

# Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASI, шкали оцінки HECSI та поліморфізму C646G за геном NR3C1

С.В. Возіанова<sup>1</sup>, Н.Г. Горovenko<sup>1</sup>, В.В. Бойко<sup>1</sup>, З.І. Россоха<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

<sup>2</sup> Державний заклад «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України»

## Резюме

**Мета дослідження** – вивчення зв'язку поліморфізму C646G гена NR3C1 з показниками індексів ступеня тяжкості та з урахуванням поширеності вогнищ ураження у хворих з дисгідротичною екземою долонь і стоп (ДЕДС). У 41 пацієнта з дисгідротичними ураженнями було проведено дослідження внеску поліморфізму C646G за геном NR3C1 у перебіг захворювання, ступінь тяжкості ДЕДС з розрахунком показників індекса DASI і шкали оцінки HECSI. Виявлено асоціацію поліморфного варіанту 646CC з легким перебігом захворювання при ДУДС. Наявність G-алелі суттєво підвищувала ризик ускладненого перебігу (середньотяжкого або тяжкого ступеня), що свідчило про підвищений ризик розвитку середньотяжких і тяжких форм патології. Поліморфізм C646G за геном NR3C1 чинив суттєвий вплив на особливості клінічних проявів дисгідротичних уражень у пацієнтів і на тяжкість перебігу патологічного процесу. Встановлено асоціацію між різними варіантами гена та ступенем тяжкості ДЕДС: генотип 646CC був асоційований з легким перебігом захворювання, генотипи 646CG та 646GG – з середньотяжким і тяжким перебігом патологічного процесу. 646C-алель достовірно частіше було виявлено у пацієнтів з легким перебігом порівняно з ускладненим, а 646G-алель, навпаки, достовірно частіше виявлялась серед пацієнтів з ускладненим перебігом. Визначення поліморфних варіантів гена NR3C1 є перспективним з точки зору прогнозування ускладнених форм дисгідротичних уражень при появі перших клінічних симптомів захворювання.

**Ключові слова:** дисгідротична екзема долонь і стоп, поліморфний варіант C646G гена NR3C1, індекси DASI та шкала оцінки HECSI.

## Вступ

У дерматологічній практиці методи оцінки тяжкості перебігу шкірних захворювань використовують для моніторингу відповіді на терапію, а також для аналізу ефективності різних методів лікування. Отримані результати допомагають лікарям в оцінці та підборі ефективніших методів лікування різних нозологій [3, 11]. На прикладі дисгідротичної екземи долонь і стоп (ДЕДС) проаналізовано системи моніторингу, що використовують для даної нозології, та встановлено зв'язок показників індексу DASI

та шкали оцінки HECSI з поліморфними варіантами гена NR3C1.

Резистентність до глюкокортикостероїдних засобів (ГКС) може виникати при різних захворюваннях та мати генералізований (тобто проявляти сімейну стійкість) або локалізований характер (при окремих нозологіях, наприклад, при бронхіальній астмі). У багатьох випадках причиною такої стійкості до ГКС є наявність мутацій або поліморфізмів гена ГКС-рецептора (GR/NR3C1), що належить до великої родини ядерних рецепторів [2, 4].

Генетичні особливості, які впливають на лікування та прогноз ДЕДС, потребують подальшого вивчення та вдосконалення. Поліморфізми різних генів, що кодуєть транспортери лікарських засобів і лікарські мішені, є потенційними факторами, які можуть впливати на ризик повторного розвитку захворювання. Гормон-рецепторний комплекс, проникаючи в ядро клітини-мішені шкіри (кератиноцит, фібробласт, лімфоцит), збільшує експресію генів, які кодуєть синтез пептидів ліпокортинів, що інгібують активність фосфоліпази А. Внаслідок цього зменшується утворення медіаторів запалення (простагландинів, лейкотрієнів) із фосфоліпідів. Ген *NR3C1* кодує ГКС-рецептори клітин-мішеней, які забезпечують контакт з ГКС, що в більшості випадків являють собою першу лінію терапії шкірних захворювань [5, 7].

ДЕДС – запалення шкіри кистей і стоп, що характеризується розвитком везикульозних елементів з гістологічною картиною спонгіозу та формуванням внутрішньоепідермальних везикул. Етіологічно ДЕДС вважають проявом неспецифічної реакції у відповідь на вплив низки різних провокаційних факторів, таких як атопічна екзема, контактна алергія чи мікоз, але багато випадків також класифікують як ідіопатичні. Захворювання резистентне до лікування, тому дослідження з урахуванням нових терапевтичних можливостей при дисгідротичній екземі є важливим і актуальним [1].

Сучасні напрями вивчення патогенезу, аналіз ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу при ДЕДС, безумовна роль спадковості у визначенні відповіді на лікування та виникненні повторних рецидивів виявилися обґрунтуванням для поставленої нами мети даного дослідження: вивчити зв'язок поліморфізму *C646G* гена *NR3C1* з показниками індексів ступеня тяжкості захворювання та з урахуванням розповсюженості вогнищ ураження.

### Матеріали та методи дослідження

На кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика на базі ТМО «Дерматовенерологія» та Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні був обстежений 41 пацієнт з дисгідротичними ураженнями середньотяжкого та тяжкого ступеня. Зареєстровано: 13 пацієнтів з ДЕДС, 19 – з дисгідротичною екземою кистей (ДЕК), 7 – з псоріазіформною екземою та 2 пацієнти з дисгідротичною екземою стоп (ДЕС). 24 пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні, 17 – були проліковані амбулаторно. Серед досліджуваних було 27 жінок віком від 23 до 70 років та 14 чоловіків віком від 28 до 78 років.

Діагноз був встановлений згідно з Міжнародним керівництвом з діагностики, профілактики та лікування екземи кистей, що відповідає розділу МКХ-10 (L30.1 Дисгідроз [помфолікс]), за клінічними критеріями: локалізацією, вираженістю морфологічного малюнку, наявністю еритеми, інфільтрації,

везикул, тріщин, лущення, набряку та анамнестичними даними [5]. Усім хворим було проведено загальноклінічне лабораторне обстеження, біохімічне обстеження та молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму *C646G* гена *NR3C1*.

Для оптимізації оцінки ефективності різних методів лікування нами були використані два валідизовані показники, які довели свою практичну значимість у клінічних дослідженнях: індекс DASI та шкала оцінки HECSI [9, 11].

**Індекс-DASI** базується на визначенні ступеня тяжкості окремих ознак та розповсюженості вогнищ ураження (pA) [9]. Ступінь тяжкості захворювання охоплює чотири показники: кількість везикул (pV), еритему (pE), десквамацію (pS) та свербіж (pI). Кожний показник оцінюється за умовною шкалою від 0 до 3 (0 = відсутність проявів, 1 = помірні прояви, 2 = середні прояви, 3 = виражені прояви).

**DASI = (pV + pE + pS + pI) × pA.**

Показник **DASI** знаходиться в діапазоні від 0 до 60 та оцінюється як легкий (0–15), середній (16–30) і тяжкий (31–60).

**Везикули.** Розрахунок середньої щільності везикул передбачає визначення середнього числа пухирців на квадратний сантиметр. Якщо декілька щільних пухирців мають зливний характер і великий розмір, що зустрічаються у тяжких випадках, ми оцінювали кількість дисгідротичних везикул, які були розташовані в основі великих пухирців та мали розмір не більше 1–2 мм в діаметрі. Аналіз цього показника оцінювався за класифікаційною шкалою: клас 0 – без пухирців взагалі; клас 1 – 1–2 пухирця/см<sup>2</sup> ураженої ділянки; клас 2 – 2–8 пухирців/см<sup>2</sup> ураженої ділянки; клас 3 – 8 та більше пухирців/см<sup>2</sup> ураженої ділянки.

**Еритема та десквамація.** Оцінка цих показників здійснювалась відповідно до загальних критеріїв за умовною шкалою від 0 до 3.

**Свербіж.** Був оцінений суб'єктивно лише пацієнтом, який обирав один з чотирьох класів тяжкості: 0 (відсутній свербіж), 1 (легкий свербіж), 2 (середній свербіж) або 3 (тяжкий свербіж). Також використовували візуальну аналогову шкалу, на якій пацієнт вказував тяжкість між 0 і 10 балами, що відповідало вищеперерахованим класам: клас 0 = 0 балів; клас 1 = 1–3 бали; клас 2 = 4–7 балів; клас 3 = 8–10 балів.

**Площа ураження.** Оцінена за 6-бальною шкалою – 0%, 0–20%, 21–40%, 41–60%, 61–80%, 81–100% – та відповідала оціночній шкалі від 0 до 5 відповідно.

Загальна оцінка індексу DASI розрахована із суми оцінки ступеня тяжкості балів по кожному з чотирьох показників (V = везикули, E = еритема, S = десквамація, I = свербіж), яка множилася на показник шкали площі ураження. Ураження долоней і стоп оцінювали окремо. У випадках асиметричного розташування кожна ділянка також оцінювалась окремо [9].

Нами також була використана шкала оцінки **HECSI (HandEczemaSeverityIndex)**, що характеризує

оцінку площі, ступеня ураження й тяжкості патологічного процесу [10].

$$\text{HECSI} = \text{E} \times \text{E}_x + \text{I} \times \text{E}_x + \text{V} \times \text{E}_x + \text{F} \times \text{E}_x + \text{S} \times \text{E}_x + \text{O} \times \text{E}_x.$$

Значення індексу знаходиться в діапазоні від 0 до 360. Кожна долоня ділилася на 5 ділянок: кінчики пальців, пальці (за винятком кінчиків), долонна поверхня, тильна поверхня та зап'ясток. Для кожної з цих ділянок визначалася вираженість морфологічного малюнку, а саме: Еритема (E), Інфільтрація (I), Везикули (V), Тріщини (F), Лущення (S) і Набряк (O) кількісно за шкалою від 0 (відсутність ознак) до 3 (максимальний ступінь вираженості). Крім того, для кожної пошкодженої ділянки рахували числове значення від 0 до 4 (0–0%; 1–1–25%; 2–26–50%; 3–51–75%; 4–76–100%) в залежності від ступеня ураження шкіри (E<sub>x</sub>). Після цього для кожної ділянки визначали свій індекс та додавали отримані значення.

### Молекулярно-генетичне дослідження

Дослідження поліморфізму *C647G* гена *NR3C1* в зразках периферійної крові проводили в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України».

Для визначення поліморфізму *C647G* гена *NR3C1* (rs41423247) використовували модифікований протокол із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувану ділянку гена ампліфікували з використанням послідовності [10] специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина).

Специфічні фрагменти гена *NR3C1* ампліфікували із застосуванням комерційного набору Dream Taq Green PCR MasterMix (фірми ThermoScientific, США). Готували відповідні загальні робочі суміші для постановки реакції ампліфікації фрагментів ДНК, розносили по пробіркам по 22 мкл і додавали по 3 мкл ДНК.

Як видно з рисунку 1, отримані після ПЛР амплікони *C647G* гена *NR3C1* зазнавали гідролітичного розщеплення ендонуклеазою рестрикції *BclI* по наявному сайту рестрикції 5'-T↓GATCA-3', внаслідок чого утворювалися фрагменти з молекулярною вагою 120 п.н. та 86 п.н. – поліморфний варіант *647CC*. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні *C* на *G* в позиції 647, тому при поліморфному варіанті *647GG* розмір ампліфікованої ділянки ДНК після взаємодії з рестриктазою залишався незмінним – 206 п.н. Відповідно, при поліморфному варіанті *647CG* спостерігали всі 3 типи фрагментів одночасно: 206 п.н., 120 п.н. та 86 п.н.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010, стандартного критерію  $\chi^2$  з поправкою Йетса (Лапач С.Н. зі співавт., 2001). Для порівняння показників проводили розрахунок середньої арифметичної величини та її стандартного відхилення ( $M \pm m$ ).

Дані перевірено на нормальність розподілу (тест Колмогорова – Смірнова). Для оцінки кількісних показників застосовано параметричний t-критерій Ст'юдента.

### Результати та їх обговорення

Частота поширення генотипів за геном *NR3C1* у групі обстежених представлена на рисунку 2 та була наступною: у 14 (34,14%) пацієнтів – генотип *646CC*, у 24 (58,54%) – генотип *646CG*, у 3 (7,31%) – генотип *646GG*.

При розподілі пацієнтів на групи в залежності від індекса DASI долоней (див. таблицю) ми враховували 13 пацієнтів з ДЕДС, 19 – з ДЕК, 4 – з псоріазіформною екземою з ураженням і долонь і стоп та 1 – з псоріазіформною екземою з ізольованим ураженням долонь. Ми з'ясували, що у 8 (100%) хворих з легким перебігом (група 1) було виявлено поліморфний варіант *646CC*, а у хворих з перебігом середнього ступеня тяжкості (група 2) цей поліморфний

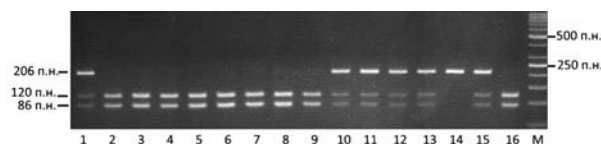


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *C647G* гена *NR3C1*: зразки 2–9, 16 – поліморфний варіант *647CC*; зразки 1, 10–13, 15 – поліморфний варіант *647CG*; зразок 14 – поліморфний варіант *647GG*; М – маркер молекулярної ваги.

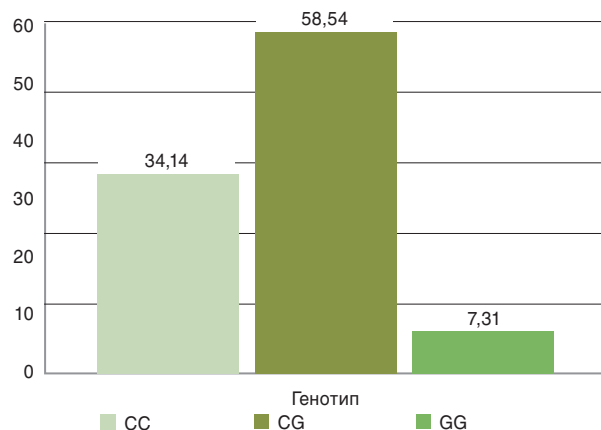


Рис. 2. Розподіл частот генотипів у обстежених пацієнтів

| Таблиця<br>Частота поліморфних варіантів за геном <i>NR3C1</i><br>у хворих на дисгідротичні ураження долонь залежно<br>від індекса DASI на період загострення |  |     |  |       |  |       |
|---|--|-----|--|-------|--|-------|
| Поліморфний<br>варіант /<br>Алеель  | DASI легкий<br>(0–15),<br>група 1<br>(n = 8) |     | DASI середній<br>(16–30),<br>група 2<br>(n = 18) |       | DASI тяжкий<br>(31–60),<br>група 3<br>(n = 11) |       |
|   | n  | %   | n  | %     | n  | %     |
| <i>646CC</i>  | 8  | 100 | 6  | 33,33 | 0  | 0     |
| <i>646CG</i>  | 0  | 0   | 11   | 61,11 | 10   | 90,90 |
| <i>646GG</i>  | 0  | 0   | 1  | 5,56  | 1  | 9,10  |
| <i>646C</i> -алеель   | 1  |     | 0,64   |       | 0,45   |       |
| <i>646G</i> -алеель   | 0  |     | 0,36   |       | 0,55   |       |

варіант було виявлено у 6 (33,33%) і взагалі не було виявлено у хворих з тяжким перебігом (група 3). Частота поліморфного варіанта *646CC* була значуще підвищена серед пацієнтів групи 1 порівняно з групою 2 ( $\chi^2 = 9,91$ ;  $p < 0,01$ ) та групою 3 ( $\chi^2 = 19,00$ ;  $p < 0,01$ ). Відсутність окремих варіантів у групах порівняння заважала розрахувати показник співвідношення шансів та підтвердити прогностичний вплив поліморфного варіанта *646CC* до середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання. У групі 1 поліморфного варіанта *646CG* взагалі не було виявлено, а у групі 2 ( $\chi^2 = 8,47$ ;  $p < 0,01$ ) та групі 3 ( $\chi^2 = 15,35$ ;  $p < 0,01$ ) частота його була достовірно підвищеною. Але частоти поліморфного варіанта *646CG* у пацієнтів групи 2 і 3 достовірно не відрізнялися між собою.

Частота поліморфного варіанта *646GG* у групах порівняння не мала відмінностей. *646C*-алель було виявлено в гомозиготному стані у 8 пацієнтів з легким перебігом, а з ускладненим перебігом середнього ступеня – у 6 пацієнтів у гомозиготному стані та в 11 пацієнтів у гетерозиготному стані (див. таблицю). Відповідно, у пацієнтів з легким перебігом була достовірно підвищена частота *646C*-алелі, а в пацієнтів з перебігом середнього ступеня – *646G*-алелі ( $\chi^2 = 7,70$ ;  $p < 0,01$ ). Такі самі достовірні відмінності було виявлено при порівнянні поширеності алелів у пацієнтів з легким і тяжким перебігом ( $\chi^2 = 12,75$ ;  $p < 0,01$ ).

Отже, нами виявлено асоціацію поліморфного варіанта *646CC* та *646C*-алелі з легким перебігом захворювання при дисгідротичних ураженнях долонь, а наявність *G*-алелі асоційована з підвищеним ризиком розвитку захворювання середньотяжкого або тяжкого ступеня.

Було розраховано частоту поліморфних варіантів за геном *NR3C1* у хворих на дисгідротичні ураження стоп, але, незважаючи на дещо аналогічні тенденції, виявлені частоти не відрізнялися у групах порівняння так само, як не було відмінностей у частотах алелів.

Аналогічні результати спостерігали при розрахунку оціночної шкали HECSI.

Незважаючи на те що ГКС мають широке використання при багатьох запальних захворюваннях, деякі пацієнти виявляються резистентними, а іноді застосування високих доз є безрезультатним [2]. За літературними даними, неефективність фармакотерапії, що проявляється в резистентності до ГКС, – поширена клінічна проблема, що залишається вкрай актуальною та до кінця не вивченою. У зв'язку з цим тривають пошуки причин та застосування інших підходів до лікування.

На прикладі аналізу стійкої бронхіальної астми існують дані, згідно з якими складність лікування даної нозології пояснюється мутаціями гена *h-GCR*, що спричинює порушення одного або декількох молекулярних механізмів дії *h-GR*, що призводить до відсутності відповіді тканини на ГКС-терапію. Поліморфні варіанти гена *NR3C1* можуть пригнічувати утворення комплексів *GR/GCs* та зменшувати транскрипцію і експресію генів, які кодують білки, що обумовлюють клітинну відповідь на дію ГКС та призводять до зменшення відповіді на лікування [6, 7].

## Висновки

Поліморфізм *C646G* гена *NR3C1* виявляє суттєвий вплив на особливості клінічних проявів дисгідротичних уражень у пацієнтів і тяжкість перебігу патологічного процесу. Встановлено асоціацію між різними варіантами гена та ступенем тяжкості ДЕДС: поліморфний варіант *646CC* був асоційований з легким перебігом захворювання, поліморфний варіант *646CG* та *646GG* – з середньотяжким і тяжким перебігом патологічного процесу. *646C*-алель достовірно частіше було виявлено у пацієнтів з легким перебігом порівняно з ускладненим, а *646G*-алель, навпаки, достовірно частіше виявляли серед пацієнтів з ускладненим перебігом.

Визначення поліморфних варіантів гена *NR3C1* є перспективним з точки зору прогнозування ускладнених форм дисгідротичних уражень при появі перших клінічних симптомів захворювання.

## Список літератури

1. Клаус В. Дерматология Fitzpatrick в клинической практике в 3 т. / Клаус В., Лоуэлл А., Голдсмит, Стивен И. [и др.]. – М.: Панфилова; 2015. – 1168 с.
2. Bray P.J. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms [Text] / P.J. Bray, R.G. Cotton // J Human Mutation. – 2003. – Vol. 21 (6). – P. 557–68. doi: 10.1002/humu.10213
3. Carlsson A. Scoring of Hand Eczema: Good Reliability of the Hand Eczema Extent Score (HEES) [Text] / A. Carlsson, A. Svensson, C.D. Anderson et al. // J Acta Derm Venereol. – 2017. – Vol. 97. – P. 193–197. doi: 10.2340/00015555-2521
4. De Iudicibus S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / S. De Iudicibus, R. Franca, S. Martellosi // World J Gastroenterol. – 2011. – № 17. – P. 1095–1108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095
5. Diepgen L.T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema [Text] / T.L. Diepgen, K.E. Andersen, O. Chosidow, P.J. Coenraads // J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). – 2014. – Vol. 1610. – P. 3–79. doi: 10.1111/ddg.12510
6. Minna E.K. Expression of Glucocorticoid Receptors GR $\alpha$  and GR $\beta$  in Bullous Pemphigoid [Text] / K.E. Minna, M.H. Päivi, N. Kokkonen et al. // J Compilation Acta Dermatovenereologica. – 2016. – Vol. 96. – P. 1–5. doi: 10.2340/00015555-2443
7. Mohamed A.N. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study [Text] / N.A. Mohamed, A.S.M. Abdel-Rehim et al. // J Clinical immunology. – 2015. – Vol. 40(3). – P. 325–330. doi: 10.5114/ceji.2015.54594
8. Sundahl N. Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds [Text] / N. Sundahl, J. Bridelance, C. Libert et al. // J Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – Vol. 152. – P. 28–41. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.001

## References

1. Klaus W, Lowell A, Paller A, Leffell D, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill Education. 2015;1:207–214. Available from: [https://www.google.com.ua/search?hl=ru&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Amy+Paller,+MD%22&source=gbs\\_metadata\\_r&cad=4](https://www.google.com.ua/search?hl=ru&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Amy+Paller,+MD%22&source=gbs_metadata_r&cad=4)
2. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. J Human Mutation. 2003;21(6):557–68. doi: 10.1002/humu.10213
3. Carlsson A, Svensson A, Anderson CD, et al. Scoring of Hand Eczema: Good Reliability of the Hand Eczema Extent Score (HEES). J Acta Derm Venereol. 2017;97:193–197. doi: 10.2340/00015555-2521
4. De Iudicibus S, Franca R, Martellosi S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2011;17:1095–1108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095
5. Diepgen LT, Andersen EK, Chosidow O, Coenraads PJ. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). 2014;1610:3–79. doi: 10.1111/ddg.12510
6. Minna EK, Hägg PM, Kokkonen N, et al. Expression of Glucocorticoid Receptors GR $\alpha$  and GR $\beta$  in Bullous Pemphigoid. J Compilation Acta Dermatovenereologica. 2016;96:1–5. doi: 10.2340/00015555-2443
7. Mohamed AN, Abdel-Rehim Asmaa SM, et al. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. J Clinical immunology. 2015;40(3):325–330. doi: 10.5114/ceji.2015.54594
8. Sundahl N, Bridelance J, Libert C, et al. Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds. J Pharmacology & Therapeutics. 2015;152:28–41. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.001

9. Vocksa E. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A Score Developed for the Assessment of Dyshidrotic Eczema [Text] / E. Vocksa, S.G. Plötz, J. Ringa // J Dermatol. – 1999. – Vol. 198. – P. 265–269. doi.org/10.1159/000018127

10. Zabludovska K. Photographic Documentation and Hand Eczema Severity Index for Severity Assessment of Hand Eczema [Text] / K. Zabludovska, K.S. Ibler, G.B.E. Jemec, T. Agner // Dermatit. – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 280–283. doi: 10.1097/der.0000000000000306

9. Vocksa E, Plötz SG, Ringa J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A Score Developed for the Assessment of Dyshidrotic Eczema. J Dermatol. 1999;198:265–269. doi.org/10.1159/000018127

10. Zabludovska K, Ibler KS, Jemec GBE, Agner T. Photographic Documentation and Hand Eczema Severity Index for Severity Assessment of Hand Eczema J Dermatit. 2017;28(4):280–283. doi: 10.1097/der.0000000000000306

## АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИСГИДРОТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ ЛАДОНЕЙ И СТОП С УЧЕТОМ ИНДЕКСА DASI, ШКАЛЫ ОЦЕНКИ HECSI И ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА C646G ГЕНА NR3C1

С.В. Возианова<sup>1</sup>, Н.Г. Горovenko<sup>1</sup>, В.В. Бойко<sup>1</sup>, З.И. Россоха<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины»

### Резюме

**Цель работы** – изучение связи полиморфизма C646G гена NR3C1 с показателями индексов степени тяжести и распространения очагов поражения у больных с дисгидротической экземой ладоней и стоп (ДЭЛС). У 41 пациента с дисгидротическими поражениями было проведено исследование вклада полиморфизма C646G гена NR3C1 в течение заболевания, степень тяжести ДЭЛС с подсчетом показателей индекса DASI и шкалы оценки HECSI. Установлено ассоциацию полиморфного варианта 646CC с легким течением заболевания при дисгидротических поражениях ладоней и стоп. Наличие G-аллели существенно повышало риск осложненного течения (средней или тяжелой степени тяжести), что свидетельствовало о повышенном риске развития среднетяжелых и тяжелых форм патологии. Полиморфизм C646G гена NR3C1 имел значительное влияние на особенности клинических проявлений дисгидротических поражений у пациентов и на тяжесть течения патологического процесса. Установлено ассоциацию между разными полиморфными вариантами гена и степенью тяжести дисгидротических поражений ладоней и стоп: 646CC был ассоциирован с легким течением заболевания, 646CG и 646GG – со среднетяжелым и тяжелым течением патологического процесса. 646C-аллель достоверно чаще выявлялась у пациентов с легким течением в сравнении с осложненным, а 646G-аллель, напротив, достоверно чаще обнаруживалась среди пациентов с осложненным течением. Определение полиморфных вариантов гена NR3C1 является перспективным с точки зрения прогнозирования осложненных форм дисгидротических поражений при появлении первых клинических симптомов заболевания.

**Ключевые слова:** дисгидротическая экзема ладоней и стоп, полиморфизм C646G гена NR3C1, индексы DASI и шкала оценки HECSI.

## ANALYSIS OF INDICATORS OF SEVERITY OF THE DYSHIDROTIC ECZEMA OF PALMS AND SOLES TAKING INTO ACCOUNT INDICE DASI, HECSI ASSESSMENT SCALE AND POLYMORPHIC VARIANT OF C646G OF THE NR3C1 GENE

S. V. Vozianova<sup>1</sup>, N. G. Gorovenko<sup>1</sup>, V. V. Boyko<sup>1</sup>, Z. I. Rossokha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> State Institution «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine»

### Abstract

**The objective** – to study the connection of C646G polymorphism in NR3C1 gene with severity index taking into account the distribution of lesions in patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles (DEPS). The influence of C646G polymorphism in NR3C1 gene on disease course, the severity of the dyshidrotic eczema of the palms and soles included the calculation of the DASI index and the HECSI score performed in 41 patients. The association of 646 CC polymorphic variants with a mild course of disease with dyshidrotic lesions of palms and soles identified. The presence of G-allele significantly increased the risk of complicated course (moderate or severe level), indicating an increased risk of moderate or severe pathology forms development. C646G polymorphism in NR3C1 gene had a significant effect on the peculiarities of clinical manifestations of dyshidrotic lesions in patients and the severity of the course of the pathological process. An association has been established between different gene variant and the degree of severity of dyshidrotic palm and sole lesions: the 646 CC genotype is associated with the mild course of the disease, the genotypes of 646 CG and 646 GG – with the medium and severe course of the pathological process. 646 C allele was significantly more commonly detected in patients with mild progress than in the complicated and 646 G allele, opposite, was significantly more frequent among patients with complicated course. The determination of NR3C1 gene polymorphic variants is promising in terms of predicting the complicated forms of dyshidrotic lesions in the appearance of the first clinical manifestations of the disease.

**Key words:** dyshidrotic eczema of palms and soles, polymorphic version of C646G, NR3C1 gene, severity index DASI and the assessment scale of HECSI.

### Відомості про авторів:

**Возіанова Світлана Віталіївна** – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

**Горovenko Наталія Григорівна** – д-р мед. наук, професор кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

**Бойко Вікторія Вікторівна** – аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

**Россоха Зоя Іванівна** – канд. мед. наук, директор ДЗ «РЦМД МОЗ України», м. Київ.