

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ С СОПУТСТВУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Иллек Я.Ю., <sup>1</sup>Суетина И.Г., <sup>1</sup>Хлебникова Н.В., <sup>1</sup>Суслова Е.В., <sup>2</sup>Савинова М.В., <sup>2</sup>Дудырева Э.В., <sup>2</sup>Земцова Е.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112), e-mail: yanillek@gmail.com

<sup>2</sup>КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр» (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 43)

**Цель исследования:** определить особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости у больных atopическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом и больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом. Под наблюдением находились дети дошкольного и младшего школьного возраста с atopическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, дети аналогичного возраста с самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом. У больных проводили идентификацию антигенов HLA-комплекса I и II классов, их фенотипических и гаплотипических сочетаний. Исследования показали, что у больных atopическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом отмечалась высокая частота встречаемости HLA B12, B13, DQB1\*01 и гаплотипического сочетания HLA A2-B7, а у больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом – HLA A10, DQB1\*201 и гаплотипического сочетания HLA A2-B7. Представительство в тканях указанных антигенов главного комплекса гистосовместимости ассоциировалось с увеличением риска возникновения этих заболеваний соответственно в 2,3–4,2 и 3,2–3,7 раза.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, аллергический ринит, иммуногенетические параметры.

## IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN ATOPIC DERMATITIS WITH ASSOCIATED ALLERGIC RHINITIS AND SELF-ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN

<sup>1</sup>Illek Ya. Yu., <sup>1</sup>Suetina I. G., <sup>1</sup>Khlebnikova N. V., <sup>1</sup>Suslova E. V., <sup>2</sup>Savinova M. V., <sup>2</sup>Dudyreva E. V., <sup>2</sup>Zemtsova E. V.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: yanillek@gmail.com

<sup>2</sup>Child Clinical Consultative Diagnostic Center, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya St., 43)

**The research objective is to determine the distribution features of antigens responsible for major histocompatibility in patients with atopic dermatitis with concomitant persistent allergic rhinitis and in patients with persistent self-allergic rhinitis. Children of preschool and primary school age with atopic dermatitis and concomitant persistent allergic rhinitis were observed, as well as children of the same age with persistent self-allergic rhinitis. Patients were evaluated on having antigens HLA-complex (classes I and II), their phenotypic and haplotypic combinations. The research has shown that in patients with atopic dermatitis with concomitant persistent allergic rhinitis, there was a high incidence of HLA B12, B13, DQB1 \* 01 and the haplotypic combination of HLA A2-B7. In patients with persistent self-allergic rhinitis – HLA A10, DQB1 \* 201 and the haplotypic combination of HLA A2-B7. The representation of these antigens of the major histocompatibility complex in tissues was associated with an increased risk of these diseases by 2.3–4.2 and 3.2–3.7 times, respectively.**

**Keywords:** children, atopic dermatitis, allergic rhinitis, immunogenetic parameters.

### Введение

Атопический дерматит – это самое распространенное хроническое аллергическое заболевание кожи у детей [1]. У больных atopическим дерматитом могут формироваться другие аллергопатии, особенно часто у них диагностируется сопутствующий аллергический ринит, который возникает обычно в возрасте 4–6 лет. Также аллергический ринит может возникнуть как самостоятельное заболевание, он является наиболее распространенной аллергопатией в детском возрасте и у взрослых лиц. В настоящее время выделяют интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит у детей [2].

В патогенезе данных заболеваний основная роль отводится эндогенным факторам, таким как наследственная предрасположенность, атопия, гипер-

реактивности кожи (при atopическом дерматите), гиперреактивности слизистой оболочки носа (при аллергическом рините). Отличие atopических заболеваний от других аллергопатий заключается в том, что развитие первых может быть вызвано только аллергической реакцией немедленного типа, тогда как развитие вторых – аллергическими реакциями различных типов. Нарушения иммунитета, лежащие в основе атопии, приводят к возникновению дисбаланса между Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-клетками. Повышается активность Th<sub>2</sub>-клеток, которые синтезируют ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, а они, в свою очередь, стимулируют продукцию IgE В-клетками. Также ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 индуцируют активность и пролиферацию эозинофилов, увеличивают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости и являются фактора-

ми роста тучных клеток. Манифестация атопических заболеваний у предрасположенных детей происходит при воздействии этиологически значимых аллергенов и других экзогенных факторов.

Принимая во внимание схожесть звеньев в патогенезе, можно предположить, что у больных атопическим дерматитом с сопутствующим аллергическим ринитом и больных самостоятельным аллергическим ринитом существует ассоциативная связь с одними и теми же иммуногенетическими параметрами. В специальной литературе имеются убедительные данные о связи некоторых признаков HLA-комплекса с развитием и характером течения самой различной патологии [3–7]. Наши собственные исследования позволили выявить существенные различия в распределении антигенов главного комплекса гистосовместимости и при заболеваниях, отраженных в настоящей работе.

Цель исследования: определить особенности распределения антигенов HLA-комплекса у больных атопическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом и у больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом.

### Материал и методы

Под наблюдением в КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр» (главный врач – М.В. Савинова) находились 50 детей восточнославянской принадлежности в возрасте 5–10 лет. У 25 пациентов отмечалось среднетяжелое течение атопического дерматита (АтД) с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (ПАР), у 25 пациентов – среднетяжелое течение самостоятельного персистирующего аллергического ринита (ПАР). У наблюдаемых больных исследовали иммуногенетические параметры в лаборатории иммуногематологии (руководитель – доктор медицинских наук Е.В. Бутина) ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России. В контрольной группе данного исследования состояли 153 практически здоровых ребенка.

HLA-типирование I класса проводилось с помощью стандартного микролимфоцитотоксического

теста [3]. HLA-гены II класса типировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Имуногенетические параметры рассчитывали с помощью формул популяционной статистики. Частоту встречаемости определенных HLA-генов [4] сопоставляли с распределением HLA-генов I и II класса у здоровых детей, проживающих в Кировской области РФ.

Существенные различия в распределении HLA-генов в группах исследуемых больных устанавливали с помощью критерия согласия ( $\chi^2$ ) с поправкой на непрерывность вариаций. Критерий согласия ( $\chi^2$ ) переводили в коэффициент достоверности различий Стьюдента (p).

Ассоциацию иммуногенетических параметров оценивали с помощью критерия относительного риска (RR), который показывает, насколько чаще данное заболевание или ответная иммунологическая реакция развиваются у лиц, имеющих конкретный HLA, в сравнении с теми, у кого он отсутствует. При нулевом значении RR использовали формулу Haldane J. [10]. Считается, что при RR=2,0 и более присутствует положительная ассоциация признака с заболеванием (предрасположенность к развитию заболевания). RR меньше 1,0 говорит о резистентности к данной патологии.

Для определения силы положительной HLA-ассоциации [11] использовали формулу этиологической фракции (EF), которую рассчитывали при RR больше 2,0. Силу отрицательной HLA-связи [6] определяли с использованием формулы превентивной фракции (PF) в том случае, если RR составлял менее 1,0.

### Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные при исследовании распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости в группе больных атопическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом и в группе больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом, представлены в таблице.

Таблица

**Антигены HLA-комплекса у больных АтД с сопутствующим ПАР и больных самостоятельным ПАР**

HLA и их сочетания	Частота выявления, %		$\chi^2$	p	RR	EF	PF
	Здоровые дети n=153	Больные дети n=50					
Больные АтД с сопутствующим ПАР, n=25							
B12	20,3	52,0	10,0	<0,01	3,3	0,36	–
B13	13,1	48,0	15,5	<0,01	4,2	0,37	–
DQB1*01	31,1	56,0	4,4	<0,05	2,3	0,31	–
A2-B7	3,4	20,0	8,4	<0,01	4,0	0,15	–
B21	9,1	4,0	0,2	0,64	0,4	–	0,05
DQB1*302	19,4	4,0	2,4	0,12	0,2	–	0,13
Больные самостоятельным ПАР, n=25							
A10	7,8	32,0	10,3	<0,01	3,7	0,23	–
DQB1*201	29,1	64,0	9,2	<0,01	3,2	0,44	–
A2-B7	3,4	16,0	4,8	<0,05	3,6	0,12	–
B16	13,7	4,0	1,1	0,30	0,3	–	0,09
DRB1*11	25,2	12,0	1,3	0,25	0,5	–	0,23
DQB1*303	23,3	4,0	3,6	0,06	0,2	–	0,20

В группе больных атопическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (таблица) констатировалось выраженное повышение частоты встречаемости HLA I класса B12

(52,0% против 20,3% в контроле;  $\chi^2 = 10,0$ ,  $p < 0,01$ , RR = 3,3, EF = 0,36) и B13 (48,0% против 13,1% в контроле;  $\chi^2 = 15,5$ ,  $p < 0,01$ , RR = 4,2, EF = 0,37), HLA II класса DQB1\*01 (56,0% против 31,1% в контроле;

$\chi^2 = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ,  $RR = 2,3$ ,  $EF = 0,31$ ) и гаплотипического сочетания HLA A2-B7 (20,0% против 3,4% в контроле;  $\chi^2 = 8,4$ ,  $p < 0,01$ ,  $RR = 4,0$ ,  $EF = 0,15$ ), что ассоциируется у носителей этих признаков с повышением относительного риска развития заболеваний в 2,3–4,2 раза ( $RR = 2,3$ –4,2). Вместе с тем, в этой группе пациентов обнаруживалось понижение частоты встречаемости HLA I класса B21 (4,0% против 9,1% в контроле;  $\chi^2 = 0,2$ ,  $RR = 0,4$ ,  $PF = 0,05$ ) и HLA II класса DQB1\*302 (4,0% против 19,4% в контроле;  $\chi^2 = 2,4$ ,  $RR = 0,2$ ,  $PF = 0,13$ ), что ассоциируется с резистентностью к развитию atopического дерматита с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом ( $RR = 0,2$ –0,4).

Исследования показали, что в группе больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом (таблица) имело место выраженное повышение частоты встречаемости в тканях HLA I класса A10 (32,0% против 7,8% в контроле;  $\chi^2 = 10,3$ ,  $p < 0,01$ ,  $RR = 3,7$ ,  $EF = 0,23$ ) и HLA II класса DQB1\*11 (64,0% против 29,1% в контроле;  $\chi^2 = 9,2$ ,  $p < 0,01$ ,  $RR = 3,2$ ,  $EF = 0,44$ ), гаплотипического сочетания HLA A2-B7 (16,0% против 3,4% в контроле;  $\chi^2 = 4,8$ ,  $p < 0,05$ ,  $RR = 3,6$ ,  $EF = 0,12$ ), что ассоциируется с повышением риска развития заболевания в 3,2–3,7 раза ( $RR = 3,2$ –3,7). Также у пациентов отмечалось понижение частоты встречаемости HLA I класса B16 (4,0% против 13,7% в контроле;  $\chi^2 = 1,1$ ,  $RR = 0,3$ ,  $PF = 0,09$ ), HLA II класса DRB1\*11 (12,0% против 25,2% в контроле;  $\chi^2 = 1,3$ ,  $RR = 0,5$ ,  $PF = 0,23$ ) и DQB1\*303 (4,0% против 23,3% в контроле;  $\chi^2 = 3,6$ ,  $RR = 0,2$ ,  $PF = 0,20$ ), что ассоциируется с резистентностью к развитию самостоятельного персистирующего аллергического ринита ( $RR = 0,2$ –0,5).

## Выводы

1. У больных atopическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом и у больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом выявляется ассоциативная связь с разными антигенами главного комплекса гистосовместимости.

2. В качестве иммуногенетического маркера у больных atopическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом может служить высокая частота встречаемости HLA B12, B13, DQB1\*01 и гаплотипического сочетания HLA A2-B7. Представительство в тканях указанных антигенов HLA-комплекса ассоциировалось с увеличением риска возникновения заболеваний соответственно в 2,3–4,2 раза.

3. В качестве иммуногенетического маркера у больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом может служить высокая частота встречаемости HLA A10, DQB1\*201 и гаплотипического сочетания HLA A2-B7. Представительство в тканях указанных HLA-антигенов ассоциировалось с увеличением относительного риска возникновения заболевания в 3,2–3,7 раза.

4. При обнаружении высокой частоты встречаемости соответствующих антигенов HLA-комплекса диагноз atopический дерматит с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом и диагноз самостоятельный персистирующий аллергический ринит могут быть подтверждены даже при отсутствии клинических симптомов заболеваний (в период клинической ремиссии).

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование проводилось в рамках внутривузовского гранта ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России №8-2022-грант.*

## Литература/References

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Кудрявцева А.В., Ксензова Л.Д., Макарова С.Г. Атопический дерматит. В кн.: Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. Баранова А.А., Балаболкина И.И. Москва, 2006. [Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N., Kudryavtseva A.V., Ksenzova L.D., Makarova S.G. Atopicheskii dermatit. In: Detskaya allergologiya. A guide for doctors. Baranov A.A., Balabolkin I.I., editors. Moscow, 2006. (In Russ.)]

2. Балаболкин И.И., Ксензова Л.Д., Рылеева И.В., Ревякина В.А., Студеникина Н.И. Аллергические риниты. В кн.: Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. Москва, 2006. [Balabolkin I.I., Ksenzova L.D., Ryleeva I.V., Revyakina V.A., Studenikina N.I. Allergicheskie rinity. In: Detskaya allergologiya. A guide for doctors. Baranov A.A., Balabolkin I.I., editors. Moscow, 2006. (In Russ.)]

3. Разин М.П., Зайцева Г.А., Иллек Я.Ю. Иммуногенетика врожденных obstructивных уропатий у детей // Урология. 2007. №2. С.71-76. [Razin M.P., Zaitseva G.A., Illek Ya.Yu. Immunogenetics of congenital obstructive uropathy in children. Urologiya. 2007;2:71-76. (In Russ.)]

4. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галкин В.Н., Скобелев В.А. Иммуногенетика врожденного гидронефроза // Детская хирургия. 2003. № 1. С. 20-22. [Razin M.P., Illek Ya.Yu., Zaitseva G.A., Galkin V.N., Skobelev V.A. Immunogenetics of congenital hydronephrosis. Detskaya khirurgiya. 2003;1:20-22. (In Russ.)]

5. Kulygina E.S., Razin M.P., Minaev S.V., Ignat'ev S.V., Aksel'rov M.A., Agalakova T.B. Immunogenetic features of different forms of secondary pyelonephritis in children. *Medical News of North Caucasus*. 2021; 16(2): 148-153. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16034.

6. Разин М.П., Зайцева Г.А., Сухих Н.К. Роль полиморфизма системы HLA в резистентности к развитию урологической патологии у детей Кировской области // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10. № 3. С. 228-231. [Razin M.P., Zaitseva G.A., Sukhikh N.K. The role of HLA system polymorphism in resistance to the development of urological pathology in children of the Kirov region. *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(3):228-231. (In Russ.)]

7. Разин М.П. Врожденные obstructивные уропатии и вторичный пиелонефрит у детей: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. Пермь, 2007. [Razin M.P. Vrozhdennye obstructivnyye uropatii i vtorichnyi pielonefrit u detei [dissertation]. Perm', 2007. (In Russ.)]

8. Terasaki P.I. Microdropler lymphocyte cytotoxicity: manual of tissue typing techniques. Bethesda, 1970.

9. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. Москва, 1983. 208 с. [Zaretskaya Yu.M. Clinicheskaya immunogenetika. Moscow, 1983. 208 p. (In Russ.)]

10. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник академии медицинских наук СССР. 1988. №7. С.48-55. [Pevnitskiy L.A. Statisticheskaya otsenka assotsiatsii HLA-antigenov s zabolovaniyami. *Vestnik akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1988;7:48-55. (In Russ.)]

11. Svejgaard A., Ryder L.P. HLA and disease associations: detecting the strongest associations. *Tissue Antigens*. 1994;43:18-27.