

ВИЗНАЧЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ТЕРМІНОМ ДЕБ'ЮТУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА СЕКРЕЦІЄЮ КОРТИЗОЛУ

О.Д. Александрук

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова:

атопічний дерматит, кортизол, IgE.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №4 (66). С.15-18.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.182

E-mail: odaleksandruck@ukr.net

Мета роботи - порівняти особливості базальної секреції кортизолу в дорослих хворих на атопічний дерматит (АД) залежно від терміну початку захворювання та рівня продукції загального IgE.

Матеріали та методи. Обстежено 63 дорослих хворих на АД, яких розподілено на 4 групи залежно від терміну початку хвороби та рівня загального IgE. Визначено тяжкість перебігу АД та рівень кортизолу крові під час госпіталізації, виписки та через 1 місяць амбулаторного спостереження на тлі стандартного лікування. Проведено порівняння отриманих даних із показниками осіб контрольної групи та між групами обстежених пацієнтів з АД у динаміці їх лікування та спостереження.

Результати. Встановлено зниження ранкової секреції кортизолу на висоті загострення, більш властиве хворим із дебютом АД у ранньому дитячому віці. Під впливом лікування динаміка рівня секреції кортизолу достовірно вища у хворих із високим рівнем загального IgE. Зв'язку рівня ранкового кортизолу з тяжкістю АД, його клінічним варіантом, а також віком та статтю не виявлено.

Висновки. У хворих на АД із початком хвороби в ранньому дитинстві під час загострення спостерігаються ознаки пригнічення кортизолсинтезуючої функції наднирникових залоз, що виражені більше, ніж у хворих із пізнім дебютом АД. Стандартне лікування стаціонарної фази супроводжується зростанням рівня кортизолу у хворих з IgE-залежними формами АД. Отримані результати слід враховувати, вибираючи тактику лікування пацієнтів з АД.

Ключовые слова:

атопический дерматит, кортизол, IgE.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №4 (66). С.15-18.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СРОКОМ ДЕБЮТА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И СЕКРЕЦИЕЙ КОРТИЗОЛА

А.Д. Александрук

Цель работы - сравнить особенности базальной секреции кортизола у взрослых больных атопическим дерматитом (АД) в зависимости от сроков начала заболевания и уровня продукции общего IgE.

Материалы и методы. Обследовано 63 взрослых больных АД, которых распределили в 4 группы в зависимости от сроков начала болезни и уровня общего IgE. Определены тяжесть течения АД и уровень кортизола крови во время госпитализации, выписки и через 1 месяц амбулаторного наблюдения и стационарного лечения. Проведено сравнение полученных данных с показателями лиц контрольной группы и между группами обследованных пациентов с АД в динамике их лечения и наблюдения.

Результаты. Установлено снижение утренней секреции кортизола на высоте обострения, более характерное больным с дебютом АД в раннем детстве. Под влиянием лечения динамика секреции кортизола достоверно выше у больных с высоким уровнем общего IgE. Связи между утренним уровнем кортизола и тяжестью АД, его клиническим вариантом, а также возрастом и полом не выявлено.

Выводы. У больных АД с началом заболевания в раннем детстве во время обострения наблюдаются признаки угнетения кортизолсинтезирующей функции надпочечниковых желез, что более выражено, чем у больных с поздним дебютом АД. Стандартное лечение стационарной фазы сопровождается повышением уровня кортизола у больных с IgE-зависимой формой АД. Полученные результаты следует учитывать при выборе тактики лечения больных АД.

Key words:

atopic dermatitis, cortisol, IgE.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №4 (66). P.15-18.

INFLUENCE OF THE TERMS OF ATOPIC DERMATITIS ONSET ON CORTISOL SECRETION

O.D. Aleksandruck

Objective - to compare peculiarities of basal cortisol secretion in adult AD patients depending on the disease onset term and total IgE secretion level.

Material and methods. 63 adult patients with AD have been examined and divided into 4 groups depending on the disease onset term and total IgE level. AD severity and blood cortisol levels were determined at hospital admission, discharge and following one month

of observation in the outpatient setting. The obtained data were compared with those from healthy persons and between the groups in dynamics.

Results. *Decrease in the morning cortisol secretion at high relapse of AD was determined to be more natural to AD patients with the disease start in early childhood. Dynamics of cortisol secretion level under the treatment influence was significantly high in patients with high levels of total IgE. Relationship between morning cortisol level, and AD severity, clinical variant, as well as age or sex was absent.*

Conclusions. *Signs of hypothalamus-pituitary-adrenal axis depression are more pronounced during exacerbation in AD patients with the disease onset in early childhood than in patients with the late AD onset. Standard inpatient treatment is accompanied with the rise of cortisol level in IgE-dependent AD patients. The results obtained are necessary to select AD treatment strategy.*

Вступ

Зростання алергічної патології в світі [1] супроводжується істотним збільшенням звернень пацієнтів із алергічними хворобами шкіри [2]. Особливо яскраво таке збільшення поширеності алергодерматозів спостерігається на прикладі atopічного дерматиту (АД) - хронічної хвороби шкіри, що найчастіше починається в ранньому дитячому віці, супроводжується інтенсивним свербіжем шкіри, рецидивуючим перебігом, типовою морфологією шкірного висипу з сухістю шкіри, екзематозними та ліхеноїдними проявами [3].

За останні 30 років захворюваність на АД невпинно збільшується, що спричиняє зростання числа пов'язаних із цим госпіталізацій, проблем під час навчання або роботи [4]. У дітей із АД часто спостерігаються розлади сну та пов'язані із цим поведінкові проблеми й затримки розвитку [5,6]. Непередбачуваний перебіг АД та тривалий виснажливий свербіж істотно впливають на емоційний та психологічний статус як самих хворих на АД, так і їх близьких родичів [7].

У зв'язку із важливою імунорегуляторною функцією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи та її значенням у розвитку тривожних розладів, зміни в її роботі пов'язані із нездатністю до адекватної глюкокортикоїдної відповіді на фармакологічні або психологічні подразники та високу схильність до запальних процесів [8]. Доступні в літературних джерелах результати дослідження рівня секреції кортизолу у хворих на АД та його зв'язку з іншими проявами не дають однозначної картини: є повідомлення про звичайні рівні його секреції [9,10] або знижені у всіх хворих [11] чи хворих із тяжким перебігом АД [12,13], відсутність зв'язку рівня кортизолу із тяжкістю перебігу АД та рівнем IgE [14] та можливий зв'язок із тривалим лікуванням топічними глюкокортикостероїдами [12]. Слід відзначити той факт, що більшість повідомлень із цього питання при АД стосуються переважно пацієнтів дитячого віку та не враховують особливості різних патогенетичних варіантів дерматозу.

Мета роботи

Порівняти особливості базальної секреції кортизолу в дорослих хворих на АД залежно від терміну початку захворювання та рівня продукції загального IgE.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 63 хворих на АД дорослого віку, діагноз АД в яких був підтверджений або встановлений за до-

помогою адаптованих діагностичних критеріїв Hanifin та Rajka [15]. Тяжкість перебігу хвороби оцінювали за допомогою індексу SCORAD [9]. Критеріями невиключення слугували еритродермічна форма та стероїд-залежна форма АД. Розподілення хворих у 4 клінічні групи відбувалося на підставі термінів початку хвороби (до або після 18 років) та рівня загального IgE крові (нормальний або підвищений). Оцінку клінічного перебігу, визначення сироваткового рівня загального IgE та базального кортизолу стандартними імуноферментними методами проводили при поступленні в дерматологічний стаціонар, виписці та через 1 місяць амбулаторного спостереження. Всі хворі отримували стандартне лікування стаціонарного та амбулаторного етапів відповідно до діючих клінічних рекомендацій. До контрольної групи зараховано 20 практично здорових осіб подібного віку й статі. Отримані результати оброблено статистично за допомогою пакета ліцензійних програм "Statistica 13.2" із використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

дів параметричної та непараметричної статистики.

Результати та їх обговорення

Проведено обстеження 63 хворих на АД дорослого віку, з них у 37 пацієнтів встановлено ранній (до 18 років), а в 26 осіб - пізній (після 18 років) дебют розвитку АД. Середнє значення індексу SCORAD (k) в обстежених хворих на АД склав $44,8 \pm 12,05$ балів, при цьому у 26 (41,3%) пацієнтів клінічні прояви дерматозу були розцінені як тяжкі ($k > 40$), у 29 (46,0%) - як середньої тяжкості ($20 < k < 40$), а в 8 (12,7%) осіб - як легкі прояви АД ($k < 20$).

Віковий діапазон у 37 обстежених хворих на atopічний дерматит раннього дебюту (АДр) (з них 17 чоловіків та 20 жінок) складав від 18 до 48 років. Віковий діапазон у 26 хворих із пізнім віковим дебютом (АДп) (з них 13 чоловіків та 13 жінок) складав від 21 до 58 років.

Згідно із результатами визначення рівня загального IgE на початку спостереження, пацієнти обох груп були розподілені на підгрупи із нормальним (АДр - 14 осіб, АДп - 16 осіб) та високим (АДр - 23 особи, АДп - 10 осіб) рівнем цього імуноглобуліну.

За результатами проведених обстежень були встановлені певні відмінності кортизолсинтезуючої функції наднирникових залоз залежно від термінів початку проявів АД та схильності до високих рівнів IgE. Отримані показники ранкової секреції кортизолу в обстежених хворих на АД наведено в таблиці.

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

Таблиця

Рівень ранкової секреції кортизолу у хворих із раннім та пізнім дебютом atopічного дерматиту залежно від високого (IgE+) та звичайного (IgE-) рівня загального сироваткового IgE у динаміці спостереження (M±m, нмоль/л)

	АДр		АДп	
	IgE+	IgE-	IgE+	IgE-
госпіталізація	235,4±50,2*	309,9±44,6•	302,3±35,1 ^x	345,1±71,4 ^x
виписка	334,8±63,4**	307,6±36,2•	332,9±42,4**	345,4±39,6 ^x
через місяць	345,0±40,4	324,3±31,2	338±29,2	336,4±25,5
норма	334,9±23,7			

•- різниця порівняно з нормою, p<0,05

*-різниця порівняно з нормою, p<0,001

** - різниця порівняно з попереднім значенням, p<0,001

^x - різниця порівняно із значенням іншої патогенетичної групи, p<0,001

У всіх обстежених пацієнтів з АД рівень секреції кортизолу знаходився у загальноприйнятих межах норми (101,2 - 535,7 нмоль/л) протягом усього періоду спостереження. Проте порівняно із контрольними значеннями, визначеними в практично здорових осіб, середні показники секреції кортизолу в дорослих хворих на АД істотно відрізнялися в динаміці спостережень у хворих всіх груп, за винятком пацієнтів із нормальним рівнем IgE та пізнім початком дерматозу. Визначено, що пригнічення кортизолсинтезуючої функції наднирникових залоз було більш вираженим у хворих із раннім дебютом АД. Так, на висоті загострення дерматозу, вірогідно меншою порівняно з показником осіб контрольної групи ранкова секреція кортизолу була в хворих на АДр з IgE-залежним (на 29,7%, p=0,002) та з IgE-незалежним (на 7,5%, p=0,046) варіантами, а також в хворих на АДп з IgE-залежним варіантом (на 9,7%, p=0,006). Слід зазначити, що зв'язку рівня кортизолу крові з показником тяжкості перебігу АД, клінічним варіантом АД, віком або статтю встановити не вдалось для жодної з обстежених груп хворих на АД.

Встановлено, що істотна позитивна динаміка клінічних проявів хвороби, яка дозволяла перейти зі стаціонарної фази лікування на амбулаторну, супроводжувалася достовірним (p<0,01) збільшенням ранкової секреції кортизолу у хворих із високими рівнями IgE груп раннього та пізнього дебюту АД (відповідно: на 42,8% та 10,1%). В інших обстежених хворих на АД ці зміни не були значимі і в цілому, на час виписки, рівень кортизолу у хворих на АДр із нормальним рівнем IgE зберігався меншим (на 8,1%, p=0,014), ніж у контрольній групі.

Протягом наступного спостереження (впродовж 1 місяця) та лікування секреція кортизолу в усіх хворих на АД у цілому зберігалася на попередніх рівнях із повільним вирівнюванням значень у різних групах. Слід зазначити, що при аналізі індивідуальних змін секреції кортизолу протягом усього періоду спостереження найбільш "різноспрямованими" вони були під час фази амбулаторного спостереження.

В цілому нам не вдалось виявити зв'язків між рівнями секреції кортизолу та тяжкістю перебігу АД у жодній з обстежених груп пацієнтів. Рівень секреції кортизолу також не залежав від віку, статі чи клінічного варіанту перебігу хвороби протягом усього періоду спо-

стереження.

Отже, згідно із результатами клініко-лабораторного обстеження дорослих хворих на АД встановлено ознаки пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової функції на прикладі секреції кортизолу під час загострення хвороби у всіх хворих із початком АД в ранньому дитячому віці та, в меншому ступені, при пізньому дебюті хвороби з високими показниками загального IgE. Встановлено, що стандартне лікування стаціонарного етапу супроводжується відновленням рівня кортизолу крові у хворих із IgE-залежним варіантом АД поза залежністю від термінів початку захворювання і суттєво не впливає на рівень кортизолу у хворих на АД із нормальними значеннями IgE. Ранні терміни амбулаторного лікування та спостереження не супроводжуються значимими коливаннями рівня секреції кортизолу в таких пацієнтів. Отримані результати свідчать про дещо відмінні патогенетичні риси АД із різними рівнями загального IgE, що треба враховувати у випадку призначення таким хворим диференційованої терапії стаціонарного етапу лікування.

Висновки

1. У хворих на atopічний дерматит із початком хвороби в ранньому дитячому віці під час загострення дерматозу спостерігаються ознаки пригнічення кортизолсинтезуючої функції наднирникових залоз, що виражено більше, ніж у хворих із пізнім дебютом atopічного дерматиту.

2. Стандартне лікування стаціонарної фази atopічного дерматиту супроводжується зростанням рівня кортизолу у хворих з IgE-залежними формами дерматозу.

3. Отримані результати слід враховувати при виборі тактики лікування пацієнтів із різним дебютом дерматозу та рівнем загального IgE.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні взаємозв'язку виявлених у хворих на АД відмінностей в кортизолсинтезуючій функції наднирникових залоз із показниками їх імунного статусу та рівнем психологічної адаптації, а також розробці патогенетично обґрунтованих підходів до лікування таких хворих.

Список літератури:

1. Калюжна ЛД, Ошивалова ОО, Бойчук АМ, Резнікова АА. Погляд на лікування алергодерматозів. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2011;4:56-60.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl1):8-16. doi: 10.1159/000370220
3. Williams HC. Epidemiology of human atopic dermatitis - seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet Dermatol [Internet].* 2013[cited 2018 Oct 14];24(1):3-9.e1-2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-3164.2012.01079.x> doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01079.x
4. Madhok V, Futamura M, Thomas KS, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(3):238-42. doi: 10.1111/ced.12578
5. Kong TS, Han TY, Lee JH, Son SJ. Correlation between severity of atopic dermatitis and sleep quality in children and adults. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):321-6. doi: 10.5021/ad.2016.28.3.321
6. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):428-33. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041
7. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1645-51. doi: 10.1080/03007995.2016.1195733
8. Sternberg EM. Neuroendocrine factors in susceptibility to inflammatory disease: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Res.* 1995;43(4):159-61. doi: 10.1159/000184268
9. Afsar FS, Isleten F, Sonmez N. Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(1):13-8. doi: 10.2310/7750.2010.09021
10. Haeck IM, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Buskens E, Hijnen DJ, Guikers C, et al. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):979-85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07753.x
11. Fukuda H, Suzuki T, Saotome A, Sode E, Mukai H. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum cortisol levels. *J Dermatol.* 2013;40(1):43-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01678.x
12. Matsuda K, Katsunuma T, Iikura Y, Kato H, Saito H, Akasawa A. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(1):35-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62431-3
13. Nutan S, Kanwar AJ, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(3):288-93. doi: 10.4103/0378-6323.79697
14. Tehranchinia Z, Rahimi H, Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7(4):25-9. doi: 10.5826/dpc.0704a07
15. Бережний ВВ, Білоторов ОП [та ін.] Діагностика та терапія atopічного дерматиту (стандарти діагностики та терапії). К.; 2002. 30 с.
1. Kaliuzhna LD, Oshivalova OO, Boychuk AM, Reznikova AA. Pohliad na likuvannia alerhodermatoziv [Treatment of allergic dermatoses]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology.* 2011;4:56-60. (in Ukrainian).
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl1):8-16. doi: 10.1159/000370220
3. Williams HC. Epidemiology of human atopic dermatitis - seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet Dermatol [Internet].* 2013[cited 2018 Oct 14];24(1):3-9.e1-2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-3164.2012.01079.x> doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01079.x
4. Madhok V, Futamura M, Thomas KS, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(3):238-42. doi: 10.1111/ced.12578
5. Kong TS, Han TY, Lee JH, Son SJ. Correlation between severity of atopic dermatitis and sleep quality in children and adults. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):321-6. doi: 10.5021/ad.2016.28.3.321
6. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):428-33. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041
7. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1645-51. doi: 10.1080/03007995.2016.1195733
8. Sternberg EM. Neuroendocrine factors in susceptibility to inflammatory disease: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Res.* 1995;43(4):159-61. doi: 10.1159/000184268
9. Afsar FS, Isleten F, Sonmez N. Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(1):13-8. doi: 10.2310/7750.2010.09021
10. Haeck IM, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Buskens E, Hijnen DJ, Guikers C, et al. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):979-85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07753.x
11. Fukuda H, Suzuki T, Saotome A, Sode E, Mukai H. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum cortisol levels. *J Dermatol.* 2013;40(1):43-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01678.x
12. Matsuda K, Katsunuma T, Iikura Y, Kato H, Saito H, Akasawa A. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(1):35-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62431-3
13. Nutan S, Kanwar AJ, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(3):288-93. doi: 10.4103/0378-6323.79697
14. Tehranchinia Z, Rahimi H, Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7(4):25-9. doi: 10.5826/dpc.0704a07
15. Berezhnyi VV, Bilozorov OA, Horovenko NH, Dziubak VYe, Kaliuzhna LD, ukladachi. Diahnostyka ta terapiia atopichnoho dermatytu (standarty diahnostryky ta terapii): metodychni rekomendatsii [Diagnosis and therapy of atopic dermatitis (standards of diagnosis and therapy): methodical recommendations]. Kiev; 2002. 30 p. (in Ukrainian).

References

Відомості про автора:

Александрук О.Д. - к.мед.н., завідувач кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету

Информация об авторах:

Александрук А.Д. - к.мед.н., заведующий кафедрой дерматологии и венерологии Ивано-Франковського національного медичинського університета

Information about authors:

Aleksandrak O.D.- PhD, chairman of Dermatology and Venereology chair, Ivano-Frankivsk National medical University

Стаття надійшла до редакції 16.11.2018

Рецензент – проф. О.І.Денисенко

© О.Д. Александрук, 2018