

УДК 616-056.3+575

## ВОПРОСЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

А.П. Белозоров

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины

### РЕЗЮМЕ

Дана характеристика иммунопатологических особенностей атопического дерматита, результатами собственных исследований показано, что наряду с высоким уровнем IgE для заболевания характерно повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, свидетельствующее о повышении антигенной нагрузки вследствие усиления действия экзогенных и эндогенных антигенов, одним из важных источников которых являются обсеменяющие кожу микроорганизмы. Анализируются литературные данные о генетике атопического дерматита и локализации генов, связанных с этим заболеванием.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, циркулирующие иммунные комплексы, генетика.

Атопический дерматит - хроническое воспалительное заболевание кожи, проявляющееся кожным зудом и лихенификацией, характеризующееся ранним развитием, хронически рецидивирующим течением и семейной предрасположенностью. У 80% больных атопическим дерматитом обнаруживается значительное повышение суммарного IgE, специфических IgE и выраженные реакции немедленного типа на ингаляционные и пищевые аллергены. У 50% больных дерматит сочетается с проявлениями респираторной атопии - бронхиальной астмы или аллергического ринита [1, 2].

Важное значение генетических факторов в патогенезе атопического дерматита подчеркивается многочисленными клиническими данными, конкордантность по атопическому дерматиту у монозиготных близнецов составляет 0,75, а у дизиготных - 0,25 [3].

Генетико-эпидемиологические исследова-

ния выявили значительное увеличение частоты атопического дерматита (детской экземы) в течение последних 20 лет. В Голландии частота атопического дерматита в популяции, рожденной в 1965-1969 годах, составляла 6%, а рожденной в 1975-1979 - 12% [3].

Обострения атопического дерматита могут провоцироваться различными антигенными воздействиями. Далеко не всегда удается объяснить это специфической сенсibilизацией, часто таким образом проявляется сниженная толерантность к дополнительной антигенной нагрузке. В проведенных нами исследованиях о высоком уровне антигенной нагрузки у больных атопическим дерматитом свидетельствовало значительное повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, высаливаемых 2,5% и 3,5% раствором полиэтиленгликоля 6000 (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ЦИК различного размера при атопическом дерматите  
(в единицах оптической плотности)

Конц-ия ПЭГ	Группа		Доноры	Атопический дерматит, обострение	Атопический дерматит, ремиссия
	Показатель				
0-2,5 % ПЭГ	Уровень ЦИК		20,26 ± 1,98	41,9 ± 5,19*	30,0 ± 3,93
	Число случаев с высоким уровнем ИК в %		21,7 ± 8,6	70,0 ± 14,49*	50,0 ± 20,41
	Число случаев с низким уровнем ИК в %		13,04 ± 7,02	10,0 ± 9,48	15,8 ± 15,2
2,5-3,5% ПЭГ	Уровень ЦИК		35,3 ± 4,67	51,4 ± 8,66 *	31,17 ± 8,27
	Число случаев с высоким уровнем ИК в %		21,73 ± 4,67	50,0 ± 15,8 *	15,8 ± 15,2
	Число случаев с низким уровнем ИК в %		13,04 ± 7,02	10,0 ± 9,48	33,3 ± 19,48

p < 0,05 по сравнению с донорами

В период обострения достоверно повышалось содержание в сыворотке ИК крупного и среднего размера. На фоне значительного повышения концентрации IgE отмечалось увеличение количества IgE-содержащих иммунных комплексов.

В части случаев в ЦИК были выявлены антитела к IgE. Для их обнаружения преципитаты ИК из исследуемых сывороток, полученные при 3% концентрации ПЭГа, диссоциировали при pH 2,5, нейтрализовали и переносили в лунки планшета, в которых находились диски, ковалентно связанные с анти-IgE сывороткой, насыщенные IgE. После инкубации в течение 2 часов при комнатной температуре связавшиеся с дисками антитела элюировали раствором с pH 2,5, надсадочную жидкость нейтрализовали и определяли в ней содержание иммуноглобулинов иммуноферментным методом [4]. В 38,46±13,49% случаев в ИК, выделенных из сыворотки больных atopическим дерматитом, были выявлены иммуноглобулины, связывающиеся с дисками, покрытыми IgE. Как правило, наиболее высокий уровень этих антител обнаруживали у больных с высокой кон-

центрацией IgE и большой длительностью обострения. Можно предположить, что обнаруживаемые анти-IgE антитела выполняют регуляторную функцию, способствуя более быстрому удалению IgE-содержащих ИК и снижению образования IgE. В эксперименте показано, что анти-IgE антитела способны подавлять продукцию IgE [5]. По-видимому, высокие титры IgE антител и IgE-содержащие ИК в условиях активации антигенпредставляющих клеток способны стимулировать выработку анти-IgE антител, которые оказывают на образование IgE ингибирующее воздействие.

Имеются данные о том, что при atopическом дерматите одним из важных источников антигенного воздействия могут быть микроорганизмы кожи. При использовании метода бакотпечатков было обнаружено значительное повышение уровня бактериальной обсемененности кожи больных как при обострении заболевания, так и в период ремиссии (табл. 2). Количество колоний было особенно велико в период обострения заболевания и превосходило показатели, полученные у здоровых лиц, в 8-60 раз.

Таблица 2

**Характеристика бактериальной флоры кожи у больных atopическим дерматитом**

Обследуемая группа	n	Количество колоний на среде Коростылева	Количество колоний на среде Эндо	Количество колоний на кровяном агаре
1. Atopический дерматит, обострение	5	**25 ± 29,4	108 ± 32** #	157 ± 33,6**
2. Atopический дерматит, ремиссия	5	**83,3 ± 12,6	13,3 ± 3,8**	104,3 ± 37,8**
3. Контроль	5	5 ± 2	8,5 ± 4	12 ± 3

p < 0,05 по сравнению с контролем

Фактором, облегчающим проникновение бактериальных антигенов в кожу, может быть повышение ее проницаемости, связанное с хроническим воспалительным процессом. При определении концентрации иммуноглобулинов на поверхности кожи у больных atopическим дерматитом иммуноферментным методом [4] было обнаружено, что данный показатель резко повышен, особенно в период обострения заболевания, что свидетельствует о резком повышении проницаемости кожи.

По-видимому, бактериальная флора ко-

жи сама по себе не индуцирует IgE-ответ но способствует развитию хронического воспаления и повышает проницаемость кожи для вызывающих выработку IgE аллергенов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммуно-патологический процесс при atopическом дерматите характеризуется значительной активацией продукции IgE и повышенным уровнем антигенной нагрузки, связанной как с экзогенными, так и эндогенными антигенами.

Выраженная связь повышенного уровня

IgE с развитием atopических заболеваний позволяет считать, что эта особенность иммунологической реактивности играет важную роль в развитии заболевания у значительной части больных и детерминируется генетически.

В генетических исследованиях последних лет были получены данные о связи гиперпродукции IgE и развития атопии с рядом локусов на хромосомах 2, 5, 6, 11, 12, 16 (табл. 3) [6].

Иммуногенетические механизмы повышенного IgE-ответа могут быть обусловлены как антигенспецифическими, так и не связанными с конкретными антигенами механизмами. В первом случае большое значение имеют гены II класса антигенов гистосовместимости (HLA-D), во втором - общие регуляторные механизмы IgE-ответа [6].

При изучении генетики атопии большое внимание исследователей было обращено на ген Ил-4, играющего важную роль в развитии IgE-продуцирующих клеток, локализованный на 5 хромосоме в так называемом "кластере гена Ил-4" вместе с генами ряда других биологически активных молекул [6].

Marsh D.G., et.al. [7] на 170 лицах из 11 больших семей показали связь повышенного уровня суммарного IgE с маркерами участка 5q31.1-33, содержащего гены Ил-4, Ил-9 и интерферон-регулирующего фактора-1 (IRF1).

Исследования этого же участка, проведенные Meyers D.A. et.al. [8] на 92 семьях из Голландии, также обнаружили позитивную связь с повышенным уровнем IgE для Ил-9 и рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-1R). В работе Wilkinson Holgate [6] на 131 семье, включавшей 685 исследуемых была показана аллельная ассоциация между IgE-сыворотки и геном Ил-9 на 5 хромосоме.

В серии работ Оксфордской группы в 1989-1994 гг. [6] была показана связь атопии с геном, находящимся вблизи маркера D11S97 на хромосоме 11q13. Было показано, что в данном регионе находится также ген  $\beta$ -субъединицы высокоаффинного рецептора для IgE, ответственного за процессы активации тучных клеток. В последующей работе они указывали, что передача склонности к атопии локусом, локализованным в 11q, происходила только по материнской линии.

Таблица 3

**Характеристика локусов, связанных с развитием atopических заболеваний**

Маркер	Локализация	Ген - кандидат	Хромосома
D2S2298	2q2pter-2qt	?	2
IRF1	5q23-q31	интерферон-регулирующий фактор	5
IL9	5q22-q32	интерлейкин 9	5
CSF-1R	5q33.2-q33.3	рецептор для колониестимулирующего фактора	5
D6S291	6p21.3-6p21.2	антигены гистосовместимости HLA	6
FC $\epsilon$ R1 $\beta$	11q12-q13	высокоаффинный рецептор для IgE	11
FGF3	11q13.3	Фактор роста фибробластов	11
D12S1644	12q13	STAT6 (клеточная киназа)	12
IFNG	12q24.1	интерферон	12
IGF1	12q22-q23	инсулиноподобный фактор роста	12
PLA2G1B	12q23-qter	фосфолипаза A2	12
IL-4R	16p12.1	рецептор Ил-4	16

Несколько исследователей не смогли подтвердить данные оксфордской группы, однако это могло быть связано с малыми выборками и использованием различных критериев и протоколов исследования [6].

Серия исследований была проведена Shirakawa T et.al. [9] в отношении гена высоко-

аффинного рецептора для IgE. Была обнаружена ассоциация атопии с заменой лейцина на изолейцин в 181 положении в 4 трансмембранном домене  $\beta$ -субъединицы FC $\epsilon$ R1 $\beta$ . Однако Colley et.al. не смогли подтвердить эти данные [6]. В исследованиях Nizawa et.al. [10] было показано существование

выраженной ассоциации между уровнем IgE в сыворотке и 8 аллелями в локусе D11S97 и 8 аллелями в области CA/GT повтора в пятом интроне гена FcεRIβ, однако при этом не удалось показать связь атопии с каким-либо одним геном. Отмечались отличия в локализации участков 11 хромосомы, связанных с гиперпродукцией IgE, в японской и английской популяциях.

Важную роль в развитии атопии может иметь ген рецептора для Ил-4, локализованный в 16 хромосоме. Hiroshi Mitsuyasu et al. [11] удалось показать, что замена валина на изолейцин в 50 положении α-цепи Ил-4R усиливает эффект Ил-4 на В-лимфоциты. У больных атопией была выявлена высокая частота

такой замены, свидетельствующая об ее участии в развитии заболевания.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о наличии многочисленных генов-кандидатов, которые могут быть связаны с развитием атопии. В различных исследуемых популяциях их влияние может иметь различную выраженность.

Изучение проблемы затрудняется неоднородностью методических подходов при анализе получаемых результатов, что не позволяет с уверенностью выбрать наиболее важные локусы. Все это указывает на необходимость проведения систематических исследований по генетике атопии по стандартизированной методике в различных регионах мира.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hanifin J.M., Rajka G. // Acta Dermatovener. (Stockholm) Suppl. 1980. Vol. 92. P. 44-47.
2. Кунгуров Н.В. // ВДВ. 1999. № 3. С. 8-13.
3. Larsen F.S. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. - Vol. 28. - P. 719-723
4. Белозоров А.П. С.О. Навольнев, Г.И. Мавров // ЖМЭИ. 1985. № 1. С. 78-81.
5. Marshall J.S., S.J.Proust, Gh.Jaffery, F.E.Bell // Eur.J.Immunol.,1987. Vol. 17. P. 445-451.
6. Wilkinson J., Holgate S.T. // Thorax. 1996. Vol. 51. P. 3-8.
7. D.G., Neely J.D., Breazeale D.R., et. al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 1995. Vol. 107. P. 25-28.
8. Meyers D.A., Postma D.S., Panhuysen C., Xu J. et.al. // Genomics. 1994. Vol. 23. P. 464-470.
9. Shirakawa T., Li A., Dubowitz M., et.al. // Lancet Genetics. 1994. Vol. 7. P. 125-129.
10. Hizawa N., Yamaguchi E., Ohnuma N., et.al. // J. Med. Genet. 1995. Vol. 32. P. 363-369.
11. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X., Gao P. et.al. // Nature Genetics. 1998. Vol. 19. P. 119-120.

## ПИТАННЯ ІМУНОПАТОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

*О.П. Білозоров*

Інститут дерматології та венерології АМН України

### РЕЗЮМЕ

Дана характеристика імунопатологічних особливостей атопічного дерматиту, на результатах власних досліджень показано, що поряд з високим рівнем IgE для захворювання характерно підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, що свідчить про зростання антигенного навантаження внаслідок підсилення дії екзогенних та ендогенних антигенів, одним з важливих джерел яких є засіючі шкіру мікроорганізми. Аналізуються літературні дані щодо генетики атопічного дерматиту і локалізації генів, пов'язаних з цим захворюванням.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** атопічний дерматит, циркулюючі імунні комплекси, генетика

## IMMUNOPATHOLOGY AND GENETIC OF ATOPIC DERMATITIS

*O.P. Bilozorov*

The Institute of Dermatology and Venerology of the Ukrainian Medical Sciences Academy

### SUMMARY

Clinical investigations have shown that atopic dermatitis is characterized with high concentration of IgE and increased level of circulating immune complexes due to antigenic load, which is partially connected with skin mi-

croorganisms. Literature data are reviewed about atopy genetic and localization of genes connected with this pathology.

**KEY WORDS:** atopic dermatitis, circulating immune complexes, genetic

УДК 616.5-002-053.2:612.017

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

*Л.Д. Калюжная, М.М. Шмыгло, Ю.Т. Ибрагим, Е.А. Уваренко*

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика

### РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит является мультифакториальным генетически детерминированным заболеванием кожи. У больных атопическим дерматитом определяли общий уровень IgE и аллергенспецифические IgE антитела к клещу домашней пыли, изучали ассоциацию атопического дерматита с грибковым инфицированием кожи и придатков, определяли состояние перекисного окисления липидов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, мультифакториальное генетически детерминированное заболевание, иммуноглобулин E, грибковое инфицирование, перекисное окисление липидов

По современному представлению атопический дерматит (АД) – хроническое заболевание, в основе которого лежит IgE–зависимое воспаление кожи и ее гиперреактивность, нарушающие естественную реакцию кожи на внешние и внутренние раздражители. АД рассматривают как неинфекционное воспалительное заболевание кожи, обычно ассоциированное с астмой, сенной лихорадкой, аллергическим ринитом, повышенным уровнем IgE и с личным или семейным отягощенным анамнезом. В настоящее время АД относят к мультифакториальным заболеваниям с полигенной детерминантой наследственной компоненты предрасположения. Мультифакториальность в генезе АД проявляется в сложном взаимодействии различных наследственных и многочисленных внешнесредовых факторов. В качестве основных звеньев патогенеза атопического дерматита отмечают атопическая аномалия конституции (под которой понимают генетически запрограммированную готовность организма к гиперпродукции IgE и либерации биологически активных веществ в ответ на контакт с достаточно широко распространенными экзоаллергенами); особенности функционирования рецепторного аппарата клетки; особенности морфофункционального состояния кожи [5]. По всей вероятности, при АД имеет место раздельное наследование перечисленных выше факторов патогенеза, их разнообразное сочетание при наличии различной по выраженности внешнесредовой компоненты создает типичную клиническую карти-

ну в каждом конкретном случае. Отдельных патогномичных признаков АД не существует и диагноз основывается на анамнестических, клинических и гистологических данных. Скрининг в США показал распространенность АД от 7 до 24 на 1000 населения и более высокую заболеваемость у детей. 1/3 детей с личной или семейной историей аллергического ринита или астмы имели также и АД. Атопия обычно встречается у генетически отягощенных лиц. У них семейная атопия встречается в 3-5 раз чаще, чем у здоровых людей. Примерно в 65-70% случаев заболевание носит семейный характер и больные знают других членов семьи, у которых были одна и более атопий. Изучение близнецовых пар показало высокий уровень конкордантности атопии у монозиготных близнецов.[4]. Показан более высокий риск атопии при первой степени родства. К основным факторам, провоцирующим развитие АД относят контактные аллергены, ингаляционные и пищевые аллергены, микроорганизмы, половые гормоны, стрессовые факторы, потоотделение и климатические особенности. Если в младшем детском возрасте доминирующей является пищевая аллергия, то в возрасте от 5 до 7 лет наблюдается формирование эпидемиологически значимой сенсibilизации к эпидермальным аллергенам. У 24% детей формируется сенсibilизация к шерсти собаки, у 19,2% - к шерсти кролика, у 16% - к шерсти кошки, у 15,4% - к шерсти овцы [3]. Значительной ал-