

УДК 616.5-002.2

DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-9-136-141

ПОРАЖЕНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Д.А. Садыкова, А.А. Абдуллаева

Аннотация. Большое значение в патогенезе атопического дерматита, по мнению многих авторов, принадлежит аллергии, особенно в возникновении сочетанного поражения кожи и органов пищеварения. Именно клинические признаки пищевой сенсибилизации часто являются первыми проявлениями атопии. Большое внимание исследователей привлекают метаболические нарушения при такой патологии, которые в определенной мере связаны с функциональным состоянием печени. Несмотря на большие достижения в изучении патогенеза, диагностике и лечении сочетанного поражения кожи и органов пищеварения, остается много недостаточно изученных и спорных вопросов. В связи с этим был проведен ретроспективный анализ больных атопическим дерматитом. Данное исследование указывает на взаимосвязь атопического дерматита с частотой поражения и тяжестью течения патологии гепатобилиарной системы. У данных пациентов наблюдались некоторые клинические, лабораторные и сонографические особенности течения атопического дерматита среди лиц взрослого населения.

Ключевые слова: атопический дерматит; топическая диагностика; аллергические дерматозы; гепатобилиарная система.

АТОПИЯЛЫК ДЕРМАТИТТЕ ГЕПАТОБИЛИАРДЫК СИСТЕМАНЫН ЖАБЫРКАШЫ

Д.А. Садыкова, А.А. Абдуллаева

Аннотация. Авторлордун пикири боюнча атопиялык дерматиттин патогенезинде айрыкча теринин жана тамак синирүү органдарынын биргелешкен жабыркашы пайда болгондо аллергия чоң мааниге ээ. Дал ушул тамак-аштын сенсибилизациясынын клиникалык белгилери көпчүлүк учурда атопиянын биринчи көрүнүшү болуп эсептелет. Белгилүү бир деңгээлде боордун функционалдык абалы менен байланышкан мындай патологиядагы зат алмашуу бузулуулары изилдөөчүлөрдүн көңүлүн бурат. Теринин жана тамак синирүү органдарынын биргелешкен жараларынын патогенезин, диагностикасын жана дарылоосун изилдөөдө чоң жетишкендиктерге карабастан, али жетишсиз изилденбеген жана талаштуу маселелер көп. Буга байланыштуу атопиялык дерматит менен ооруган бейтаптарга ретроспективдүү талдоо жүргүзүлгөн. Бул изилдөө атопиялык дерматиттин жабыркоо жыштыгы жана гепатобилиардык системанын патологиясынын оордугу менен байланышын көрсөтөт. Бейтаптардын маалыматтарында чоңдор арасында атопиялык дерматиттин айрым клиникалык, лабораториялык жана сонографиялык өзгөчөлүктөрү байкалган.

Түйүндүү сөздөр: атопиялык дерматит; топикалык диагностика; аллергиялык дерматоздор; гепатобилиардык система.

DEFEAT OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN ATOPIC DERMATITIS

D.A. Sadykova, A.A. Abdullaeva

Abstract. According to many authors, allergies are of great importance in the pathogenesis of atopic dermatitis, especially in the occurrence of combined lesions of the skin and digestive organs. It is the clinical signs of food sensitization that are often the first manifestations of atopy. Much attention of researchers is attracted by metabolic disorders in this pathology, which are to some extent related to the functional state of the liver. Despite great achievements in the study of pathogenesis, diagnosis and treatment of combined lesions of the skin and digestive organs, there are many insufficiently studied and controversial issues. In this regard, a retrospective analysis of patients with atopic dermatitis was carried out. This study indicates the relationship of atopic dermatitis

with the frequency of lesions and the severity of the pathology of the hepatobiliary system. These patients had some clinical, laboratory and sonographic features of the course of atopic dermatitis among the adult population.

Keywords: atopic dermatitis; topical diagnostics; allergic dermatoses; hepatobiliary system.

Введение. В настоящее время в мире все чаще отмечается рост заболеваемости атопическим дерматитом. В странах Скандинавии: в Дании 3–12 % (1960–1979 гг.), в Швеции – 7–18 % (1979–1991 гг.), в Финляндии – 4,3–9,7 % (1980–1990 гг.) [1]. Заболеваемость атопическим дерматитом среди взрослого населения составляет более 15,0 на 1000 населения. В России 240–250 заболевших на 100 тыс. населения [2]. По сведениям Д.Ж. Кабаевой (1997), средний показатель распространенности аллергических заболеваний в Кыргызской Республике составил 118,61 на 1000 детского населения с преобладанием в структуре атопического дерматита, который составил 47,3 % от числа выявленных аллергических состояний. В рамках многоцентрового исследования ISAAC было установлено, что в г. Бишкеке наличие атопического дерматита среди детей 6–7 и 13–14 лет составило 5,5 и 6,2 %, соответственно.

На сегодняшний день этиология и патогенез этого вида дерматоза остаются до конца не выясненными. В связи с этим открытым остается вопрос о том, что является инициальным фактором, который запускает весь каскад патологических реакций, приводящих к изменениям во внутренних органах и самого кожного процесса [3, 4].

Среди заболевших атопическим дерматитом отмечено вовлечение в патологический процесс гастроинтестинальной системы, метаболических нарушений и дисфункции нервной и эндокринной систем [5, 6]. По работам многих исследователей констатированы данные об изменениях барьерной функции кишечной стенки, недостаток в организме витаминов и микроэлементов [7, 8].

Патология гепатобилиарной системы является одной из часто встречающихся патологий, сопровождающих течение атопического дерматита. И.И. Балаболкин и соавторы в своих исследованиях обнаружили нарушение распределения и накопления радиофармпрепарата (^{99m}Tc – ХИДА) в паренхиме печени, что

позволило выявить дискинезию желчевыводящих путей у 70 % обследованных детей, страдающих различными формами атопического дерматита. Посредством ультразвуковой эхографии данные авторы обнаружили у 70 % обследованных детей нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей в виде аномалий желчного пузыря (перегибы в области тела, дна и шейки, дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) по гипертоническому типу, хронические гепатиты и холециститы) [9–12]. По их данным, нарушения гепатобилиарной системы встречаются у больных, страдающих только АтД в 61,1 %; $P < 0,001$. Г.Ш. Барамя (1988) было обнаружено снижение величины эффективной концентрации альбумина в плазме крови у больных АтД. В.Г. Колб с соавтором выявили явления дисглобулинемии за счет повышения фракции α (86,4 %) и снижения фракции β -глобулинов (40 %) [13]. В.А. Аковбян с соавторами обнаружили угнетение микросомальных ферментов гепатобилиарной системы по удлинению периода полувыведения антипирина ($T_{1/2}$) [14]. Е.В. Бриксва с соавт. [15] выявили достоверное повышение активности ферментов АСТ и АЛТ, а также нарушение порфиринового обмена, выражающееся повышением экскреции копропорфирина с мочой при субнормальном содержании копропорфирина в эритроцитах и гиперкопропорфиринемии [16]. По данным Л.Л. Громышевой, повышение активности урокиназы и другого печеночного фермента гистидазы наблюдалось при распространенных, торпидных и осложненных формах атопического дерматита, так как в периферической крови здоровых людей активность вышеуказанных ферментов не выявлялась [17, 18].

Несмотря на то, что были проведены все обязательные исследования по изучению ферментов печеночного профиля у больных хроническими дерматозами [19–21], диагностическая их значимость остается низкой, так как повышение активности печеночных энзимов по большей части отмечается при тяжелых и торпидных

формах течения заболеваний, что говорит о возможных явлениях деструкции мембран и цитоллиз печеночных клеток [22].

В связи с этим весьма интересным представляется определить функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных атопическим дерматитом и ее влияние на течение АД [23].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материала, полученного на базе Медицинского центра «Аль-Каусар» и Республиканского центра дерматовенерологии г. Бишкека (взрослого кожного отделения) с 2015 г. по 2020 г. В исследование вошли 120 больных, у которых наблюдались различные клинические формы атопического дерматита. Из них мужчин было 62, женщин – 58. Возраст больных колебался от 16 до 65 лет. Средний возраст составил 40,5 года. Больных атопическим дерматитом распределили по клиническим формам и длительности заболевания. У пациентов в 34,1 % случаев признаки заболевания проявились на первом году жизни, у 29,1 % – к пятому и у 34,4 % – во взрослом возрасте. Течение дерматоза характеризовалась короткими ремиссиями в летний период времени года и рецидивами весенне-осенние месяцы [24–26]. Для объективной оценки степени тяжести атопического дерматита и динамики течения заболевания использовалась шкала SKORAD (Scoring of Атопический дерматит), утвержденная Европейским обществом дерматовенерологов в 1993 г.

Индекс рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7*B/2 + C,$$

где А – площадь пораженной кожи в %; В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость); С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Степень тяжести оценивалась при сумме баллов до 23 как легкая, от 23 до 62 – средняя, от 63 и выше – тяжелая.

Параклинические исследования включали: клинический и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, общий белок, билирубин по Ендрашику, Клеггорну и Грофу, тимоловую пробу и щелочную фосфатазу), общий анализ

мочи, анализ кала на яйца глист, комплекс серологических реакций на сифилис. Исследование Т- и В-лимфоцитов (Т-хелперов, киллеров/супрессоров и НК-лимфоцитов человека методом иммунофлуоресценции), количество Ig А, М, G, Е в сыворотках крови и других биологических жидкостях человека методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. При помощи амидопиринового теста проводили оценку активности оксидаз смешанной функции (ОСФ) печени [19].

Из инструментальных методов исследования гепатобилиарной системы использовалось ультразвуковое исследование гепатобилиарной и панкреато-дуоденальной зоны.

Результаты исследования. По результатам исследования исходный индекс SCORAD у больных составил $73,0 \pm 3,3$ балла. При эритемато-сквамозной форме кожный процесс проявлялся гиперемией, небольшой отечностью, появлением зудящих папул, эрозий, шелушениями и эксфолиацией. Экссудативные явления не наблюдались. Дермографизм у большинства больных был розовым или смешанным. Исходный индекс SCORAD в среднем составил $77,3 \pm 3,4$. При анализе биохимических показателей у 34 больных было выявлено увеличение общего и прямого билирубина. Часто встречаемая ДЖКП, холециститы, эритемато-сквамозная с лихенификацией форма АД характеризовалась эритемато-сквамозными очагами, папулезными высыпаниями, очаговой лихенизацией кожи с большим количеством эксфолиаций и мелко-пластинчатых чешуек, повышенной сухостью кожей, постоянным зудом. Высыпания чаще локализовались на сгибательных поверхностях конечностей, передней и боковых поверхностях шеи, тыла кистей. Отмечалась гиперпигментация кожи периорбитальной области, появление складки под нижним веком (линии Денни – Моргана). Дермографизм у части больных был белым стойким, а у части пациентов – смешанным. Средний исходный индекс SCORAD был $80,3 \pm 4,4$ балла. Гепатиты.

Лихеноидно-пруригенозная форма атопического дерматита чаще встречалась у больных подростковой группы и характеризовалась сухостью и подчеркнутым рисунком кожных

покровов, отечностью и инфильтрацией. У трех больных данной формой АтД имелись крупные сливающиеся очаги лихенификации кожи. Самы больные жаловались на упорный, стойкий зуд, наличие множественных отечных папул на фоне лихенифицированной кожи, на поверхности которых часто появлялись мелкие пузырьки. Очаги дерматоза локализовались на лице (веки, периоральная область), шее, верхней части груди, локтевых сгибах, вокруг запястий, на тыле кистей. Наблюдался белый, стойкий дермографизм. Индекс SCORAD до лечения составил $80,8 \pm 7,9$. Гепатиты, ЖКБ.

При этом результаты амидопиринового теста показали снижение биотрансформационной способности печени, которая характеризовалась снижением экскреции метаболитов амидопирина в моче исследуемых различными формами АтД, аминоантипирин (4-ААП) $6,27 \pm 0,65$ % и ацетиламиноантипирин (N-Ац-ААП) $6,36 \pm 0,44$ %.

Уровень 4-ААП у больных с тяжелой степенью составлял $6,3 \pm 0,7$ %, у пациентов со средне-тяжелой степенью течения – $6,4 \pm 0,4$ %, что достоверно было отличным от показателей контрольной группы – $7,9 \pm 0,5$ % ($P < 0,05$; $P < 0,02$). Образование N-Ац-ААП как у больных с лихеноидно-пруригинозной и эритемато-сквамозной с лихенификацией (тяжелая степень), так и эритемато-сквамозной (средне-тяжелая степень) формами АтД были достоверно снижены – $15,5 \pm 1,7$ % ($P < 0,02$), $14,3 \pm 2,02$ % ($P < 0,01$), чем достоверно отличались от показателей контрольной группы – $22,8 \pm 2,2$ %.

Снижение образования 4-ААП и N-Ац-ААП указывало на угнетение как N-деметилирующей, так и ацетилирующей способности печени у больных АтД.

По результатам сонографического исследования, проводимого всем пациентам, выявлены следующие изменения: увеличение размеров печени – у 24 (20 %), расширение внутривенных протоков – у 13 (10,8 %) и вен – у 28 (23,3 %), неоднородность структуры паренхимы печени – у 27 (30 %), эхогенность повышенной плотности печени – у 39 (32,5 %) пациентов. Наличие очаговых структур повышенной и пониженной эхогенности определено в 27 (22,5 %)

случаях, утолщение стенок желчного пузыря – в 47 (39,1 %), уплотнение стенок желчного пузыря – в 69 (57,5 %), неоднородность эхогенности полости желчного пузыря – в 3 (2,7 %). Аномалия формы желчного пузыря выявлена у 61 (50,7 %) пациента, наличие перегородок в полости желчного пузыря – у 18 (14 %), наличие гиперэхогенных образований внутри полости желчного пузыря интимно связанных или несвязанных со слизистой – у 7 (5,8 %), уменьшение или увеличение размеров желчного пузыря – у 77 (64,1 %), наличие конкрементов и образование дорсальных теней – у 13 (10,8 %). Увеличение размеров поджелудочной железы, неоднородность структуры ее изображения выявлены у 7 (5,8 %) больных, изменения со стороны чашечно-лоханочной системы почек и наличие микрокальцинатов повышенной плотности – у 46 (38,3 %) пациентов, а изменения со стороны селезенки – у 4 (3,3 %).

Заключение. Исследование клинического течения атопического дерматита среди взрослого населения Кыргызстана позволило выявить преобладание тяжелых клинических форм (лихеноидно-пруригинозная и эритемато-сквамозная с лихенификацией). Течение АД у всех пациентов сопровождалось повышением уровня общего и прямого билирубина, а у лиц с тяжелыми формами АД также было отмечено нарушение биотрансформационной функции печени, что во всех случаях сопровождалось теми или иными нарушениями гепатобилиарной системы, которые были выявлены при ультразвуковой сонографии печени и желчевыводящих путей. Данные сведения указывают на взаимосвязь АД с высокой частотой поражения гепатобилиарной системы, как у взрослых, так и у детей.

Поступила: 13.06.22; рецензирована: 27.06.22;
принята: 29.06.22.

Литература

1. Балаболкин И.И. Состояние эпидермального барьера и возможности корнеотерапии при атопическом дерматите у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019. № 98 (3). С. 164–171.

2. Бриксова Е.В. Определение функционального состояния печени. Хронический гепатит / Е.В. Бриксова; под ред. А.С. Логинова // Сб. науч. тр. ЦНИИ гастроэнтерологии. 1988. С. 74–77.
3. Гомберг М.А. Атопический дерматит / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев, В.А. Аковбян // Журнал РМЖ. 2018. Т. 6. № 20. С. 132–135.
4. Громышевская Л.П. Изоферменты амилазы сыворотки крови, источники происхождения и клиническое значение их определения / Л.П. Громышевская // Лабораторное дело. 1986. № 8. С. 451–457.
5. Громышевская Л.П. Средние молекулы как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.П. Громышевская // Лаб. диагностика. 1997. № 1. С. 11–16.
6. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. 2-е изд., перераб. и доп. Минск: Беларусь, 1982. 366 с.
7. Кубанов А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. № 95 (4). С. 8–23.
8. Кубанова А.А. Перспективные направления в терапии атопического дерматита / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, А.Э. Карамова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. Т. 93. № 5. С. 34–46.
9. Aw M. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020 / M. Aw, J. Penn, G.M. Gauvreau et al. // Int Arch Allergy Immunol. 2020. № 181 (1). P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.1159/000502958>.
10. Блаувельт А. Долгосрочное управление, умеренный и тяжелый атопический дерматит с дупилумабом и сопутствующий местный кортикостероиды (LIBERTY AD CHRONOS): 1-летний, рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контроль, фаза 3 исследования / А. Блаувельт, М. де Брюин-Веллер, М. Гудерхам [и др.] // Ланцет. 2017. № 389 (10086). P. 2287–2303.
11. Корк М.Дж. Дупилумаб улучшает состояние пациентов, симптомы атопического дерматита, симптомы тревоги и депрессии, а также здоровье, связанное качество жизни при умеренном и тяжелом атопическом дерматите: анализ объединенных данных рандомизированных исследований SOLO 1 и SOLO 2 / М.Дж. Корк, Л. Эккерт, Э.Л. Симпсон [и др.] // J Dermatolog Treat. 2019. P. 1–9.
12. Чехия В. Масса тела независима, режим дозирования микроэмульсии циклоспорина эффективен при тяжелой атопии, дерматите и улучшает качество жизни / В. Чехия, М. Браутигам, Г. Вайдингер [и др.] // J Am Acad Dermatol. 2000. № 42. P. 653–659.
13. де Брюин-Веллер М. Дупилумаб с сопутствующим местным действием, лечение кортикостероидами у взрослых с атопическим дерматитом, с неадекватными реакциями или непереносимостью циклоспорина А, или когда это лечение проводится с медицинской точки зрения нецелесообразно: плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование III фазы (LIBERTY AD CAFÉ) / М. де Брюин-Веллер, Д. Тачи, К.Н. Смит [и др.] // Br J Dermatol. 2018. № 178 (5). P. 1083–1101.
14. Эккерт Л. Бремя атопического дерматита у взрослых в США: Данные об использовании ресурсов здравоохранения из Национального здравоохранения и благополучия за 2013 год (обзор) / Л. Эккерт, С. Гупта, К. Аманд [и др.] // J Am Acad Dermatol. 2018. № 78. P. 54–61.
15. Флеминг П. Риск инфицирования у больных атопическим дерматитом, лечение дупилумабом: метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний / П. Флеминг, Друкер А.М. // J Am Acad Dermatol. 2018. № 78 (1). P. 62–69.
16. Ганди Н.А. Общность пути IL-4/IL-13 при атопических заболеваниях / Н.А. Ганди, Г. Пиротци, Н.М. Грэм // Эксперт Rev Clin Immunol. 2017. № 13 (5). С. 425–437.
17. Харпер Дж.И. Циклоспорин при тяжелой детской атопии. Дерматит: короткий курс в сравнении с непрерывной терапией / Дж.И. Харпер, И. Ахмед, Г. Барклай [и др.] // Br J Dermatol. 2000. № 142. P. 52–58.
18. Хидака Т. Арильноуглеводородный рецептор AhR связывает атопический дерматит и загрязнение воздуха через индукцию нейротрофического фактора артемин / Т. Хидака, Э. Огава, Э.Х. Кобаяси [и др.] // Nat. иммунол. 2017. № 18. P. 64–73.
19. Хилл Д.А. Атопический марш: критические доказательства и клиническая значимость / Д.А. Хилл, Дж.М. Спергель // Аллергия, астма и иммунол. 2018. № 120 (2). P. 131–137. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ana.2017.10.037>.
20. Реда А.М. Практический алгоритм актуальности лечения атопического дерматита на Ближнем Востоке, подчеркивая важность чувствительные участки кожи / А.М. Реда, А. Эльгенди, А.И. Ибрагим [и др.] // J Дерматологическое лечение. 2019. № 30 (4). P. 366–373.

21. *Снаст И.* Эффективны ли биологические препараты при атопическом дерматите? Систематический обзор и мета-анализ / И. Снаст, О. Рейтер, Э. Ходак [и др.] // *Am J Clin Dermatol.* 2018. № 19 (2). Р. 145–165.
22. *Тачи Д.* Эффективность и безопасность дупилумаба, монотерапия у взрослых с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом: объединенный анализ двух рандомизированных испытаний фазы 3 (LIBERTY AD SOLO 1 и LIBERTY AD SOLO 2) / Д. Тачи, Э. Симпсон, М. Делеран [и др.] // *J Dermatol Sci.* 2019. № 94 (2). Р. 266–275.
23. *Томпсон К.Г.* Отличие мифа от факта: фото-канцерогенез и фототерапия / К.Г. Томпсон, Н. Ким // *Дерматол. Клин.* 2020. № 38 (1). Р. 25–35.
24. *Ванденплас Ю.* Профилактика аллергии. Сенсибилизация и лечение аллергии на белок коровьего молока в раннем возрасте: Ближневосточный консенсус по снижению уровня / Ю. Ванденплас, Б. Аль-Хуссейни, К. Аль-Маннаи [и др.] // *Питательные вещества.* 2019. № 11 (7). Р. 26.
25. *Wang Ф.* Лечение Дупилумабом при средней и тяжелой форме атопического дерматита: систематический обзор и метаанализ / Ф. Wang, Х.Дж. Тан, К.К. Вэй [и др.] // *J Dermatol Sci.* 2018. № 90 (2). Р. 190–198.
26. *Волленберг А.* Европейские руководящие принципы, основанные на консенсусе для лечения при опической экземе (атопический дерматит) у взрослых и детей. Часть I / А. Волленберг, С. Барбаро, Т. Бибер [и др.] // *J Eur Acad Dermatol Венерол.* 2018. № 32 (5). Р. 657–682.