

УДК 616.5-092-053.2:576.8.097.2

О.В. Решетіло

Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за наявності поліморфізму (R501X) та (2282del4) в гені філагрину

Одеський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.5(77):75-77; doi10.15574/SP.2016.77.75

Мета: визначити вплив мутації гена філагрину (FLG) на особливості перебігу та характеристики шкіри (параметри корнеометрії) у дітей з atopічним дерматитом (АД).

Пацієнти і методи. У дослідження було включено 30 дітей віком від 3 до 11 років з АД. Поряд з клінічним обстеженням проводився молекулярно-генетичний аналіз для виявлення мутації FLG. Зволоження шкіри вимірювали методом корнеометрії.

Результати. Мутації FLG виявлено у 43,29% дітей. Доведено прямий кореляційний зв'язок між наявністю мутацій FLG та зниженням зволоженості шкіри. Клінічні особливості АД характеризуються раннім дебютом та переважно середньоважким перебігом захворювання.

Висновки. Доведено вплив виявлених мутацій FLG на клінічний перебіг АД, особливо на показники зволоженості шкіри, що необхідно враховувати при складанні персоналізованої схеми лікування.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, філагрин, корнеометрія.

Вступ

За визначенням atopічний дерматит (АД) — це генетично зумовлене хронічне рецидивне захворювання шкіри, яке клінічно проявляється первинно виникаючим свербіжем значної інтенсивності та характеризується хронічним рецидивним перебігом, віковою еволюцією клінічної картини, гіперчутливістю до багатьох імунних та неімунних стимулів [1,3].

Незважаючи на численні дослідження, етіологія та патогенез АД залишаються не з'ясованими. Очевидним є той факт, що окрім впливу зовнішніх факторів, які зумовлюють розвиток захворювання, важливе значення має генетична складова. Саме порушення в генетичному апараті, найвірогідніше, є вагомою причиною запуску патологічного запального процесу в шкірі.

За даними літератури, серед дітей, що страждають на АД, близько 80% мають обтяжений спадковий анамнез. За таких умов найчастіше спостерігається наявність atopічного захворювання у матері (60–70%), рідше — у батька (18–22%). Atopічне захворювання обох батьків підвищує ризик розвитку АД у дитини на 60–80%, а при atopії лише у одного з батьків ризик знижується до 45–50%, на підставі чого можна думати про аутосомно-домінантний тип спадкування, але АД таким не вважався. Лише завдяки активному розвитку молекулярно-генетичних досліджень та впровадженню їх у клінічну практику з'явилася можливість внести зміни в розуміння етіології та патогенезу АД.

Показано, що саме у хворих на АД показники генетичної схильності до алергії особливо високі (Бакстон, 2005; Walley et al., 2001; Elias, Schmuth, 2009). За останніми даними, гетерогенний фенотип при АД визначає наявність дефектів бар'єрної функції епідермісу, дефекти вродженого імунітету, дефекти імунної регуляції.

У попередні роки досить багато уваги приділялося вивченню фенотипів АД, пов'язаного з особливостями імунного статусу. На сьогодні перспективним є вивчення особливостей бар'єрної функції епідермісу при АД у дітей.

За даними сучасних досліджень, основним білком, що відповідає за диференціацію епідермісу та реалізацію його бар'єрної функції, є філагрин. Він утворюється в результа-

ті завершального диференціювання зернистих клітин епідермісу, після чого профілагрин кератогіалінових гранул протеолітично розрізається на молекули філагрину, які швидко агрегують з кератиновим цитоскелетом, що призводить до колапсу зернистих клітин у пласкі без'ядерні лусочки. Створений роговий шар є бар'єром, що запобігає не лише втраті води, але й проникненню алергенів та інфекційних агентів [2].

Сьогодні активно вивчаються гени, відповідальні за структуру і функції епідермальних білків. Так, визначено, що ген, який кодує філагрин, знаходиться на довгому плечі 1-ї хромосоми (1q21), MIM 135940, та складається з трьох екзонів. Мутації з втратою функції у гені філагрину призводять до термінації експресії білка. Це призводить до порушення бар'єрної функції шкіри, робить її більш чутливою до впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища та спричиняє виникнення алергодерматозів (Howell et al., 2007; Palmer et al., 2006; Sandilands et al., 2009) [5].

Опубліковано дані відносно мутації в екзоні гена FLG-2282 del4 і R501X. Доведено, що перша — делеція (випадіння чотирьох нуклеотидів) — призводить до порушення рамки читування, а друга — транзиція 1501 С/Т — призводить до появи стоп-кодону на 107 нуклеотидів нижче (Sandilands et al., 2009) [5].

Однак наявні дослідження не у повній мірі розкривають значущість мутацій філагрину у розвитку і прогресуванні АД у дитячому віці.

Мета дослідження: визначити вплив мутацій гена філагрину на особливості перебігу та функціональний стан шкіри (параметри корнеометрії) у дітей з АД.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 30 дітей віком від 3 до 11 років з АД, які знаходилися на амбулаторному лікуванні в міському дитячому алергоцентрі. Попередньо було отримано письмову інформовану згоду батьків на участь дитини в дослідженні.

Діагноз АД встановлювали згідно з Клінічними Настановами на підставі аналізу скарг, анамнестичних даних, клінічного обстеження, лабораторних даних із визначенням загального та специфічних IgE. Важкість перебігу АД оцінювали за шкалою SCORAD.

Таблиця 1

Гендерний розподіл алейних варіантів FLG у пацієнтів з АД

Генотип	R 501 X AA 2282 de4AA	R 501 X Aa 2282 del 4AA	R 501 X Aa 2282 del 4del	R 501 X AA 2282 del 4del
Дівчатка, %	62,4±11,11	31,2±10,63	5,2±5,09	-
Хлопчики, %	45,4±15,0	36,3±14,5	9,09±8,67	9,09±8,67

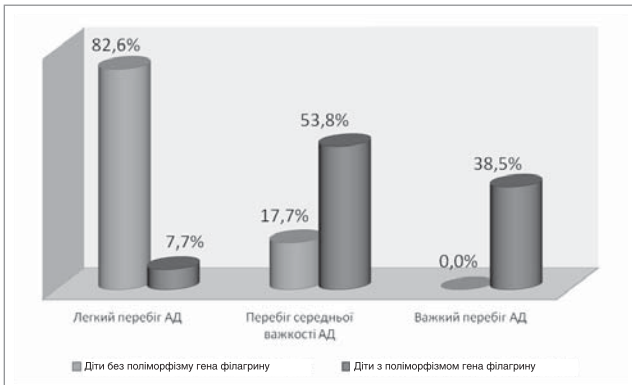


Рис. Важкість перебігу atopічного дерматиту з урахуванням поліморфізму філагрину

Для проведення молекулярно-генетичного аналізу у кожного пацієнта брали зіскрібок букального епітелію зі слизової оболонки ротової порожнини. Епітелій збирали в пробірку Eppendorf зі стерильним фізіологічним розчином. Усі отримані біоматеріали транспортували в лабораторію в спеціальних термоконтейнерах при температурі 4°C. Виділення та очистку ДНК з букальних клітин проводили за методом Деллапорта, 1983. (*Dellaporta S.L., Wood J., Hicks J.B. A Plant DNA Mini Preparation: Version 2 // Plant Mol. Biol. Rep. 1983. V.I.P. 19–21.*)

Для оцінки гідратації рогового епідермісу використовували метод корнеометрії. В основу роботи корнеометра покладено принцип конденсаторної ємності (зміни діелектричних властивостей шкіри залежно від кількості вологи, що міститься в роговому шарі). Шкіра є діелектричним середовищем, тому будь-які зміни діелектричної сталої у результаті змін вмісту води у поверхневих шарах шкіри призводять до змін ємнісних характеристик виміральної системи.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

З урахуванням віку обстежувані пацієнти були розподілені на групи: від 3 до 6 та від 6 до 11 років. У гендерному складі були визначені наступні особливості: у молодшій групі переважали хлопчики (66,7%), у старшій групі – дівчатка (86,7%), $p < 0,05$ (табл. 1).

У результаті дослідження було виявлено наявність поліморфізму в гені філагрину у 43,29±9,1% дітей (з них дівчаток – 53,3%, хлопчиків – 46,15% $p > 0,05$), з них

76,9±11,7% мали поліморфізм в гені FLG/R501X; у 15,4±10,0% дітей виявлено поєднаний поліморфізм FLG/R501X та FLG/2282del4; 7,7±7,4% дітей мали делецію FLG/2282del4.

Слід зазначити, що у дітей з будь-яким із зазначених варіантів поліморфізму в гені філагрину дебют АД припав на період від 0 до 3 місяців, а серед симптомів АД найбільш значимим була сухість шкіри. Усі пацієнти із поєднаним поліморфізмом FLG/R501X та FLG/2282del, а також пацієнти з FLG/2282del4 мали важкий перебіг захворювання. Серед дітей із поліморфізмом у гені FLG/R501X важкий перебіг АД спостерігався у 15,4±11,4%, перебіг середньої важкості – у 53,9±15,7 дітей; перебіг легкої важкості – у 7,7±8,4% пацієнтів.

При вивченні особливостей перебігу захворювання звертали увагу на частоту супутньої патології в обстежених дітей. Так, 84,59±10,8% пацієнтів з мутацією в гені філагрину страждають на захворювання шлунково-кишкового тракту, 61,52±17,0% – на алергічний риніт, 46,14±17,6% – на бронхіальну астму. Хронічну патологію ЛОР-органів мали 38,4±21,8% дітей, гельмінтози виявлені у 23,07±24,3% випадків, патологія сечовивідної системи – у 38,45±21,8% пацієнтів.

За відсутності поліморфізму в гені філагрину дебют АД встановлено у віці 0–3 місяців у 11,8±7,8% дітей, у віці 3–6 місяців – у 35,4±11,6%, у віці старше 6 місяців – у 53,1±12,1%. Перебіг захворювання був легким у 82,6±9,2% цих пацієнтів, середньоважким – у 17,4±9,3% (рис.).

З огляду на зв'язок механічних властивостей шкіри, а саме еластичності й пружності, із вмістом вологи у роговому шарі, усім обстеженим дітям проводили корнеометрію. Через відмінність результатів корнеометрії на різних ділянках шкіри було розраховано усереднений показник, величина якого знижувалась за наявності мутації. Показовими були результати корнеометрії на найбільш уражених ділянках шкіри. Отримані результати продемонстрували, що за наявності поліморфізму AAAA зволоженість шкіри була максимальною, а мінімальні показники виявлено при поліморфізмі Aa del (табл. 2).

Дані кореляційного аналізу продемонстрували зворотній зв'язок на рівні $r = -0,82$ між показниками корнеометрії та мутаціями філагрину. Найважчий перебіг захворювання спостерігався за наявності варіанту поліморфізму R 501 X AA, 2282 del 4del та комбінованих мутацій R 501 X Aa з 2282 del 4 del.

Отже, отримані результати свідчать про вплив CO C.3 мутацій гена філагрину (R 501 X Aa , 2282 del 4 del)

Таблиця 2

Вплив поліморфізму гена філагрину на показники корнеометрії

Варіант поліморфізму FLG	Показник корнеометрії		Анатомічні ділянки з проявами АД
	загальний	ураженої зони	
AA AA	53,3±5,9	42,0±6,6	Гомілки, кисті рук
Aa AA	33,3±2,1	23,9±3,8	Кисті рук, гомілки
AA del	30,2±5,6	22,0±4,6	Кисті рук
Aa del	32,6±4,1	18,0±1,2	Передпліччя, кисті рук

на перебіг АД у дітей. Виявлені порушення функціонального стану шкіри, а саме її гідратації, за умов мутації філагрину визначають доцільність застосування спеціальних зволожувальних засобів у догляді за шкірою дитини з АД

Висновки

1. Алейний поліморфізм гена філагрину у дітей з АД у вигляді генотипу FLGR 501X(Aa) зустрічається у 76,9% пацієнтів, у вигляді генотипу FLG2282 del 4(del) — у 7,7%; у вигляді генотипу FLG2282 del 4(del) комбінованого з FLGR 501X(Aa) — у 15,4% випадків.

2. У більшості пацієнтів з мутацією гена філагрину переважали середній ступінь важкості АД (53,8%) та важкий перебіг захворювання (38,5%).

3. У дітей з будь-яким варіантом поліморфізму в гені філагрину дебют АД припадав на перші три місяці життя, найбільш виразним проявом була сухість шкіри.

4. Виявлено сильний зворотний зв'язок між наявністю поліморфізму гена філагрину та зниженням зволоженості шкіри у дітей з АД ($r=-0,82$), що необхідно враховувати при складанні індивідуалізованих програм лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беш Л. В. Атопічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок / Л. В. Беш // Здоров'я України. — 2013. — Алергологія: тематичний номер. — С. 52—53.
2. Волосовець А. П. Роль філагрина в алергології дитячого віку / А. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Е. В. Павлик // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 2. — С. 156—161.
3. Дутчак Г. М. Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей / Г. М. Дутчак, О. Б. Синовська // Здоров'я ребенка. — 2011. — № 6. — С. 33—35.
4. Зайков С. В. Атопічний дерматит у дітей / С. В. Зайков // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 51—58.
5. Левашова С. В. Мутації гена філагрина як фактор порушення регуляції епідермального бар'єра у дітей / С. В. Левашова // Лечащий Врач. — 2016. — № 1. — С. 24—26.

Особенности течения атопического дерматита у детей при наличии полиморфизма (R501X) и (2282del4) в гене филлагрина

О.В. Решетило

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цель: изучить влияние мутаций гена филлагрина (FLG) на особенности течения и характеристики кожи (параметры корнеометрии) у детей с атопическим дерматитом (АД).

Пациенты и методы. В исследование были включены 30 детей в возрасте от 3 до 11 лет с АД. Наряду с клиническим обследованием проводился молекулярно-генетический анализ для выявления мутаций FLG. Увлажненность кожи измеряли методом корнеометрии.

Результаты. Мутации FLG выявлены у 43,29% детей. Доказана прямая корреляционная связь между наличием мутаций FLG и снижением увлажненности кожи. Клинические особенности АД характеризуются ранним дебютом и преимущественно среднетяжелым течением заболевания.

Выводы. Доказано влияния выявленных мутаций FLG на клиническое течение АД, особенно на показатели увлажненности кожи, что необходимо учитывать при составлении персонализированной схемы лечения.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, филлагрин, корнеометрия.

Clinical course of atopic dermatitis in children with polymorphism (R501H), (2282del4) in filaggrin gene

O.V. Reshetilo

Odessa National Medical University, Ukraine

Purpose of the study. To study the effect of the filaggrin gene (FLG) mutations on disease characteristics and the skin parameters in children with atopic dermatitis (AD).

Materials and methods. 30 children with age from 3 to 11 years with AD were included in the study. Molecular genetic analysis was performed to identify the mutations of FLG together with the children clinical examination. The skin moisture was examined using corneometer method.

Results. Mutations in the gene filaggrin were detected in 43,29% of children. Direct correlation was proven between the presence of FLG mutations and reduction of skin moisture. Clinical signs of AD are distinguished by early onset and predominantly moderate severity of the disease.

Conclusions. Influence of identified FLG mutations on the dermatitis clinical course was proven, especially the relation to skin moisture indicators. It is necessary to take into account during creation of individual treatment schemes.

Key words: atopic dermatitis, children, filaggrin, corneometry.

Сведения об авторах:

Решетило О.В. — Одесский национальный медицинский университет. Адрес: г. Одесса, ул. Софиевская, 2; тел. (048) 717-89-21. Статья поступила в редакцию 23.05.2016 г.