Обзорная статья

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**Ш. З. Мавлянова , Ж. Б. Муллаханов , А. И. Исмагилов **

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр дерматовенерологии и косметологии
Республика Узбекистан, 100109 г. Ташкент, ул. Фараби, 3

- ✉ Мавлянова Шахноза Закировна – shahnoza_m@mail.ru
- ✉ Муллаханов Жавлон Бахтиярович – docjavlon@gmail.com
- ✉ Исмагилов Абдумалик Исмоилович – aismagilov@mail.ru

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты аллергодерматозов, особенно их тяжелых, трудно поддающихся лечению случаев, что связано с загрязнением окружающей среды, повышением радиационного фона, использованием в медицине иммунодепрессантов, антибиотиков широкого спектра действия и другими факторами. Болезнь диагностируют, основываясь на анамнезе, результатах кожных и провокационных тестов, определении специфических IgE в сыворотке крови. Однако, диагностика аллергодерматозов представляет собой некоторые трудности, которые обусловлены полисенсibilizацией, когда вышеуказанных методов диагностики для выявления причинно-значимого или истинного аллергена бывает недостаточно.

Внедрение современных методов диагностики аллергодерматозов в дерматологическую практику позволит врачам расширить методологическую тактику оптимальных методов терапии, что в конечном итоге отразится на улучшении качества жизни пациентов. В статье анализируются современные методы диагностики аллергических заболеваний кожи, способствующие определению степени тяжести клинического течения и тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: аллергодерматозы, диагностика, микробиология, микология, общий IgE, субклассы IgG, генотипы *S. aureus*, ген ИЛ-4.

Review article

MODERN METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC SKIN DISEASES**Sh. Z. Mavlyanova** , **J. B. Mullakhanov** , **A. I. Ismagilov**

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology
3 Faraby St., 100109 Tashkent, Uzbekistan

✉ Mavlyanova Shakhnoza – shahnoza_m@mail.ru

✉ Mullakhanov Javlon – docjavlon@gmail.com

✉ Ismagilov Abdumalik – aismagilov@mail.ru

In recent years, there has been a tendency towards an increase in the incidence of allergic dermatoses, especially their severe cases, which are resistant to treatment. It results from environmental pollution, increased radiation background, the wide use of immunosuppressants, broad-spectrum antibiotics, etc. The disease is diagnosed based on the anamnesis, the results of skin and provocative tests, and the assessment of serum specific IgE. However, the diagnosis of allergic dermatoses presents some difficulties that are caused by polysensitization, when the above diagnostic methods for identifying a causally significant or true allergen are sometimes not sufficient.

The introduction of modern methods of diagnosing allergic dermatoses into dermatological practice will allow doctors to expand the methodological tactics of optimal therapy methods, which ultimately will result in the improvement of the quality of life of patients.

The present article analyzes modern methods for the diagnosis of allergic skin diseases that contribute to determining the severity of the clinical course and patient management tactics.

Keywords: allergic dermatoses, diagnosis, microbiology, mycology, total IgE, IgG subclasses, *S. aureus* genotypes, IL-4 gene.

В настоящее время среди актуальных заболеваний, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, аллергодерматозы занимают 4-е место, поражая около 30% населения экономически развитых стран, причем более чем у 1/3 больных заболевание сохраняется во взрослом возрасте. Аллергодерматозы реализуются в сложном взаимодействии иммуногенетических, нейроэндокринных нарушений в совокупности с воздействием многочисленных факторов окружающей среды и характеризуются преимущественным поражением кожи, представляя собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему [1, 2, 4, 6, 12, 15, 19, 20].

Продолжающийся рост заболеваемости связан, прежде всего, с иммунодепрессивными воздействиями современной цивилизации на организм человека [7, 3, 4, 5, 13, 12, 15]. Загрязнение окружающей среды, повышение радиационного фона, высокая частота применения в медицинской практике иммунодепрессантов и антибиотиков широкого спектра действия – вот далеко не полный перечень факторов, ослабляющих естественные защитные механизмы человека и способствующие развитию аллергических заболеваний кожи.

Клиническая диагностика аллергических заболеваний кожи не представляет трудностей. Согласно классификации МКБ-10, группа аллергических заболеваний кожи объединяет несколько клинических нозологий под шифром L20-30 – «дерматит» и «экзема», который включает в себя несколько дерматозов – истинный атопический дерматит, себорейный дерматит, пеленчатый дерматит, аллергический контактный дерматит, почесуху и др.

Клинический полиморфизм кожного патологического процесса (сыпь, отечность, жжение и др.), а также ограниченность или распространенность процесса с субъективными ощущениями (зуд) – характерные клинические черты аллергодерматозов. Однако, в последнее время отмечаются атипичные формы аллергических заболеваний кожи, что

создает трудности в постановке клинического диагноза в практике дерматолога. В некоторых случаях клиническая картина аллергодерматозов напоминает псориатическую эритродермию, лимфому кожи и др. В таких ситуациях врач-дерматолог рекомендует дополнительные лабораторные исследования для постановки точного диагноза и определения тактики ведения пациента.

В диагностике аллергических заболеваний кожи важное значение придается сбору анамнеза, выяснению наследственного аллергического фактора. Необходимо учитывать, что перенесенные заболевания кожи могут служить причиной распространенной эритемы. Для клинической характеристики степени тяжести аллергических заболеваний кожи в практике используются клинические и лабораторные исследования. Среди клинических методов, кроме сбора анамнеза заболевания, применяют индекс SCORAD, дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), а также опросник Urticaria activity score-7 (UAS-7).

Среди лабораторных анализов необходимо учитывать показатели общего анализа крови – уровень лейкоцитов и количество эозинофилов.

Для постановки диагноза важное значение придается определению общего IgE, который вырабатывается плазматическими клетками миндалин, селезенки, желудка, слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Исследованиями доказано, что IgE способен быстро присоединяться к поверхности тучных клеток и базофилов кожи и слизистых оболочек. При повторном контакте с антигеном (аллергеном) его связывание с антителами приводит к дегрануляции этих клеток с высвобождением вазоактивных веществ (гистамина, серотонина, гепарина и др.) и запуском аллергической реакции (типа I, немедленного типа). Ещё одна функция иммуноглобулинов класса E – участие в ответной реакции при заражении паразитами (аскаридами, нематодами, описторхами, трихинеллами и др.). При этом происходит непо-

средственное взаимодействие с антигенами возбудителя.

Следует отметить, что тест на общий IgE в крови, в основном, используется в качестве скрининга для выявления аллергии, однако для поиска причинного аллергена необходимо выявление специфических к нему IgE.

Иммунодиагностика на сегодняшний день представляет собой наиболее информативный метод исследования при определении отдельных нозологических форм заболевания, динамики клинического и иммунологического течения патологического процесса, степени сенсибилизации к различным видам патогенных микроорганизмов в организме больного и др. [3, 4, 12, 13, 16].

Исследованиями доказано, что в лабораторной диагностике аллергических заболеваний одним из значимых иммунологических тестов является определение уровня иммуноглобулинов класса G. IgG преобладают в количественном отношении над другими классами иммуноглобулинов, составляя до 80% от их общего числа. Иммуноглобулины класса G принимают участие в реализации вторичного иммунного ответа и в защите организма человека от воздействия токсических веществ.

Отличительная особенность, которая присуща исключительно данному классу защитных белков – способность проникать через плацентарный барьер во время беременности. Таким образом белки обеспечивают защиту плода в утробе матери и ребенка в первые месяцы после рождения.

Определение степени тяжести клинического течения заболевания с помощью оценки уровня иммуноглобулинов G непосредственно отражает характер и степень пораженности иммунного ответа организма больного [12, 16].

При первичном иммунном ответе образуются, в основном, антитела IgM, тогда как при вторичном преобладают IgG, а IgM присутствуют лишь в очень небольшом количестве.

Проектные исследования способствовали разработке ИФА-диагностики степени тяже-

сти атопического дерматита путем оценки концентрации субклассов IgG, согласно которой определяют концентрацию иммуноглобулинов IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 в сыворотке и уровень антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к стафилококковому антигену в крови. При увеличении концентрации IgG1 $\geq 7,1$ мг/мл, повышении концентрации IgG4 в 200 раз по сравнению с нормой и повышении уровня АСЛ более чем в 7,3 раза диагностируют тяжелое течение заболевания [11].

Данный метод был внедрен в специализированных кожно-венерологических учреждениях Республики Узбекистан. Всего обследовано 324 больных с атопическим дерматитом в возрасте от 5 до 45 лет. Внедрение нового способа диагностики методом ИФА-исследования у 204 больных атопическим дерматитом способствовало раннему выявлению тяжелого клинического течения заболевания у 111 больных, что составило 54,4%, тогда как по индексу SCORAD выявляемость тяжелой степени составила 22,05%. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности метода ИФА-диагностики для определения степени тяжести заболевания, повышающего показатели выявляемости в 2,5 раза по сравнению с клинической диагностикой по индексу SCORAD, что способствует своевременному проведению адекватной патогенетической терапии атопического дерматита тяжелого течения [9].

Следует отметить, что в клинической практике часто встречаются больные с тяжелыми формами аллергических заболеваний кожи, у которых при ИФА исследовании не отмечается повышение концентрации общего IgE, что ставит под сомнение участие аллергического генеза в механизме развития хронических форм аллергодерматозов.

Исследованиями доказано, что в патогенезе хронизации аллергодерматозов наряду с нейроэндокринными и иммунологическими механизмами особое место занимают биохимические нарушения [10, 13].

Клинико-биохимические исследования

способствовали разработке альтернативного метода диагностики аллергических заболеваний, оценке общего уровня гамма-глобулинов, причем повышение его концентрации более 40 U/L (при норме до 28,3 U/L) характерно для состояния аллергической реактивности организма [11].

На современном этапе в диагностике и лечении аллергических заболеваний важное значение придается молекулярно-генетическим исследованиям [5, 19]. Благодаря этим методам исследования становится возможной диагностика генетической предрасположенности к atopическому дерматиту. На сегодняшний день известно несколько методов, позволяющих определить молекулярно-генетическую составляющую atopических состояний. В молекулярной генетике, в основном, используют: анализ сцепления, позиционное клонирование, анализ экспрессии генов и анализ полиморфизма генов. Разработка новых персонализированных и фармакогенетических методов лечения заболеваний с генетической предрасположенностью, в том числе и аллергодерматозов, становится возможной в значительной мере благодаря выявлению изменений в организме больного на молекулярно-генетическом уровне (точечный нуклеотидный полиморфизм).

Фундаментальными исследованиями разработано молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития atopического дерматита путем определения полиморфного варианта C590T гена интерлейкина-4 (IL-4). Сущность способа заключается в том, что из венозной крови пациента выделяют генетический материал и проводят ПЦР исследование для определения полиморфного варианта C590T гена IL-4. При обнаружении гомозиготного варианта T/T прогнозируют тяжелое течение atopического дерматита, при выявлении гетерозиготного варианта C/T – прогнозируют среднюю степень тяжести, при выявлении дикого (нормального) варианта C/C – вероятно легкое течение atopического дерматита [13].

В последнее время в хронизации и частом рецидивировании аллергодерматозов особое значение придают условно-патогенным микроорганизмам, которые, заселяясь в биосубстратах организма (слизистые оболочки, кожные покровы и др.), приводят к развитию инвазивных и инвазивно-аллергических форм клинического течения заболевания. При аллергических заболеваниях среди условно-патогенных микроорганизмов важная роль принадлежит грибковой флоре (микромикетам) и стафилококкам. Соответственно, для оценки клинического течения аллергодерматозов определенную значимость имеют микробиологические, в том числе микологические исследования биосубстратов организма (кожные чешуйки, придатки кожи, слизистые оболочки).

Для большинства стафилококков естественной средой обитания является поверхность кожи человека и слизистые оболочки, где они персистируют, не причиняя вред организму хозяина. При хронических дерматозах происходят изменения микробиоценоза кожи, в частности, возрастает степень обсемененности кожи представителями рода *Staphylococcus*, особенно *S. aureus* [8, 17, 18]. В связи с этим встает вопрос о патогенетической роли этих бактерий в развитии кожного процесса.

Результаты клинко-микробиологических и молекулярно-генетических исследований (генотипирование *S. aureus*) показали, что у больных аллергодерматозами в 37,5% случаев отмечается развитие персистирующих оппортунистических инфекций, обусловленных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA) и штаммами *S. Aureus*, продуцирующими TSST (токсин синдрома токсического шока). При этом этиологическим фактором развития оппортунистической инфекции у больных аллергодерматозами в 92,8% случаев был метициллин-резистентный стафилококк; стафилококк, продуцирующий TSST, был обнаружен в 64,3% случаев. Токсин лейкоцидин Пантона-Валентайна

(Panton-Valentine leukocidin, PVL) выделялся *S. aureus* в 16,6% случаев. Штаммы метициллин-резистентного стафилококка продуцировали TSST в 61,9% случаев, TSST и PVL – в 16,6% случаев [14].

В клиническом течении дерматозов особое внимание уделяется состоянию дисбиоза кишечника, при котором в кишечнике повышается содержание условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Их избыточный рост и выработка белков с ферментативными свойствами способствуют развитию сенсибилизации организма, что характеризуется возникновением микидоподобных высыпаний на коже и усугубляет течение заболевания.

Согласно проведенному исследованию, количественная оценка обсемененности кишечника грибами рода *Candida* является важным фактором, определяющим тяжесть дисбиоза кишечника, что может быть использовано для выбора тактики патогенетической терапии при различных дерматозах [15].

Таким образом, внедрение современных методов диагностики аллергодерматозов в дерматологическую практику будет расширять методологическую тактику оптимальных методов терапии, что в конечном итоге будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева В.Ш., Назаров А.А., Арифов С.С., и др. Анализ генов противовоспалительных цитокинов, ассоциированных с риском развития atopического аллергического ринита // Медицинский журнал Узбекистана. **2009**. № 3. С. 29-31. [Aliyev VSh, Nazarov AA, Arifov SS, et al. Analysis of anti-inflammatory cytokine genes associated with the risk of developing atopic allergic rhinitis. Medical Journal of Uzbekistan. **2009**; (3):29-31. (In Russ)].
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова А.Г. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии // Клиническая дерматология и венерология. **2013**. № 3. С. 13-19. [Belousova TA, Goryachkina MA, Katranova AG. Features of skin microbiocenosis in patients with allergic dermatoses: the problem of the choice of external therapy. Clinical Dermatology and Venereology. **2013**; (3):13-19. (In Russ)].
3. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен // Вестник Московского Университета. **2008**. № 1. С. 6-13. [Bukharin OV. The persistence of bacterial pathogens as a physiological phenomenon. Bulletin of Moscow University. **2008**; (1):6-13. (In Russ)].
4. Веселова Л.В. Комплексный подход к диагностике и лечению аллергодерматозов. Автореферат канд. диссертации. **2018**. 32 с. [Veselova LV. A comprehensive approach to the diagnosis and treatment of allergic dermatoses. Abstract of cand. diss. **2018**. (In Russ)].
5. Гулямова Г.Ш., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т. Роль полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли-альфа в развитии atopического дерматита в популяции Узбекистана // Клиническая дерматология и венерология. **2015**. № 4. С. 79-83. [Gulyamova GSh, Mavlyanova ShZ, Boboev KT. The role of the polymorphic version of the tumor necrosis factor alpha gene in the development of atopic dermatitis in the population of Uzbekistan. Clinical Dermatology and Venereology. **2015**; (4):79-83 (In Russ)].
6. Донецкая Э.Г. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. Издательство ГЭОТАР; **2011**. [Donetskaya EG. Clinical Microbiology: A Guide for Clinical Laboratory Diagnostics. Publishing house GEOTAR; **2011**. (In Russ)].
7. Елистратова Л.Л. Клинико-микробиологические особенности акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом. Дисс. канд. мед. наук. **2013**. [Elistratova LL. Clinical and microbiological features of acne-like dermatoses complicated by demodicosis. Diss. cand. of medical sciences. **2013**. (In Russ)].

8. Карпов И.А., Качанко Е.Ф. *Стафилококковая инфекция: клинические аспекты и перспективы терапии* // Медицинские новости. **2005**. № 9. С. 53-56. [Karpov IA, Kachanko EF. *Staphylococcal infection: clinical aspects and prospects of therapy*. Medical News. **2005**;(9):53-56. (In Russ)].
9. Мавлянова Ш.З. *Атопический дерматит*: Издательство ALEKSA; **2014**. [Mavlyanova ShZ. *Atopic dermatitis*: ALEKSA Publishing House; **2014**. (In Russ)].
10. Мавлянова Ш.З., Алимухамедова Ю.А. *Способ оценки степени тяжести атопического дерматита*. Патент на изобретение IAP20100105. **2010**. [Mavlyanova ShZ, Alimukhamedova YuA. *A method for assessing the severity of atopic dermatitis*. Patent for the invention IAP20100105. **2010**. (In Russ)].
11. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б. *Способ диагностики аллергического состояния организма*. Патент на изобретение IAP05962. **2020**. [Mavlyanova ShZ, Mullakhanov JB. *A method for diagnosing an allergic state of an organism*. Patent for the invention IAP05962. **2020**. (In Russ)].
12. Мавлянова Ш.З., Рахимов И.Р., Гулямова Г.Ш., и др. *Клинико-микробиологические и генетические аспекты аллергодерматозов* // Медицинский журнал Узбекистана. **2016**. № 2. С. 74-77. [Mavlyanova ShZ, Rakhimov I.R., Gulyamova GSh, et al. *Clinical, microbiological and genetic aspects of allergic dermatoses*. Medical Journal of Uzbekistan. **2016**;(2):74-77. (In Russ)].
13. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Бобоев К.Т. *Способ диагностики степени тяжести клинического течения атопического дерматита*. Патент на изобретение IAP 05508. **2016**. [Mavlyanova ShZ, Muminova SR, Boboev KT. *A method for diagnosing the severity of the clinical course of atopic dermatitis*. Patent for the invention of IAP 05508. **2016**. (In Russ)].
14. Мавлянова Ш.З., Турдикулова Ш.У., Капралова Ю.А., и др. *К результатам выявляемости вариабельности генотипов S. aureus, выделенных с биосубстратов организма у больных аллергодерматозами* // Медицинский журнал Узбекистана. **2018**. № 4. С. 8-12. [Mavlyanova ShZ, Turdikulova ShU, Kapralova YuA, et al. *Results of detectability of s. aureus isolated from body biosubstrates in patients with allergic dermatoses*. Medical journal of Uzbekistan. **2018**;(4):8-12. (In Russ)].
15. Мавлянова Ш.З., Хакимов Д.Р. *Способ прогнозирования степени тяжести угревой болезни у пациентов с дисбиозом кишечника*. Патент на изобретение IAP 05196. **2018**. [Mavlyanova ShZ, Khakimov DR. *A method for predicting the severity of acne in patients with intestinal dysbiosis*. Patent for the invention IAP 05196. **2018**. (In Russ)].
16. Фалова О.Е., Потатуркина-Нестерова Н.И., Ильина Е.Н., и др. *Результаты генотипирования штаммов Staphylococcus spp., выделенных с кожи лиц с хроническими дерматозами* // Фундаментальные исследования. **2012**. № 11-1. С. 51-55. [Falova OE, Potaturkina-Nesterova NI, Ilyina EN, et al. *Results of genotyping of Staphylococcus spp. strains isolated from the skin of individuals with chronic dermatoses*. Fundamental Studies. **2012**;(11-1):51-55. (In Russ)].
17. Al-Talib H, Yean CY, Al-Khateeb A, et al. *A pentaplex PCR assay for the rapid detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Panton-Valentine Leucocidin*. Biomed Environ Science. **2014**;(27)(10):770-778.
18. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, et al. *Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis*. Microorganisms. **2019**;(7)(9):301. DOI: 10.3390/microorganisms7090301.
19. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. *Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis*. Int J Mol Sci. **2016**;(17)(8):1234. DOI: 10.3390/ijms17081234.
20. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. *Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis*. Int J Mol Sci. **2019**;(20)(17):4234. DOI: 10.3390/ijms20174234.

Поступила в редакцию: 01.05.2020

После доработки: 17.06.2020