

15. Dragun G.V., Sokhar S.A., Valid A.M. Pemphigus vulgar acantholytic, vegetans Hallopeau type. *Bulletin of Vitebsk State Medical University (Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta)*. 2013; 12(3): 131–6. (in Russian)
16. Kubanov A.A., Znamenskaya L.F., Abramova T.V., Svishchenko S.I. Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus. *Russian Journal of Dermatology and Venerology (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2014; 6: 121–30. (in Russian)
17. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: Pathogenesis, Diagnosis, Management. 3rd ed. Springer-Verlag Wien; 2011.
18. Tkachenko S.B., Teplyuk N.P., Minnibaev M.T., Allenova A.S., Kupriyanova A.G., Lepekhova A.A., et al. Modern methods for differential diagnosis of true (autoimmune) pemphigus and bullous pemphigoid. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2015; 18(3): 17–22. (in Russian)
19. Kitajima Y., Aoyama Y. A perspective of pemphigus from Bedside and Laboratory-Bench. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 33(1): 57–66. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12016-007-0036-5>
20. Reshetnikova T.B. Current therapies for acantholysis pemphigus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2005; 9(6): 45–8.
21. Kubanov A.A., Abramova T.V. Current methods of treatment of true acantholytic pemphigus. *Russian Journal of Dermatology and Venerology (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2014; 4: 19–27. (in Russian)

Поступила 17.01.17
Принята к печати 16.05.17

© СВЕЧНИКОВА Е.В., 2017
УДК 616.5-002-056.43-092

Свечникова Е.В.

ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации,
119002 г. Москва, Россия;
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Россия

Цель исследования – определение частоты и структуры хромосомных аномалий в группе больных atopическим дерматитом.

Материал и методы. Всего обследовано 470 пациентов с торпидным вариантом течения atopического дерматита. В исследование вошли пациенты с установленным и зафиксированным в медицинской документации диагнозом «атопический дерматит», который был подтвержден согласно диагностическим критериям J. Hanifin и G. Rajka. Кариологическое исследование было выполнено 47 пациентам, имеющим высыпания на коже, трактованные как atopический дерматит и различные полисистемные поражения, включая нарушения репродуктивной функции, которые могли быть связаны с хромосомными аберрациями.

Результаты. По результатам проведенного кариотипирования, у 8 (17%) пациентов были найдены различные отклонения от нормального кариотипа. У 3 больных выявлен кариотип, соответствующий синдрому Шерешевского–Тернера, у 1 больного обнаружен кариотип 46XY inv7 (gh ph), у 2 пациентов – незначительные, отличающиеся по размеру инверсии хромосомы 9, у 2 пациентов – транслокационные формы хромосомных перестроек. Учитывая, что распространенность хромосомных заболеваний в популяции составляет 0,5%, частота хромосомных перестроек, полученная в настоящем исследовании, составившая 1,8%, превышает общепопуляционные цифры. Согласно полученным результатам, можно рекомендовать кариотипирование при торпидном варианте течения atopического дерматита, особенно при сопутствующей полисистемной патологии или нарушении репродуктивной функции.

Ключевые слова: atopический дерматит; хромосомные перестройки.

Для цитирования: Свечникова Е.В. Хромосомные перестройки и atopический дерматит. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(3): 150–153. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-150-153>

Svechnikova E.V.

CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS AND ATOPIC DERMATITIS

Federal state budgetary institution “Polyclinic No 1” administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 119002, Russian Federation;
Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation

Objective. To determine the frequency and patterns of chromosomal abnormalities in patients with atopical dermatitis.

Material and methods. 470 patients with torpid variant of atopical dermatitis were observed. The study included patients with established and recorded in the medical record diagnosis of atopical dermatitis, which has been confirmed in accordance with the diagnostic criteria of J. Hanifin and G. Rajka. Karyological study was performed to 47 patients with skin rash, interpreted as atopical dermatitis and various polysystemic lesions that could be associated with chromosomal aberrations.

Results. According to results of karyotyping, 8 (17%) patients had a variety of deviations from the normal karyotype, which made 1.8%. In 3 cases the karyotype corresponding to syndrome Turner was detected. One patient had karyotype 46XY inv7 (gh ph). In 2 patients minor, differing in size inversion of chromosome 9 was detected. In 2 patients translocation forms of chromosomal rearrangements were identified.

Conclusion. Given that the prevalence of chromosomal diseases in the population is 0.5%, the frequency of chromosomal rearrangements obtained in this study was 1.8%, significantly higher than general population figures. According to the results, we can recommend karyotyping for torpid form of atopic dermatitis particularly with concomitant pathology polysystemic or reproductive harm.

Key words: atopic dermatitis, chromosomal rearrangements.

For citation: Svechnikova E.V. Chromosomal rearrangements and atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(3): 150-153. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-150-153>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15 March 2017

Accepted 26 April 2017

Существенный вклад в изучение проблемы атопического дерматита (АД) внесли как зарубежные [1], так и отечественные дерматовенерологи, педиатры, иммунологи и ряд других специалистов [2–4]. В 1993 г. S. Kissling и B. Wuthrich [5], попытались выделить разные типы течения болезни. В последующие годы эти попытки делали как зарубежные, так и российские исследователи [6–9]. Однако до настоящего времени отсутствует единая общепринятая классификация, позволяющая выделить основные типы заболевания и его течения. Несмотря на применение арсенала современных методов лечения, в значительной части случаев АД не удается достичь продолжительной и качественной ремиссии у пациента и приходится констатировать торпидное течение заболевания. Многие аспекты этиологии и патогенеза остаются дискуссионными и требуют решения на современном уровне знаний с применением комплексного подхода не только к диагностике, но и к лечению АД.

Хромосомные перестройки нередко сопровождаются проявлениями АД. Конечно, полные трисомии как по аутосомам (хромосомы 13, 18, 21), так и половым хромосомам обычно не вызывают трудностей в диагностике. Наличие специфического фенотипа (клинического проявления АД) служит показанием для выполнения кариологического анализа, который, как правило, подтверждает исходный предположительный диагноз. Хотя случаются и находки, при врожденных пороках развития (ВПР) [10, 11] и особенно в случаях множественных ВПР в виде хромосомных аномалий 49, XXXXY [12]. Известны специфические фенотипы, связанные с небольшими хромосомными абберациями, при которых часто встречается АД, например синдром Ди Георга (Di George) [13]. Носители мелких хромосомных перестроек не имеют специфического фенотипа [14]. В случае небольших размеров перестроек требуется применение нестандартного кариологического анализа, а специального цитогенетического метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод) [15]. Часть таких находок встречается у пациентов клиник, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением [16]. У другой части пациентов единственным клиническим проявлением хромосомной перестройки может быть торпидно текущий

АД [17]. Описаны случаи сочетания АД с ферментопатией и хромосомной перестройкой [18], с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом и трисомией по 7-й хромосоме в клеточном клоне из крови и лимфатического узла [19]. Вполне вероятно, что недооценивается роль хромосомной нестабильности и дефектов репарации ДНК в этиологии АД. А. Karaman и С. Aliagaoglu [20] показали, что сестринские хроматидные обмены (SCE) значительно повышены у больных АД, независимо от пола, возраста, продолжительности и тяжести заболевания. Расширение технических возможностей молекулярно-биологических методов исследований существенно опережает их практическое использование в медицинской практике. Ставший уже почти рутинным анализ мелких хромосомных перестроек на специализированных чипах (aCGH), сталкивается со значительными проблемами с доказательствами причинно-следственных связей специфических клинических проявлений с их этиологическим началом. Насколько этот метод окажется применим в поисках этиологии в случаях тяжелого торпидно текущего АД, покажет будущее. Хотя уже сегодня известно, что такой феномен, как «сору number variation» (CNV), или изменение числа копий генов, связан с разными нормальными фенотипическими признаками и целым рядом нозологических форм. Создается каталог вариаций числа копий генов у человека [21]. Обнаружен CNV, ассоциированный с чувствительностью кожи к солнечной инсоляции [19]. В 2013 г. было показано, что повышение числа копий гена гистаминового рецептора 4 HRH4 ассоциировано с АД [22].

АД далеко не всегда протекает как самостоятельное заболевание, особенно это касается торпидного течения заболевания. Часто кожные проявления, идентифицируемые первоначально как АД, оказываются вторичными по отношению к основному процессу, как например хромосомная патология. До тех пор, пока врач не разберется в этиологии основного процесса и не начнет устранять причину (если это возможно) или осознанно вмешиваться в патогенез заболевания, эффект от симптоматической терапии будет недостаточным и АД будет считаться торпидным.

В развитии АД участвуют более 20 генов в различных хромосомах. Их связывают преимущественно с локусами 1q23-q25, 13q14.1, 11q12-q13, 6p21.2-p12, 5q33.2, 5q32 [23]. В XXI веке описали 13 новых полиморфизмов, связанных с формированием аллергического поражения кожи, которые расположены главным образом на хромосомах 1q, 3q и 17q. Ген, кодирующий β-цепь высокоаффинного рецептора для IgE, расположен в хромосоме 11q13. Он оказывает регуляторное воздействие на продукцию IgE у больных АД за счет синтеза двух белков. В хромосоме 1q23 расположен ген, кодирующий γ-цепь IgE-рецептора. Получены данные, что ген, расположенный в хромосоме 3q21, кодирует костимуляторные молекулы CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), которые необходимы для активации иммунокомпетентных клеток для передачи сигналов с антигенпрезентирующих дендритных клеток на Т-лимфоциты. Определены локусы

Для корреспонденции:

Свечникова Елена Владимировна, доктор мед. наук, доцент, заведующая отделением дерматовенерологии в ФГБУ «Политклиника №1» УДП РФ, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: elene-elene@bk.ru.

For correspondence:

Svechnikova Elena V., MD, PhD, head of department of dermatology in Polyclinic No1 UDPRF, Moscow, 119002, Russian Federation. E-mail: elene-elene@bk.ru.

Information about author:

Svechnikova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-5885-4872>.



Больная С., 27 лет с диагнозом АД, кариотип 46,X,+mar. Высыпания на коже на спине.

IL-4 и IL-13 (хр. 5q) и их полиморфных рецепторов (хр 16 и X). Эти цитокины взаимодействуют с эпителиальными клетками кожи и фибробластами, а также с Т- и В-лимфоцитами. Идентифицированы и другие гены-кандидаты на роль основных в патогенезе атопии: *HLA*, *TNF* (хр 6), хемокинов и их рецепторов, химазы тучных клеток и др. Анализ сцепления между генными локусами продемонстрировал ведущую роль гена *IL-13*, локализованного в хромосоме 5q31-33, при АД. Этот регуляторный пептид является фактором роста В-лимфоцитов. В хромосоме 5q31-33 имеется кластер семейства генов цитокинов (IL-13, IL-4, IL-5, GM-CSF), которые экспрессируются Th2-клетками [8, 22]. Считается, что экспрессия гена *IL-4* играет определяющую роль в развитии АД. Под его регуляторным влиянием происходит переключение биосинтеза иммуноглобулинов с IgM на продуцирование IgE и IgG4. В хромосоме 12q14-q24-33 расположены гены *INFγ*, а также *SCF*, стимулирующие рост тучных клеток. В хромосоме 17q11.2 идентифицирована разновидность гена *RANTES*, которая может иметь отношение к повышенной экспрессии СС-хемокинов, выявляемой у большинства больных АД. В патогенезе АД участвуют клеточные молекулы адгезии, кодируемые геном *VCAM1* картированным (1p32-p31). Предполагают наличие общей генетической основы АД, псориаза и болезни Крона. Они имеют общие локусы на хромосомах 1q21 и 17q25 [24].

Материал и методы

Поскольку распространенность хромосомных заболеваний в популяции составляет 0,5%, они имеют большую долю в структуре наследственных заболеваний, актуальна их диагностика. Было решено выполнить кариотипирование у части пациентов из основной группы ($n = 470$) с проявлениями на коже, которые трактовались как АД с торпидным течением. В эту группу вошли 47 (10%) пациентов, у которых имелись различные полисистемные поражения, включая нарушения репродуктивной функции, которые могли быть связаны с хромосомными абберациями.

Результаты и обсуждение

После проведенного кариотипирования у 8 (17%) больных АД были выявлены различные отклонения от нормального кариотипа, что составило 1,8% основной группы. Это превышает общепопуляционное распространение хромосомной патологии в популяции.

Под нашим наблюдением находилась семья из 2 человек с семейной формой АД. При поиске в гене филагтрина мутации не обнаружены, при проведении кариотипирования было выявлено, что у обоих (у матери и сына) в двух поколениях отмечалась одна и та же хромосомная перестройка: 46 XX inv7 (qh ph) у матери и 46 XY inv7 (qh ph) у сына. У них имелись однотипные изменения кожи (сухость кожного покрова с мелкопластинчатым шелушением в периоды

обострения; фолликулярный гиперкератоз на разгибательных поверхностях конечностей, спине и ягодицах). Обращал на себя внимание идентичный фенотип матери и сына, а также у обоих имелось нетипичное течение артериальной гипертензии.

У 2 других больных АД был выявлен кариотип 46 XiXq, что соответствует синдрому Шерешевского–Тернера.

Наблюдение 1

Пациентка Р. наблюдалась с 42 лет у гастроэнтеролога по поводу хронического гастродуоденита, рецидивирующего полипоза желудка. У больной специфический фенотип, характерный для синдрома Шерешевского–Тернера. Рост 149 см, антимонголоидный разрез глаз, широкое переносье, «щитовидная» грудная клетка, гипертелоризм сосков и лопаток, короткая шея, низкий рост волос, *cubitus valgus*, *genovalgum*, укорочение IV и V метакарпальных костей, ногти с углубленным ногтевым ложем. Кроме изменений пищеварительного тракта, у пациентки выявлены хронический отит, снижение слуха, пролапс митрального клапана, нарушение проводимости, хронический бронхит со спастическим компонентом, узловатый зоб с гиперфункцией щитовидной железы, отсутствие вторичных половых признаков, резкая гипоплазия молочных желез, инфантильная матка, рудиментарные яичники, первичная аменорея (все изменения подтверждены лабораторными и инструментальными методами). Периодически наблюдалась макроцитарная анемия, полиаминоацидурия. Липиды крови снижены.

Пациентка с раннего детского возраста наблюдается у дерматолога с диагнозом АД. Обострения приурочены к холодному времени года, сопровождаются характерными зудящими высыпаниями. Кожа на момент осмотра: средней величины буроватые, плотно прикрепленные чешуйки на туловище, шее, сгибательной и разгибательной поверхности конечностей. Свободны от поражения подмышечные впадины, локтевые ямки, область гениталий, центральные участки кожи лица, ладони по типу перчаток и стопы по типу носков. При кариологическом обследовании 46 XiXq (изохромосома длинного плеча X-хромосомы). В данном случае отсутствовало короткое плечо (p) одной из X-хромосом, а особенности кариотипа позволили объяснить механизм его возникновения (при наличии мутации в «нормальной» X-хромосоме не было характерного для женщин гетерозиготного носительства нормального гена). В дальнейшем пациентка была прооперирована – струмэктомия, с развитием тяжелого гипотиреоза и резким ухудшением состояния кожных покровов. Среди родственников поражения кожи не отмечалось.

Наблюдение 2

У пациентки С., 27 лет, выявлен кариотип 46,X,+mar: кариотип аномальный, несбалансированный, в котором присутствует моносомия по X-хромосоме, плюс маркер неизвестного происхождения. При обращении: жалобы на сухость кожного покрова, обострение в осеннее время, в виде экзематозных, зудящих высыпаний на коже сгибательной и разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей кожи тела. Наблюдалась у дерматолога по месту жительства с диагнозом АД с раннего детского возраста. В последние 5 лет произошло ухудшение состояния в виде появления зуда, шелушения кожи, выраженной сухости кожного покрова, особенно на спине (см. рисунок), эритемы на сгибательных поверхностях.

Дерматолог назначил местные глюкокортикостероиды, которые пациентка применяла без видимого эффекта. Из анамнеза жизни: наблюдение у акушера-гинеколога с нарушением менструального цикла, первичное бесплодие. При осмотре: рост 152 см имеется специфический фенотип, характерный для синдрома Шерешевского–Тернера. Из заключения цитогенетика: 46,X,i(X)(q10),inv(9)(p11q12or13) [23], кариотип аномальный, несбалансированный, в кариотипе присутствуют две разновидности хромосомных аббераций: 1: изохромосома X по длинному плечу и 2: перичентрическая инверсия хромосомы 9, нельзя исключить вовлечение эухроматинового района 9q13 в инверсию.

Еще у 2 пациентов, наблюдавшихся с АД, при кариотипировании были обнаружены незначительно отличающиеся по размеру инверсии 9-й хромосомы.

У 2 других больных АД, вошедших в настоящее исследование, были выявлены транслокационные формы хромосомных перестроек, из них у одной обнаружена сбалансированная транслокация 46,XX,t(1; 5)(p32;q31.2-32)[24], что является аномальным кариотипом, но сбалансированным. В кариотипе присутствует реципрокная транслокация между 1-й и 5-й хромосомами с точками разрыва 1p32 и 5q31.2-32. У другой определен кариотип 46,X,t(X,15)(p10;p10)[24]

аномальный, сбалансированный, в котором присутствует реципрокная транслокация между хромосомами X и 15 с точками разрыва в районе центромера (p10; p10).

Проанализировав данные обследования 47 больных АД, мы делаем вывод, что при торпидном течении АД у больных в возрасте после 20 лет и при сопутствующей полисистемной патологии или нарушении репродуктивной функции целесообразно рекомендовать кариотипирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

2. Каюмова Л.Н., Сами Бакер, Брускин С.А., Гаранян Л.Г., Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю. Современные представления об эпигенетических механизмах формирования atopического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(4): 42–50.
3. Торопова Н.П., Сорокина К.Н., Лепешкова Т.С. Atopический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(6): 50–60.
4. Файзуллина Р.М., Ханова А.К. Клинико-анамнестические факторы торпидного течения atopического дерматита у детей. *Полликлиника*. 2014; 3(2): 94–5.
6. Кейн Кей Шу-Мей, Стратигос А.Дж., Лео П.А., Джонсон Р.А. *Детская дерматология*. Цветной атлас, справочник. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011.
7. Кениксфест Ю.В., Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Сазонов С.В. Atopический дерматит: иммуноморфологические особенности кожи у больных с различными вариантами клинического течения. *Практическая медицина*. 2009; 37(5): 56–9.
8. Хёгер П.Г. *Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков*. Пер. с нем. М.: Издательство Панфилова; Бином. Лаборатория знаний; 2013.
16. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Новые возможности генетической пренатальной диагностики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 64(2): 4–12.
23. Мамедзаде Г.Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере синдрома Дауна). *Фундаментальные исследования*. 2011; 2: 106–11. <https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=18573>

REFERENCES

1. Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent 197 and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atop eczema. *Nat. Genet.* 2007; 39(5): 650–4.
2. Kayumova L.N., Sami Baker, Bruskin S.A., Garanyan L.G., Kochergin N.G., Olishova O.Yu. Modern concepts of the epigenetic mechanisms of atop eczema formation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(4): 42–50. (in Russian)
3. Toropova N.P., Sorokina K.N., Lepeshkova T.S. Atop eczema in children and adolescents – evolution of views on the pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(6): 50–60. (in Russian)
4. Fayzullina R.M., Khanova A.K. Clinical and anamnestic factors torpid course of atop eczema in children. *Polyclinic. Russian journal (Poliklinika)*. 2014; 3(2): 94–5. (in Russian)
5. Ricci G., Dondi A., Neri I., Ricci L., Potrizi A., Pession A. Atop eczema phenotypes in childhood. *Ital. J. Pediatr.* 2014; 40: 46. doi: 10.1186/1824-7288-40-46.
6. Kane Kay Shou-Mei, Stratigos A.J., Lio P.A., Johnson R.A. *Color Atlas and Synopsis of Pediatric Dermatology*. McGraw-Hill; 2009.
7. Keniksfest Yu.V., Kungurov N.V., Kokhan M.M., Sazonov S.V. Atop eczema: immunomorphological characteristics of skin in patients with different variants of clinical course. *Practical medicine. Russian Journal (Prakticheskaya meditsina)*. 2009; 37(5): 56–9. (in Russian)
8. Höger P.H., ed. *Kinderdermatologie. Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*. Schattauer GmbH; 2011.
9. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. *Handbook of Atop Eczema*. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
10. Oner G., Jauch A., Eggermann T., Hardwick R., Kirsch S., Schiebel K., et al. Mosaic rearrangement of chromosome 18: characterization by FISH mapping and DNA studies shows trisomy 18p and monosomy 18p both of paternal origin. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 92(2): 101–6.
11. Sripanidkulchai R., Suphakumpinyo C., Jetsrisuparb C., Luengwatanawanich S. Thai girl with ring chromosome 18 (46XX, r18). *J. Med. Assoc. Thai*. 2006; 89(6): 878–81.
12. Hou J.W. 49, XXXXY syndrome. *Chang Gung. Med. J.* 2004; 27(7): 551–4.
13. Staple L., Andrews T., McDonald-McGinn D., Zackai E., Sullivan K.E. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16(3): 226–30.
14. Liakou A.I., Esteves de Carvalho A.V., Nazarenko L.P. Trias of keratosis pilaris, ulerythema ophryogenes and 18p monosomy: Zouboulis syndrome. *J. Dermatol.* 2014; 41(5): 371–6.
15. Chen C.P., Lin S.P., Chern S.R., Tsai F.J., Wu P.C., Lee C.C., et al. A de novo 7.9 Mb deletion in 22q13.2→qter in a boy with autistic features, epilepsy, developmental delay, atop eczema and abnormal immunological findings. *Eur. J. Med. Genet.* 2010; 53(5): 329–32.
16. Baranov V.S., Kuznetsova T.V. Novel options in prenatal genetic diagnosis. *Journal of obstetrics and women's diseases. Russian Journal (Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei)*. 2015; 64(2): 4–12. (in Russian)
17. Minakawa S., Nakano H., Takeda H., Mizukami H., Yagihashi S., Satou T., Sawamura D. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with severe eczema. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34(3): 410–1.
18. Maksimova J.V., Svetschnikova E.V., Maksimov V.N., Lykova S.G., Marinkina I.O., Nemchaninova O.B. Genetische aspekte der atopischen dermatitis. *Archiv EuroMedica*. 2016; 6(1): 16–22. (in German)
19. Roumier A.S., Grardel N., Lai J.L., Becqueriaux I., Ghomari K., de Lavareille A., et al. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level. *Haematologica*. 2003; 88(7): ECR24.
20. Karaman A., Aliagaoglu C. Frequency of sister chromatid exchanges in the lymphocytes of patients with atop eczema. *J. Dermatol.* 2006; 33(9): 596–602.
21. Conrad D., Pinto D., Redon R., Feuk L., Gokcmen O., Zhang Y., et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*. 2010; 464(7289): 704–12.
22. Chen B., Ye T., Shao Y., Zhang J., Zhong Q., Hu X., et al. Association between copy-number variations of the human histamine H4 receptor gene and atop eczema in a Chinese population. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013; 38(3): 295–300.
23. Mamed-zade G.T. Medical and social aspects of the formation of chromosomal diseases of the fetus and their prevention (on the example of down syndrome). *Basic Research. Russian Journal (Fundamentalnye issledovaniya)*. 2011; 2: 106–11. (in Russian) <https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=18573>
24. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated 9 May 2016: <http://omim.org>.

Поступила 15.03.17

Принята к печати 26.04.17