

Л.Ф. Ганиева, Р.М. Файзуллина, В.А. Ревякина, В.В. Викторов
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – анализ новых литературных данных о развитии atopического дерматита (АД) в детском возрасте. На основании данных последних молекулярных исследований в патогенезе АД можно выделить комбинированное взаимодействие ведущих механизмов: генетической предрасположенности к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже. На начальной стадии атопия может проявляться только на уровне иммунных изменений и связи с определенными генетическими маркерами – в настоящее время анализ сцепления между локусами генов, ответственных за развитие аллергии, выделяет целый ряд генов, которые локализованы на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21-й хромосомах.

Выявлено влияние на степень тяжести АД мутации гена структурного белка филаггрина, а также установлен дефицит основных липидных составляющих кожного барьера. Выделены самые значимые в патогенезе АД цитокины: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-29, IL-31, IFN- γ , TNF- α . Недавние исследования местного иммунного ответа кожи указывают на важность IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 в развитии аллергических кожных реакций, которые вместе вызывают нарушение эпидермального барьера и недостаточный врожденный иммунный ответ.

По современным представлениям одним из факторов,отягощающих течение АД, является нарушение резистентности микрофлоры кожи и кишечника.

Заключение. Изучение иммунного ответа в органе-мишени воспаления – коже, а также в периферической крови с использованием современных молекулярно-генетических методов, оценка взаимосвязи нарушений микробиома кожи и кишечника с местным и системным иммунитетом при торпидном течении АД является чрезвычайно важной задачей современной медицины. Активный поиск биомаркеров воспаления может использоваться для диагностики и определения степени тяжести АД.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, патогенез, цитокины, фактор риска, степени тяжести.

L.F. Ganieva, R.M. Faizullina, V.A. Revyakina, V.V. Viktorov
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

The purpose of this publication is to review and systematize the literature data on the development of modern ideas about atopical dermatitis (AD) in childhood. Molecular studies contributed to the creation of a new concept of the pathogenesis of AD, which includes a triad of leading mechanisms: genetic predisposition to atopy, violations of the integrity of the epidermal barrier and a cascade of immune reactions that implement allergic inflammation in the skin. At the initial stage atopy manifests itself at the level of immune changes and connection with certain genetic markers – today localization of genes responsible for the development of allergy on 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21 chromosomes are established.

The effect of a mutation of the filaggrin structural protein gene on the severity of blood pressure was revealed, and a deficiency of the main lipid components of the skin barrier was established. The most significant cytokines in the pathogenesis of AD are: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-29, IL-31, IFN- γ , TNF- α . Recent studies of the local immune response of the skin indicate the importance of IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13 in the development of a skin allergic reaction.

The modern view considers a violation of microflora resistance of the skin and intestine to be one of the factors that negatively affects AD course.

Conclusion. A study of immune response in the target organ of inflammation-the skin and peripheral blood using modern molecular genetic techniques and the study of the relationship of disorders of the skin microbiome and intestines with local and systemic immunity in torpid course AD is an actual problem of modern medicine. An active search for biomarkers of inflammation can be used for diagnosis and determination of AD severity.

Key words: children, atopical dermatitis, pathogenesis, cytokines, a risk factor, severity.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) аллергия – это огромная медико-социальная катастрофа во всем мире. Атопический дерматит (АД) – первое и наиболее частое проявление аллергии, сочетающееся с другими формами аллергической патологии – значительно снижает качество жизни не только детей, но и членов их семей, требует длительного, поэтапного лечения и реабилитации. Патофизиологическая взаимосвязь между тяжелым течением АД у детей, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом составляет аллергическую (атопическую) триаду [5,15].

Актуальность данной проблемы определяется ранним дебютом АД, который развивается на первом году жизни у 60% детей, до 5 лет – у 85%. Заболевание характеризует

высокая распространенность с увеличением случаев тяжелого и непрерывно рецидивирующего течения АД (число инвалидизирующих случаев достигает 8%) с расширением площади поражения кожи, устойчивости как к наружной, так и к системной терапии.

Цель исследования – анализ новых литературных данных о развитии АД в детском возрасте.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии и Американская академия аллергии, астмы и иммунологии в согласительном документе, принятом в 2006 году, определили АД как хроническое воспалительное заболевание кожи, развивающееся в результате взаимодействия генетических факторов, факторов окружающей среды, нарушения барьерной функции кожи и иммунного ответа.

На основании данных последних молекулярных исследований в патогенезе АД можно выделить комбинированное взаимодействие ведущих механизмов: генетической предрасположенности к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [15].

Раннее начало заболевания и высокая степень конкордантности (77% у однояйцовых близнецов и 15% – у двуяйцовых) указывают, что АД является генетически детерминированным заболеванием, что подтверждается исследованиями GWAS. Если у одного из родителей есть признаки атопии, то вероятность развития АД у ребенка повышается до 20-40%, если больны оба родителя – до 60-80% [7].

На начальной стадии атопия может проявляться только на уровне иммунных изменений. Связь с определенными генетическими маркерами показывает анализ сцепления между локусами генов, ответственных за развитие аллергии, который выделяет целый ряд генов, которые локализованы на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21-й хромосомах [1].

Анализ 600 000 генетических вариантов выявил восемь новых генетических областей, связанных с АД [7,10].

G. O'Regan в 2008 г. обнаружил влияние на степень тяжести АД мутаций в гене структурного белка филагтрина (FLG), который создает структурную матрицу в кератиновом слое и непосредственно участвует в реализации его барьерной функции [7]. Кроме того, при АД установлены дефицит основных липидных компонентов кожного барьера, керамидов и полиненасыщенных жирных кислот ω -серии, особенно γ -линоленовой кислоты (ω 6), и снижение активности фермента ω -десатуразы, что приводит к повреждению гидролипидного слоя кожных покровов, повышению трансэпидермальной потери воды, приводит к ее выраженной сухости и повышенной чувствительности к различным раздражителям. Ранней реализации АД у детей способствуют наследственно обусловленные локальные изменения кожи и эпидермального барьера.

При изучении иммунного ответа при АД в основном определялись субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулинов и цитокиновый профиль в периферической крови. Выделены самые значимые в патогенезе АД цитокины: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-29, IL-31, IFN- γ , TNF- α [2]. Недавние исследования местного иммунного ответа кожи указывают на важность IL-4, IL-5, IL-9 и

IL-13 в развитии аллергических кожных реакций, которые вместе вызывают нарушение эпидермального барьера [9]. Кроме того, есть гипотеза об «аутоиммунной» форме дерматита, утверждающая, что АД – это IL-4-опосредованная аллергия с повышенным уровнем Ig E, которая инициирует презентацию аутоантигенов Т-клеткам с помощью клеток Лангерганса [3].

Также значимым медиатором усиления и персистенции аллергического воспаления кожи является периостин, эндогенная продукция которого увеличивается под действием IL-4 и IL-13 [10]. Доказана связь между тяжелым течением АД и высокой экспрессией периостина.

По современным представлениям одним из факторов, отягощающих течение АД, является нарушение резистентности микрофлоры кожи и кишечника. Кроме того, 70% пораженных участков и 39% участков без повреждения кожи колонизируются золотистым стафилококком, что отрицательно сказывается на тяжести заболевания [14]. Аутосенсibilизация организма, вызванная наличием патогенной микрофлоры, приводит к развитию иммуно-аллергических реакций в основном по Ig E-зависимому типу. Дефицит продукции антимикробных пептидов, необходимых для защиты от бактерий, вирусов и грибов, приводит к усилению колонизации кожи *Staphylococcus aureus*, некоторые штаммы которого выделяют токсины, которые действуют как суперантигены, способные активировать до 10% лимфоцитов. Другие исследования выявили увеличение грибкового разнообразия (увеличение количества *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Cryptococcus diffluens* и *Rhodotorula*, снижение числа грибов семейства *Malassezia*) и наличие уникальных анаэробных разновидностей, в основном *Clostridium* и *Serratia* при АД [8]. У детей с АД наблюдается недостаточное бактериальное разнообразие в дополнение к низким количествам *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*. [12]. При АД снижается количество видов микроорганизмов родов *Streptococcus*, *Propionibacterium* (Shi и соавт. 2016, Oh и соавт. 2013), *Actinobacter*, *Corynebacterium* (Kong и соавт. 2012), *Prevotella*. Потерю биоразнообразия микробиома определяет патогенез АД.

Исследования показали, что кишечная флора и ее метаболиты (жирные кислоты с короткой цепью (SCFA)) активно участвуют в пролиферации и дифференцировке В- и Т-клеток.

Испытание пробиотиков с *Lactobacillus* и *Enterococcus* показало, что они могут увеличивать продукцию SCFA, тем самым усиливая барьер слизистой оболочки [4]. SCFA (пропионат, ацетат, бутират) являются конечными продуктами ферментации пищевых волокон в кишечнике и играют важную роль в определении микробного состава кожи, который тесно связан с механизмами кожной иммунной защиты. *Cutinibacterium* производит ацетат и пропионовую кислоту в кишечнике, которые вместе являются SCFA. Пропионовая кислота и ее производные подавляют рост метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* USA 300 (исследование in vitro) [13].

S.epidermidis и *C.acnes* обеспечивают более широкие изменения SCFA, чем другие. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что между кишечником и кожей существует тесное взаимодействие.

"Утечка кишечника" (нарушение барьерной функции кишечника) у пациентов с АД способствует воспалению кожи, обеспечивая проникновение токсинов, плохо переваренной пищи и микробов в системный кровоток. В случае, когда они достигают кожи, инициируется сильная реакция Th-2-лимфоцитов, вызывающая значительные повреждения тканей [6].

Освещены функции макрофагов, тучных клеток и базофилов и выявлены новые популяции лимфоидных клеток при изучении клеточного иммунного ответа на гельминтную инфекцию [11].

Патологические изменения со стороны внутренних органов и систем (органов пищеварения – 80-97%, нервной системы – 55-60%, ЛОР-органов – 50-60%, респираторной системы – 30-49%, мочевыводящих путей – 20-30%, протозойно-паразитарная инвазия – 18,2%) при АД усугубляют его течение и способствуют постоянному поступлению антигенов во внутреннюю среду, что усиливает сенсибилизацию организма.

Заключение

Изучение иммунного ответа кожи, как органа-мишени воспаления, и периферической крови с использованием современных молекулярно-генетических методов, оценка взаимосвязи нарушений микробиома кожи и кишечника с местным и системным иммунитетом при торпидном течении АД является чрезвычайно важной задачей современной медицины. Ведется активный поиск биомаркеров, которые могли бы использоваться для диагностики и определения степени тяжести АД.

Сведения об авторах статьи:

Ганиева Лариса Фардатовна – заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lara.ganieva@gmail.com.

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Fayzullina@yandex.ru.

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н., профессор, председатель Союза детских аллергологов России, зав. отделением клинической лечебной питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения БГМУ, директор ИДПО БГМУ, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victorov.vv@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит у детей / Т.Б. Касохов [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – №1. – С. 8-26.
2. Кошелева, И.В. Значение сыровоточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / И.В. Кошелева, А.Р. Хасанова, И.С. Беляков // Лечащий врач. – 2019. – № 1. – С.53-55.
3. Рекен М. Наглядная аллергология / М. Рекен, Г. Греверс, В. Бургдорф: пер.с англ. – 2-М.: Лаборатория знаний, 2020– 238 с.: ил. Наглядная медицина
4. A human origin probiotic cocktail therapy for aging-related leaky gut and inflammation by modulating microbiota taruine tight junction axis /Yadav H. [et al.]// The FASEB Journal.-April 2020.-34(S1):1-1.
5. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children /Hu C. // Clin Transl Allergy.-2020.-7.
6. Johnson C.C. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases / Johnson C.C, Ownby D.S.// Transl Res.-2017 Jan.-179:60-70.
7. Liang Y. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis- Filaggrin and Other Polymorphisms / Liang Y., Chang C., Lu Q. //Clin. Rev. Allergy Immunol. -2016.-51 (3).-P.315-28.
8. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / Fujimura K.E. [et al.] // Nature Medicine.-September 2016. - 22(10).
9. New biological treatments for asthma and skin allergies / Eyerich. S. [et al.]// Allergy.- 2019.- 75.- P.546– 560.
10. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Doña I. [et al.]// Allergy.- 2019.- 75: 561– 575.
11. Regulation of Immunity and allergy by helminth parasites/ Maizels RM // Allergy. -2019.- 75: 524– 534.
12. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / Nylund L. [et al.]// Allergy.-2015 Feb.-70(2):241-4.
13. Schwarz A. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System / Schwarz A., Bruhs A., Schwarz T. // J Invest Dermatol.-2017 Apr.-137(4):855-864.
14. The Microbiome in Atopic Dermatitis / Paller A.S. [et al.] //Journal of Allergy and Clinical Immunology November. - 2018.- 143(1).

15. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis—seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / Williams H.C. // *Vet.Dermatol.* – 2013. – 24 (1): 3-9.

REFERENCES

1. Atopicheskii dermatit u detei / Kasokhov T.B. [i dr.] // *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki.* – 2016. – № 1. – S. 8-26.
2. Kosheleva I.V. Znachenie syvorotochnykh urovnei i geneticheskikh osobennostei protivovospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh atopicheskim dermatitom / Kosheleva I.V., Khasanova A.R., Belyakov I.S. // *Lechashchii vrach.* -2019.- № 1.- S.53-55.
3. Naglyadnaya allergologiya/ Reken M., Grevers G., Burgdorf; per.s angl.-2-M.: Laboratoriya znaniy, 2020.-238s.: il.-Naglyadnaya meditsina.
4. A human origin probiotic cocktail therapy for aging-related leaky gut and inflammation by modulating microbiota taruine tight junction axis /Yadav H. [et al.]// *The FASEB Journal.*-April 2020.-34(S1):1-1.
5. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children /Hu C. // *Clin Transl Allergy.*-2020.-7.
6. Johnson C.C. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases / Johnson C.C, Ownby D.S.// *Transl Res.*-2017 Jan.-179:60-70.
7. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic
1. Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms / Liang Y., Chang C., Lu Q. // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* -2016.-51 (3).-P.315–28.
8. 4. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / Fujimura K.E. [et al.] // *Nature Medicine.*-September 2016. - 22(10).
9. New biological treatments for asthma and skin allergies / Eyerich. S. [et al.]// *Allergy.* - 2019.- 75.- P.546– 560.
10. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Doña I. [et al.]// *Allergy.* - 2019.- 75: 561– 575.
11. Regulation of Immunity and allergy by helminth parasites/
2. Maizels RM.// *Allergy.* -2019.- 75: 524– 534.
12. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / Nylund L. [et al.]// *Allergy.*-2015 Feb.-70(2):241-4.
13. Schwarz A. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System / Schwarz A., Bruhs A., Schwarz T. // *J Invest Dermatol.*-2017 Apr.-137(4):855-864.
14. The Microbiome in Atopic Dermatitis / Paller A.S. [et al] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* November. - 2018.- 143(1).
15. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis—seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / Williams H.C. // *Vet.Dermatol.* – 2013. – 24 (1): 3-9.

УДК 616-006.66

© М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова, 2021

М.В. Логинова¹, В.Н. Павлов², И.Р. Гилязова^{2,3} ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского
центра РАН, г. Уфа

Рак предстательной железы – это наиболее часто диагностируемый рак среди мужчин в Российской Федерации, а также в США и большинстве западных стран. На приеме у онколога мужчина сообщает о наличии рака у родственника первой степени родства (отца, брата, сына), что говорит о семейном анамнезе как об единственно установленном факторе риска заболевания, который имеет важное значение при скрининге рака. Семейная агрегация рака предстательной железы считается маркером генетической предрасположенности к развитию заболевания. Это клинически и генетически гетерогенное заболевание с наследственными факторами, на долю которых приходится около 40–50% случаев, включающих как редкие варианты генов, так и частые генетические варианты. На сегодняшний день в международных рекомендациях прописаны критерии для тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1/2 для мужчин с раком предстательной железы. Генетическое исследование позволяет идентифицировать герминальные мутации у пациентов с раком простаты, что дает возможность определить роль наследственности в развитии заболевания. Генетическое тестирование наследственного рака необходимо для создания персонализированных подходов к скринингу и лечению рака предстательной железы.

Ключевые слова: наследственный рак предстательной железы, кластеризация, пенетрантность, гетерогенность, секвенирование, BRCA1/2, HOXB13, генетическое консультирование.

M.V. Loginova, V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova GENETIC TESTING AND MEDICAL-GENETIC COUNSELING AS A PERSONALIZED APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY PROSTATE CANCER

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer among men in the Russian Federation, as well as in the United States and most Western countries. At an appointment with an oncologist, a man reports the presence of cancer in a first-degree relative (father, brother, son), which indicates of family history as the only established risk factor for the disease, which is important in cancer screening. Familial aggregation of prostate cancer is considered a marker of genetic predisposition to the development of the disease. It is a clinically and genetically heterogeneous disease with hereditary factors accounting for about 40-50% of cases, including both rare gene variants and frequent genetic variants. To date, international guidelines have prescribed criteria for testing for mutations in the BRCA1 / 2 genes for men with prostate cancer. Genetic research allows the identification of germline mutations in