

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1369>

Случай atopического дерматита с тяжелым резистентным к лечению течением у взрослого пациента с atopическим маршем

Г.М. Тусупбекова, А.А. Сыздыкова, Б.М. Давлетова

Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан; Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр. Мангилик ел, д. 80

РЕЗЮМЕ. Введение. Atopический марш является естественным ходом развития проявлений atopии. Он характеризуется типичной последовательностью развития клинических симптомов atopической болезни, когда одни симптомы становятся более выраженными, другие идут на убыль. Своевременное проведение аллергологической диагностики с выявлением причинно-значимых аллергенов позволяет не допустить возникновения atopического марша или приостановить его развитие.

Цель. Продемонстрировать этапы формирования atopического марша и клинических проявлений atopии, важность своевременного выявления причинно-значимых аллергенов, возможности современной диагностики и лечения тяжелых резистентных форм аллергических заболеваний.

Ключевые слова: atopический дерматит, atopический марш, наследственность, полисенсibilизация, молекулярная диагностика, биологическая терапия

Для цитирования: Г.М. Тусупбекова, А. А. Сыздыкова, Б. М. Давлетова. Случай atopического дерматита с тяжелым резистентным течением у взрослого пациента с atopическим маршем. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):69-73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1369>

A case of atopic dermatitis with a severe resistant course in adult patient with atopic march

G.M. Tusupbekova, A.A. Syzdikova, B.M. Davletova

Medical Center hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan; 80, ave. Mangilik el, Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT. Introduction. The atopic march is the natural course of development of atop symptoms. It is characterized by a typical sequence of development of clinical symptoms of atop disease, when some symptoms become more significant, others are recede. Timely allergological diagnostics with the identification of causal allergens allows to prevent or suspend the atopic march.

Purpose of the study was to demonstrate the stages of the atopic march formation and clinical manifestations of atop, the importance of on timely detection of causal allergens, the capability of modern diagnostics and treatment of severe resistant forms of allergic diseases.

Keywords: atopic march, atopic dermatitis, heredity, polysensitization, molecular diagnostic, biologic therapy

For citation: G.M. Tusupbekova, A.A. Syzdikova, B.M. Davletova. A case of atopic dermatitis with a severe resistant course in adult patient with atopic march. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):69-73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1369>

Для корреспонденции

Тусупбекова Галия Марксовна – РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», руководитель аллергологической службы и Центра аллергологии.
E-mail: Galiya.tgm@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

For correspondence

Tusupbekova Galia Marksovna, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Head of the Allergy service and the Center of Allergy.
E-mail: Galiya.tgm@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

Статья поступила 11.03.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации О.Г. Елисютиной

С каждым годом количество людей с аллергией растет. Атопический марш является естественным течением развития симптомов атопии. Он характеризуется типичной последовательностью развития клинических симптомов атопического заболевания, когда одни симптомы становятся более значительными, другие отступают [1, 2].

Предрасположенность к атопическому маршу обусловлена факторами наследственности. Наличие осложненного семейного аллергоанамнеза, особенно со стороны обоих родителей, значительно увеличивает риск развития атопического марша у ребенка.

Своевременная аллергологическая диагностика с выявлением причинно-значимых аллергенов и полное или частичное их устранение позволяют предотвратить возникновение атопического марша или замедлить его развитие [3, 4]. Предиктором аллергии может являться отягощенный семейный анамнез, а ее маркером — повышенный уровень IgE в крови [5, 6].

Пациент Н., 29 лет, впервые обратился в Центр аллергологии г. Нур-Султан с жалобами на генерализованное поражение кожи, сопровождающееся сильным зудом, сухостью кожи, общим дискомфортом, бессонницей, депрессивное состояние.

Анамнез болезни. Данные жалобы с раннего детства (с возраста 2–3 мес), когда стали беспокоить местные воспалительные проявления с покраснением, мокнутием, преимущественно на коже щек, шеи, сгибательных поверхностях естественных складок конечностей и туловища. С рождения — смешанное вскармливание. Из-за недостатка грудного молока ребенку рано введен прикорм цельным коровьим молоком. Причина аллергии не уточнена. Данные проявления регрессировали к 2,5–3 годам.

С 3-летнего возраста появились симптомы тяжелой бронхиальной астмы. Течение заболевания — тяжелое, неоднократные экстренные госпитализации в связи с астматическими статусами (до 6–7 раз в год). Базисную терапию не принимал, лечение преимущественно дозированными короткодействующими бронхолитиками с бесконтрольным частым использованием в течение дня. Проживал в селе, в доме с печным отоплением, с повышенной влажностью. В доме была кошка, во дворе собаки, лошади, коровы, в раннем возрасте активно контактировал с животными.

В 12 лет, в связи с переездом в город, сменой жилья, исключением контакта с домашними животными, бронхообструктивные проявления постепенно стали уменьшаться. Обратился к пульмонологу, назначена базисная терапия бронхиальной астмы комбинированным препаратом, топическим стероидом/бронхолитиком (флутиказон/сальметерол), состояние улучшилось. Начал активно заниматься спортом, симптомы бронхиальной астмы регрессировали. С 15 лет стойкая ремиссия.

В 19 лет — рецидив кожных проявлений, связанный с психоэмоциональным перенапряжением (вступительные экзамены в вуз). Затем поехал учиться в Европу, течение кожного процесса длительное время носило локализованный характер с поражением кожи лица, шеи, локтевых сгибов, подколенных ямок с постоянным персистированием воспаления. За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал системные пероральные глюкокортикостероиды с кратковременным эффектом. Антигистаминные средства снимали только зуд, систематически пользовался различными топическими глюкокортикостероидами, эффект терапии был нестойким.

В июле 2018 г. (в возрасте 27 лет) течение кожного процесса резко ухудшилось на фоне сильного эмоционального потрясения. Отмечалась генерализация проявлений и торпидность к проводимой терапии. Внутривенно получал системные глюкокортикостероиды у дерматолога по месту жительства. Топические глюкокортикостероиды принимал постоянно без продолжительного эффекта.

В августе 2019 г. обратился к врачу-дерматологу в республиканскую больницу, где была назначена иммуносупрессивная терапия циклоспорином в стандартной дозе, соответствующей массе тела, курс в течение нескольких недель без эффекта. Лечение проведено без предварительного аллергологического обследования. Далее в течение 3 мес лечение не получал, потерял веру в улучшение и выздоровление. Отмечал усиление зуда и воспаление кожи при нанесении на кожу любых лечебных средств (топических глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина и эмоленгов).

Семейный аллергический анамнез отягощен и носит полигенный характер. У отца бронхиальная астма, у матери аллергический риноконъюнктивальный синдром с пыльцевой сенсibilизацией, у брата пыльцевая аллергия с клиникой бронхиальной астмы и риноконъюнктивита.

При объективном осмотре. Состояние тяжелое по основному заболеванию. Эмоционально лабилен. Нормостенического телосложения. Хронический воспалительный процесс представлен диффузной лихеноидной инфильтрацией с утолщением кожи с усилением кожного рисунка по всему кожному покрову. Сыпь в виде множественных папул и бляшек, склонных к слиянию. Выраженная генерализованная сухость кожи с обильным шелушением, эксфолиациями. Кожа лица стянута, воспалена, гиперпигментация кожи век, дополнительные складки кожи нижних век (линии Денье—Моргана). На коже сгибательных поверхностей суставов, запястий, тыльных поверхностей кистей и стоп на фоне лихеноидной инфильтрации имеются болезненные микротрещины. Периферические лимфоузлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки физи-

ологической окраски. Дыхание через нос свободное. Частота дыхания 16 дыхательных движений в минуту. Аускультативно в легких — везикулярное дыхание, хрипов нет, перкуторно ясный легочный звук. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 72 удара в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

Индексы оценки тяжести атопического дерматита: SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) — 89,5 баллов, EASI (Eczema Area and Severity Index) — 72 балла, IGA (Investigators' Global Assessment) — 5 баллов, что соответствует тяжелому течению кожного процесса. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) 27 баллов — симптомы атопического дерматита чрезвычайно сильно влияют на качество жизни.

Предварительный диагноз. Тяжелый атопический синдром. Атопический дерматит, взрослая форма, генерализованное тяжелое течение, эритематозно-сквамозный вариант, период обострения.

Результаты обследования

1. Общий анализ крови: умеренный лейкоцитоз — $9,1 \times 10^9$ в 1 л (норма 4,00–9,00), эозинофилы — 17,4% (норма 0,5–5,0), базофилы — 1,1% (норма 0,0–1,0), умеренное ускорение СОЭ до 18 мм/ч (норма 2–10).

2. Общий IgE резко повышен до 10 543 Ед/мл (норма 0–100).

3. Общий IgG повышен до 17,9 г/л (норма 7–16).

4. Общий IgA в норме.

5. Эозинофильный катионный белок повышен до 64 мкМЕ/мл (норма 0–24).

6. Показатели клеточного иммунитета без клинически значимых сдвигов.

7. Аллергодиагностика на Phadia 250. Высокий уровень IgE к аллергенам коровьего молока 12,4 кЕд/л (норма 0–0,35), энтеротоксину А (*S. aureus*) m80 12,2 кЕд/л (норма 0–0,35), *Candida albicans*, к аллергенам панели плесневых грибов, клещей домашней пыли, аллергенам смеси сорных трав.

Пациент впервые проходил аллергологическую диагностику. Учитывая генерализованные тяжелые проявления атопического дерматита, поливалентную сенсibilизацию, чрезвычайно высокий показатель уровня общего IgE, пациенту рекомендовано компонентное обследование аллергии с проведением теста ISAC ImmunoCAP® (Thermo scientific) [7, 8].

Первичное иммунодефицитное состояние, синдром гипер-IgE (синдром Иова) исключены в связи с отсутствием анамнестических и клинических данных.

Результаты компонентной диагностики аллергии

С использованием теста ISAC ImmunoCAP® (Thermo scientific) выявлено повышение уровня следующих аллергенов (положительным считается

результат выше 0,3 ISU-E, уровень 0,3–0,9 ISU-E расценивают как низкий, уровень 1–14,9 ISU-E — средний/высокий, ≥ 15 — очень высокий).

Пищевые аллергены

• **Бычий сывороточный альбумин молока/мяса (nBos d 6) 3,25 ISU-E.** Является основным белком сыворотки крови коров, относится к респираторным и пищевым аллергенам, присутствующим в перхоти, молоке и мясе коровы. Сенсibilизация к Bos d 6 выявляется у 60% пациентов с аллергией к белкам коровьего молока.

• **Яичный желток/куриное мясо — nGal d 5 0,8 ISU-E.** Куриный сывороточный альбумин, альфа-ливетин, белок семейства сывороточных альбуминов (70 кДа), состоит из 615 аминокислот, содержится в желтке куриного яйца, частично термолабилен.

• **Аллерген креветки Pen m 2 30,5 ISU-E** — аргининкиназа, аллергические реакции провоцируются данным ферментом, который содержится в тигровых креветках.

Ингаляционные аллергены плесневых грибов

• **Аллерген аспергиллуса: Asp f 6 (супероксиддисмутаза аспергиллуса) 7,24 ISU-E.** Asp f 6 распознается IgE у пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА). Asp f 6 специфически экспрессируется в гифах гриба, что объясняет, почему IgE-ответ на Asp f 6 специфичен для пациентов АБЛА. У пациента при наличии контакта с данным аллергеном был высокий риск развития АБЛА.

Ингаляционные аллергены животных

• **Аллерген кошки Fel d 1 (утероглобин) 14,6 ISU-E.**

• **Аллерген кошки Fel d 4 (липокалин) 5,29 ISU-E.**

• **Аллерген кошки Fel d 2 (альбумин кошки) 2,91 ISU-E.**

Таким образом, у пациента выявлено повышение уровня аллерген-специфических IgE одновременно ко всем исследуемым аллергенам кошки.

• **Аллерген собаки Can f 1 (липокалин собаки) 2,06 ISU-E.**

• **Аллерген собаки Can f 4 (альбумин собаки) 1,56 ISU-E.**

• **Аллерген лошади Equ c 1 (липокалин лошади) 0,5 ISU-E.**

• **Аллерген лошади Equ c 5 (сывороточный альбумин лошади) 0,72 ISU-E.**

Пациент постоянно употребляет конину. Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам домашних животных определяет формирование тяжелых форм атопического дерматита и респираторных аллергозов.

Пыльцевые ингаляционные аллергены

Выявлена истинная сенсibilизация к пыльце растений. Высокая гиперчувствительность к мажорным и минорным аллергенам пыльцы амброзии и полы-

ни, свиной и тимфеовки луговой, кипариса, оливы. Самый высокий уровень антител обнаружен к Amb a 1 – 8,78 ISU-E и высокий уровень перекрестно-реагирующих аллергенов Art v 3 – 5,8 ISU-E). У пациента тяжелое обострение атопического дерматита возникло в августе в период активного пыления сорных трав.

Ингаляционные аллергены клещей домашней пыли

• *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p 1 2,78 ISU-E, Der p 2 3,06 ISU-E.

• *Dermatophagoides farinae* Der f 1 0,41 ISU-E.

Выявленная сенсибилизация к мажорным аллергенам клещей домашней пыли является одним из основных триггеров тяжелого течения атопического дерматита у пациента.

Клинический диагноз: тяжелый атопический синдром. Атопический дерматит, взрослая форма, генерализованное тяжелое течение, эритематозно-сквамозный вариант, период обострения. Гиперчувствительность к пищевым, бытовым, пылевым, эпидермальным аллергенам и аллергенам плесневых грибов. Гиперчувствительность к аллергенам *S. aureus*, *Candida albicans*. Гипериммуноглобулинемия IgE.

Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма, период длительной ремиссии. ДН0.

Медицинские рекомендации

Гипоаллергенный режим и элиминационная диета.

Составлена специальная элиминационная диета для пациента с исключением причинно-значимых аллергенов в пище и гипоаллергенный режим в быту с максимальным исключением воздействия ингаляционных и контактных аллергенов.

Медикаментозное лечение: системные глюкокортикостероиды перорально кратковременным курсом для снятия тяжелых симптомов атопического дерматита, наружная противовоспалительная терапия топическими глюкокортикостероидами, подобраны эмоленты. В результате проведенного лечения и элиминационных мероприятий регрессировали островоспалительные проявления на коже.

Консультации специалистов: аллерголог-иммунолог, дерматолог, диетолог, психолог.

Динамика и исходы: в связи с постепенным возвращением симптомов атопического дерматита после отмены глюкокортикостероидов пациенту назначена длительная наружная противовоспалительная терапия мазью такролимус (Протопик®) по проактивной схеме (2 раза в день, через день), а также активное увлажнение кожи эмолентами. Принимает антигистаминный препарат биластин 20 мг по 1 таблетке утром и гидроксизин 25 мг 1 таблетка перед сном. На фоне данной терапии кожный процесс контролируется частично. При повторном определении уровня общего IgE отмечено снижение до 7654 МЕ/мл (исходный показатель 10 543 МЕ/мл).

Прогноз для здоровья: учитывая тяжелое течение атопического дерматита, невозможность полного исключения воздействия аллергенов, высокую стоимость лекарственных средств для постоянного использования наружной терапии, пациенту необходима активная системная противовоспалительная терапия. В марте 2017 г. FDA и в 2018 г. EMA для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита был одобрен биологический препарат дупилумаб. Препарат блокирует передачу сигналов, вызванных интерлейкином (ИЛ)-4 и ИЛ-13 за счет связывания ИЛ-4R α -субъединицы, что обуславливает таргетное подавление воспаления без общего угнетения иммунной системы [9, 10]. Есть вероятность достижения длительной ремиссии атопического дерматита и улучшения качества жизни пациента при применении дупилумаба.

Заключение

Описание клинического случая показывает, что общепризнанным предиктором аллергии является отягощенный семейный анамнез, а ее маркером – повышенный уровень общего IgE и аллерген-специфических IgE [5, 6]. Атопический марш характеризовался началом атопического дерматита в раннем детстве с развитием других аллергических заболеваний в более старшем возрасте.

Впервые проведенная у пациента диагностика аллергии позволила расшифровать тяжелый профиль полисенсибилизации на молекулярном уровне, что дало возможность индивидуализировать лечение и получить положительный результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723-1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
2. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):350-358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.
3. Кудрявцева АВ. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;(4):82-89 [Kudryavtseva AV. Breach of skin barrier as a leading factor in the formation of local inflammatory process in atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;(4):82-89 (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-82-89.
4. Патрушев АВ, Гутка ВО, Сухарев АВ, Самцов АВ, Завальская ЕИ. Оценка вегетативных, нейрогуморальных и психоэмоциональных нарушений у больных атопическим дерматитом различной степени тяжести. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(5):25-31 [Patrushev AV, Gutka VO, Sukharev AV, Samtsov AV, Zavalskaya EI. Assessment of vegetative, neurohumoral and psycho-emotional disorders in patients with atopic dermatitis of varying severity.

- Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2016;(5):25-31 (In Russ.)). DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-5-25-31.
5. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023). DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
 6. Варламов ЕЕ, Пампура АН, Сухоруков ВС. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(1):28-33 [Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2018;63(1):28-33 (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.
 7. Van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):974-977. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.008.
 8. Konopka E, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Trojanowska I, Roszko-Kirpsza I, Cukrowska B. Specific IgE Antibodies in Young Children with Atopic Dermatitis – Correlation of Multiple Allergen Simultaneous Immunoblot Test and ImmunoCap System. Clin Lab. 2016;62(5):815-821. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150816.
 9. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
 10. Wei W, Anderson P, Gadkari A et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. J Dermatol. 2018;45(2):150-157. DOI: 10.1111/1346-8138.14116.

Информация об авторах / Information about the authors

Тусупбекова Галия Марксовна, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», руководитель аллергологической службы и Центра аллергологии.
Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Улыдала, д. 5/2, кв. 396.
Тел.: +7 (777) 724-50-27
E-mail: Galiya.tgm@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

Сыздыкова Айгуль Амангельдыевна, РГП «Больница медицинского центра УДП РК», врач аллерголог-иммунолог Центра аллергологии.
Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр-кт Мангилик Ел, д. 53, кв. 55.
Тел: +7 (702) 682-15-74
E-mail: aigul18_04@list.ru
ORCID ID: 0000-0003-3300-684X

Давлетова Ботагоз Маликовна, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», врач аллерголог-иммунолог Центра аллергологии.
Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Байтурсынова, д. 1, кв. 615.
Тел. +7 (701) 375-65-55
E-mail: botashadavletova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4505-9319

Galiya Tusupbekova, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Head of the Allergy service and the Center of Allergy.
5/2, Uly Dala st., flat 396, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan.
Tel.: +7 (777) 724-50-27
E-mail: Galiya.tgm@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6371-9176

Aigul Syzdykova, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, allergologist-immunologist, Center of Allergy.
53, Mangilik El ave, flat 55, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan.
Tel.: +7 (702) 682-15-74
E-mail: aigul18_04@list.ru
ORCID ID: 0000-0003-3300-684X

Botagoz Davletova, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, allergologist-immunologist, Center of Allergy.
1, Baytursynova st., flat 615, Nur-Sultan, Kazakhstan.
Tel. +7 (701) 375-65-55
E-mail: botashadavletova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4505-9319

Участие авторов

- Сбор и обработка материала – Г.М. Тусупбекова, А.А. Сыздыкова.
- Написание текста – Г.М. Тусупбекова.
- Редактирование – Б.М. Давлетова.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.
Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Источники финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.