

КОНТАМИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА *CANDIDA SPECIES* ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

¹Корнишева В.Г. (проф. кафедры),

²Зверякина Е.Н. (врач-дерматовенеролог)*

¹Кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО СПб МАПО,

²НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Корнишева В.Г., Зверякина Е.Н., 2010

Обследовано 42 больных в возрасте от 17 до 59 лет с атопическим дерматитом, из них 75% – в состоянии средней тяжести. У 29 пациентов (69 %) выявили дисбиоз кишечника, при этом у 13 (30,9 %) из них пролиферация *Candida spp.* в кишечнике составила более 10⁴ КОЕ/г. В 40-59% случаев контаминацию грибами наблюдали у больных, имевших сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (дискинезию желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника) вне обострения. Колонизация кишечника грибами рода *Candida* была одной из причин, способствующих частому рецидивированию атопического дерматита, и предрасполагала к более частому поражению кожи век и периорбитальной области. Коррекция дисбиоза кишечника является необходимым и перспективным направлением в терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, дисбиоз, *Candida*.

CONTAMINATION OF INTESTINES BY *CANDIDA* SPECIES AT ATOPIC DERMATITIS

¹Kornisheva V.G. (professor of the chair)

²Zveryakina E.N. (dermatovenerologist)

¹Chair of dermatovenerology SEI APE SpB MAPE,

²Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SpB MAPE, Saint-Petersburg, Russia

© Kornisheva V.G., Zveryakina E.N., 2010

42 patients aged 17 to 59 years with atopic dermatitis, 75% of them – in a state of moderate severity have been examined. At 29 patients (69%) was revealed the intestines' dysbiosis, while at 13 (30,9%) of them the proliferation of *Candida spp.* in the intestines was more than 10⁴ CFU/g. In 40-59% cases the fungi's contamination was observed in patients who had concomitant diseases of the gastrointestinal tract (biliary dyskinesia, chronic gastroduodenitis, irritable intestine syndrome) without exacerbation. Colonization of the intestines by *Candida* was one of the reasons which contribute the frequent recurrence of atopic dermatitis, and predisposed to more frequent lesion of eyelid skin and the periorbital region. The correction of intestinal dysbiosis is a necessary and promising direction in the therapy of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, *Candida*, dysbiosis

* Контактное лицо: Зверякина Елена Николаевна
Тел.: (812) 303-51-40

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющей рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующейся экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям. В течение последних десятилетий отмечают прогрессирующий рост заболеваемости АД. Дерматоз, начинаясь в раннем детском возрасте, периодически обостряется. Сменяются периоды обострения на периоды ремиссии; 77-91% взрослых продолжают страдать от АД, начавшегося в детском возрасте [1]. Очаги фокальной инфекции, так же как и поражение желудочно-кишечного тракта, отягощают течение АД. В настоящее время в патогенезе дерматозов аллергического генеза значительную роль отводят триггерным факторам (бактериальным, микогенным, герпетическим и цитомегаловирусным инфекциям), а также дисбиозу кишечника с повышенной пролиферацией патогенной и условно-патогенной биоты [2]. Доказана роль дисбиоза кишечника в увеличении тяжести течения дерматоза у детей [3]. Одним из наиболее распространенных микроорганизмов, сопутствующих человеку, является *Candida albicans*, влияние которой на тяжесть АД остается неясной.

Цель исследования – изучить колонизацию кишечника *C. albicans* и оценить влияние контаминации грибами на течение и степень тяжести АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 42 больных с АД (20 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 17 до 59 лет (средний возраст – 22 года). Практически все пациенты (81%) страдали АД с первых месяцев жизни. Более чем у половины больных наблюдали непрерывно рецидивирующее течение дерматоза с короткими ремиссиями. У всех пациентов процесс был распространенным. Эритемато-сквамозные высыпания с инфильтрацией, лихенификацией, экскориациями, участками мокнутия имелись на коже конечностей и туловище. Дермато-респираторный синдром был у 9 (21,4%) больных (аллергический ринит – у 7 и бронхиальная астма – у 2); хронический аллергический конъюнктивит, аллергический блефарит, аллергический вульвит – у 20% обследованных лиц. У 35% больных была выявлена наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в клинику 75% больных были в состоянии средней тяжести. У всех пациентов заболевание сопровождалось интенсивным зудом, который иногда носил приступообразный характер, особенно – в ночное время. На момент обследования

все больные находились в фазе обострения. Тяжесть течения АД оценивали по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). У 17 пациентов с тяжелым течением заболевания этот индекс составил $55,0 \pm 7,9$ баллов, у 25 больных со средней тяжестью течения АД – $35,2 \pm 9,8$ баллов. У 6 больных имела место вторичная пиококковая инфекция, осложнявшая течение АД. При обследовании в клинике у всех больных выявили заболевания желудочно-кишечного тракта.

На момент поступления в стационар сопутствующие заболевания находились в фазе ремиссии или умеренного обострения.

У всех пациентов исследовали кал на дисбиоз. Результаты представлены в таблице №1.

Таблица №1

**Микробоценоз кишечника у пациентов
с атопическим дерматитом**

Отклонение от нормы показателей микробоценоза кишечника	Количество пациентов	
	абс.	%
Снижение бифидобактерий ($<10^7$)	3	7
Снижение молочнокислых бактерий (лактобацилл) ($<10^7$)	2	4,7
Снижение общего количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью ($<10^8$)	6	14
Присутствие лактозонегативных эшерихий ($>10^5$)	2	4,7
Повышение содержания условно-патогенных энтеробактерий (<i>Citrobacter</i> и др.) ($>10^4$)	7	16,6
<i>Klebsiella</i> sp. ($>10^4$)	8	19
Гемолизующие кокки (<i>S. aureus</i> и др.) (в любом количестве)	4	9,5
<i>Candida</i> spp. ($>10^4$)	13	30,9
Всего пациентов с дисбиозом кишечника	29	69

У 29 пациентов (69%) выявили дисбиоз кишечника, из них у 13 пациентов (30,9%) пролиферация *Candida* spp. в кишечнике была более 10^4 КОЕ/г. У половины больных грибы находились в ассоциации с условно-патогенной бактериобиотой – *Citrobacter* sp., *Klebsiella* sp. (УПБ). Таким образом, пролиферацию *Candida* spp. обнаружили почти у половины больных АД, имевших дисбиоз кишечника.

Проанализировали наличие дисбиоза и контаминацию кишечника *Candida* spp. в зависимости от имеющихся сопутствующих заболеваний. Дискинезию желчевыводящих путей и хронический холецистит выявили у 25 пациентов, у 23 (92%) из них – дисбиоз кишечника и у 10 (40%) – контаминацию кишечника *Candida* spp., которая составляла более 10^4 КОЕ/г. Из 17 пациентов с хроническим гастродуоденитом и синдромом раздраженного кишечника (диарейный вариант – у 2 пациентов, вариант запоров – у 2, смешанный вариант – у 5) дисбиоз кишечника наблюдали у 16 (94%), из них у 10 (59%) – контаминацию кишечника *Candida* spp. Из 8 больных с интестинальным лямблиозом дисбиоз кишечника выявили у 6, контаминацию кишечника *Candida* spp. – у 1 (12,5%). Дисбиоз кишечника не обнаружили у 5 больных с АД и нарушением минерального обмена в почках и у 4 – с хроническим тонзиллитом.

Таким образом, при АД дисбиоз с контаминацией кишечника *Candida* spp. отмечали в 40-59% случаев

у больных с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (дискинезией желчевыводящих путей, хроническим гастродуоденитом и синдромом раздраженного кишечника).

Для выявления влияния имеющегося дисбиоза кишечника на течение АД был проведен сравнительный анализ частоты рецидивирования АД у следующих групп больных: 1 группа – с контаминацией кишечника *Candida* spp. (13); 2 группа – пациенты с нормальными показателями микробиоты кишечника (13). У трех больных 1 группы отмечали непрерывно рецидивирующее течение АД, у 10 – по два сезонных обострения в год (с необходимостью госпитализации). У больных 2 группы рецидивы АД были реже (1-2 обострения в год) и протекали легче. В половине случаев пациенты получали лечение амбулаторно. У одного больного была стойкая ремиссия в течение 15 лет. Таким образом, имеющаяся контаминация кишечника *Candida* spp. была одной из причин, способствующих частому рецидивированию АД.

Проанализировали наличие дисбиоза с пролиферацией *Candida* spp. у 6 больных АД, получавших по поводу присоединения вторичной инфекции антибиотиков (пенициллинового ряда, цефалоспорины). У всех пациентов выявили дисбиоз кишечника и у 4 из них – дисбиоз с пролиферацией *Candida albicans*.

Исследовали степень тяжести клинических проявлений дерматоза в зависимости от наличия или отсутствия контаминации кишечника грибами. Индекс SCORAD у больных 1 группы составил $47,0 \pm 6,9$ баллов, 2 группы – $51,0 \pm 4,9$ баллов ($p > 0,05$). Из клинических особенностей у больных 1 группы, имевших контаминацию кишечника грибами, следует отметить более частое, чем у больных 2 группы, поражение кожи век и периорбитальной области с явлениями отека и гиперемии, сочетающиеся с аллергическим конъюнктивитом (у 9 из 13 больных 1 группы и у 4 из 13 пациентов 2 группы). Таким образом, дисбиоз кишечника с пролиферацией грибов не оказывал влияния на степень тяжести обострения АД, но предрасполагал к более частому поражению кожи век и периорбитальной области, которое сочеталось с аллергическим конъюнктивитом.

ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании 42 больных с АД у 69% выявили дисбиоз кишечника, почти у половины из них дисбиоз был с пролиферацией *Candida* spp. Дисбиоз кишечника – это клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [4]. Основная функция нормобиоты кишечника заключается в поддержке неспецифических защитных реакций и стимуляции ассоциированной с ним иммунной системы. Иммуномодулирующие механизмы обеспечиваются бифидо- и лактобактериями, причем последние ока-

зывают стимулирующий эффект на уровне системного иммунитета [5]. Основные направления деятельности нормальной микробиоты в обеспечении нормального иммунного ответа: изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза; снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике; снижение интестинальной проницаемости и направление антигена к пейеровым бляшкам. Эти же эффекты реализуются в пробиотических препаратах [6]. Дефицит облигатных бифидум-бактерий и лактобацилл создает условия для адгезии на слизистой оболочке кишечника условно-патогенной бактериобиоты. Носительство УПМ в кишечнике у 29 обследованных больных при обострении АД не вызывало желудочно-кишечных расстройств, но поддерживало прогрессирование дерматоза, так как колонизация кишечника условно-патогенными бактериями повышала риск бактериальной сенсibilизации у больных с аллергиями. У половины пациентов обнаружили дисбиоз с пролиферацией *C. albicans*. **Кандидозный дисбиоз – это увеличение представительства *Candida* spp. в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне устойчивого дефицита нормальной бактериобиоты [3]. Развитию грибов в кишечнике способствовало применение антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии у больных с АД.**

Имеющиеся сопутствующие заболевания ЖКТ у обследованных больных с АД сочетались в 40-59% случаев с дисбиозом кишечника и колонизацией *Candida* spp. Наличие гастродуоденита с пониженной кислотностью создавало благоприятные условия для развития кандидозного дисбиоза вследствие развития ахлоргидрии, способствующей размножению грибов на слизистой оболочке. Заболевания билиарной системы (дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит) создавали благоприятную среду для размножения микроорганизмов и способствовали поражению кишечника грибами.

У половины больных (7) *Candida* spp. находились в ассоциации с УПБ. По частоте встречаемости

данных микст-инфекций можно предположить, что в формировании этих ассоциаций лежит взаимное усиление патогенности условно-патогенных грибов и бактерий. Увеличение содержания УПБ привело к снижению числа анаэробных представителей облигатной микробиоты, таких как бифидо- и лактобациллы.

Контаминация кишечника *Candida* spp. была одной из причин, способствующих более частому рецидивированию АД у больных с дисбиозом, по сравнению с больными, не имеющими такового. *Candida* spp. могут быть причинными аллергенами за счет маннана клеточной стенки и протеинов цитоплазмы, включая кислую протеазу *C. albicans*, индуцирующих аллергические реакции немедленного, иммунокомплексного и замедленного типов [7]. Сенсibilизацию к аллергену *C. albicans* при контаминации кишечника *Candida* spp. обнаружили в 50% случаев при АД у детей [8]. *Candida*-носительство в кишечнике от $7,0 \cdot 10^2$ до $7,7 \cdot 10^3$ КОЕ/г может вызывать накопление IgG и реактивных антител к *C. albicans*. С нарастанием уровня обсемененности фекалий грибами увеличивается степень сенсibilизации организма [7]. Таким образом, более частое рецидивирование АД, очевидно, связано с имеющейся сенсibilизацией к *C. albicans* у больных с кандидозным дисбиозом, а пролиферация грибов при АД предрасполагала к более частому поражению кожи век и периорбитальной области, что, в свою очередь, косвенно доказывало наличие аллергии к *C. albicans*.

Полученные нарушения кишечного биоценоза ведут к возрастанию частоты и длительности рецидивов АД, поэтому такие больные подлежат обследованию на наличие дисбиоза кишечника, при выявлении которого целесообразно назначение про- и пребиотиков – препаратов, способствующих восстановлению естественной антимикробной резистентности слизистой оболочки кишечника. Коррекция дисбиоза кишечника является необходимым и перспективным направлением в лечении аллергодерматозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. – Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Федорова Ю.С., Васенова В.Ю., Аниховская И.А. Патология ЖКТ и эндотоксиновая агрессия в патогенезе атопического дерматита // Тезисы 2 Форума Медицины и Красоты НАДК. – М., 2009.
3. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит, типы течения, принципы терапии. – Екатеринбург: Из-во Уральского университета, 2000. – 267 с.
4. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // Лечащий врач. – 2007. – №6. – С. 10-14.
5. Orrhage K., Nord C.E. Bifidobacteria and lactobacilli in human health // Drugs Exp. Clin. Res. – 2000. – Vol.26, №3. – P. 95-111.
6. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммуноткоррекции дисбактериоза // Лечащий врач. – 2009. – №9. – С. 9-13.
7. Лебедева Т.Н. Патогенез аллергии к CANDIDA SPECIES (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.6, №1. – С. 3-8.
8. Маркин А.В., Корнишева В.Г., Горланов И.А. Вторичная пиококковая инфекция и пролиферация грибов рода *Candida* в кишечнике при атопическом дерматите у детей // Современная микология в России. Первый съезд микологов. Тезисы докладов. – М., 2002. – С.328.

Поступила в редакцию журнала 25.10.10

Рецензент: М.А.Шевяков