

На правах рукописи

Свечникова Елена Владимировна

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

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Максимова Юлия Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кохан Муза Михайловна

(Уральский научно-исследовательский институт дерматологии и иммунопатологии, заведующий научным клиническим отделом дерматологии, г. Екатеринбург)

доктор медицинских наук, профессор

Монахов Константин Николаевич

(Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой, г. Санкт-Петербург)

доктор медицинских наук, доцент

Тихомиров Александр Александрович

(Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «13» октября 2016 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/394>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (Бакстон П., 2006; Хёгер П. Г., 2013; Ogrodowczyk A., 2014). Атопический дерматит снижает качество жизни пациента и его семьи, поэтому проблема своевременной и адекватной диагностики и терапии заболевания в настоящее время приобрела особую медицинскую и социальную значимость (Сергеев Ю. В., 2005; Wollenberg A., 2016). Частота атопического дерматита в различных популяциях Европы, по данным разных авторов, составляет от 15 до 20 % (Бакстон П., 2006; Ring J., 2006; Хэбиф Т. П., 2008; Megha M., 2014; Werfel T., 2016), в России – от 5,2 до 15,5 % (Кондюрина Е. Г., 2004; Кубанова А. А., 2004). Распространенность атопического дерматита в Новосибирске среди детей дошкольного возраста составляет 17,4 %, среди детей младшего школьного возраста – 9,1 %, старшего – 6 % (Кондюрина Е. Г., 2004). Как фенотип атопический дерматит представляется с позиции этиологии гетерогенным состоянием. В руководствах по дерматологии выделяют три основных вида дефектов при атопическом дерматите: дефекты барьерной функции эпидермиса, дефекты врождённого иммунитета, дефекты иммунной регуляции (Хёгер П. Г., 2013; Al-Shobaili A., 2016). По данным литературы, у 80 % детей, страдающих атопическим дерматитом, отмечаетсяотягощенный 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 дерматита у ребенка до 60–80 % (Сергеев Ю. В., 2005). При атопии у одного из родителей риск развития атопического дерматита понижается до 45–50 %. Атопический дерматит формально соответствует аутосомно-доминантному типу наследования, предполагающему риск передачи заболевания в 50 % случаев, но при этом он никогда таковым не считался, в отличие, например, от вульгарного ихтиоза (Polcarí I., 2014). Существенный прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий и, как следствие, их более широкое применение в практической медицине всё чаще вносят изменения в представления и об этиологической структуре, казалось бы, достаточно хорошо изученных заболеваний. Одним из ярких примеров такого рода стал и атопический дерматит. В он-лайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – <http://omim.org>) при поиске по ключевым словам «atopic dermatitis» находится 96 рефератов. 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 филагтрина, по западноевропейским данным, приходится около половины случаев атопического дерматита (Sandilands A., 2007; Li K., 2016), то доля нарушений обмена веществ в качестве причины развития фенотипа данного дерматоза остаётся неизвестной. Необходимо подчеркнуть, остаётся неизвестной и доля атопического дерматита, ассоциированного с мутациями в гене FLG, в России, в то время как, например, в Японии эта доля составляет около 20 % (Nomura T., 2008). Интенсивно ведётся поиск других генов-кандидатов, вносящих свой вклад в предрасположенность к развитию атопического дерматита. В базе данных HuGE Navigator (<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm>) содержится информация о 224 генах, проверенных на ассоциацию с атопическим дерматитом.

Степень разработанности темы исследования. За последние десятилетия опубликовано много научных работ по изучению атопического дерматита. Существенный вклад в изучение данной проблемы внесли как зарубежные, так и отечественные авторы (Торопова Н. П., 1986; Суворова К. Н., 1989; Sandilands A., 2007). Атопический дерматит 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. В последующие годы эти попытки продолжали Н. В. Кунгуров (2006), J. Ring (2006). Однако до настоящего времени отсутствует единая общепринятая классификация атопического дерматита, позволяющая выделить основные типы как самого заболевания, так и его течения. В Российском национальном согласительном документе по наружной терапии атопического дерматита (Кубанова А. А., Хаитов Р. М., 2004), а также в работах Г.И. Смирновой (2012), Р. D. Arkwright (2013) выделяются три основные степени тяжести процесса: легкое течение заболевания, среднетяжелое и тяжёлое. При среднетяжелом течении отмечается распространенный характер поражения с обострениями до 3–4 в год, увеличивающимися их длительностью. Со временем процесс приобретает упорное, торпидное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии. Проблема заключается в том, что, несмотря на применение всего арсенала современных методов лечения, в заметной части случаев не удаётся добиться продолжительной ремиссии атопического дерматита, то есть приходится констатировать торпидное течение заболевания.

Таким образом, многогранность проблемы АД очевидна. Многие аспекты атопического дерматита 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 филагтрина 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.

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 атопического дерматита (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 атопического дерматита с торпидным течением.

Теоретическая и практическая значимость работы. При торпидном течении атопического дерматита, 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. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в 43 % случаев это обусловлено наследственной предрасположенностью разной этиологии (моногенная, хромосомная, мультифакториальная). В связи с этим, необходимо исключить/подтвердить моногенные и мультифакториальные наследственные заболевания, при которых встречаются симптомы, характерные для атопического дерматита. Для этого должны использоваться современные методы исследований, круг которых определяется предварительным диагнозом, базирующимся на результатах осмотра, знакомства с медицинской документацией и анализе семейной истории болезней.

Доказано, что при торпидном течении атопического дерматита у детей до 6 лет в 84 % случаев диагностируются 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.

Определена доля носителей мутаций в гене филаггрина среди больных с торпидным течением атопического дерматита, составившая не менее 15 %, что делает тестирование на эти мутации обязательным компонентом алгоритма по поиску этиологических факторов данного заболевания. Подтверждение факта носительства мутаций в гене FLG является основанием для пересмотра тактики ведения 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 атопического дерматита позволили разработать оптимизированный алгоритм идентификации ведущих этиологических факторов с помощью дополнительных методов диагностики (молекулярно-генетический, хроматография мочи, кариологический) торпидного течения атопического дерматита, что, в свою очередь, позволяет подобрать индивидуализированную этиопатогенетически обоснованную терапию.

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 атопического дерматита, 470 человек группы контроля для сравнения частот генотипов и аллелей и 377 пациентов с установленным диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии. Молекулярно-генетическое исследование проведено 470 пациентам с торпидным течением атопического дерматита и 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.

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 для публикаций материалов диссертации.

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета. Обязательными требованиями, предъявляемыми к пациентам для включения их в исследование (критерии включения), были:

- установленный (дерматологом, педиатром или аллергологом в различных лечебных учреждениях) и зафиксированный в медицинской документации диагноз: атопический дерматит,
- распространенный характер высыпаний;
- недостаточный эффект от проводимой стандартной терапии у пациентов в возрасте до года – более 2 месяцев, у пациентов старше года – более 4 месяцев (по данным медицинской документации);
- соблюдение элиминационной диеты 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 заболевания до 3-4 в год с увеличением их длительности.

Данные критерии и условия соответствуют торпидному течению атопического дерматит (АД) (Российский национальный согласительный документ по атопическому

дерматиту, под общей редакцией Р. М. Хаитова и А. А. Кубановой, 2004 г.). 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. В соответствии с целью исследования и поставленными для ее решения задачами и были сформированы 3 группы.

1-я группа – основная, пациенты с торпидным течением АД (470 человек); пациенты, вошедшие в 1-ю основную группу (или их законные представители), 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.).

Возрастные периоды: I – младенческий (до 2 лет); II – детский (от 2 лет до 13 лет); III – подростковый и взрослый (от 13 лет и старше).

В настоящем исследовании при формировании 1-й 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 %.

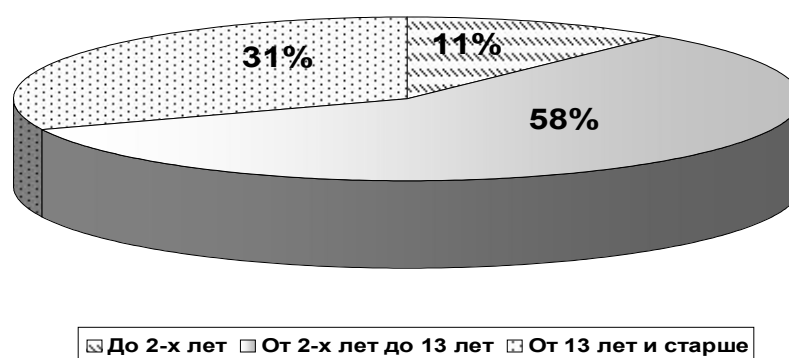


Рисунок 1 – Возрастная структура группы больных с атопическим дерматитом

На основании собеседования и представленной документации подробно изучался анамнез начала и течения АД; семейный анамнез с использованием клинико-генеалогического метода; общий осмотр пациента; производилась

фотодокументирование клинических данных (с дополнительного согласия пациента или его законного представителя). На данном этапе происходило разграничение пациентов на 2 подгруппы: пациенты с атопическим дерматитом – 431 человек (91,7 %); пациенты, у которых на первом приеме изменялся диагноз АД с основного на сопутствующий, являющийся одним из ведущих симптомов генодерматоза эктодермального и эктомезодермального происхождения (таблица 1), – 39 человек (8,3 %).

Таблица 1– Перечень основных диагнозов, на которые был изменен диагноз «атопический дерматит»

Диагноз	Количество пациентов
Эктодермальная дисплазия	16 человек
Х-сцепленный ихтиоз	10 человек
С-м Тоста-Унны	5 человек
Мастоцитоз (доброкачественные кожные формы)	5 человек
Лейомиома	1 человек
Гистиоцитоз из клеток Ларгенганса	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 и комплекс лечебных мероприятий в соответствии с основным диагнозом.

Пациентам с подтвержденным на приеме основным диагнозом «атопический дерматит, торпидное течение» проводилась оценка тяжести АД с помощью расчета индекса SCORAD (scoring of atopic dermatitis). Легкое течение – значение индекса от 0 до 20 баллов, среднетяжелое течение – от 20 до 40 баллов, тяжелое – выше 40 баллов в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению атопического дерматита, утвержденными 23 декабря 2013 г. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. В исследование вошли больные с легким и среднетяжелым течением кожного процесса, что соответствовало величине индекса от 0 до 20 и от 20 до 40 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, построенного с учётом причины развития торпидной формы АД у данного пациента.

После 1-й оценки тяжести АД пациенты направлялись на дополнительные обследования: 1) поиск мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG; 2) выявление ферментопатии/нарушения обмена веществ методом хроматографии. Это исследование было выполнено 113 пациентам, т. к. после получения первых результатов у пациентов в возрастной группе старше 12 лет не было получено значимых изменений и, в последующем, этот анализ назначался только больным с АД в возрасте до 6 лет (101 пациент); 3) выявление хромосомных аномалий с помощью цитогенетического анализа выполнялось только тем больным, у которых имелись дополнительные клинические признаки или анамнестические данные, которые могли свидетельствовать о возможном наличии у пациента какой-либо хромосомной перестройки (47 человек).

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

- подгруппа пациентов с моногенной формой АД составила 69 человек из 470 обследованных пациентов (14,7 %), у которых при исследовании ДНК на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина FLG был найден генетический дефект. 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;

- подгруппа пациентов с ферментативной недостаточностью и/или нарушением обмена веществ, при которых АД является одним из ведущих симптомов, составила 97 человек (85,8 %) из 113 больных, обследованных методом хроматографии мочи, у которых были выявлены различные отклонения от показателей нормы. 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 продолжали получать назначенный им курс лечения;

- подгруппа пациентов с хромосомными болезнями и перестройками, при которых имелись клинические критерии, характерные для АД, составили 8 (17 %) человек из 47 пациентов с АД и различными полисистемными проявлениями, которым проводилось кариологическое исследование и были выявлены различные хромосомные перестройки. 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 проведена консультация генетика для решения вопроса прогноза, как общего здоровья пациента, так и его репродуктивной функции;

- подгруппа пациентов с невыявленной генетической компонентой составила 280 (59,6%) из всех 470 обследованных больных с торпидным течением АД, у которых не было обнаружено данных за генетическую природу заболевания.

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

2-я группа (контрольная) – для оценки частот генотипов и аллелей мутаций в гене FLG, 470 человек (31 % мужчин/мальчиков и 39 % женщин/девочек), в том числе 200 человек из популяционной выборки 25–55-летних жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA», и 270 учащихся общеобразовательных школ Октябрьского района г. Новосибирска, составивших 10 % выборки от всех учащихся общеобразовательных школ этого района.

3-я группа – пациенты с целиакией/аллергической энтеропатией (377 пациентов), была сформирована по результатам ретроспективного анализа карт пациентов в возрасте

от 2 месяцев до 10 лет с установленным диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии, которые поступали в отделения ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ и в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» в 2012–2015 гг. Диагноз базировался на данных эндоскопии, гистологии с морфометрическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой 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). Из 377 детей, вошедших в 3-ю группу, с установленным диагнозом целиакия оказалось 246 человек, а с аллергической энтеропатией – 131 ребенок, при этом у 113 (29,9 %) детей указанная патология сочеталась с манифестациями АД легкой и среднетяжелой степени. Для анализа они были разделены на 4 подгруппы:

- 222 ребенка (58,9 %) с установленным диагнозом целиакия;
- 24 ребенка (6,4 %) с установленным диагнозом целиакия и наличием АД;
- 42 ребенка (11,1 %) с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия;
- 89 детей (23,6 %) с установленным диагнозом аллергическая энтеропатия с АД.

Дизайн исследования показан на рисунке 2.

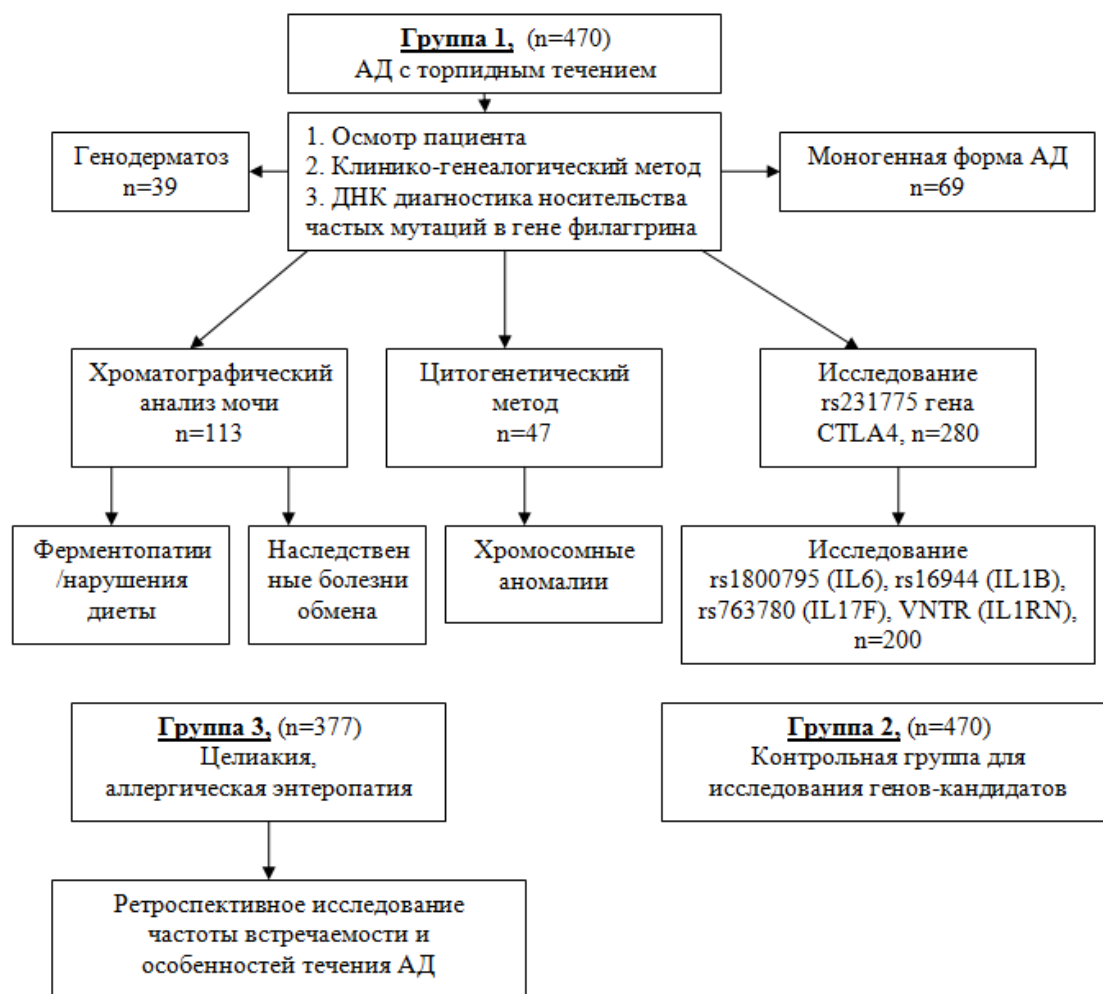


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Методы молекулярно-генетического анализа. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование мутаций 2282del4 (rs558269137) и R501X (rs61816761) в гене филагтрина FLG выполнялось по опубликованным методикам (Максимов В. Н., 2007). Генотипирование полиморфизмов: 49A/G (rs231775) в гене CTLA4, -511C/T (rs16944) гена IL1B, -174G/C (rs1800795) гена IL6 VNTR полиморфизма (rs2234663) гена IL1RN 7488T/C (rs763780) гена IL17F выполнялось по опубликованным методикам в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск) (Максимова Ю. В., 2015).

Хроматографическое исследование мочи. 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 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. 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 (Краснопольская К. Д., 2005).

Методика цитогенетического анализа. Для кариотипирования использовали культуру лимфоцитов периферической крови пациента. Кровь культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением сыворотки крупного рогатого скота, фитогемагглютинина, 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 1 000-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.

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 возраст начала заболевания, индекс SCORAD у носителей разных генотипов проводили 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Моногенная форма атопического дерматита

Частота встречаемости мутаций в гене филаггрина FLG при торпидном течении АД. 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).

Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей мутации 2282del4 в гене FLG

Показатели	Контроль		АД	
Генотипы	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			
Отношение шансов (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			
ОШ	3,7			
95 % ДИ ОШ	2,1–6,3			
Примечания: II– гомозигота по инсерции; ID– гетерозигота; DD – гомозигота по делеции.				

Частота делеции 2282del4 в выборке больных АД в Западной Европе составила 15,1 %, а мутации R501X – 8,8 %, что в сумме составляет 23,9 % (Weidinger S., 2006). Мутации R501X и 2282del4 имеют около 9 % населения Европы, то есть примерно в 3 раза меньше, чем при АД. В исследовании популяционной выборки г. Новосибирска, выполненном ранее (Максимов В. Н., 2007), из 881 человека 34 были гетерозиготами по делеции (3,9 %), что соответствует частоте гетерозигот в контроле.

При сравнении частот генотипов по мутации R501X в группе больных с АД и в контрольной группе достоверных различий не обнаружено (2,3 % и 1,1 %). Скорее всего, при значительном увеличении исследуемых групп (во много раз) эти различия станут достоверными. Для подобного предположения существует, как минимум, две предпосылки: 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 (Sandilands A., 2007). В настоящем исследовании частота мутации R501X в контроле получилась в 4-5 раз меньше, чем в Западной Европе (1 % против 4-5 %), при АД – почти в 4 раза меньше (2,3 % против 8,8 %) (Weidinger S., 2006). 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.

Из 470 обследованных пациентов 69 человек оказались носителями мутаций (2282del4 и R501X) в гене FLG в гомо- или гетерозиготном состоянии (14,7 %). У 6 человек с мутацией 2282del4 обнаружено сочетанное проявление АД и вульгарного ихтиоза. Мутация R501X у 8 человек реализовалась в виде АД, а у 3 человек клиническая картина больше соответствовала вульгарному ихтиозу. Причем 2 человека являлись компаунд-гетерозиготами по этим мутациям, и в клинической картине у одного присутствовали проявления как АД, так и вульгарного ихтиоза.

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 врождённой пахионихии 2-го типа (Pachyonychia congenita 2; Jackson-Lawler type; MIM 167210).

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.

Выявление ферментопатий у детей с АД

Методом хроматографии исследовали мочу у 101 ребёнка до 6 лет. Учитывая, что в этом возрастном интервале 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.

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, несвязанные с кормлением. У оставшихся 6 детей имелись специфические метаболиты. У одного в моче была выявлена глюкуроновая кислота. 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). Гликозаминогликаны (ГАГ) – составная часть протеогликанов, входящих в межклеточное вещество соединительнотканного матрикса, при генетически детерминированных нарушениях деградации которого возможно развитие наследственных болезней обмена – мукополисахаридозов, а незначительное повышение ГАГ может свидетельствовать о ферментативной недостаточности у детей при употреблении в пищу продуктов, состоящих из животных белков (Краснопольская К. Д., 2005). 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 повторном приёме 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 других 3 пациентов в моче присутствовали лактоза, глюкоза и галактоза одновременно. В норме сахара в моче не определяются, лактоза (молочный сахар) – основной углевод молока и молочных продуктов. 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. 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. Из рациона детей были убраны молочные продукты, которые составляли более 50 % рациона их питания, через несколько недель было зафиксировано улучшения 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. Учитывая полученный результат, ребенок, был направлен для исключения патологии почек. После проведенного комплексного обследования ему был выставлен диагноз вялотекущего пиелонефрита. После проведенного 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. 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, поэтому на втором приеме была уточнена информация по рациону питания. Он в основном состоял из мясных продуктов. 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 5 – фруктозы и олигосахаров. У 13 из 26 пациентов помимо выше описанных изменений выделялась

глюкуроновая кислота. 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 3.

Таблица 3 – Структура и количественные характеристики ферментопатий пациентов с атопическим дерматитом в возрасте до 6 лет по данным 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	—	—
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

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 генетика или у других специалистов были выявлены изменения почек, ЖКТ или НБО.

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 демонстрируют, что хроматография мочи является дополнительным методом обследования пациентов с атопическим дерматитом в детском возрасте до 6 лет, позволяющим помочь дерматологу индивидуализировать диету, назначаемую пациенту, вовремя диагностировать заболевания почек, эндокринной системы, и, конечно, наследственные болезни обмена веществ. Среди наследственных заболеваний человека НБО занимают одно из самых значительных мест. В настоящее время эта группа включает около 700 различных заболеваний. Своевременная постановка диагноза НБО с назначением патогенетической терапии может предупредить полисистемное поражение, а в части случаев, развитие инвалидности и смерти пациента. В настоящей работе самым наглядным примером из данной группы заболеваний является энтеропатический акродерматит.

Проявления атопического дерматита при хромосомных нарушениях

Учитывая, что распространенность хромосомных заболеваний в популяции составляет 0,5 %, они имеют большой удельный вес в структуре наследственных заболеваний и наиболее актуальной является их диагностика, было выполнено кариотипирование у 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 %. Под наблюдением находилась семья с семейной формой атопического дерматита. При поиске мутаций в гене филагтрина мутации не обнаружены, при проведении кариотипирования было выявлено, что 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). В 2 других случаях был выявлен кариотип 46 XiXq, это соответствует синдрому Шерешевского-Тернера.

У больной С. 27 лет выявлен кариотип 46,X,+mar: кариотип аномальный, несбалансированный, в котором присутствуют моносомия по X хромосоме и плюс маркер неизвестного происхождения.

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

Еще у двух пациентов были выявлены транслокационные формы хромосомных перестроек. У одной из них – сбалансированная транслокация 46,XX, t (1;5) (p32; q31.2–32), 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) 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.

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

АД при эктодермальных дисплазиях. Самой частой патологией, при которой произошло изменение диагноза направления, были заболевания из группы эктодермальной дисплазии (ЭД). Пациентов, которым был поставлен основной диагноз «эктодермальная дисплазия», было 16 человек. В ходе сбора анамнеза было установлено, что всем им АД был выставлен на первом году жизни, назначалась базисная терапия, 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.

Атопический дерматит 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.).

АД 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. Но не только вульгарный ихтиоз и АД при постановке диагноза вызывают затруднение у врачей. Большие трудности при диагностике представляют другие виды ихтиозов. Особенно это относится к Х-сцепленному ихтиозу (синоним – чернеющий ихтиоз) с частотой встречаемости 1 из 2 000–6 000 мужчин. Этиологией этого заболевания является врождённая недостаточность стероидной сульфатазы. Благодаря клинической картине и клинико-генеалогическому методу у 10 больных на первом приеме произошло изменение диагноза основного заболевания АД на Х-сцепленный ихтиоз, а АД стал сопутствующим. Из 10 пациентов, пришедших на консультацию, только у 4 в анамнезе был выставлен диагноз ихтиоз, но не 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 имелось мелкопластинчатое шелушение, а ладони по типу перчаток и стопы по типу носков были свободны от шелушения.

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. 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.

В одной из семей 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:

- является заболевание семейным или это спорадический случай (мутация *de novo*);
- тип наследования;
- количество больных в семье;
- полиморфизм клинических проявлений внутри семьи;
- характерные для семьи возраст начала, первые проявления, темпы прогрессирования, последовательность появления симптомов;
- родственников, нуждающихся в специальных методах исследования 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 аллергической энтеропатии и целиакии

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 мальчика (45,5 %) и 205 девочек (55,5 %). 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 целиакией и наличием АД от них составила 9,8 %. Это соответствует средней частоте АД в детской популяции. При анализе подгруппы с АД и целиакией 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. Из 97 детей до 5 лет с целиакией

доля пациентов с АД составляет 24,7 % (24 человека), а это превышает среднюю частоту АД.

Из 131 пациента с установленным диагнозом «аллергическая энтеропатия, АД» было 67,9 % (89 больных); «аллергическая энтеропатия» – 32,1 % (42 человека). У этих детей были зафиксированы следующие клинические проявления: боли в животе отмечали 110 (84 %), на учащенный стул жаловались 95 детей (72,5 %), усталость и быстрая утомляемость – у 89 (67,9 %), отставание в физическом развитии – у 81 ребенка (61,8 %), рвота – у 43 (32,8 %), анемия зарегистрирована – у 42 (32,1 %). Клинические проявления при сочетании аллергической энтеропатии с АД были более выражены, чем при изолированной аллергической энтеропатии. При поступлении в стационар клиническая картина в группе с АД с аллергической энтеропатией 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), АД 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.

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 глютеном.

Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с атопическим дерматитом

У 280 больных с торпидным течением АД не было обнаружено данных за генетическую природу заболевания. Они были отнесены в подгруппу с невыявленной генетической компонентой, на которой оценивали вклад полиморфизмов генов-кандидатов в развитие АД с торпидным течением. Первым этапом было

выполнено генотипирование rs231775 гена CTLA4. Далее для оптимизации объема исследования 200 пациентам из 280 было выполнено генотипирование ещё 4 полиморфизмов: rs1800795 гена IL6, rs16944 гена IL1B rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN.

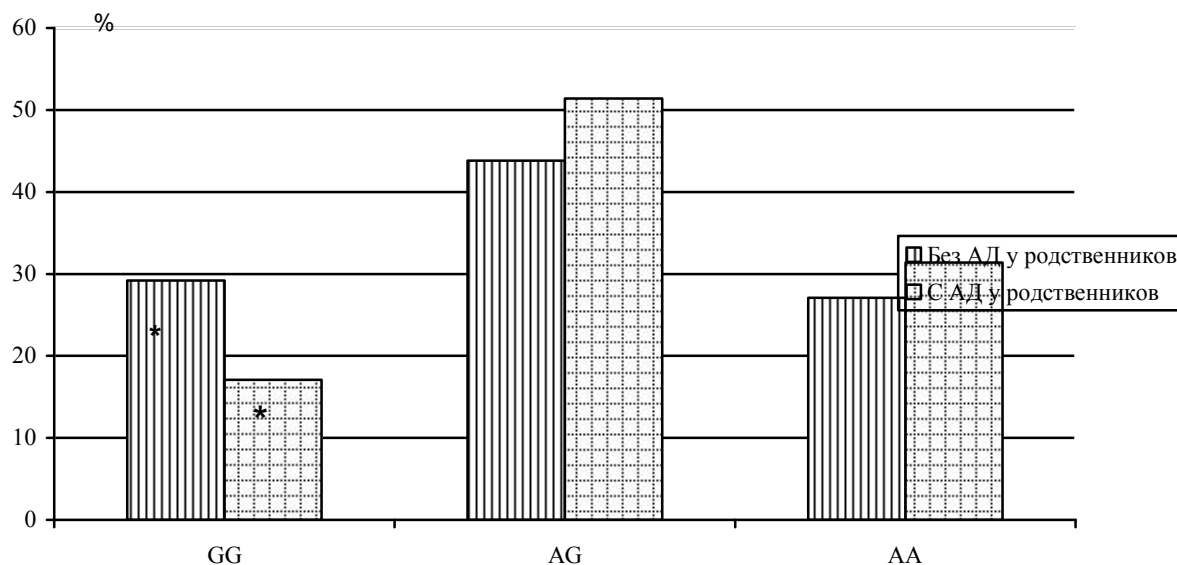
Полиморфизм rs231775 гена CTLA4. При анализе полученных результатов частоты генотипов полиморфизма rs231775 гена CTLA4 в контрольной группе находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,24$). При сравнении группы с АД с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма 49 A/G (rs231775)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

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 4).

Таблица 4 – Частоты генотипов и аллелей rs231775 гена CTLA4 у женщин в контрольной группе и в группе с атопическим дерматитом

Показатели	Контрольная группа		АД	
Генотипы				
	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				

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 3).



* – $p=0,035$

Рисунок 3 – Частоты генотипов rs231775 гена CTLA4 в группах пациентов с АД с отягощённым по АД семейным анамнезом и без АД в семейном анамнезе

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

Полиморфизм rs16944 гена IL1B. Частоты генотипов полиморфизма -511C/T (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 – $p = 0,013$. 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; $p = 0,05$). 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 5). ОШ для генотипа СС попасть в группу с АД составляет 0,5 (95 % ДИ 0,3–0,8; $p = 0,008$).

Таблица 5 – 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			
	n	%	n	%
Носители генотипа С/Т	66	47,1	95	67,9
Носители генотипов СС+ТТ	74	52,9	45	32,1
Двустор. 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
Двустор. тест Фишера	0,008			
Отношение шансов	0,5			
95 % ДИ ОШ	0,3–0,8			
Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал				

Полиморфизм -511С/Т (rs16944) гена IL1B ассоциирован с атопическим 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 6). Факторы, уровень которых выше в группе здоровых по сравнению с группой больных, принято называть протективными или защитными.

Таблица 6 – Частоты генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 в контрольной группе и в группе с атопическим 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
Достоверность различий, p	0,010			
	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 4).

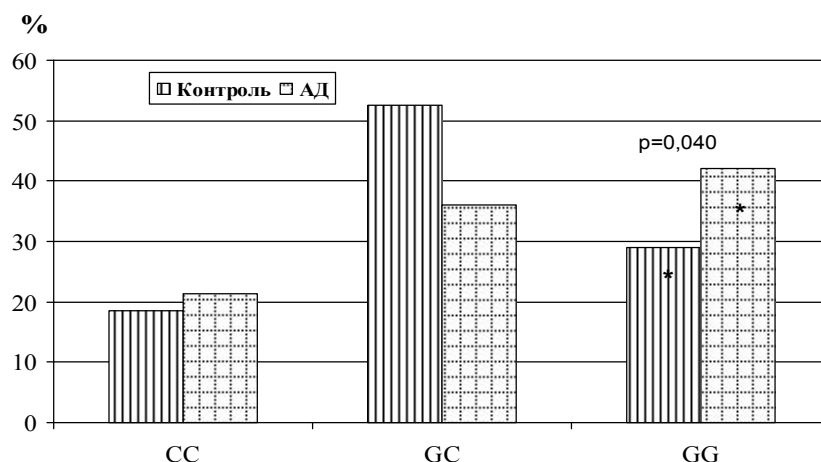


Рисунок 4 – Частоты генотипов rs1800795 гена IL6 у женщин

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; $p = 0,043$).

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 ($p = 0,28$).

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 ($p = 0,15$).

Обоснование алгоритма обследования и лечения пациентов с торпидным течением атопического дерматита

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.

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) (Максимова Ю. В., 2014). В другом исследовании подтвердили вклад мутации 2282del4 в развитие АД в Новосибирске (Komova E. G., 2014), 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. Согласно западноевропейским данным, около 50 % больных АД имеют мутацию с образованием стоп-кодона в гене филаггрина (Sandilands A., 2007), то есть фактически у этих больных моногенная форма АД. 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 % (Максимова Ю. В., 2014; Komova E. G., 2014). Филаггрин является ключевым белком, участвующим в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции, в виде предотвращения не только потери воды, но и попадания 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 атопического дерматита и проведения целенаправленной первичной профилактики, исключая все триггерные факторы. Это особенно важно в семьях с атопическим дерматитом, поскольку дети рождаются без видимых клинических проявлений. Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики (Guttmacher A. E., 2004). 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 (Bisgaard H., 2008). 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 развитии этого заболевания и способствуют его хронизации. Их идентификация создаёт потенциал целенаправленного вмешательства и лечения.

На русской популяции масштабных исследований мутаций в гене FLG пока не выполнено. Но если суммарная доля носителей нуль-мутаций в гене FLG у больных atopическим дерматитом в России достигнет даже 30 %, не стоит думать, что оставшиеся 70 % относятся к мультифакториальным состояниям. Атопический дерматит может сочетаться не только с вульгарным ихтиозом, но и с X-сцепленным ихтиозом и целым рядом ихтиозиформных изменений кожи (Мордовцев В. Н., 2004), в частности с синдромом Нетертона, а также с эктодермальными дисплазиями, синдромом Тоста-Унны.

Поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с АД как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжаются. В настоящее время в базе HuGE Navigator (<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm>) зарегистрировано 224 гена, проверенных на ассоциацию с АД. Гены, по которым имеется не менее 3 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 atopического дерматита (или сходные изменения кожи) встречается на фоне моногенных наследственных заболеваний обмена веществ (чаще у детей раннего возраста). АД при фенилкетонурии и гистидинемии описали почти полвека назад. Ещё в 70-е годы XX века нашли ассоциацию АД с первичным кожным амилоидозом. В последующем эта связь была неоднократно подтверждена (Chia B., 2013; Lee D. D., 2011).

Важную роль в клинике АД играют продукты, входящие в рацион питания пациента. Чувствительность к продуктам индивидуальна (Асирян Е. Г., 2013). Применение скрининга мочи позволяет обнаружить не только отклонения при наследственных болезнях обмена, но и различные изменения, связанные с

ферментопатиями, нарушениями функций желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы. Метод является доступным и экономичным. По результатам настоящего исследования были выделены группы с отклонениями. В группе с ферментопатиями пациентам назначалась диета с исключением продуктов, содержащих те или иные вещества, обнаруженные в анализе мочи. После назначения индивидуальной диеты больные осматривались через 5-7 недель, у подавляющего большинства 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.

По данным Ciacci C. (2004), АД встречается у больных целиакией в 3 раза чаще, чем у здоровых. Среди детей больных АД часто встречаются и другие виды мальабсорбции, так в Литве частота мальабсорбции лактозы достигает 41 %, мальабсорбции глюкозы-галактозы 12 % (Rudzeviciene O., 2004). Это в большинстве своём наследственные аутосомно-рецессивные заболевания обмена веществ. Степень их проявлений может усиливаться при наличии у больных мутаций в гене FLG (Linneberg A., 2013). Согласно полученным результатам настоящего исследования, АД может быть маркером целиакии и аллергической энтеропатии, поэтому их целесообразно исключать при совпадении дебюта АД с введением в детский рацион продуктов с глютенем.

Хромосомные перестройки нередко сопровождаются проявлениями АД. Наличие специфического фенотипа служит показанием для выполнения кариологического анализа, который, как правило, подтверждает исходный предположительный диагноз. Гораздо сложнее дело обстоит с носителями мелких хромосомных перестроек, которые не имеют специфических проявлений или имеют небольшие размеры и требуют применения не стандартного кариологического анализа, а FISH метода (Chen C. P., 2010). 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 (Minakawa S., 2009). Описаны и более сложные случаи, когда атопический дерматит сочетается с ферментопатией и хромосомной перестройкой (Sueyoshi F., 1999) или с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом и трисомией по 7-й хромосоме в клеточном клоне из крови и лимфоузла (Roumier A. S., 2003).

В проведённом исследовании решается проблема повышения эффективности

диагностики, а, следовательно, и дальнейшего лечения атопического дерматита за счёт выявления в ходе 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 5), которые нужно диагностировать в ходе дополнительных исследований, включённых в разработанный алгоритм (рисунок 6). Коррекция выявленных нарушений значительно улучшает течение АД вплоть до клинического выздоровления или длительной ремиссии.

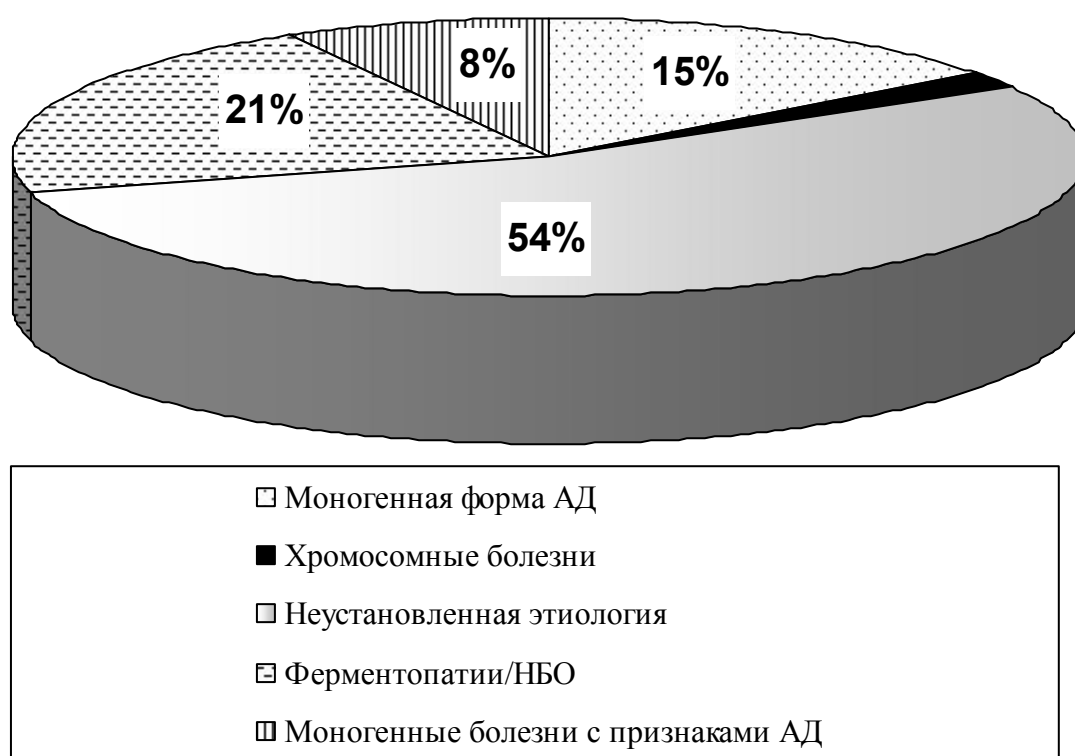


Рисунок 5 – Структура этиопатогенетических факторов формирования торпидного течения у пациентов с атопическим дерматитом (n = 470 человек).

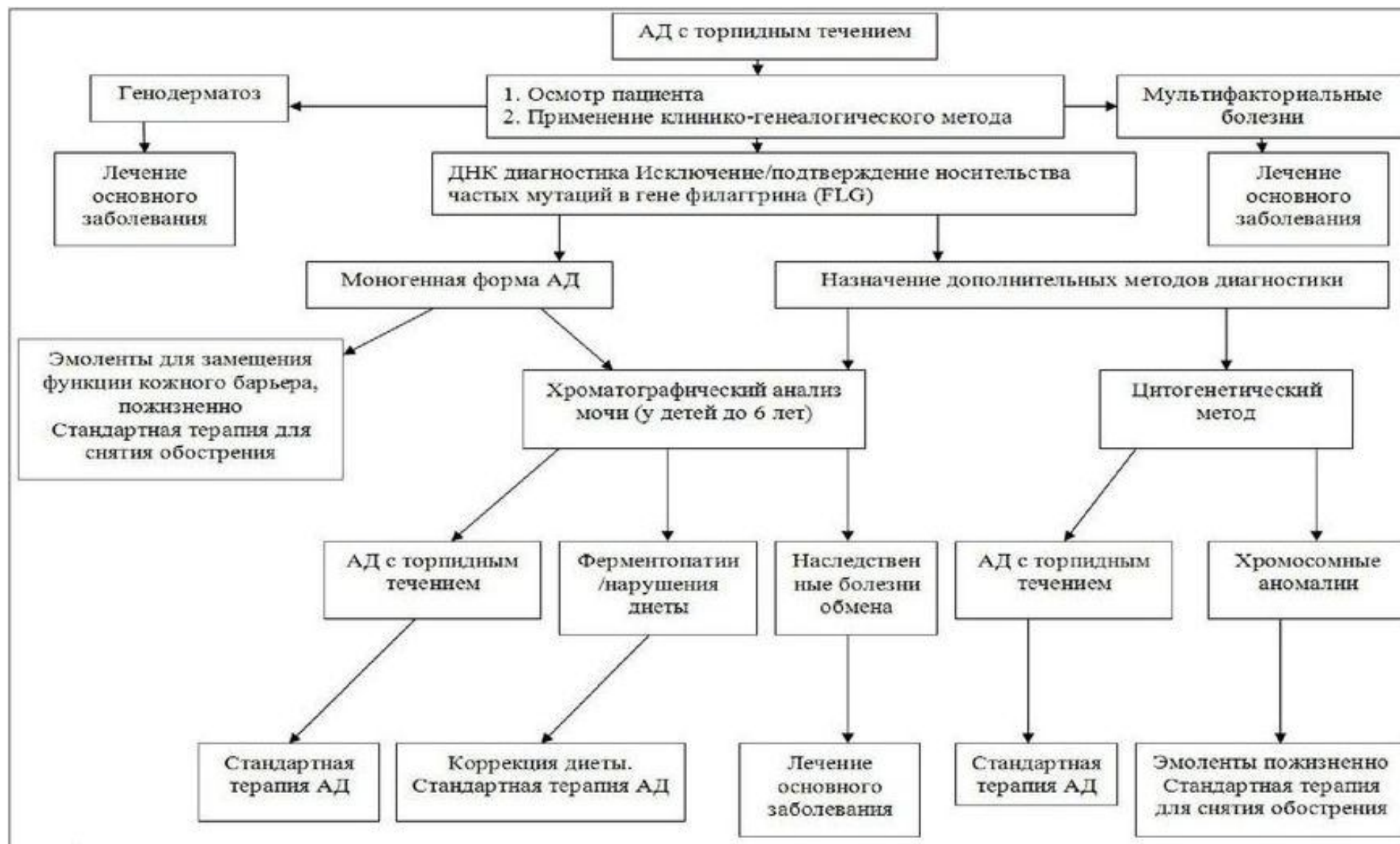


Рисунок 5 – Алгоритм обследования и лечения пациентов с торпидным течением атопического дерматита

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, перечня обследований для пробанда и родственников, должен быть обязательным первым этапом консультирования больного с торпидным течением atopического дерматита.

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

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

4. Всем детям с торпидным течением atopического 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 atopического дерматита при наличии специфических фенотипических признаков или полисистемной патологии рекомендуется выполнять кариологический анализ для исключения хромосомных аномалий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Наследственность и atopический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2013. – № 6. – С. 62–64

2. Мутации в гене филагтрина и atopический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2014. – № 3. – С. 58–62.

3. Симуляторы atopического дерматита: трудности диагностики на примере клинического случая / **Е. В. Свечникова** [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии**. – 2014. – Т. IX, № 2 (30). – С. 38–42.

4. Полиморфизм 49 A/G гена CTLA4 и atopический дерматит / Максимова Ю. В. [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Кремлёвская медицина. Клинический вестник**. – 2015. – № 1. – С. 99–102.

5. Атопический дерматит и сходные с ним изменения кожи у больных с синдромами с эктодермальной дисплазией / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Вестник Российской академии естественных наук.** – 2015. – Т. 1 (15). – С. 64–69.
6. Алгоритм идентификации этиологии торпидных форм атопического дерматита / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Клиническая дерматология и венерология.** – № 3. – 2015. – С. 61–66.
7. Опыт применения количественных, полуколичественных тестов и хроматографии мочи для коррекции диеты детей с атопическим дерматитом / **Е. В. Свечникова** [и др.] // **Кремлёвская медицина. Клинический вестник.** – № 2. – 2015. – С. 146–151.
8. Полиформизм – 511С/Т гена IL1В и атопический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Иммунопатология, аллергология, инфектология.** – 2015. – № 2. – С. 35–38.
9. Клинический полиморфизм атопического дерматита и вульгарного ихтиоза при мутациях в гене филаггрина / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2015. – № 5. – С. 157–165.
10. **Свечникова, Е. В.** Атопический дерматит при целиакии и аллергической энтеропатии / **Е. В. Свечникова** // **Вестник Российской академии естественных наук.** – 2015. – № 4. – С. 65–69.
11. Полиморфизм некоторых генов иммунного ответа при атопическом дерматите / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2015. – № 5. – С. 24–27.
12. Максимова, Ю. В. Атопический дерматит при наследственных нарушениях обмена веществ / Ю. В. Максимова, **Е. В. Свечникова**, В. Н. Максимов // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы 7-й Российской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 68–69.
13. Опыт применения хроматографии мочи для коррекции диеты детей с атопическим дерматитом / **Е. В. Свечникова** [и др.] // Новое в дерматологии и косметологии, андрологии, акушерстве и гинекологии – наука и практика : материалы осенней сессии 21-го междисциплинарного симпозиума // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014 – № 4. – С. 61–62.
14. **Свечникова, Е. В.** Ассоциация атопического дерматита и целиакии /

Е. В. Свечникова, Н. Е. Щиголева // 8-й Международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 91.

15. **Свечникова, Е. В.** Ассоциация атопического дерматита и целиакии / **Е. В. Свечникова**, Н. Е. Щиголева // 7-й съезд Российского общества медицинских генетиков, г. Санкт-Петербург, 19–23 мая 2015 года : тезисы // Медицинская генетика. – 2015. – № 4. – С. 7.

16. Применение скрининга на наследственные заболевания обмена веществ для коррекции диеты детей с атопическим дерматитом / Н. О. Артемьева [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // 7-й съезд Российского общества медицинских генетиков, г. Санкт-Петербург, 19–23 мая 2015 года : тезисы // Медицинская генетика. – 2015. – № 4. – С. 11.

17. Атопический дерматит при хромосомных перестройках / С. А. Кноль [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // 7-й съезд Российского общества медицинских генетиков, г. Санкт-Петербург, 19–23 мая 2015 года : тезисы // Медицинская генетика. – 2015. – № 4. – С. 14.

18. Мутации в гене филагтрина при атопическом дерматите / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра в отечественной дерматологии : сборник тезисов. – Москва. 2015. – С. 66.

19. Полиморфизм кандидатных генов при атопическом дерматите / Ю. В. Максимова [и др.; в том числе **Е. В. Свечникова**] // Перспективы дерматовенерологии и косметологии 21-го века – приоритет эффективности и персонализированной медицины : 9-й международный форум дерматологов и косметологов. – Москва, 2016. – С. 97.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– атопический дерматит
ЭД	– эктодермальная дисплазия
CTLA4	– ген цитотоксического Т-лимфоцитсвязанного иммуноглобулина 4
FLG	– ген филагтрина
IL17F	– ген интерлейкин 17 Ф
IL1B	– ген интерлейкин 1 бэта
IL1RN	– ген антагониста рецептора интерлейкина 1
IL6	– ген интерлейкин 6
MONICA	– Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man
VNTR	– различное число tandemных повторов