

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ**

*Шиманская И. Г., Панкратов О. В., Руденкова Т. В., Милькото Н. А., Соловей О. М.*

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В группу исследования были включены 47 пациентов, из них 32 — с атопическим дерматитом (АД), 15 — с экземой. В группу контроля были включены 10 практически здоровых лиц. Возраст

пациентов составил 25 (18/37) лет. В сыворотке крови пациентов определяли значения показателей липидного (Апо-А, Апо-В), минерального (Са), витаминного (витамина D) обмена. Анализ результатов, полученных в ходе определения значений показателей липидного, минерального, витаминного обменов в сыворотке крови пациентов с atopическим дерматитом и экземой, позволил установить достоверное увеличение уровня кальция с одновременным снижением показателей витамина D и Аро-А1 у данной группы пациентов в сравнении с показателями практически здоровых лиц группы контроля.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, экзема, Апо-А, Апо-В, кальций, витамин D.

**Введение.** В настоящее время под термином АД принято понимать хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее чаще в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к другим atopическим, чаще респираторным заболеваниям, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к специфическим (аллергенным), так и неспецифическим раздражителям [1].

На современном этапе atopический дерматит рассматривается как болезнь с генетической предрасположенностью к кожным реакциям и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями. Отягощенная наследственность по таким заболеваниям, как atopическая бронхиальная астма, вазомоторный ринит, atopический конъюнктивит и atopическая крапивница, прослеживается у 80 % пациентов с atopическим дерматитом [2].

Следует, однако, признать, что на сегодняшний день патогенетически обоснованная концепция atopического дерматита отсутствует, требуется дальнейшее, более полное и углубленное изучение иммунных и неспецифических механизмов формирования и развития atopического дерматита, определение информативных клинико-лабораторных критериев и показателей, что позволит выделить клинико-патогенетические варианты atopического дерматита, разработать и применить дифференцированный подход к их лечению.

В. Н. Завадский предлагает рассматривать atopический дерматит с точки зрения системного заболевания, при котором в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы. В ряде случаев системные проявления atopического дерматита связывают с нарушениями в процессе пищеварения, метаболическими изменениями, иммунологическим дисбалансом [3]. Так, для пациентов с тяжелым течением atopического дерматита характерны низкие концентрации холестерина, общего билирубина, мочевины и активность  $\gamma$ -ГТФ по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

Аполипопротеины представляют собой белковую часть макромолекулярных липидных комплексов — липопротеинов, состоящих из холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, эфиров холестерина и самих аполипопротеинов. Последние обеспечивают растворимость липопротеинов и тем самым дают возможность транспортировки липидов по всему организму с током крови.

Аполипопротеин А (Аро-А) активизирует биохимические процессы, направленные на включение холестерина из тканей организма в состав ЛПВП и его дальнейшее выведение из организма. В организме человека он присутствует в двух формах (Аро-А1 и Аро-А2), преобладающей из которых является Аро-А1. Аполипопротеин В (Аро-В) является основным белковым компонентом ЛПНП. Определение концентраций Аро-А и Аро-В является показателем липидного обмена. Полученные в ходе исследований данные позволили установить, что для пациентов с АД характерным является повышение в крови уровня ЛПНП на фоне нормального уровня ЛПВП.

У пациентов с atopическим дерматитом наиболее ранним и глубоким изменениям подвергается  $\gamma$ -ГТФ — фермент, катализирующий перенос  $\gamma$ -глутамила на аминокислоту или пептид, или на другую молекулу. При участии  $\gamma$ -ГТФ происходит транспорт аминокислот через клеточную мембрану.  $\gamma$ -ГТФ содержится в основном в мембранах эпителиальных клеток, обладающих высокой секреторной или адсорбционной способностью (эпителий желчных путей, печеночных канальцев, проксимальных канальцев нефрона, выводных протоков панкреатической экзокринной ткани и ворсинчатых клеток тонкой кишки). Активность фермента в плазме крови у здоровых людей по сравнению с таковой в тканях невелика. Наиболее частая причина ее изменения в сыворотке крови — патология печени [4].

Некоторые исследования показали, что atopический дерматит сопровождается не только классическими «аллергическими» сопутствующими заболеваниями, но и возникает как системное заболевание с повышенным сердечно-сосудистым риском. Уровни некоторых маркеров атеросклероза (фракталкин/СХ3СL1, ССL8, М-СF, HGF) значительно увеличиваются только при atopическом дерматите. В исследованиях Р. М. Brunner P. M. et al. было показано, что концентрации некоторых медиаторов атеросклероза в сыворотке (например, Е-селектин, PI3 / элафин, ССL7, IL-16) коррелировали с SCORAD [5].

При хронических дерматозах происходит нарушение процессов перекисного окисления липидов эритроцитов, т. к. в большинстве случаев заболевания кожи являются или следствием биохимических сдвигов в организме, или сами вызывают метаболические изменения. Однако активность антиоксидантной системы при этих заболеваниях остается малоизученной. У пациентов с эндогенной экземой наблюдается высокий уровень малонового диальдегида и каталазы, что свидетельствует об активации окислительных процессов липидов эритроцитов крови. У пациентов с атопическим дерматитом выявлены минимальные изменения показателей перекисного окисления липидов при всех стадиях заболевания [6].

Роль витамина D в развитии атопического дерматита обсуждается, но нет единого мнения. Преобладающее число исследований указывает на витамин D в качестве средства профилактики атопического дерматита, но также имеются данные о том, что высокий уровень витамина D влияет на развитие атопического дерматита. Эти противоречивые результаты могут быть объяснены гипотезой, предложенной Benson, о бимодальном и/или гендерном отношении витамина D и аллергических заболеваний кожи [7].

Витамин D относится к жирорастворимым витаминам. Его синтез происходит в коже под воздействием ультрафиолетового облучения, при этом 7-дегидрохолестерин превращается в витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). В печени происходит гидроксилирование витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> при участии фермента 25-гидроксилазы с образованием 25-гидроксивитамина D или кальцидиола. В почечных канальцах кальцидиол гидроксилируется при участии фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) в 1,25-дигидроксивитамин D — кальцитриол, который представляет собой биологически активную форму витамина D. Кальцитриол связывается с ядерными рецепторами витамина D (VDR), находящимися в тканях-мишенях.

Витамин D оказывает влияние на обмен кальция в организме, увеличивая его кишечную абсорбцию, а также участвует в важнейших регуляторных механизмах врожденного и адаптивного иммунитета, что связано с иммуномодулирующим действием и влиянием на дифференцировку клеток посредством регуляции транскрипции генов. При псориазе и АД выявлена прямая зависимость между величиной дефицита витамина D и тяжестью заболевания. В свою очередь нарушения минерального обмена, особенно дефицит кальция, могут приводить к повышению проницаемости кровеносных сосудов, что облегчает проникновение аллергенов в кровеносное русло и способствует их быстрому распространению в организме.

Проводились исследования, которые оценивали корреляцию уровня витамина D с тяжестью и распространенностью АД. Было отмечено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше у пациентов с легким течением АД по сравнению с пациентами с умеренным и тяжелым течением. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что тяжесть АД связана с концентрацией витамина D. Однако ряд авторов указывает на противоположные результаты. Heimbeck et al. показали, что риск развития АД ниже у детей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. Chiu обнаружил отсутствие достоверной значимости между уровнем витамина D и тяжестью АД. У детей с легким течением АД были выявлены низкие уровни витамина D в сыворотке крови по сравнению с пациентами с умеренным и тяжелым течением АД, хотя эта разница была статистически незначима [7].

Ежегодный неуклонный рост заболеваемости АД, хроническое рецидивирующее течение, возможность формирования тяжелых инвалидизирующих форм болезни с прогрессирующим течением и торпидностью к традиционной терапии во всех возрастных группах заставляют исследователей искать новые звенья в этиопатогенезе этого дерматоза и разрабатывать новые подходы к комплексной терапии.

**Цель работы** — изучение клинических характеристик и особенностей липидного, минерального и витаминного обмена у пациентов с АД и экземой.

**Материалы и методы.** В группу исследования были включены 47 пациентов, из них 32 — с АД (L20.0–L20.9), 15 — с экземой (L30.0–L30.9). В группу контроля были включены 10 практически здоровых лиц. Возраст пациентов составил 25 (18/37) лет.

В качестве основных методов клинико-инструментального обследования пациентов применялись: осмотр пациентов и сбор анамнестических данных, визуальная оценка с применением оценочной шкалы SCORAD, подтвержденная фотодокументированием, дерматоскопия.

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие сыворотки крови для определения значения показателей липидного (Апо-А, Апо-В), минерального (Са) в сыворотке крови, витаминного (витамина D) обмена.

Метод определения концентрации Аро-А1 и Аро-В основан на формировании иммунных комплексов при их взаимодействии с соответствующими антителами. При добавлении к биологическим образцам, содержащим Аро-А1 и Аро-В, специфических антител (соответственно к Аро-А1 или к Аро-В) образуются нерастворимые комплексы. Эти комплексы вызывают изменение оптической плотности пропорционально концентрации соответствующего аполипопротеина. Изменение оптической плотности оценивают фотометрически. Величина оптической плотности зависит от содержания Аро-А1 и Аро-В в пробе. Учет результатов производится «по конечной точке» по отношению к холостой пробе. Расчет производится с помощью

построения многоточечной калибровочной кривой по нескольким калибраторам. Исследования проводили с использованием биохимического анализатора «Dialab Autolyzer» (Австрия) с применением диагностических наборов производства CORMAY (Польша).

Для определения содержания кальция использовали широко применяемый в клинической практике стандартный колориметрический метод с о-крезолфталейнкомплексом. Исследования проводили с использованием биохимического анализатора «Dialab Autolyzer» (Австрия) с применением диагностических наборов производства CORMAY (Польша).

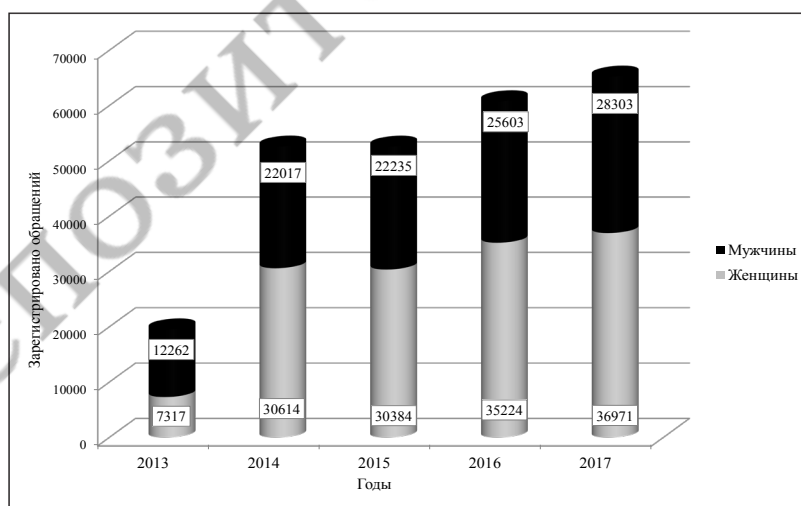
Общий уровень витамина D определяют по уровню кальцидиола (25-ОН витамина D) в сыворотке крови, поскольку он является основной формой витамина D. Для определения 25-ОН витамина D использовали набор для иммуноферментного анализа (25-ОН Vitamin D ELISA, «DRG Instruments GmbH», Германия). Принцип метода основан на связывании 25-ОН витамина D с моноклональными антителами. На первой реакционной стадии в лунках планшета инкубировали калибраторы и исследуемые образцы, разведенные с 25-ОН витамином D, меченным биотином. В течение инкубации неизвестное количество витамина D в образце пациента и известное количество меченного биотином витамина конкурируют за сайты связывания с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся 25-ОН витамин D удаляется промывкой. Для выявления связавшегося меченного биотином 25-ОН витамина D проводят вторую инкубацию, используя стрептовидин, меченный пероксидазой. Связавшаяся пероксидаза вызывает цветное окрашивание во время третьей реакции с субстратом ТМБ (тетраметилбензидином). Интенсивность формирующегося окрашивания обратно пропорциональна концентрации 25-ОН витамина D в образце. Результаты рассчитываются с помощью стандартной калибровочной кривой. Исследования проводили с использованием фотометра универсального «Ф-300» («Витязь», Республика Беларусь).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10».

Вид распределения переменных определяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение значений переменных было отличным от нормального, для их описания использовали медиану и квартили (Me (Q25/75)).

Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах применялся критерий Манна–Уитни. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными.

**Результаты и их обсуждение.** Для определения структуры заболеваемости АД и экземой были проанализированы все случаи обращения пациентов с данной патологией в ГККВД в 2013–2017 гг. Необходимо отметить, что за проанализированный период времени был зарегистрирован неуклонный рост числа зарегистрированных в год случаев АД и экземы: от 19597 в 2013 г. до 65216 в 2017 г. В 2016–2017 гг. число пациентов с АД и экземой обратившихся в диспансер оставалось высоким, тенденции к снижению не наблюдалось (рисунок 1).



**Рисунок 1. — Число зарегистрированных случаев заболевания атопическим дерматитом и экземой в 2013–2017 гг. в г. Минске**

Исходя из результатов анализа данных о зарегистрированных случаях заболеваний атопическим дерматитом, можно заключить, что число пациентов с данной патологией растет из года в год, а в структуре, обратившихся в Городской клинический кожно-венерологический диспансер, преобладают пациенты с атопическим дерматитом и экземой (рисунок 2).

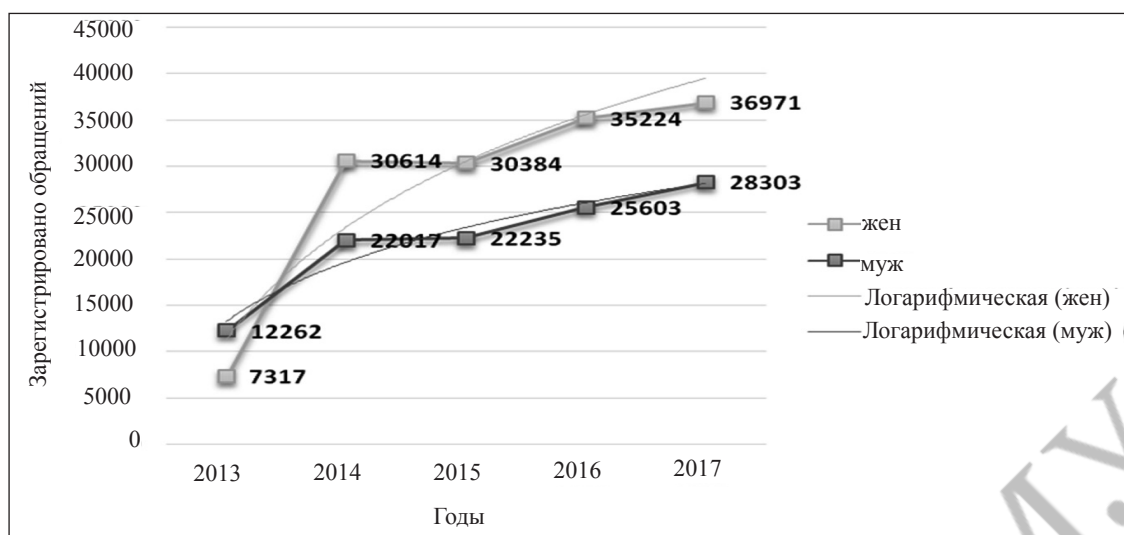


Рисунок 2. — Число зарегистрированных случаев заболевания атопическим дерматитом и экземой в 2013–2017 гг. — линии тренда

Под нашим динамическим наблюдением находились пациенты со следующими нозологическими формами заболеваний: L20-L30 дерматит и экзема.

Для оптимизации процесса сбора данных анамнеза и стандартизации клинического обследования пациентов была разработана персонифицированная анкета пациента с атопическим дерматитом и экземой. В анкету вносили следующие данные: возраст, пол, сопутствующие заболевания, связанные и несвязанные с атопией, данные анамнеза, предыдущих курсов лечения, прием лекарственных средств по основному и сопутствующим заболеваниям, наружное лечение, включающие группы наружных средств, длительность их приема, эффективность наружного лечения, состояние пациента на данный момент, отражающее распространенность кожного процесса (эритему, интенсивность высыпаний, мокнутие, расчесы, сухость), а также субъективные признаки (интенсивность зуда и нарушение сна). Внесенные в анкету данные позволяют заполнять оценочную шкалу SCORAD, проводить анализ данных анамнеза, формировать группы пациентов, определять спектр дальнейшего лабораторного обследования и лечебную тактику ведения пациентов.

При сборе данных анамнеза были охарактеризованы следующие показатели: длительность течения заболевания, частота обострений, наличие сопутствующих заболеваний, использование лекарственных средств (таблица 1).

Таблица 1. — Данные анамнеза пациентов на основании анализа персонифицированных анкет (n = 47)

Показатель	Число пациентов	
	n	%
Длительность заболевания	до 1 года	2, 4,26
	1–5 лет	5, 10,64
	5–10 лет	18, 85,30
	10–20 лет	16, 34,04
	более 20 лет	6, 12,77
Количество обострений в год	1–2	9, 19,15
	2–4	23, 48,94
	4–6	15, 31,91
Сопутствующие заболевания	связанные с атопией	4, 8,51
	не связанные с атопией	2, 4,26
Использование наружных средств	монокортикостероид	23, 48,94
	кортикостероид + антибиотик	6, 12,77
	кортикостероид + антисептик	4, 8,51
	ингибиторы кальциневрина	4, 8,51
	эмоленты	16, 34,04

Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, варьировала от 6 мес. до 35 лет (7 (3/19) лет). Частота обострений варьировала от 2 до 6 и более раз за год. Все обследованные использовали наружные средства лечения, кроме того, практически 70,21 % пациентов (n = 33) длительно применяли топические моно- или комбинированные глюкокортикостероиды и только 34,04 % пациентов (n = 16) пользовались эмолентами для увлажнения кожи.

В ходе обследования по шкале SCORAD у пациентов основной группы были выявлены: распространенность кожного процесса от 40 до 80 % площади поверхности кожи у 82,98 % пациентов. При оценке интенсивности клинических проявлений в зонах поражения на фоне значительно выраженной отечной эритемы (87,23 %, n = 41) в ряде случаев сопровождающейся экссудацией (55,32 %, n = 26), отмечались многочисленные папулезные элементы ярко красного цвета различных размеров и формы, при слиянии которых образовывались очаги инфильтрации (65,96 %, n = 31) и лихенификации (17,02 %, n = 8) кожи.

В ходе дерматоскопии оценивали следующие показатели: морфология, расположение сосудистых структур, паттерны шелушения, цвет. При оценке морфологии и расположения сосудистых структур у 70,22 % пациентов (n = 33) с АД и экземой были выявлены точечные сосуды с неоднородным распределением, что является наиболее важными дерматоскопическими особенностями данной патологии. Изучение паттернов шелушения с использованием метода дерматоскопии позволило установить, что у пациентов основной группы исследования заболевание проявляется образованием желтых корочек (46,81 %, n = 22) и чешуек (38,30 %, n = 18), что является характерным признаком экзематозного процесса — признак «желтого комка». Оценка цвета кожных покровов в месте локализации пораженных участков с использованием метода дерматоскопии позволила установить, что у 65,96 % пациентов (n = 31) цвет был ярко-розовый, у 29,78 % (n = 14) — нормальный, у 4,26 % (n = 2) — красный.

При изучении биохимических показателей у обследованных группы контроля все изученные показатели находились в пределах физиологической нормы. В ходе анализа полученных данных, установлено, что содержание Аро-А1 и витамина D было достоверно ниже в биологическом материале пациентов основной группы в сравнении с показателями пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ), в то время как содержание Аро-В было вблизи нижней границы нормы, а Са — выше в биологическом материале пациентов основной группы исследования, в сравнении с показателями пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Значения содержания Аро-А, Аро-В, Са и витамина D в сыворотке крови обследованных пациентов

Показатель	Значения содержания (Ме (Q25/Q75))	
	основная группа	группа контроля
Аро-А1 (мг/дл)	103 (64,9/110,4)*	131 (112/148)
Аро-В (мг/дл)	72 (56,4/84,1)	87 (72/95)
Са (ммоль/л)	2,4 (2,2/2,9)	2,2 (2,1/2,4)
Витамин D (нмоль/л)	28,9 (12,7/46,6)*	54,1 (47,2/98,6)

\* —  $p < 0,05$  в сравнении с показателями группы контроля (критерий Манна–Уитни).

**Заключение.** В ходе изучения содержания витамина D было установлено достоверное снижение значений данного метаболита в сыворотке крови пациентов с АД и экземой в сравнении с показателями пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) (28,9 (12,7/46,6) нмоль/л vs 54,1 (47,2/98,6) нмоль/л соответственно).

Гиповитаминоз D является потенциальным фактором риска для инфекций, аллергических и хронических заболеваний кожи. Эпидемиологические и клинические исследования указывают на положительную роль витамина D при различных дерматозах, что подкрепляется фундаментальными исследованиями, доказывающими влияние витамина D на функции иммунных клеток.

Выявленное достоверное снижение содержания Аро-А1 в сыворотке крови пациентов с АД и экземой (103 (64,9/110,4) мг/дл vs 131 (112/148) мг/дл в группе контроля), вероятно, можно объяснить недостаточным синтезом данных белков в организме у пациентов с аллергодерматозами. Возможно, соблюдение жесткой гипоаллергенной диеты ведет к ограничению потребления продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами.

Показатели содержания Аро-В у пациентов основной группы исследования находились вблизи нижней границы нормы. Это может быть связано с тем, что пациенты, участвующие в исследовании, не входили в группу риска по атеросклерозу. Данные результаты можно объяснить также относительно молодым возрастом пациентов. Показатели возраста пациентов, вошедших в исследование, составили 25 (18/37) лет.

Частые и длительные обострения АД и экземы, сопровождающиеся иммунным воспалением, по всей вероятности, поддерживают уровень кальция в крови данной группы пациентов вблизи верхней границы либо выше средних значений. Однако достоверных отличий в значениях данного показателя у обследованных групп пациентов не было установлено.

Анализ результатов, полученных в ходе определения значений показателей липидного, минерального, витаминного обмена в сыворотке крови пациентов с АД и экземой, позволил установить достоверное снижение значений содержания витамина D и Apo-A1 у данной группы пациентов в сравнении с показателями практически здоровых пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ), а также выявить тенденцию к увеличению уровня кальция.

### Литература

1. Bredt, D. S. Nitric Oxide in the Nervous System / D. S. Bredt. — N. Y. : Academic Press, 1995. — P. 1–21.
2. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report / C. A. Akdis [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 188, № 1. — P. 152–169.
3. X Всероссийский съезд дерматовенерологов : тез. докл. науч. конф. / В. Н. Завадский. — М., 2008. — С. 23–24.
4. Биохимические показатели крови, коррелирующие с тяжестью течения атопического дерматита / А. О. Ольшамовская [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2012. — № 1. — С. 32–38.
5. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins / P. M. Brunner et al. // Sci Rep. 2017. — 8707. Published online 2017. — Aug 18. — Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5562859>. — Date of access : 08.10.2018.
6. Нестеров, А. С. Показатели эндогенной интоксикации у больных хроническими дерматозами [Электронный ресурс] / А. С. Нестеров // Инфекц. болезни. — 2006. — Т. 7. — Режим доступа : [http://www.medline.ru/public/pdf/7\\_032.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/7_032.pdf). — Дата доступа : 10.09.2018.
7. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies [Electronic resource] / K. de Carvalho Mesquita [et al.] // Ann. Bras. Dermatol. — 2013. — Vol. 88, № 6. — P. 945–953. — Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900346>. — Date of access : 08.10.2018.

## CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND ECZEMA

*Shimanskaya I. G., Pankratov O. V., Rudenkova T. V., Milkoto N. A., Solovei O. S.*

*State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus*

47 patients were included the study group, 32 of them were with atopic dermatitis, 15 — with eczema. 10 healthy individuals were included in the control group. The age of the patients was 25 (18/37) years. The values of lipid (Apo-A, Apo-B), mineral (Ca), and vitamin (vitamin D) exchanges were determined in the serum of patients. Analysis of the results obtained in the course of determining the values of lipid, mineral, vitamin exchanges in the blood serum of patients with atopic dermatitis and eczema, allowed us to establish a significant increase in calcium levels, with a simultaneous decrease in indicators of vitamin D and Apo-A1 in this group of patients, compared to indicators of healthy patients in the control group.

**Keywords:** atopic dermatitis, eczema, Apo-A, Apo-B, calcium, vitamin D.

Поступила 26.06.2018