодермальная дисплазия, X-сцепленный ихтиоз, кератодермия Тоста-Унны, мастоцитоз и др.).

3. Исключение/подтверждение носительства частых мутаций в гене филаггрина (FLG).

4. У детей до 6 лет – исключение/подтверждение нарушений диеты с помощью хроматографического анализа мочи и/или нарушений обмена веществ.

5. Исключение/подтверждение повышенной чувствительности организма к глютену с помощью теста на антитела к эндомицину.

6. Кариологический анализ (при наличии специфических фенотипических признаков или полисистемного поражения). При наличии показаний – FISH или CGH array.

Использование этого алгоритма позволяет идентифицировать этиологию АД у значительной части больных с торпидно текущим АД и назначить этиотропную и/или патогенетически обоснованную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Отношение шансов обнаружить носителя делеционного аллеля по мутации 2282del4 в гене FLG в группе с торпидным течением atopического дерматита в 3,7 раза выше, чем в группе контроля.

2. Доля наследственных заболеваний с кожными проявлениями в группе больных с торпидным течением atopического дерматита составила 8 %.

3. Хроматографию мочи целесообразно использовать как дополнительный метод обследования пациентов с торпидным течением atopического дерматит в возрасте до 6 лет для выявления ферментопатии, что позволяет индивидуализировать диету у 3 из 4 детей, а у каждого 10-го ребёнка – своевременно диагностировать мультифакториальные болезни (заболевания почек, эндокринной системы и т.д.) или наследственные болезни обмена веществ.

4. Частота хромосомных аномалий в общей группе больных с торпидным течением atopического дерматита составила 1,7 %, а в подгруппе больных со специфическим фенотипом и/или полисистемной патологией – 17 %.

5. Atopический дерматит может быть ранним маркером целиакии в группе детей до 5 лет и аллергической энтеропатии, поэтому эти заболевания целесообразно включать в круг дифференциальной диагностики при совпадении дебюта atopического дерматита с введением в детский рацион новых продуктов, в том числе содержащих глютен.

6. Отношение шансов у женщин, носительниц генотипа AA полиморфизма rs231775 гена CTLA4, попасть в группу с atopическим дерматитом в 1,6 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,046$). Отношение шансов у женщин, носительниц генотипа CT полиморфизма rs16944 гена IL1B, попасть в группу с atopическим дерматитом в 2,4 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,001$). Отношение шансов у женщин, носительниц генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена IL6, попасть в группу с atopическим дерматитом в 1,8 раза выше, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,043$). Полиморфизмы rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN не вносят

существенного вклада в развитие atopического дерматита.

7. Разработанный алгоритм позволяет идентифицировать этиологию торпидного течения atopического дерматита в 46 % случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинико-генеалогический метод, включающий осмотр пробанда и родственников, составление родословной, определение перечня заболеваний для дифференциальной диагностики и перечня обследований для пробанда и родственников, должен быть обязательным первым этапом консультирования больного с торпидным течением атопического дерматита.

2. Учитывая значительный вклад мутаций в гене FLG в развитие и характер течения атопического дерматита, каждому больному с торпидным течением заболевания необходимо проводить обследование на носительство частых мутаций в гене филаггрина FLG.

3. Всем детям в возрасте до 6 лет с торпидным течением атопического дерматита рекомендуется выполнять хроматографический анализ мочи для исключения/подтверждения ферментопатий и/или нарушений обмена веществ.

4. Всем детям с торпидным течением атопического дерматита при совпадении времени дебюта дерматоза с введением в пищевой рацион новых продуктов, в том числе содержащих глютен, целесообразно рекомендовать целенаправленное обследование для исключения целиакии и аллергической энтеропатии.

5. Пациентам с торпидным течением атопического дерматита при наличии специфических фенотипических признаков или полисистемной патологии рекомендуется выполнять кариологический анализ для исключения хромосомных аномалий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– атопический дерматит
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВПР	– врождённый порок развития
ГАГ	– гликозаминогликаны
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
МКБ	– международная классификация болезней
мРНК	– матричная РНК
НБО	– наследственные болезни обмена
НО	– наследственная отягощенность
ОШ	– отношение шансов
СА	– семейный анамнез
ЦНС	– центральная нервная система
ЭД	– эктодермальная дисплазия
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭДТА	– этилендиаминтетраацетат
ХС	– хондроитинсульфат
aCGH	– сравнительная геномная гибридизация на чипах (Array-based Comparative Genomic Hybridization)
CNV	– вариации числа копий (copy number variation)
CTLA4	– ген цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated 4)
FISH	– флуоресцентная гибридизация in situ (fluorescence in situ hybridization)
FLG	– ген филаггрина (filaggrin)
GWAS	– полногеномное ассоциативное исследование (Genome Wide Association Study)
IL17F	– ген интерлейкин 17 Ф (interleukin 17F)
IL1B	– ген интерлейкин 1 бэта (interleukin 1-beta)

IL1RN	– ген антагониста рецептора интерлейкина 1
IL6	– ген интерлейкин 6 (interleukin 6)
MONICA	– Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
NGS	– секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing)
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man
SC	– stratum corneum
SCE	– сестринские хроматидные обмены (sister chromatid exchanges)
SCORAD	– Scoring of Atopic Dermatitis
TEWL	– трансэпидермальная потеря воды (transepidermal water loss)
VNTR	– различное число тандемных повторов (Variable Number Tandem Repeat)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асирян, Е. Г. Роль пищевых аллергенов в развитии атопического дерматита у детей / Е. Г. Асирян // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1. (21). – С. 53–58.
2. Атопический дерматит / К. Н. Суворова [и.др.] – Саратов : Издательство Саратовского университета, 1989. – 168 с.
3. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции / Е. Г. Кондюрина [и.др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2004. – Т. 24, № 1. – С. 39-44.
4. Атопический дерматит: наружная терапия (печатается в сокращенном варианте) Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту // Под общей редакцией акад. РАМН Р. М. Хаитова и чл.-корр. РАМН, проф. А. А. Кубановой. – Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 167–173.
5. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. – М. : Медицина для всех, 2005. — 64 с.
6. Бакстон, П. Дерматология / П. Бакстон; Пер. с англ. – М. : «Издательство БИНОМ», 2006. – 176 с.
7. Баранов, А. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин, О. А. Субботина // – М. : Династия, 2002. – 172 с.
8. Волкова, Е. Н. Атопический дерматит / Е. Н. Волкова // Лечащий Врач. – 2006. - № 09 – <http://www.lvrach.ru/2006/09/4534306/>
9. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение / И. А. Горланов [и.др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - № 1. – С. 51-55.
10. Гребенченко, Е. И. Кожные проявления аллергии: клинические аспекты и принципы лечения / Е. И. Гребенченко, Е. С. Феденко // Практическая медицина. – 2011. - № 2 (49). – С. 9-14.

11. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В. Н. Максимов [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. - № 8. – С. 21-23.
12. Денисов, М. Ю. Клинические и морфофункциональные аспекты патологии органов пищеварения у детей с аллергодерматозами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Денисов Михаил Юрьевич; Новосиб. гос. ун-т. – Томск : 2000. – 42 с.
13. Дерматология. Атлас-справочник / Т. Фицпатрик [и др.]; Пер. с англ. – М. : Практика, 1999. - 1088 с.
14. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник // Кей Шу-Мей Кэйн [и др.]; Пер. с англ. – М. : Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 496 с.
15. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти; Пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 736 с.
16. Зверькова, Ф. А. Болезни кожи детей / Ф. А. Зверькова. – С.-Петербург : «Сотис», 1994. – 240 с.
17. К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей / Е. А. Рославцева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 24-29.
18. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиуту. Атлас-справочник / Кеннет Л. Джонс; Пер. с англ. – М. : Практика, 2011. – 1024 с.
19. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами / Е. С. Савченко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. - № 3. (39). – С. 107-111.
20. Краснопольская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей / К. Д. Краснопольская. – М. : РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – 364 с.
21. Кунгуров, Н. В. Лечение атопического дерматита / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан // Клин. дерм. и вен. – 2006. - № 4. - С. 70-76.

22. Лангергансово-клеточный гистиоцитоз у ребенка 7 лет / Г. О. Бронин [и.др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. - Т. 92, № 5. – С. 150-152.
23. Лангергансоподобный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение мужчины 32 лет / К. С. Войтковская [и.др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2013. – № 1 (5). – С. 34-38.
24. Мамед-заде, Г. Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере синдрома дауна) / Г. Т. Мамед-заде // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2 – С. 106-111.
25. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): справочник / Под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : «Интермедика», 2001. – 304 с.
26. Мордовцев, В. Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас / В. Н. Мордовцев, В. В. Мордовцева, В. В. Мордовцева // – М. : Наука, - 2004. – 174 с.
27. Мутации в гене филаггрина и атопический дерматит / Ю. В. Максимова [и.др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. - № 3. - С. 58-62.
28. Мутации в гене филаггрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита / Т. И. Саликова [и.др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. - № 3. – С. 4-7.
29. Наследственные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырёва. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 936 с.
30. Приказ Минздрава РФ от 30.12.1993 № 316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации» // Портал информационной поддержки специалистов ЛПУ
31. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: руководство для практикующих врачей / И. И. Дедов [и.др.] // Под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : Литера, - 2006. – 1080 с.

32. Ревна, М. О. Аллергические болезни и целиакия – механизмы соприкосновения и различия / М. О. Ревна // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 76-80.
33. Семилетний опыт терапии нитизиномом наследственной тирозинемии 1-го типа в России / Л. С. Намазова-Баранова [и.др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. - № 3. – С. 24-31.
34. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса; пер. с англ. – М. : Мир, 1990. – С. 58–94.
35. Современная наружная терапия дерматозов. / Под ред. Н.Г. Короткого. – Тверь, 2001. – 528 с.
36. Файзуллина, Р. М. Клинико-anamнестические факторы торпидного течения атопического дерматита у детей / Р. М. Файзуллина, А. К. Ханова // Поликлиника. – 2014. - № 3-2. - С. 94-95.
37. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер; Пер. с англ. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
38. Хёгер, Петер Г. Детская дерматология / Петер Г. Хёгер / Пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А.Н. Львова. – М. : Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.
39. Хэбиф, Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Т. П. Хэбиф // Пер. с англ.; 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 672 с.
40. Шарова, Н. М. Некоторые аспекты патогенеза и терапии экземы / Н. М. Шарова // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). – 2015; - № 3. - С. 72-75.
41. Экзема и нейродермит у детей / Н. П. Торопова; – Иркутск : Изд-во Иркут. ун-та, 1986. – 288 с.
42. Эффективность терапии с включением анксиолитика больных хроническими дерматозами с отягощенным психосоматическим анамнезом / О. Н. Позднякова [и.др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. - № 2. – 20 с. Режим доступа:http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=647
43. A common IL-1 complex haplotype is associated with an increased risk of

atopy / T. Pessi [et al.] // J Med Genet. – 2003. – N 40. – P. 66-69.

44. A de novo 7.9 Mb deletion in 22q13.2→qter in a boy with autistic features, epilepsy, developmental delay, atopic dermatitis and abnormal immunological findings / C. P. Chen [et al.] // Eur J Med Genet. - 2010. – Vol. 53, N 5. – P. 329-32.

45. A prospective study in children with a severe form of atopic dermatitis: clinical outcome in relation to cytokine gene polymorphisms / J. Kayserova [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2012. – Vol. 22, N (2). – P. 92-101.

46. A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells / G. Magistrelli [et al.] // Europ. J. Immun. – 1999. – N 29. – P. 3596-3602.

47. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease / L. Staple [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 16, N 3. – P. 226-230.

48. Allergy prevalence in adult celiac disease / C. Ciacci [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 113, N 6. – P. 1199-203.

49. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients / I. Jakasa [et al.] // J Invest Dermatol. – 2007. – N 127. – P. 129-134.

50. An inverse association between history of childhood eczema and subsequent risk of type 1 diabetes that is not likely to be explained by HLA-DQ, PTPN22, or CTLA4 polymorphisms / L. C. Stene [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2010. – Vol. 11, N 6. – P. 386-393.

51. Association between copy-number variations of the human histamine H4 receptor gene and atopic dermatitis in a Chinese population / B. Chen [et al.] // Clin Exp Dermatol. - 2013. – Vol. 38, N 3. – P. 295-300.

52. Association between Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Self-Reported Food Allergy and Alcohol Sensitivity / A. Linneberg [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 161, N 3. – P. 234-422.

53. Association Between Serum IgE Levels and the CTLA4 + 49A/G and

FCER1B – 654C/T Polymorphisms in Korean Children With Asthma / K. Y. Oh [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2010. – Vol. 2, N 2. – P. 127-133.

54. Association between the interleukin 6 genotype at position – 174 and atopic dermatitis / M. Gharagozlou [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2013. – Vol. 23, N 2. – P. 89-93.

55. Association of a functional 17-beta-estradiol sensitive IL6-174G/C promoter polymorphism with early-onset type 1 diabetes in females / O. P. Kristiansen [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 2003. – N 12. – P. 1101-1110.

56. Association of CTLA-4 gene polymorphism with oral squamous cell carcinoma / Y. K. Wong [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 2006. – N 35. – P. 51-54.

57. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer / D. Zhang [et al.] // BMC Cancer. – 2007. – N 7. – P. 45.

58. Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Turkish children with atopic asthma / D. Zeyrek [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2008. – Vol. 29, N 5. – P. 468-474.

59. Association of primary cutaneous amyloidosis with atopic dermatitis: a nationwide population-based study in Taiwan / D. D. Lee [et al.] // Br J Dermatol. – 2011. – Vol. 164, N 1. – P. 148-153.

60. Association of single nucleotide polymorphisms of interleukin-1 family with atopic dermatitis / N. Behniafard [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr). – 2014. – Vol. 42, N 3. – P. 212-215.

61. Atopic Diathesis in Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia / H. Koguchi-Yoshioka [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2015. – Vol. 95, N 4. – P. 476-479.

62. Binding stoichiometry of the cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 (CTLA-4): a disulfide-linked homodimer binds two CD86 molecules / P. S. Linsley [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995. – № 270. – P. 15417-15424.

63. Bland, J. M. Statistics notes. The odds ratio. / J. M. Bland, D. G. Altman // BMJ. - 2000. – Vol. 320, N 7247. – P. 1468.

64. Carr, W. W. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review

and Treatment Recommendations / W. W. Carr // *Paediatr Drugs*. - 2013. – Vol. 15, N 4. - P. 303-310.

65. Ceramide profile in hypohidrotic ectodermal dysplasia / J. M. Jungersted [et al.] // *Clin Exp Dermatol*. – 2012. – Vol. 37, N 2. – P. 153-155.

66. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21 / L. J. McKinley-Grant [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1989. – Vol. 86, N 13. – P. 4848-4852.

67. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus / R. B. Presland [et al.] // *J Biol Chem*. – 1992. – N 25. – Vol. 267, N 33. – P. 23772-23781.

68. Characterization of the mouse loricrin gene: linkage with profilaggrin and the flaky tail and soft coat mutant loci on chromosome 3 / J. A. Rothnagel [et al.] // *Genomics*. – 1994. – Vol. 23, N 2. – P. 450-456.

69. Chia, B. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis / B. Chia [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2014 Jun;28(6):810-3.

70. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with severe eczema / S. Minakawa [et al.] // *Clin Exp Dermatol*. – 2009. – Vol. 34, N 3. – P. 410-411.

71. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema / I. Nemoto-Hasebe [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2009. – Vol. 129, N 3. – P. 682-689.

72. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs / C. J. March [et al.] // *Nature*. – 1985. - N 315. – P. 641-647.

73. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. A. Palmer [et al.] // *Nat Genet*. – 2006. – Vol. 38, N 4. – P. 441-446.

74. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis / S. Dähnhardt-Pfeiffer [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges*. – 2013. – Vol. 11, N 5. – P. 437-443.

75. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent

and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema / A. Sandilands [et al.] // *Nat Genet.* – 2007. – Vol. 39, N 5. – P. 650-654.

76. Cookson, W. O. The genetics of atopic dermatitis / W. O. Cookson, M. F. Moffatt // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2002. – Vol. 2, N 5. – P. 383-387.

77. Cooper, B. T. Coeliac disease and immunological disorders / B. T. Cooper [et al.] // *Br Med J.* – 1978. – Vol. 1 (6112). – P. 537-539.

78. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location / K. Harper [et al.] // *J. Immun.* – 1991. – Vol. 147. – P. 1037-1044.

79. CTLA-4 expression in T cells of patients with atopic dermatitis / S. Y. Choi [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 16, N 5. – P. 422-427. Erratum in: *Pediatr Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 16, 6. – P. 554.

80. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease / T. Kouki [et al.] // *J. Immun.* – 2000. – N 165. – P. 6606-6611.

81. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis / G. A. Westphal [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2003. – Vol. 48, N 2. – P. 93-98.

82. Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis / K. Reich [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2003. – Vol. 148, N 6. – P. 1237-1241.

83. Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and multiple small-scale variations that include insertions/deletions, microsatellites, and non-polymorphic variants : WWW. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

84. Davis, J. R. Cellular immunodeficiency in anhidrotic ectodermal dysplasia / J. R. Davis, L. M. Solomon // *Acta Derm Venereol.* – 1976. – Vol. 56, N 2. – P. 115-120.

85. Dewberry, R. M. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RN) genotype modulates the replicative capacity of human endothelial cells / R. M. Dewberry [et al.] // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92, N 12. – P. 1285-1287.

86. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults:

European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report / C. A. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, N (8). – P. 969–987.

87. Exacerbation of X-linked ichthyosis phenotype in a female by inheritance of filaggrin and steroid sulfatase mutations / R. Ramesh [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2011. – Vol. 64, N 3. – P. 159-162.

88. Filaggrin in atopic dermatitis / G. M. 'O'Regan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 122, N 4. – P. 689-93.

89. Filaggrin mutations in a Western siberian population and their association with atopic dermatitis in children / E. G. Komova [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2014. – Vol. 18, N 12. – P. 791-796.

90. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype / R. S. Ginger [et al.] // *Arch Dermatol Res*. – 2005. – Vol. 297, N 6. – P. 235-241.

91. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis / J. M. Jensen [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, N 3. – P. 413-23.

92. Gene expression profiles normalized in psoriatic skin by treatment with brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody / C. B. Russell [et al.] // *J Immunol*. – 2014. – Vol. 192, N 8. – P. 3828-3836.

93. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease / A.J. Walley [et al.] // *Nat Genet*. – 2001. – Vol. 29, N 2. – P. 175-178.

94. Gene polymorphisms of 22 cytokines in Macedonian children with atopic dermatitis // K. Stavric [et al.] // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 37-50.

95. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard [et al.] // *PLoS Med*. - 2008. - Vol. 5, N 6. – P. 131.

96. Gene-gene interactions between candidate gene polymorphisms are associated with total IgE levels in Korean children with asthma / W. A. Choi [et al.] //

J Asthma. – 2012. – Vol. 49, N 3. – P. 243-252.

97. Guttmacher, A. E. The Family History – More Important Than Ever / A. E. Guttmacher [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2004. - N 25. – P. 2333-2336.

98. Hanifin, M. Diagnostic features of atopic dermatitis / M. Hanifin, N. Rajka // Acta Dermatol Venerol. – 1980. – N 114. – P. 146-148.

99. Harangi, F. Occurrence of X-linked ichthyosis along with atopy / F. Harangi [et al.] // Orv Hetil. – 2000. – Vol. 141, N 23. – P. 1301-1303.

100. Histamine metabolism in patients with histidinemia: determination of urinary levels of histamine, N tau-methylhistamine, imidazole acetic acid, and its conjugate(s) / I. Imamura [et al.] // J Biochem. – 1984. – Vol. 96, N 6. – P. 1925–1929.

101. Histidinemia and atopic dermatitis. Arch Dermatol. – 1968. – N 98 (3). – P. 317–319.

102. Hoffjan, S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis / S. Hoffjan, S. Stemmler // British Journal of Dermatology. – 2007. – N 157. – P. 441-449.

103. Holbrook, K. A. Abnormal epidermal keratinization in the repeated epilation mutant mouse / K. A. Holbrook [et al.] // J Cell Biol. – 1982. – Vol. 92, N 2. – P. 387-397.

104. Hou, J. W. 49, XXXXY syndrome / J. W. Hou // Chang Gung Med J. – 2004. – Vol. 27, N 7. – P. 551-554.

105. HuGE Navigator : WWW. URL: <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm>.

106. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level / A. S. Roumier // Haematologica. – 2003. – Vol. 88, N 7. – P. 24.

107. IL-17 in cutaneous lupus erythematosus / C. Tanasescu [et al.] // Eur J Intern Med. – 2010. – Vol. 21, N 3. – P. 202-207.

108. IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with psoriasis vulgaris or atopic dermatitis in the Japanese population / S. Shibata [et al.] // J Dermatol Sci. – 2009. – Vol. 53, N 2. – P. 163-165.

109. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis / Y. Ling [et al.] // *J Exp Med.* – 2015. – Vol. 212, N 5. – P. 619-631.
110. Innate immune cells express IL-17A/F in acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis / M. Kakeda [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2014. – Vol. 306, N 10. – P. 933-938.
111. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease / K. Kaukinen [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, N 9. – P. 942-946.
112. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect / S. J. Brown [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132, N 1. – P. 98-104.
113. Irvine, A. D. Fleshing out filaggrin phenotypes / A. D. Irvine // *J Invest Dermatol.* – 2007. – N 127. – P. 504-507.
114. Karaman, A. Frequency of sister chromatid exchanges in the lymphocytes of patients with atopic dermatitis / A. Karaman, C. Aliagaoglu // *J Dermatol.* – 2006. – Vol. 33, N 9. – P. 596-602.
115. Keratohyalin protein in disorders of keratinization / H. P. Baden [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1974. – Vol. 62, N 4. – P. 411-414.
116. Kissling, S. Follow-up of atopic dermatitis after early childhood / S. Kissling, B. Wüthrich // *Hautarzt.* – 1993. – Vol. 44, N 9. – P. 569-573.
117. Late-onset atopic dermatitis in complex glycerol kinase deficiency with chromosome Xp21 region deletion: is there a pathogenic relationship? / F. Sueyoshi [et al.] // *Dermatology.* – 1999. – Vol. 198, N 1. – P. 98-99.
118. Li, X. Nickel induces interleukin-1 β secretion via the NLRP3-ASC-caspase-1 pathway / X. Li, F. Zhong // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37, N 2. – P. 457-466.
119. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. J. D. Smith [et al.] // *Nat Genet.* – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 337-342.
120. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 118, N 1. – P. 214-219.

121. Lu, P. D. Hypohidrotic ectodermal dysplasia / P. D. Lu, J. V. Schaffer // *Dermatol Online J.* – 2008. – № 15. – Vol. 14, N 10. – P. 22.
122. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 / E. Sonkoly [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126, N 3. – P. 581-589.
123. MONICA. Monograph and Multimedia Sourcebook World,s largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002 / Edited by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project). – WHO, Geneva, 2003. – 237 p.
124. Mosaic rearrangement of chromosome 18: characterization by FISH mapping and DNA studies shows trisomy 18p and monosomy 18p both of paternal origin / G. Oner [et al.] // *Am J Med Genet.* – 2000. – Vol. 92, N 2. – P. 101-106.
125. Most "sporadic" cases of X-linked ichthyosis are not de novo mutations / S. A. Cuevas-Covarrubias [et al.] // *Acta Derm.Venereol.* – 1999. – N 79. – P. 143-144.
126. Oaks, M. K. Cutting edge: a soluble form of CTLA-4 in patients with autoimmune thyroid disease / M. K. Oaks, K. M. Hallett // *J. Immun.* – 2000. – N 164. – P. 5015-5018.
127. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated 9 May 2016 : WWW. URL: <http://omim.org/>.
128. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene / S. Q. Gan [et al.] // *Biochemistry.* – 1990. – № 9. – Vol. 29, N 40. – P. 9432-9440.
129. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome / D. F. Conrad [et al.] // *Nature.* – 2010. – № 1. – P. 704-712.
130. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21 / A. Volz [et al.] // *Genomics.* – 1993. – Vol. 18, N 1. – P. 92-99.
131. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases / K. D. Yang [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2004. – Vol. 34, N 1. – P. 32-37.

132. Polymorphisms in cytokine genes IL6, TNF, IL10, IL17A and IFNG influence susceptibility to complicated skin and skin structure infections / M. H. Stappers [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2014. – Vol. 33, N 12. – P. 2267-2274.
133. Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis / I. Zaaber [et al.] // *Autoimmunity.* – 2014. – Vol. 47, N 2. – P. 113-118.
134. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis / G. Jones [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol. 154, 3. – P. 467-471.
135. Prevalence of atopic disorders and immunodeficiency in patients with ectodermal dysplasia syndromes / B. J. Mark [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 108, N 6. – P. 435-438.
136. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis / A. Sandilands [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2006. – Vol. 126, N 8. – P. 1770-1775.
137. Quality of life of cutaneous disease in the ectodermal dysplasias / M. B. Pavlis [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2010. – Vol. 27, N 3. – P. 260-265.
138. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009 / V. Oji [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 63, N 4. – P. 607-641.
139. Ring, J. *Handbook of Atopic Eczema. Second Edition/* J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka. – Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2006. – 613 p.
140. Rudzeviciene, O. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis / O. Rudzeviciene [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, N 4. – P. 482-486.
141. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology.* – 1993. – 186, N 1. – P. 23-31.
142. Shanon, J. Cutaneous amyloidosis associated with atopic disorders

/ J. Shanon // *Dermatologica*. – 1970. – Vol. 141, N 4. – P. 297-302.

143. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan / T. Nomura [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2008. – Vol. 128, N 6. – P. 1436-1441.

144. Subclinical coeliac disease / M. Mazzetti di Pietralata [et al.] // *Ital J Gastroenterol*. – 1992. – Vol. 24, N 6. – P. 352-354.

145. Sybert, V. P. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules / V. P. Sybert [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 1985. – Vol. 84, N 3. – P. 191-194.

146. Tay, Y. K. The epidemiology of atopic dermatitis at a tertiary referral skin center in Singapore / Y. K. Tay, B. P. Khoo, C. L. Goh // *Asian. Pac. // J. Allergy Immunol*. – 1999. – N 17. – P. 137-141.

147. Telomerase activity is increased and telomere length shortened in T cells from blood of patients with atopic dermatitis and psoriasis / K. Wu [et al.] // *J Immunol*. – 2000. – № 15. – Vol. 165, N 8. – P. 4742-4747.

148. Thai girl with ring chromosome 18 (46XX, r18) / R. Sripanidkulchai [et al.] // *J Med Assoc Thai*. – 2006. – Vol. 89, N 6. – P. 878-881.

149. The CTLA-4 + 49 A/G and – 318 C/T polymorphisms and susceptibility to asthma: a meta-analysis / Y. H. Lee [et al.] // *Mol Biol Rep*. – 2012 – Vol. 39, N 8. – P. 8525-8532.

150. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes / L. Nistico [et al.] // *Hum. Molec. Genet*. – 1996. – N 5. – P. 1075-1080.

151. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / D. Fishman [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 1998. – N 102. – P. 1369-1376.

152. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions / A. Grzanka [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2012. – Vol. 21, N 3. – P. 184-188.

153. The genetics of atopic dermatitis / N. Morar [et al.] // *J. Allergy Clin*.

Immunol. – 2006. – N 118. – P. 24-34.

154. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey / M. P. J. Vanderpump [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1995. – N 43. – P. 55-68.

155. Transcriptional Analysis of Hair Follicle-Derived Keratinocytes from Donors with Atopic Dermatitis Reveals Enhanced Induction of IL32 Gene by IFN- γ / Y. Yoshikawa [et al.] // Int J Mol Sci. – 2013. – Vol. 14, N 2. – P. 3215-27.

156. Ulerythema ophryogenes and keratosis pilaris in a child with monosomy 18p / C. C. Zouboulis [et al.] // Pediatr Dermatol. – 1994. – Vol. 11, N 2. – P. 172-175.

157. Vickers, C. F. Eczema and phenylketonuria / C. F. Vickers // Trans St Johns Hosp Dermatol Soc. – 1964. – N 50. – P. 56-57.

158. Wells, R. S. Clinical features of autosomal dominant and sex linked ichthyosis in an England population / R. S. Wells, C. B. Kerr // Brit. med. J. – 1966. – N 1. – P. 947-948.

СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА

1. Таблица 1 – Возрастная структура больных с атопическим дерматитом, обследованных хроматографическим методом..... С. 59
2. Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей делеции 2282del4 в гене FLG и атопический дерматит..... С. 86
3. Таблица 3 – Частоты генотипов и аллелей мутации R501X в гене FLG и атопический дерматит..... С. 87
4. Таблица 4 – Сопоставление критериев постановки диагнозов атопического дерматита и вульгарного ихтиоза..... С. 89
5. Таблица 5 – Количество пациентов с атопическим дерматитом в возрасте до 6 лет с изменениями по результатам хроматографического анализа мочи..... С. 106
6. Таблица 6 – Распределение пробандов с X-сцепленным ихтиозом по степени выраженности клинических проявлений..... С. 131
7. Таблица 7 – Титр антител и общего IgE при аллергической энтеропатии и целиакии..... С. 159
8. Таблица 8 – Частоты генотипов и аллелей rs231775 гена CTLA4 в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом..... С. 162
9. Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей rs231775 гена CTLA4 у женщин в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом..... С. 162
10. Таблица 10 – Частоты генотипов и аллелей rs16944 гена IL1B в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом..... С. 166
11. Таблица 11 – Частоты генотипов rs16944 гена IL1B у женщин в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом..... С. 167
12. Таблица 12 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом С. 169

13. Таблица 13 – Частоты генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена IL1RN в контрольной группе и в группе с atopическим дерматитом..... С. 172
14. Таблица 14 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs763780 гена IL17F в контрольной группе и в группе с atopическим дерматитом..... С. 174
15. Рисунок 1 – Возрастная структура группы больных с atopическим дерматитом..... С. 52
16. Рисунок 2 – Оценочный лист шкалы SCORAD..... С. 56
17. Рисунок 3 – Электрофореграмма результатов генотипирования образцов на наличие мутации 2282del4 в гене филаггрина..... С. 66
18. Рисунок 4 – Результаты секвенирования образцов по мутации 2282del4..... С. 68
19. Рисунок 5 – Электрофореграмма результатов генотипирования образцов по полиморфизму R501X в гене филаггрина FLG..... С. 69
20. Рисунок 6 – Результаты секвенирования образцов по мутации R501X С. 70
21. Рисунок 7 – Электрофореграмма продуктов ПЦР фрагмента гена *CTLA4*, обработанных эндонуклеазой рестрикции *PspEI*..... С. 71
22. Рисунок 8 – Частота гетерозигот по мутациям R501X и 2282del4 среди больных atopическим дерматитом в Западной Европе и Новосибирске..... С. 88
23. Рисунок 9 – Очаги лихенификации в области кистей..... С. 93
24. Рисунок 10 – Состояние кожи в динамике..... С. 109
25. Рисунок 11 – Эффективность этиологической терапии при энтеропатическом акродерматите..... С. 113
26. Рисунок 12 – Изменения кожи на спине при кариотипе 46,X,+mar С. 117
27. Рисунок 13 – Обострение atopического дерматита, диффузный вариант, осложненное кандидозом..... С. 121
28. Рисунок 14 – Сухость кожи лица, редкие волосы, деформированные ушные раковины, полные губы..... С. 123

29. Рисунок 15 – Гиперкератоз на тыльной стороне ладоней..... С. 124
30. Рисунок 16 – Гиперкератоз на подошвах..... С. 124
31. Рисунок 17 – Тотальная алопеция..... С. 126
32. Рисунок 18 – Поперечная ладонная складка на правых ладонях..... С. 126
33. Рисунок 19 – Поражение центральных участков кожи лица у пациента с X-сцепленным ихтиозом..... С. 130
34. Рисунок 20 – Цвет чешуек у пациента с X-сцепленным ихтиозом..... С. 130
35. Рисунок 21 – Изменение дерматоглифики у пациента с X-сцепленным ихтиозом и его матери..... С. 131
36. Рисунок 22 – Изменение дерматоглифики у носительниц мутаций в гене STS..... С. 133
37. Рисунок 23 – Клинические проявления при синдроме Тоста-Унны на коже лица..... С. 135
38. Рисунок 24 – Клинические проявления при синдроме Тоста-Унны на ладонях..... С. 136
39. Рисунок 25 – Разная выраженность гиперкератоза на ладонях у монозиготных близнецов..... С. 137
40. Рисунок 26 – Разная выраженность проявления у монозиготных близнецов..... С. 137
41. Рисунок 27 – Проявление мастоцитоза..... С. 141
42. Рисунок 28 – Кожные изменения при солитарной ангиолейомиоме у больного В..... С. 143
43. Рисунок 29 – Поражение кожи при гистиоцитозе..... С. 146
44. Рисунок 30 – Эритема после незначительного механического воздействия (раздевание)..... С. 150
45. Рисунок 31 – Кожа бедра с фолликулярным гиперкератозом и эритемой..... С. 151
46. Рисунок 32 – Общий вид кожных покровов..... С. 152
47. Рисунок 33 – Отечный вариант фолликулярного гиперкератоза с блестящей поверхностью..... С. 153

48. Рисунок 34 – Волдырь после механического раздражения, ломкие сухие волосы..... С. 154
49. Рисунок 35 – Частоты генотипов rs231775 гена CTLA4 в группах пациентов с АД с отягощённым по АД семейным анамнезом и без АД в семейном анамнезе..... С. 164
50. Рисунок 36 – Частоты генотипов rs1800795 гена IL6 у женщин..... С. 171
51. Рисунок 37 – Этиологическая структура в группе пациентов с торпидно текущим атопическим дерматитом (n = 470 человек)..... С. 182
52. Рисунок 38 – Алгоритм обследования и лечения пациентов с торпидным течением атопического дерматита..... С. 183