

УДК 616.5-002-056.3-053.2-07:612.017

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

© 2014 Я.Ю. Иллек<sup>1</sup>, Г.А. Зайцева<sup>2</sup>, А.В. Галанина<sup>1</sup>, Е.В. Сусллова<sup>1</sup><sup>1</sup> Кировская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Кировский НИИ гематологии и переливания крови

Поступила в редакцию 25.09.2014

У детей, страдающих atopическим дерматитом, выявляется ассоциативная связь с иммуногенетическими параметрами. Установлено, что повышение относительного риска развития младенческой, детской и подростковой форм atopического дерматита ассоциируется с представительством в тканях разных антигенов HLA-комплекса.

Ключевые слова: *дети, atopический дерматит, антигены HLA-комплекса*

Атопический дерматит является самым распространённым хроническим воспалительным заболеванием кожи и самым ранним проявлением аллергии в детском возрасте [6-8]. В развитии atopического дерматита главная роль принадлежит эндогенным факторам – наследственной предрасположенности, атопии, гиперреактивности кожи [1, 4]. Реализации наследственной предрасположенности к atopическому дерматиту способствуют воздействия разных факторов внешней среды. Генетическая предрасположенность к формированию atopического дерматита подтверждается наличием ассоциативной связи заболевания с антигенами главного комплекса гистосовместимости [2-5, 9]. Однако идентификация антигенов главного комплекса гистосовместимости (антигены HLA-комплекса) у детей с atopическим дерматитом проводилась, как правило, без учёта клинических форм заболевания, которые отличаются друг от друга рядом морфологических и клинических признаков.

**Цель работы:** изучить особенности распределения антигенов HLA-комплекса у детей с разными клиническими формами atopического дерматита.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находилось 128 детей в возрасте от 8 месяцев до 15 лет, страдающих atopическим дерматитом. Наблюдаемые пациенты были подразделены на 3 группы в зависимости от клинической формы заболевания в соответствии с критериями, представленными в Научно-практической

программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2000). Первую группу (n=76) составили больные с младенческой формой atopического дерматита (возраст пациентов от 8 месяцев до 3 лет), вторую группу (n=32) – больные с детской формой atopического дерматита (возраст пациентов 5-10 лет), третью группу (n=20) – больные с подростковой формой atopического дерматита (возраст пациентов 12-15 лет). У наблюдаемых детей был диагностирован распространённый среднетяжёлый или тяжёлый atopический дерматит (АД).

Серологическое исследование по антигенам HLA I класса выполняли у больных atopическим дерматитом в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте (Terasaki P. с соавт., 1970) с помощью гистотипирующих панелей HLA-A и HLA-B (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург), которые позволяют идентифицировать 19 антигенов А-локуса и 38 антигенов В-локуса. Лимфоциты для постановки микролимфоцитотоксической пробы выделяли из гепаринизированной крови методом градиентного центрифугирования с применением раствора фиколл-верографина; пробу выполняли в микропланшетах Терасаки. Молекулярное типирование HLA-генов DRB1 и DQB1 (антигены HLA II класса) проводили у больных atopическим дерматитом методом полимеразной цепной реакции (Алексеев Л.П. с соавт., 1997; «Поиск неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток». Пособие для врачей. М., 2002) с набором сиквенса-специфических праймеров (НПФ «ДНК-Технология», г. Москва), который позволяет выявлять 14 аллелей гена DRB1 и 12 аллелей гена DQB1. ДНК выделяли из мононуклеаров крови путём трёхкратной обработки лизирующим буфером и центрифугированием; выделенную ДНК амплифицировали в полимеразной цепной реакции. Расчёт иммуногенетических параметров у больных atopическим дерматитом осуществляли с помощью формул, принятых в популяционной генетике. При этом определяли частоту встречаемости HLA-антигенов, критерий согласия ( $\chi^2$ ), коэффициент достоверности различий

*Иллек Ян Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии. E-mail: yanillek@gmail.com*

*Зайцева Галина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногенетологии. E-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru*

*Галанина Алёна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии. E-mail: alenagalanina@narod.ru*

*Сусллова Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии. E-mail: ozon43@mail.ru*

Стьюдента (р), критерий относительного риска (RR), этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации, и превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации. Математическую обработку результатов типирования HLA-антигенов у больных atopическим дерматитом выполняли в персональном компьютере с использованием специальной программы, составленной сотрудниками лаборатории иммуногематологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови на основании соответствующих формул. Контрольную группу составили 153 практически здоровых ребёнка.

**Полученные результаты.** Данные, полученные при идентификации антигенов HLA-комплекса у общей группы детей с atopическим

дерматитом и у пациентов с младенческой, детской и подростковой формами заболевания, представлены в табл. 1. Исследования показали, что у общей группы детей с atopическим дерматитом констатировалось повышение частоты встречаемости HLA-антигенов I класса A1 и B17, а также повышение частоты встречаемости HLA-антигена II класса DRB1\*04. Представительство в тканях указанных антигенов главного комплекса гистосовместимости ассоциировалось с повышением относительного риска развития atopического дерматита у детей в 2,2-2,8 раза (RR=2,2-2,8). В то же время представительство в тканях пациентов HLA-антигена II класса DQB1\*07 ассоциировалось с определённой резистентностью к развитию atopического дерматита (RR = 0,2).

**Таблица 1.** Результаты идентификации HLA-антигенов у больных atopическим дерматитом

HLA-антигены	Частота выявления, %		$\chi^2$	p<	RR	EF	PF
	здоровые дети, n = 153	больные АД					
общая группа больных АД, n=128							
A1	17,7	32,0	7,1	0,01	2,2	0,18	-
B17	5,9	14,1	5,9	0,05	2,6	0,09	-
DRB1*04	20,4	41,5	6,8	0,01	2,8	0,27	-
DRB1*13	13,6	34,0	7,7	0,01	2,3	-	0,45
DQB1*0602-8	37,9	60,4	6,3	0,02	2,5	0,36	-
DRB1*07	30,1	9,4	7,3	0,01	0,2	-	0,23
больные младенческой формой АД, n=76							
A1	17,7	35,1	7,6	0,01	2,5	0,21	-
B17	5,9	17,6	6,5	0,02	4,0	0,13	-
B18	6,5	16,2	4,3	0,05	4,3	0,11	-
DRB1*04	20,4	39,5	4,8	0,05	2,5	0,21	-
больные детской формой АД, n=32							
B15	7,8	28,1	8,9	0,01	4,6	0,22	-
DRB1*13	13,6	33,0	4,9	0,05	3,1	0,22	-
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	0,01	3,8	0,50	-
DRB1*07	30,1	10,0	6,0	0,02	0,3	-	0,22
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	0,05	0,3	-	0,17
DRB1*0303	23,3	6,7	5,2	0,05	0,2	-	0,18
больные подростковой формой АД, n=20							
B15	7,8	25,2	7,8	0,05	3,9	0,10	-
B16	13,7	35,0	4,4	0,05	3,4	0,25	-
B17	5,9	25,0	6,3	0,02	5,3	0,20	-
DRB1*13	13,6	33,0	4,3	0,05	3,1	0,22	-
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	0,01	3,8	0,50	-
B12	20,3	0	6,4	0,02	0,1	-	-
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	0,05	0,3	-	0,17
DQB1*0303	23,3	6,7	5,2	0,05	0,2	-	0,18

При анализе распределения антигенов HLA-комплекса у больных младенческой, детской и подростковой формами atopического дерматита были получены неоднозначные результаты. У детей с младенческой формой atopического дерматита (табл. 1) была выявлена высокая частота встречаемости HLA-антигенов I класса A1, B17, B18 и HLA-антигена II класса DRB1\*04. Представительство в тканях указанных антигенов главного ком-

плекса гистосовместимости ассоциировалось с повышением относительного риска развития младенческой формы заболевания в 2,5-4,3 раза (RR=2,5-4,3).

У больных детской формой atopического дерматита (табл. 1) регистрировалась высокая частота встречаемости HLA-антигена I класса B15, а также высокая частота встречаемости HLA-антигенов II класса DRB1\*13 и DQB1\*0602-8,

представительство которых в тканях ассоциировалось с повышением относительного риска развития этой формы заболевания в 3,1-4,6 раза (RR=3,1-4,6). Представительство в тканях HLA-антигенов II класса DRB1\*07, DRB1\*11 и DRB1\*0303 ассоциировалось у пациентов с детской формой атопического дерматита с определённой резистентностью к развитию указанной формы заболевания (RR = 0,2-0,3).

У больных подростковой формой атопического дерматита кон-статировалась высокая частота встречаемости HLA-антигенов I класса B15, B16, B17 и высокая частота встречаемости HLA-антигенов II класса DRB1\*13, DQB1\*0602-8, что ассоциировалось с повышением относительного риска развития указанной формы заболевания в 3,1-5,3 раза (RR=3,1-5,3). В то же время представительство в тканях HLA-антигена I класса B12 и HLA-антигенов II класса DRB1\*11, DQB1\*303 ассоциировалось с определённой устойчивостью к развитию подростковой формы атопического дерматита (RR = 0,1-0,3).

#### Выводы:

1. У детей, страдающих атопическим дерматитом, отмечается ассоциативная связь заболевания с иммуногенетическими параметрами, при этом у больных младенческой, детской и подростковой формами атопического дерматита регистрируется ассоциативная связь с разными антигенами главного комплекса гистосовместности.

2. В качестве иммуногенетического маркера младенческой формы атопического дерматита может служить представительство в тканях HLA-антигенов A1, B17, B18 и DRB1\*04, иммуногенетического маркера детской формы атопического дерматита – представительство в тканях HLA-антигенов B15, DRB1\*13 и DQB1\*0602-8, иммуно-

генетического маркера подростковой формы атопического дерматита – представительство в тканях HLA-антигенов B15, B16, B17, DRB1\*13 и DQB1\*0602-8.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баранов, А.А. Детская аллергология / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М., Гэотар-Медиа, 2006. 688 с.
2. Вельтищев, Ю.Е. Атопическая аллергия у детей / Ю.Е. Вельтищев, О.Б. Святкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995. №3. С. 8-14.
3. Джумагазиев, А.А. Ассоциации антигенов системы HLA с патологией детского возраста // Педиатрия. 1995. №3. С. 43-46.
4. Иллек, Я.Ю. Ассоциации HLA-антигенов при тяжёлом течении атопического дерматита у детей раннего возраста / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина // Педиатрия. 2008. Т. 87, №4. С. 18-20.
5. Флек, Е.В. Ассоциации HLA-антигенов у больных атопическим дерматитом с разными вариантами течения болезни / Е.В. Флек, Н.Н. Свечникова, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4, №4-5. С. 629-632.
6. Абек, Д. Болезни кожи у детей (пер. с нем.) // Д. Абек, В. Бурдорф, И. Кремер. – М.: Мед. Лит., 2007. 368 с.
7. Кроунчук, Д.П. Детская дерматология (пер. с англ.) // Д.П. Кроунчук, А.Дж. Манчини. – М.: Практическая медицина, 2010. 287 с.
8. Pawancar, R. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме (под ред. Р.И. Сепиашивили, Т.А. Славянской) / R. Pawancar, G.W. Canonica, S.T. Holgate, R.F. Lockey. – М.: Медицина-Здоровье, 2011. 12 с.
9. Saeki, M. HLA and atopic dermatitis with hing serum IgE levels / M. Saeki, S. Kuwata, M. Nakagava et al. // Allergy-Clin-Immunol. 1994. Sep. V. 94, №3. P. 575-583.

## IMMUNOGENETIC PARAMETERS AT CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ATOPIC DERMATITIS

© 2014 Ya. Yu. Illek<sup>1</sup>, G.A. Zaitseva<sup>2</sup>, A.V. Galanina<sup>1</sup>, E.V. Suslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov State Medical Academy

<sup>2</sup> Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

At the children having atopic dermatitis, associative communication with immunogenetic parameters comes to light. It is established that increase of relative risk of development the infantile, children's and teenage forms of atopic dermatitis associates with representation in tissue the different anti-genes of HLA complex.

Key words: *children, atopic dermatitis, HLA complex anti-genes*

Yan Illek, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pediatrics Department. E-mail: yanillek@gmail.com

Galina Zaitseva, Doctor of Medicine, Professor, Chief of the Immunohematology Laboratory. E-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru

Alyona Galanina, Doctor of Medicine, Professor at the Pediatrics Department. E-mail: alenagalanina@narod.ru

Elena Suslova, Candidate of Medicine, Assistant at the Pediatrics Department. E-mail: ozon43@mail.ru