

© Коллектив авторов, 2007

Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина

## АССОЦИИИ HLA-АНТИГЕНОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Кафедра детских болезней (зав. проф. Я.Ю. Иллек) Кировской государственной медицинской академии (ректор проф. И.В. Шешунов), г. Киров, РФ

Установлено, что тяжелый атопический дерматит у детей раннего возраста ассоциирован с определенными антигенами HLA (A1, B17, B18, DRB1\*04) и их комбинациями (B17–B18, B17–B40, A1–B35, A11–B18, A19–B17). Это дает возможность прогнозировать течение заболевания на ранних этапах его развития и своевременно планировать индивидуализированную терапевтическую тактику ведения пациентов.

Authors showed that severe infantile atopic dermatitis was associated with certain HLA- antigens (A1, B17, B18, DRB1\*04) and with their combinations (B17–B18, B17–B40, A1–B35, A11–B18, A19–B17). These data permit to forecast course of disease in early stage of its development and to schedule individualized therapeutic tactics of their management.

В соответствии с современным определением атопический дерматит (АД) является хроническим аллергическим лихенифицирующим воспалением кожи, возникающим в результате готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, способной быть запущенной как атопическими, так и неатопическими механизмами. Сопровождается кожным зудом и частым инфицированием [1]. В настоящее время развитие АД рассматривается с позиции полигенного аддитивного наследования; при этом предполагается наличие главного гена, детерминирующего поражение кожных структур, и ряда дополнительных генов. Пороговый эффект, приводящий к манифестации болезни, достигается при их аддитивном действии, а также дополнительном влиянии многочисленных факторов внешней среды [2–5]. По данным ряда исследователей [6–9], у больных АД отмечается повышенная частота встречаемости антигенов HLA-комплекса A24, B5, B12, B8, B18, B22, DR5 при отсутствии ассоциации с заболеванием HLA-антигенов локуса С. Однако в указанных работах не учитывалась тяжесть течения АД.

Целью настоящего исследования являлось изучение распределения антигенов HLA-комплекса I и II класса, комбинаций HLA-антигенов, определяющих предрасположенность к формированию тяжелого АД у детей раннего возраста.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 76 детей русской национальности в возрасте от 8 мес до 2 лет (47 мальчиков и 29 девочек) с тяжелым течением АД.

Серологическое типирование лимфоцитов по HLA-антигенам I класса выполняли у 76 больных АД в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с помощью гистотипирующих панелей ЗАО «Гисанс» (г. Санкт-Пе-

тербург), которые позволяют идентифицировать 19 антигенов локуса А и 38 антигенов локуса В. Молекулярное типирование HLA-антигенов II класса проводили у 43 больных АД методом полимеразной цепной реакции с набором сиквенс-праймеров (НПФ «ДНК-Технология», г. Москва), который позволяет выявлять 14 аллелей гена DRB1 и 12 аллелей и групп аллелей гена DQB1. Частоту встречаемости изучавшихся антигенов определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе [10]. Частоту внутрилокусных комбинаций HLA-антигенов находили отдельно для локусов А и В, частоту межлокусных комбинаций HLA-антигенов рассчитывали по формуле, предложенной Mattius P. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах определяли критерий согласия ( $\chi^2$ ), а для выявления степени ассоциации иммуногенетического параметра с заболеванием вычисляли критерий относительного риска (RR). Вместе с тем рассчитывали этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации, и превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации [11]. Математическую обработку результатов HLA-типирования у больных АД выполняли на персональном компьютере с использованием специальной программы, разработанной сотрудниками лаборатории иммуногематологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови на основании указанных выше формул. Контрольную группу в этих исследованиях составили 153 практически здоровых ребенка русской национальности, проживающих в г. Кирове и Кировской области.

### Результаты и их обсуждение

Среди наблюдаемых нами больных тяжелым АД преобладали в 1,6 раза мальчики. У всех детей с АД отмечалась наследственная отягощенность в

отношении аллергических заболеваний (аллергические дерматозы, поллиноз, бронхиальная астма у родителей). В анамнезе у пациентов регистрировались признаки экссудативно-катаральной аномалии конституции, перенесенные инфекционные заболевания (ОРВИ, бронхит, пневмония и др.) и диспептические явления, не связанные с инфекцией. Клинической манифестации болезни мог способствовать целый ряд факторов: ранний перевод детей на смешанное и искусственное вскармливание, включение в пищевой рацион коровьего молока и продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами, содержание в квартирах животных и птиц, комнатных растений, пассивное курение и др. У больных АД отмечались признаки сенсибилизации к пищевым, бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам. Аллергическое воспаление кожи у большинства больных АД (92%) регистрировалось уже в первом полугодии жизни. Обострения заболевания у них возникали каждые 1–1,5 месяца и чаще и были связаны, как правило, с нарушением диеты, контактом с причинно значимыми аллергенами или воздействием интеркуррентной респираторной инфекции.

В периоде обострения заболевания у детей с АД констатировались эмоциональная неустойчивость, моторное возбуждение, плохой аппетит, беспокойный сон. У больных отмечался сильный кожный зуд, обнаруживалась экзема островкового характера с преимущественной локализацией на коже лба, щек, волосистой части головы, шеи и папулезная сыпь с преимущественной локализацией на внутренней поверхности бедер, коленных и локтевых сгибов, предплечий, лихенизация кожных покровов, следы расчесов на коже, красный (73%) и белый (27%) дермографизм на непокрытых участках кожи, пальпировались увеличенные лимфоузлы (затылочные, подчелюстные, подмышечные, паховые). У 29% больных АД выслушивались приглушенные сердечные тоны, функциональный систолический шум на верхушке сердца, отмечались признаки обменно-дистрофических изменений в миокарде на ЭКГ. У 40% пациентов обнаруживалось небольшое увеличение размеров печени и у отдельных пациентов – небольшое увеличение размеров селезенки. При ультразвуковом исследовании у 71% больных АД выявлялись признаки реактивных изменений ткани печени, у 62% – гипотонической дискинезии желчевыводящих путей, у 49% – реактивных изменений ткани поджелудочной железы.

Сдвиги показателей периферической крови у больных АД в периоде обострения заболевания проявлялись небольшим уменьшением количества эритроцитов, уровня гемоглобина, цветового показателя, умеренным увеличением общего количества лейкоцитов, абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов и выраженным увеличе-

нием абсолютного количества эозинофилов. Изменения иммунологической реактивности у больных АД проявлялись уменьшением относительного количества Т-лимфоцитов и CD8-клеток, увеличением абсолютного количества В-лимфоцитов в крови, снижением уровней IgG, IgA, IgM и резко выраженным повышением уровня общего IgE в сыворотке крови, снижением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста, резко выраженным повышением уровня ИЛ1 $\beta$  в сыворотке крови.

Данные, полученные при HLA-типировании, позволили выделить ряд антигенов и их комбинаций, с которыми ассоциировалась предрасположенность к развитию АД (см. таблицу).

Таблица

#### Особенности распределения HLA-антигенов и их комбинаций у больных тяжелым АД

HLA-антигены и их комбинации	Здоровые дети	Больные АД	RR
A1 <sup>1)</sup>	17,7	35,1	2,51
B17 <sup>1)</sup>	5,9	17,6	4,03
B18 <sup>1)</sup>	6,5	16,2	3,03
DRB1*04 <sup>2)</sup>	20,4	39,5	2,55
B17–B18 <sup>1)</sup>	0,40	2,70	6,90
B17–B40 <sup>1)</sup>	0,60	2,70	4,60
A1–B35 <sup>1)</sup>	1,54	3,26	4,52
A11–B18 <sup>1)</sup>	0,27	1,02	3,81
A19–B17 <sup>1)</sup>	0,19	1,48	7,89

<sup>1)</sup> обследовано 153 здоровых ребенка и 76 детей, больных АД; <sup>2)</sup> обследовано 103 здоровых ребенка и 43 ребенка с АД.

У наблюдаемых больных АД констатировалось значительное повышение частоты встречаемости антигенов HLA-комплекса I класса A1 (35,1% против 17,7% в контроле;  $\chi^2=7,57$ ;  $p<0,01$ ; RR=2,51; EF=0,21), B17 (17,6% против 5,9% в контроле;  $\chi^2=6,51$ ;  $p<0,05$ ; RR=4,03; EF=0,13), B18 (16,2% против 6,5% в контроле;  $\chi^2=4,29$ ;  $p<0,05$ ; RR=3,03; EF=0,11) и антигена HLA-комплекса II класса DRB1\*04 (39,5% против 20,4% в контроле;  $\chi^2=4,82$ ;  $p<0,05$ ; RR=2,55; EF=0,24). Вместе с тем у больных АД регистрировалась высокая частота выявления внутрилокусных комбинаций HLA-антигенов B17–B18 (2,7% против 0,4% в контроле; RR=6,90; EF=0,20) и B17–B40 (2,7% против 0,6% в контроле; RR=4,60; EF=0,02), межлокусных комбинаций HLA-антигенов A1–B35 (3,26% против 1,54% в контроле; RR=4,52; EF=0,02), A11–B18 (1,02% против 0,27% в контроле; RR=3,81; EF=0,01) и A19–B17 (1,48% против 0,19% в контроле; RR=7,89; EF=0,01).

Представительство указанных выше антигенов главного комплекса гистосовместимости и их комбинаций ассоциировалось с повышением отно-

сительного риска развития тяжелого АД у детей раннего возраста в 2,51–7,89 раза (RR=2,51–7,89).

### Выводы

1. У больных тяжелым АД отмечались наследственная отягощенность в отношении аллергических заболеваний, сенсибилизация к пищевым, бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, частые обострения заболевания, выраженные изменения показателей иммунологической реактивности.

2. У детей раннего возраста русской национальности с тяжелым течением АД установлена ас-

социативная связь заболевания с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости (A1, B17, B18 и DRB1\*04) и их комбинациями (B17–B18, B17–B40, A1–B35, A11–B18, A19–B17).

3. Выявление иммуногенетических признаков предрасположенности к тяжелому течению АД на самых ранних этапах его формирования обосновывает возможность прогнозирования вероятного развития заболевания и своевременного индивидуализированного планирования терапевтической тактики ведения пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра». М., 2004.

2. Суворова К.Н. Антигены системы HLA при атопическом дерматите. Рус. мед. журнал. 1998; 6: 363–367.

3. Детская аллергология. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М., 2006.

4. Nicol NH. Managing atopic dermatitis in children and adults. Nurse Pract. 2000; 25 (4): 58–59.

5. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis from the genes to skin lesions. Allergy. 2000; 55 (3): 205–213.

6. Алиева П.М., Сергеева А.С., Серова Л.Д., Кулешова Е.В. Ассоциации HLA-антигенов с атопическим дерматитом. Вест. дерматологии и венерологии. 1993; 1: 38–44.

7. Горланов И.А., Бубнова Л.И. Ассоциации HLA-антиге-

нов у детей, страдающих атопическим дерматитом. Научно-практ. конф. «Актуальные вопросы дерматологии и сифилидологии». Санкт-Петербург, 1994: 21.

8. Горланов И.А., Монаков К.Н., Лавров О.В. HLA-антигены у больных атопическим дерматитом. Научно-практ. конф. «Актуальные вопросы дерматологии и сифилидологии». Санкт-Петербург, 1994:17–18.

9. Шортанбаева Ж.А. Распределение антигенов системы HLA у больных нейродермитом. Научно-практ. конф. «Современные вопросы патогенеза и терапии псориаза и распространенных аллергических дерматозов». М., 1998: 136.

10. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М., Медицина, 1988.

11. Sveigaard A, Ryder LP. HLA and disease associations: detecting the strongest associations. Tissue Antigens. 1994; 43: 18–27.

© Коллектив авторов, 2007

В.А. Пастухова, О.В. Зайцева, М.Д. Аргатская, О.Б. Довгун

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕБИОТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТИПА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Кафедра педиатрии МГМСУ, ДГКБ св. Владимира, Москва

Было обследовано 104 ребенка с атопическим дерматитом (АД) в возрасте от 4 мес до 16 лет. Дети были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили дети с АД, которые на фоне стандартной комплексной терапии дополнительно получали лечение пребиотиком метаболитного типа (Хилак Форте). 2-ю группу составили дети с АД, получающие стандартную терапию. Всем детям было проведено определение низкомолекулярных метаболитов толстого кишечника в целях диагностики и контроля проводимой терапии. В результате исследования установлено нарушение микробиоценоза у детей с АД. Показано, что включение пребиотика метаболитного типа приводит к уменьшению клинических проявлений кожного процесса и восстановлению показателей толстокишечной микрофлоры.

Authors examined 104 patients with atopic dermatitis (AD) aged 4 months–16 years old. All the patients were divided on 2 groups: 1<sup>st</sup> – patients received metabolic type of prebiotic (Hilac forte) in addition to standard AD complex treatment and 2<sup>nd</sup> – patients received standard treatment only. Determination of low molecular large intestine metabolites was performed in all the patients for diagnosis and in order to control results of therapy. Authors showed that patients with AD had disorders of intestinal microbiocenosis, and inclusion of metabolite type of prebiotic led to reducing of skin AD signs and to normalization of intestinal microflora.

У детей с аллергическими заболеваниями, в том числе у детей с атопическим дерматитом (АД), достаточно часто выявляются нарушения в составе кишечной микрофлоры (КМФ) [1, 2]. Дисбиотические

сдвиги у детей с аллергией, как правило, носят характер вторичных изменений. Клиническая их выраженность уменьшается на фоне лечения основного заболевания. Однако следует отметить, что в толстом