

УДК 616.516-053.2-074: 575.113:575.21]-037

**В.О. Дитятковський¹, О.Є. Абатуров¹, Н.В. Науменко²,
О.О. Аліфіренко², Н.Л. Пінаєва², С.Т. Таран², І.А. Філатова²**

Роль поліморфізму rs_7927894 гена FLG та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту в дітей

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна²Алергоцентр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 31-36. doi 10.15574/SP.2021.115.31

For citation: Dityatkovsky VO, AbaturOV OE, Naumenko NV, Alifirenko OO et al. (2021). The role of rs_7927894 FLG gene polymorphism and total IgE in predicting clinical phenotypes of atopic dermatitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 31-36. doi 10.15574/SP.2021.115.31

Atopічний дерматит (АД) — найчастіше хронічне алергічне захворювання в дітей, патогенез якого базується на ендогенних генотипах та який проявляється різними клінічними фенотипами — ізольованим та поєднаним з іншими формами atopії — алергічним ринітом / ринокон'юнктивітом (АР/АРК) і/або бронхіальною астмою (БА). На цей час одним із найбільш вивчених генетичних маркерів ризику розвитку АД є одонуклеотидні поліморфізми гена філагрину (SNP FLG), зокрема, rs_7927894. Базовим біомаркером АД є загальний сироватковий імуноглобулін Е (IgE). Але дотепер не було комбінованого дослідження цих предикторів маркерів при різних фенотипах АД у дітей.

Мета — визначити варіанти генотипу SNP rs_7927894 гена FLG та сироваткових концентрацій загального IgE як персоналізованої панелі предикторів ризику розвитку різних клінічних фенотипів АД у дітей.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 2 групи пацієнтів: основну групу становили 39 дітей, хворих на фенотипи ізольованого АД та АД, поєданого з АР/АРК/БА; контрольну — склали 47 дітей із захворюваннями травної системи (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, виразкова хвороба, функціональні розлади біліарної системи) без клінічних ознак atopії. Пороговим рівнем статистичної достовірності прийнято $p < 0,05$.

Результати. Встановлено предиктори — генотип і біомаркер для ризику розвитку фенотипу АД: 4,11 (95% ДІ 1,28; 13,18; $p < 0,05$) для варіанта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 8,98 (95% ДІ 2,53; 31,86; $p < 0,001$) для загального сироваткового IgE > 173 МО/мл. Також встановлено персоналізовані предиктори — генотип і біомаркер для ризику розвитку фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА: 2,88 (95% ДІ 1,07; 8,54; $p < 0,05$) для варіанта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 8,98 (95% ДІ 2,53; 31,86; $p < 0,001$) для загального сироваткового IgE > 213 МО/мл. Додатково визначено ризик розвитку фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА порівняно з ізольованим АД при пороговій концентрації загального IgE > 1001 МО/мл: 16,00 (95% ДІ 2,68; 95,44; $p < 0,01$).

Висновки. Генотип С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та порогові сироваткові концентрації IgE достовірно пов'язані з ризиком розвитку клінічних фенотипів АД у дітей. Загальний IgE залишається достовірним біомаркером-предиктором ризику розвитку АД у дитячому віці з 3 до 18 років при сироваткових концентраціях > 173 МО/мл для фенотипу ізольованого АД і при сироваткових концентраціях > 213 МО/мл для фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА. Рівень загального сироваткового IgE > 1001 МО/мл є достовірним біомаркером-предиктором ризику розвитку фенотипу АД, поєданого з АР/АРК/БА, порівняно з фенотипом ізольованого АД у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, фенотип, одонуклеотидний поліморфізм, ген філагрину, загальний імуноглобулін Е.

The role of rs_7927894 FLG gene polymorphism and total IgE in predicting clinical phenotypes of atopic dermatitis in children

V.O. Dityatkovsky¹, O.E. AbaturOV¹, N.V. Naumenko¹, O.O. Alifirenko², N.L. Pinaeva², S.M. Taran², I.A. Filatova²

¹Dnipro State Medical University, Ukraine²Allergy Center of MNE «Emergency medicine Clinical Ambulance Hospital of the Dnipro City Council», Dnipro, Ukraine

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic allergic disease of childhood, the pathogenesis of which is based on endogenous genotype and which manifests by various clinical phenotypes — isolated or combined with other forms of atopy — allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and/or bronchial asthma (BA). Currently, one of the most studied genetic markers of AD developmental risk is the single nucleotide polymorphism of the filaggrin gene (SNP FLG), in particular, rs_7927894. The basic AD biomarker is total serum immunoglobulin E (IgE). But, so far, there has been no studies combining the mentioned predictors markers within different clinical AD phenotypes in children.

Purpose — to detect the variants of SNP rs_7927894 of FLG gene and serum total IgE concentrations as personalized predictors panel for different AD clinical phenotypes developmental risk in children.

Materials and methods. There were recruited 2 groups of patients into the study: the main comprised 39 children with phenotypes of AD isolated and combined with AR/ARC and/or BA; the control group comprised 47 children with disorders of digestive system (functional dyspepsia, chronic gastritis, peptic ulcer, functional biliary disorders) without clinical signs of atopy. The threshold level of statistical significance was set as $p < 0.05$.

Results. There were detected the predictor genotype and biomarker for the AD developmental risk as per AD isolated phenotype: 4.11 (95% CI 1.28; 13.18, $p < 0.05$) within C/T SNP rs_7927894 of FLG gene variant and 8.98 (95% CI) 2.53, 31.86, $p < 0.001$) for total serum IgE > 173 IU/ml. As well, predictor genotype and biomarker for the developmental risk of the AD combined with AR/ARC/BA phenotype were detected: 2.88 (95% CI 1.07; 8.54), $p < 0.05$) within the C/T SNP rs_7927894 of FLG gene variant and 8.98 (95% CI 2.53; 31.86, $p < 0.001$) for total serum IgE > 213 IU/ml. Additionally, the developmental risk for the phenotype of AD combined with AR/ARC/BA in comparison with AD isolated at a cut-off serum total IgE > 1001 IU/ml was detected as 16.00 (95% CI 2.68; 95.44, $p < 0.01$).

Conclusions. The C/T SNP rs_7927894 of FLG gene variant and cut-off serum IgE concentrations are significantly associated with the developmental risk of AD clinical phenotypes in children. Total IgE remains a significant predictor biomarker of AD risk in children aged 3 to 18 years at serum concentrations > 173 IU/ml for the AD isolated and at serum concentrations > 213 IU/ml for the AD combined with AR/ARC/AD phenotypes. The level of total serum IgE > 1001 IU/ml is a significant predictor biomarker for the developmental risk of AD phenotype combined with AR/ARC/BA in comparison to the AD isolated phenotype in children. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: atopic dermatitis, children, phenotype, filaggrin gene, single-nucleotide polymorphism, total immune globulin E.

Роль полиморфизма rs_7927894 гена FLG и общего IgE в прогнозировании клинических фенотипов атопического дерматита у детей

В.А. Дитятковский¹, А.Е. Абатуров¹, Н.В. Науменко², О.А. Алифиренко², Н.Л. Пинаева², С.Н. Таран², И.А. Филатова²

¹Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

²Аллергоцентр КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи Днепропетровского городского совета», г. Днепр, Украина

Атопический дерматит (АД) — самое частое хроническое аллергическое заболевание детского возраста, патогенез которого базируется на эндогенных генотипах и который проявляется различными клиническими фенотипами — изолированным и сочетанным с другими формами атопии — аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом (АР/АРК) и/или бронхиальной астмой (БА). В настоящее время одним из наиболее изученных генетических маркеров риска развития АД являются однонуклеотидный полиморфизм гена филагрина (SNP FLG), в частности, rs_7927894. Базовым биомаркером АД является общий сывороточный иммуноглобулин Е (IgE). Но до сих пор не было комбинированного исследования данных предикторов при различных фенотипах АД у детей.

Цель — определить варианты генотипа SNP rs_7927894 гена FLG и сывороточных концентраций общего IgE как персонализированной панели предикторов риска развития различных клинических фенотипов АД у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 2 группы пациентов: основную группу составили 39 детей, больных фенотипами изолированного АД и АД, сочетанного с АР/АРК и/или БА; контрольную группу составили 47 детей из заболеваний пищеварительной системы (функциональная диспепсия, хронический гастрит, язвенная болезнь, функциональные расстройства билиарной системы) без клинических признаков атопии. Пороговым уровнем статистической достоверности принят $p < 0,05$.

Результаты. Установлены предикторы — генотип и биомаркер — для риска развития фенотипа изолированного АД: 4,11 (95% ДИ 1,28; 13,18; $p < 0,05$) для варианта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG и 8,98 (95% ДИ 2,53; 31,86; $p < 0,001$) для общего сывороточного IgE > 173 МЕ/мл. Также установлены персонализированные предикторы — генотип и биомаркер — для риска развития фенотипа АД, сопряженного с АР/АРК/БА: 2,88 (95% 1,07; 8,54), $p < 0,05$ для варианта С/Т SNP rs_7927894 гена FLG и 8,98 (95% ДИ 2,53; 31,86, $p < 0,001$) для общего сывороточного IgE > 213 МЕ/мл. Дополнительно определен риск развития фенотипа, АД, сопряженного с АР/АРК/БА, по сравнению с изолированным АД при пороговой концентрации общего IgE > 1001 МЕ/мл: 16,00 (95% ДИ 2,68; 95,44, $p < 0,01$).

Выводы. Генотип С/Т SNP rs_7927894 гена FLG и пороговые сывороточные концентрации IgE достоверно связаны с риском развития клинических фенотипов АД у детей. Общий IgE остается достоверным биомаркером-предиктором риска развития АД в детском возрасте с 3 до 18 лет при сывороточных концентрациях > 173 МЕ/мл для фенотипа изолированного АД и при сывороточных концентрациях > 213 МЕ/мл для фенотипа АД, сопряженного с АР/АРК/БА. Уровень общего сывороточного IgE > 1001 МЕ/мл является достоверным биомаркером-предиктором риска развития фенотипа АД, сопряженного с АР/АРК/БА, по сравнению с фенотипом изолированного АД у детей.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, фенотип, однонуклеотидный полиморфизм, ген филагрина, общий иммуноглобулин Е.

Вступ

Атопічне запалення є одним з основних механізмів розвитку алергічних хвороб (АХ). Воно лежить в основі розвитку атопічно-го дерматиту (АД) як однієї з початкових форм атопічного маршу (АМ) у дітей. Також атопічне запалення становить більшість випадків таких АХ, як алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК) і бронхіальна астма (БА) у дітей. Головним медіатором атопічного запалення є імуноглобулін Е (IgE), молекула якого відкрита Johansson та співавт. [8] у 1967 р. Тим не менш, на цей час АМ розглядають як групу АХ, що мають спільні генетичні й зовнішні фактори розвитку та характеризуються продукцією загального й специфічних IgE при Th₂-опосередкованій імунній відповіді з розвитком запалення у шкірі та слизових оболонках [7].

Основною з ендогенних причин розвитку АД є дефіцит філагрину (філамент-агрегуючого протеїну), продукти деградації якого підтримують водний баланс і рН шкіри у фізіологічному стані [5]. Цей дефіцит асоційований з однонуклеотидними поліморфізмами (single nucleotide polymorphism — SNP) гена філагрину (FLG) з втратою функції. Найбільш дослідженим генетичним маркером АД є SNP гена FLG, розташованого у хромосомному регіоні 11.q13.5, а одним із найбільш досліджених його варіан-

тів, що асоційований з ризиком розвитку АД у дітей, — SNP FLG rs_7927894 [6]. Але на цей час існує обмаль комбінованих досліджень SNP і мутацій гена FLG та біомаркерів для АД та інших АХ у дітей.

Загальний IgE є першим біомаркером АД та інших АХ. Його екстремально підвищений вміст (>2000 МО/л) пов'язаний з ризиком початку АМ і прогресування АД у тяжчі форми або появи БА, АР/АРК [10]. Водночас, у більшості дітей, хворих на АД, такі показники не спостерігаються, і з'являються дослідження про нерелевантність специфічного IgE для ступеня тяжкості АД і навіть харчової сенсibiliзації до основних алергенів — коров'ячого молока та курячих яєць [9].

Алергічна сенсibiliзація до харчових, грибкових та інших алергенів, яка викликає та прискорює розвиток АМ, базується на продукуванні епітоспецифічних IgE [2]. Але продукування IgE збільшується не при всіх етіопатогенетичних фенотипах АД, на що вказують дослідження останніх років [13]. Так, Rosinska—Wieckowicz та співавт. [12] показали у своєму дослідженні, що загальний IgE більше підвищений при екзогенному фенотипі АД, ніж при ендогенному. Також вказується на позитивну кореляцію між віком, ступенем тяжкості АД і віком пацієнтів.

Останніми роками АД поділяють на фенотипи залежно від віку, статі, ступеня клінічної тяжкості та ускладнень [4]. Також розрізняють екзогенний та ендогенний фенотипи АД: при екзогенному основна вісь запалення в шкірі — це Th₂-клітини та загальний і специфічний IgE. При ендогенному АД вісь запалення асоційована з Th₁₇-, Th₂₂-клітинами та зі зменшенням продукування IgE [13]. Інші дослідження розглядають АД із боку клінічних фенотипів — тяжкий АД, який поєднується з БА і/або харчовою алергією [1]. Belgrave та співавт. [3] у своєму метааналізі зазначають, що існує 8 профілів розвитку АХ, пов'язаних з АД, де одна з найчастіших комбінацій — це поєднання АД і різних форм респіраторної алергії (АР і БА). Автори статті вказують на прямий зв'язок між АД та послідовним розвитком АР і БА, що уточнює гіпотезу АМ у дітей.

Але дотепер немає чітких наборів біомаркерів, характерних для того чи іншого фенотипу АД у дітей, за допомогою яких можна передбачити їх розвиток у дитячому віці. До того ж, не встановлено відношень рівнів сироваткового загального IgE та ризику виникнення клінічних фенотипів АД у поєднанні з вищезгаданими АХ (АР/АРК і БА).

Мета дослідження — визначити генотипічні варіанти SNP rs_7927894 гена FLG та сироваткові концентрації загального IgE як предиктори розвитку різних клінічних фенотипів АД у дітей — ізольованого та в поєднанні з АР/АРК/БА.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 86 дітей віком 3–18 років: 39 дітей — до основної, 47 — до контрольної групи. До основної групи увійшли діти зі встановленим діагнозом АД різних клінічних фенотипів — ізольованого та поєданого з іншими АХ (АР/АРК/БА); до контрольної групи — з діагнозом захворювань травної системи (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, функціональні розлади біліарної системи). До контрольної групи не залучали дітей з клінічними ознаками або зі встановленим діагнозом АХ.

Набір до основної групи проведено на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, консультативно-діагностичного та стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради»; до контрольної на

базі відділення гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 9 Дніпровської міської ради». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації (редакція від 2013 р., прийнята на 64-й Генеральній Асамблеї, м. Форталеза, Бразилія). Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників (протокол № 7 від 28.10.2020). Перед дослідженням батьки або інші законні представники пацієнтів підписали інформовану згоду на обробку персональних даних і на всі процедури дослідження.

Сироваткові концентрації загального IgE у венозній крові пацієнтів основної та контрольної груп визначено в лабораторії «Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (діагностичний реактив IgE Elecsys 2010 Immunoassay (серійний № 04827031).

Статистичний аналіз та визначення достовірності різниці між відносними величинами отриманих результатів виконано за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2); для вибірок >5 хворих) і точного подвійного критерію Фішера (ТКФ) для вибірок <5 хворих). Статистично достовірними прийнято значення $p < 0,05$. Середні значення викладені у вигляді медіан (нижній квартиль, верхній квартиль). Закон нормальності розподілення даних перевірено за допомогою критеріїв Колмогорова—Смірнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро—Вілка. Для визначення ризику розвитку АД у різних фенотипах використано логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів (ВШ) і 95% довірчим інтервалом (ДІ). Порогові значення концентрації загального сироваткового IgE розраховано за допомогою ROC-аналізу. Наведені статистичні обчислення здійснено на програмному забезпеченні Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., USA, ліцензійний № AGAR909E415822FA).

Таблиця 1

Середні рівні сироваткового IgE у пацієнтів основної та контрольної груп

Когорта (фенотип) пацієнтів	N	Me	(LQ;UQ)	SD	C
АД ізольований (основна група)	18	216,5**	38,32; 720,8	688,5	130,8%
АД+АР/АРК/БА (основна група)	21	1095,0**	528,3; 1779,0	1076,1	81,1%
АД загальна основна група	39	679,6*	212,2; 1363,0	992,4	103,7%
Контрольна група	47	31,1*	14,0; 130,2	317,1	225,2%

Примітки: N — кількість пацієнтів у групі; LQ — нижній квартиль, UQ — верхній квартиль; SD — стандартне відхилення; C — коефіцієнт варіації; * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

Таблиця 2

Порогові значення сироваткового загального IgE для різних фенотипів atopічного дерматиту

Фенотип АД	Ізольований	Сполучений з АР/АРК/БА	Сполучений з АР/АРК/БА
Порогові значення загального IgE	Загальний IgE > 173 МО/мл	Загальний IgE > 213 МО/мл	Загальний IgE > 1001 МО/мл
Специфічність	85,1	87,2	88,9
95% ДІ	71,7–93,8	74,2–95,1	65,2–98,3
Сенситивність, %	79,5	95,2	66,7
95% ДІ	63,5–90,7	76,1–99,2	43,0–85,4

Таблиця 3

Розрахунковий ризик розвитку фенотипу ізольованого atopічного дерматиту для генотипу С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та рівня загального сироваткового IgE > 173 МО/мл

FLG rs_7927894 С/Т	Основна група (всі фенотипи АД), N=39	Контрольна група, N=47
FLG rs_7927894 С/Т, N	11	13
FLG rs_7927894 С/Т, %	61,1	27,7
ВШ (95%ДІ)	4,11* (1,28;13,18)	
Загальний IgE > 173	Основна група (всі фенотипи АД)	Контрольна група
Загальний IgE > 173, N	31	7
Загальний IgE > 173, %	79,5	14,9
ВШ (95%ДІ)	8,98** (2,53; 31,86)	

Примітки: * p<0,05, ** p<0,001.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримано достовірно різні рівні сироваткового IgE у повній основній групі, її когортах, які відповідали фенотипам АД ізольованого й поєднаного з іншими АХ, та в контрольній групі (табл. 1). Середній рівень загального IgE був вищим у разі поєднання АД із коморбідними АХ, ніж при ізольованому фенотипі.

За даними таблиці 1, отримано достовірно різні середні показники загального сироваткового IgE у пацієнтів загальної основної групи з АД та контрольної групи із захворюваннями травної системи, а також між когортами ізольованого та поєднаного з коморбідними АХ фенотипів АД.

За допомогою ROC-аналізу отримано порогові значення загального IgE для ризику розвитку різних клінічних фенотипів основної групи, включаючи загальний профіль АД у будь-яких поєднаннях (табл. 2). У таблиці 2 вказано значення специфічності та сенситивності для відповідних порогових значень сироваткових концентрацій загального IgE та клінічних фенотипів АД

Таблиця 4

Розрахунковий ризик розвитку фенотипу АД+АР/АРК/БА при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та загальному IgE > 213 МО/мл

FLG rs_7927894 С/Т	Основна група (АД+АР/АРК/БА), N=21	Контрольна група, N=47
FLG rs_7927894 С/Т, N	11	13
FLG rs_7927894 С/Т, %	52,4*	27,7*
ВШ (95%ДІ)	2,88 (1,07;8,54)	
Загальний IgE > 213 МО/мл	Основна група (АД+АР/АРК/БА), N=21	Контрольна група, N=47
Загальний IgE > 213 МО/мл, N	20	6
Загальний IgE > 213 МО/мл, %	95,2%**	12,8%*
ВШ (95%ДІ)	136,67 (14,77; 1264,24)	

Примітки: * p<0,05, ** p<0,001.

Таблиця 5

Розрахунковий ризик розвитку фенотипу АД+АР/АРК/БА для концентрації загального сироваткового IgE > 1001 МО/мл

Загальний IgE > 1001 МО/мл	Основна група (АД ізольований), N=18	Основна група (АД+АР/АРК/БА), N=21
Загальний IgE > 1001 МО/мл, N	2	14
Загальний IgE > 1001 МО/мл, %	11,1*	66,7*
ВШ (95%ДІ)	16,00** (2,68; 95,44)	

Примітки: * p<0,001; ** p<0,01.

у дітей. Ці дані об'єднано із зустрічальністю та ВШ генотипу С/Т SNP rs_7927894 гена FLG для кожної з когорт основної групи щодо ризику розвитку того чи іншого фенотипу АД.

У таблиці 3 показано дані ризику розвитку клінічного фенотипу ізольованого АД при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG і пороговому значенні загального IgE > 173 МО/мл.

З таблиці 3 видно, що рівень сироваткового IgE > 173 МО/мл є достовірним предиктором високого ризику розвитку загального фенотипу АД – як ізольованого, так і в поєднанні з іншими коморбідними АЗ.

У таблиці 4 наведено комбіновані дані зустрічальності та ризику розвитку фенотипу АД+АР/АРК/БА при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та рівні загального IgE > 213 МО/мл у пацієнтів основної та контрольної груп.

З даних таблиці 4 видно, що носійство генотипу С/Т SNP rs_7927894 гена FLG при АД, поєднаному з коморбідною atopічною патологією, помірно зменшене порівняно з хворими

на ізольований АД. Підвищення рівня концентрації в сироватці крові загального IgE > 213 МО/мл призводить до різкого збільшення ризику захворіти на зазначений фенотип АД.

У цьому дослідженні обчислено ризик розвитку АД, поєднаного з АР/АРК/БА, порівняно з ізольованим фенотипом АД при надвисоких концентраціях сироваткового загального IgE > 1001 МО/мл. Когорта пацієнтів з ізольованим АД у вказаних розрахунках виступала контрольною до когорти пацієнтів з АД+АР/АРК/БА (табл. 5).

Дані таблиці вказують на достовірно високий ризик приєднання інших АХ до АД у пацієнтів із надвисокими концентраціями загального IgE у сироватці крові.

Наведене дослідження є першим системним, в якому враховано генетичні предиктори та біомаркери ризику розвитку АД у дітей у його різних клінічних фенотипах.

Так, у дослідженні Debinska та співавт. [6] отримано результати підвищеного ризику розвитку АД у дітей з Т-алелем SNP rs_7927894 гена FLG у дітей віком до 2 років, який зростає ще більше при поєднанні з нульовими мутаціями гена FLG. У власному дослідженні виявлено генотип, що більш точно вказує на варіант SNP rs_7927894 гена FLG, пов'язаний з ризиком розвитку АД. Раніше, в дослідженні Popi'nska та співавт. [11] підтверджено достовірний зв'язок даного SNP із ризиком розвитку ізольованого АД та АР/АРК як окремого захворювання. Проте у висновках підкреслено, що отримані результати мають відношення до Т-алеля і не можуть бути враховані як генетичні маркери АД. Обидва дослідження зосереджено на генетичних механізмах розвитку АД — у наведеному ж має місце системний підхід із залученням генетичних і біомаркерів, що дають змогу отримати більш об'єктивну, персоніфіковану картину ризику розвитку АД у дітей.

Wong та співавт. [15] виміряно рівні загального IgE у 170 дітей від народження до 4 років та визначено ризик розвитку АД у дітей до 2 років життя з послідовним приєднанням АР та БА в дошкільному віці при персистуючих рівнях загального IgE > 200 кО/л. Це співпадає з результатами наведеного дослідження і підтверджує гіпотезу про можливість застосування цього біомаркера як предиктора АД зокрема та АМ взагалі. Цю тенденцію також підтверджено дослідженням Vanesкова та співавт. [14] в якому показано, що концентрації сироватко-

вого IgE > 200 МО/мл виявлено у 93% дітей з тяжким ступенем АД і в тих самих пацієнтів встановлено обтяжений сімейний atopічний анамнез.

Отже, можна стверджувати, що наведене дослідження є першим, в якому застосовано системний підхід до персоніфікованої діагностики ризику розвитку АД у різних клінічних фенотипах — із застосуванням як генетичного маркера SNP rs_7927894 гена FLG, так і нового трактування сироваткових концентрацій загального IgE.

Висновки

Генотип С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та порогові сироваткові концентрації IgE достовірно пов'язані з клінічними фенотипами АД у дітей. Загальний IgE залишається прогностично достовірним біомаркером ризику розвитку АД у дитячому віці з 3 до 18 років. Встановлено достовірні коефіцієнти ризику розвитку фенотипу ізольованого АД у дітей: 4,11 (95% ДІ 1,28; 13,18) при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 8,98 (95% ДІ 2,53; 31,86) при рівні сироваткового загального IgE > 173 МО/мл. Встановлено достовірні коефіцієнти ризику розвитку фенотипу АД, поєднаного з АР/АРК/БА у дітей: 2,88 (95% ДІ 1,07; 8,54) при генотипі С/Т SNP rs_7927894 гена FLG та 136,67 (95% ДІ 14,77; 1264,24) при рівні сироваткового загального IgE > 213 МО/мл. Встановлено достовірний коефіцієнт ризику розвитку фенотипу АД, поєднаного з АР/АРК/БА, порівняно з фенотипом ізольованого АД у дітей: 16,00 (95% ДІ 2,68; 95,44) при рівні сироваткового загального IgE > 1001 МО/мл. Персоніфікація діагностики ризику розвитку АД у дітей полягає в системному підході з комбінованим застосуванням генетичних і біомаркерів для персоніфікованої предиктивної діагностики клінічних фенотипів АД.

Фінансування. Робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoignie Heck M, Lambert N, Deschildre A, Just J. (2018, Aug). New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*. 48 (8): 919–934. doi: 10.1111/cea.13156. Epub 2018 May 24. PMID: 29676818.
2. Badloe FMS, De Vriese S, Coolens K et al. (2020). IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 10 (34). doi: 10.1186/s13601-020-00338-7.
3. Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE et al. (2015). Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Curr Derm Rep*. 4: 221–227. doi 10.1007/s13671-015-0121-6.
4. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. (2017, Aug). Atopic dermatitis phenotypes and the need for — personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 17 (4): 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376. PMID: 28582322; PMCID: PMC5515628.
5. Cepelak I, Dodig S, Pavic I. (2019). Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 29 (2): 020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
6. Debinska A, Danielewicz H, Drabik Chamerska A, Kalita D, Boznanski A. (2020). Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 37 (1): 103–110. doi: 10.5114/ada.2020.93388.
7. Hill DA, Spergel JM. (2018). The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*. 120 (2): 131–137. ISSN10811206. doi: 10.1016/j.ana.2017.10.037.
8. Johansson SGO. (2016, Jun). The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 137 (6): 1671–1673. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.004. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27264002.
9. Mavroudi A, Karagiannidou A, Xinias I, Cassimos D, Karantaglis N, Farmaki E, Imvrios G, Fotoulaki M, Eboriadou M, Tsanakas J. (2017, Jan Feb). Assessment of IgE-mediated food allergies in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 45 (1): 77–81. doi: 10.1016/j.aller.2016.06.006. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717723.
10. Ng C, Hon KL, Kung JS, Pong NH, Leung TF, Wong CK. (2016). Hyper IgE in Childhood Eczema and Risk of Asthma in Chinese Children. *Molecules*. 21 (6): 753. Published 2016 Jun 10. doi: 10.3390/molecules21060753.
11. Ponińska JK, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel Kowalik P, Walkiewicz A, Lipiec A, Piekarska B, Krzych Falta E, Namysłowski A et al. (2017). Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS ONE*. 12: e0183922.
12. Rosińska Wieckowicz A, Czarnecka Operacz M, Adamski Z. (2016). Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatologii i Alergologii*. 33 (3): 211–218. doi: 10.5114/ada.2016.60614.
13. Suarez Farinas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C et al. (2013). Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 132: 361–370. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.046. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23777851; PMCID: PMC3991240.
14. Vaneckova J, Bukac J. (2016). The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy, Food and Agricultural Immunology. 27 (5): 734–741. doi: 10.1080/09540105.2016.1183598.
15. Wong CY, Yeh KW, Huang JL et al. (2020, Dec). Longitudinal analysis of total serum IgE levels with allergen sensitization and atopic diseases in early childhood.

Відомості про авторів:

Дитяковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <http://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.

Абатуров Олександр Євгенович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Науменко Наталія Василівна — к.мед.н., зав. дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Аліфіренко Оксана Олександрівна — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта.

Пінаєва Наталія Леонідівна — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта.

Таран Степанія Миколаївна — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Філатова Ірина Анатоліївна — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2021 р., прийнята до друку 21.04.2021 р.

УВАГА!

Передплатити журнал (з кур'єрською доставкою) можна на сайті передплатної агенції «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів.

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**