

Возрастные особенности формирования сенсibilизации к грибам рода *Malassezia* у детей с атопическим дерматитом

М.А. Мокроносова, А.Н. Пампура, Е.В. Голышева, А.М. Глушакова

Age-related characteristics of sensitization to *Malassezia* spp in children with atopic dermatitis

М.А. Mokronosova, А.Н. Pampura, Е.В. Golysheva, А.М. Glushakova

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Обследованы 133 больных с различной степенью тяжести атопического дерматита с поражением кожи головы и шеи. Возраст пациентов варьировал от 1 года до 55 лет. Пробы на микобиоту брали с кожи верхней части тела методом соскоба. Видовую идентификацию представителей рода *Malassezia* проводили по морфологическим, физиологическим и хемотаксономическим признакам. В детском возрасте наиболее часто выделяли *M. sympodialis* (у 60% детей в возрасте до 5 лет и у 73% — от 5 до 15 лет). В старшей возрастной группе на коже в 43% случаев присутствовали дрожжи *M. globosa*, которые у детей встречались в 2 раза реже. IgE-антитела к *Malassezia* spp. выявляли у 42,85% всех обследованных пациентов. Установлено, что частота встречаемости IgE-антител к *Malassezia* spp. у детей в 2 раза ниже, чем у взрослых. Сделаны выводы, что вид и плотность колонизации дрожжей *Malassezia* spp. не влияют на формирование сенсibilизации к грибам; спектр колонизации кожи различными видами *Malassezia* spp. зависит от возраста больных атопическим дерматитом.

Ключевые слова: дети, взрослые, атопическая экзема/дерматит, липофильные грибы, *Malassezia* spp., IgE-антитела, сенсibilизация.

One hundred and thirty-three patients with varying degrees of atopic dermatitis (AD) involving the head and neck were examined. Their age varied 1 to 55 years. Samples to be mycologically tested were taken from the skin of the upper torso via scraping. The species specificity of the representatives of the *Malassezia* genus was identified from their morphological, physiological, and chemotaxonomic signs. In childhood, *M. sympodialis* was most frequently isolated (in children aged less than 5 years (60%) and in those aged 5 to 15 years (73%)). In 43% of cases in the old age group, the skin contained the yeast *M. globosa* that was twice less frequently encountered in children. IgE antibodies to *Malassezia* spp. were detected in 42,85% of all the examined patients with AD. In children, the frequency of IgE antibodies to *Malassezia* spp. was twice less than that in adults. It is concluded that the species and colonization density for *Malassezia* spp. do not affect the development of sensitization to the fungi; the spectrum of skin colonization with various species of *Malassezia* spp. depends on the age of patients with AD.

Key words: children, adults, atopic eczema/dermatitis, lipophilic fungi, *Malassezia* spp., IgE antibody, sensitization.

Липофильные дрожжи рода *Malassezia* колонизируют кожу практически каждого человека и обитают в тесном симбиозе с хозяином на протяжении всей его жизни. Мантийный слой на поверхности кожи, образуемый дрожжами, создает дополнительную защиту от воздействия физических и химических факторов благодаря жиру, необходимому для жизнедеятельности клетки. Кроме того, такие факторы, как высокая плотность контаминации дрожжевыми клетками; продукция *Malassezia* spp. азелаиновой кисло-

ты, обладающей фунгицидным, антибактериальным и противоопухолевым свойствами, способствуют защитному эффекту организма от киллинговой активности фагоцитов и дезинфицирующему эффекту против патогенных грибов и бактерий [1–4].

Процесс заселения кожи липофильными грибами изучен поверхностно. Использование контактного плащечного посева позволило определить возрастную динамику колонизации кожи здоровых пациентов без заболеваний кожи. В исследованиях, проведенных А. Gupta и соавт., у детей до 15 лет грибы *Malassezia* выделяли достоверно реже, чем у пациентов старше 15 лет. Данные по видовому разнообразию у детей и взрослых различаются. В том же исследовании показано, что у детей значительно чаще выявляется *M. globosa*, а у взрослых — *M. sympodialis* [5]. В работе Y. Takahata у детей с атопическим дерматитом чаще выделяли *Malassezia restricta*, в то время как у взрослых идентифицировали с одинаковой частотой *M. restricta* и *M. globosa* [6]. Результаты работы F. Sandström и соавт.

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 3:89–93

Адрес для корреспонденции: Мокроносова Марина Адольфовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической аллергологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

103064 Москва, Малый Казенный пер., д. 5а

Голышева Екатерина Викторовна — м.н.с.отр. той же лаборатории

Глушакова Анна Марковна — к.м.н., ст.н.с.отр. той же лаборатории

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., рук. отделения аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

свидетельствовали о преимущественной колонизации *M. obtusa* и *M. globosa* как у детей, так и у взрослых [7].

Доказано, что видовой и количественный состав липофильных грибов, обитающих на коже, не влияет на патогенетический механизм атопического дерматита, но имеет значение при других кожных заболеваниях. Многочисленные исследования показали, что у пациентов с атопией, страдающих атопическим дерматитом, но не ринитом и не астмой, индуцируются IgE-антитела к грибам рода *Malassezia* [8, 9]. Ранее была выявлена высокая перекрестная реактивность между антигенами грибов *Malassezia* spp. и других дрожжеподобных грибов, таких как *C. albicans*, *Rhodotorula rubra*, *Cryptococcus albidus* и *Saccharomyces* spp. Она обусловлена гомологией антигенных детерминант высокомолекулярных маннопротеинов, выделенных из этих грибов [10]. Считается, что первичную сенсibilизацию вызывают грибы *Malassezia* spp. Одним из наиболее значимых аллергенов для сенсibilизации организма больного атопическим дерматитом является маннан липофильных грибов, вызывающий индукцию специфичных к нему IgE-антител, что подтверждается положительным прик-тестом у половины пациентов, сенсibilизированных к *Malassezia* spp. [11, 12].

На высвобождение аллергенов на коже влияет, прежде всего, pH на поверхности кожи — данный показатель у пациентов с атопическим дерматитом выше, чем у здоровых. Показано, что клетки *M. sympodialis* продуцируют, экспрессируют и высвобождают в большом количестве аллергены при наиболее высоких значениях pH. Это оказалось особенно характерным для главного аллергена с молекулярной массой 67 кД, обозначаемого как *Mala s 12* [13].

Учитывая, что сенсibilизация к *Malassezia* spp. является особым симптомом, выделяющим атопический дерматит среди прочих аллергических заболеваний, важно знать, на каких возрастных этапах появляется колонизация кожи грибами *Malassezia* spp. Какие виды дрожжей и какой плотности колонизируют кожу? Когда формируется сенсibilизация к *Malassezia* spp.? Эти показатели могут иметь прогностическое значение, определяющее путь «атопического марша».

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Пол				Всего	
	муж.		жен.		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
До 5 лет	21	15,8	22	16,5	43	32,3
От 6 до 15 лет	15	11,3	23	17,3	38	28,6
От 16 до 25 лет	7	5,2	11	8,3	18	13,5
От 26 до 55 лет	14	10,5	20	15,1	34	25,6
Итого...	57	42,8	76	57,2	133	100

Цель исследования: оценить возрастные особенности видового и количественного разнообразия грибов *Malassezia* на коже и уровень IgE-антител к *Malassezia* в сыворотке крови детей и взрослых с атопическим дерматитом.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдались 133 пациента в возрасте от 5 до 55 лет, страдающих атопической экземой/дерматитом с поражением кожи головы, шеи и верхней части тела. Диагноз был верифицирован на основании критериев Hanifin. Пациенты были обследованы на предмет выявления колонизации кожи грибами *Malassezia* spp. и наличия IgE-антител к *Malassezia* spp. Большинство (60,9%) пациентов были в возрасте от 1 года до 15 лет, из них 53% — до 5-летнего возраста. Старшая возрастная группа (от 16 до 55 лет) составила 39,1%. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1. Тяжесть течения атопического дерматита оценивали в соответствии с системой SCORAD. По тяжести течения атопического дерматита больные распределялись равномерно на группы с легкой, средней и тяжелой степенью.

Определение наличия и концентрации IgE-антител к *Malassezia* spp. и уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов исследуемых групп проводили иммунохемилюминесцентным методом на приборе ImmunoCAP 100 (Phadia AB, Швеция) с применением соответствующих реагентов.

Микологическое исследование с целью выделения и идентификации липофильных дрожжей рода *Malassezia* проводили методом соскоба и сбора с поверхности кожи на участке 1 см² на ватный тампон. Пробы брали с пораженных и непораженных участков кожи на верхней части тела (голова и шея). Далее производили пересев в трехкратной повторности на селективной среде Notman-agar (LNA). Чашки с посевом инкубировали в термостате при температуре 32°C в течение 2 нед. Видовую идентификацию представителей рода *Malassezia* проводили по морфологическим, физиологическим и хемотаксономическим признакам. Подсчет средних значений КОЕ/см²

осуществляли в соответствии с количеством колоний, выросших на пласке с пробы, взятой с участка кожи размером 1 см².

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование видового разнообразия *Malassezia* spp. и частоты выявления IgE-антител к *Malassezia* spp. проводили в четырех возрастных группах. Дрожжи, относящиеся к роду *Malassezia* spp., были выделены с кожи всех обследованных пациентов. Видовое разнообразие *Malassezia* spp. было представлено четырьмя видами: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*. Последний вид был выделен с кожи только одной пациентки в ассоциации с *M. sympodialis*.

На рис. 1 представлено видовое разнообразие липофильных грибов в зависимости от возраста пациентов. Как видно, в детском возрасте наиболее часто выделяли *M. sympodialis* — в 60% случаев у детей в возрасте до 5 лет и в 73% — у детей от 5 до 15 лет (в 40% случаев у больных старше 16 лет). В старшей возрастной группе больных на коже присутствовали в 43% случаев дрожжи *M. globosa*, которые у детей встречались в 2 раза реже. Не было выявлено различия по видам дрожжей на пораженных участках и на непораженных участках кожи тех же пациентов.

На рис. 2 представлена плотность колонизации липофильными грибами *Malassezia* spp. кожи больных atopическим дерматитом в различных возрастных

группах. Наиболее часто (в 65% случаев) плотность заселения кожи дрожжами у детей до 15 лет не превышала 10⁵ КОЕ/см². С возрастом, после 16 лет плотность колонизации нарастала и сохранялась постоянной в старших возрастных группах, когда у половины больных atopическим дерматитом плотность колонизации кожи грибами рода *Malassezia* spp. составляла 10⁸ КОЕ/см². Не выявлено закономерности распределения плотности колонизации от вида *Malassezia* spp. Не установлено зависимости между тяжестью течения дерматита, локализацией участка взятия пробы с кожи и видом грибов и плотностью контаминации. Однако было выявлено различие по плотности колонизации дрожжей на пораженных участках (на 2—3 порядка выше) в сравнении с непораженными участками кожи тех же пациентов.

IgE-антитела к *Malassezia* spp. выявляли у 42,85% всех обследованных пациентов с atopическим дерматитом (табл. 2). В 30,2% случаев эти антитела появлялись уже в раннем возрасте — до 5 лет, а в старшей возрастной группе противодрожжевые IgE-антитела обнаруживали в 2 раза чаще.

Вид липофильных дрожжей, выделенных с кожи больных независимо от возраста, никак не влиял на наличие или отсутствие IgE-антител к *Malassezia* spp. (рис. 3). Частота выявления этих антител в сыворотке крови была практически одинаковой у пациентов с различными видами *Malassezia* spp. Не было также установлено зависимости между плотностью коло-

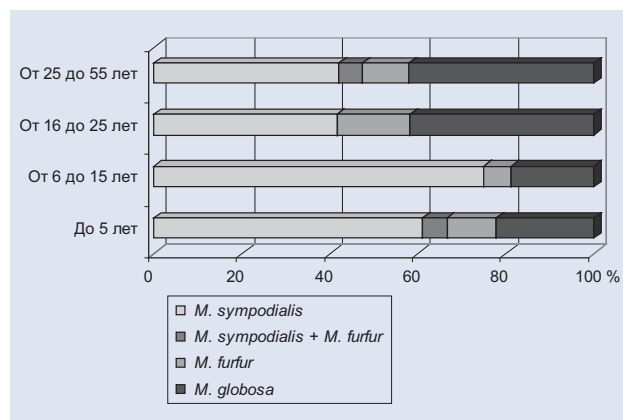


Рис. 1. Видовое разнообразие липофильных грибов *Malassezia* spp. на коже больных atopическим дерматитом в различных возрастных группах.

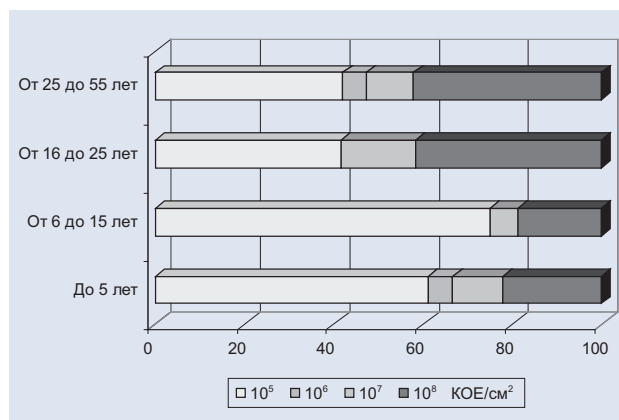


Рис. 2. Плотность колонизации липофильными грибами *Malassezia* spp. на коже больных atopическим дерматитом в различных возрастных группах.

Таблица 2. Выявление IgE-антител к *Malassezia* spp. в различных возрастных группах больных atopическим дерматитом

Возраст	Наличие IgE-антител к <i>Malassezia</i> spp.	
	абс.	%
До 5 лет	13 из 43	30,2
От 6 до 15 лет	13 из 38	34,2
От 16 до 25 лет	10 из 18	55,6
От 26 до 55 лет	21 из 34	61,8

низации (КОЕ) *Malassezia* spp. при посеве с кожи и присутствием и количеством IgE-антител к *Malassezia* spp. в сыворотке крови ($p < 0,05$, $r = -0,033$).

Между тем была обнаружена взаимосвязь уровня общего IgE в крови и наличия IgE-антител к *Malassezia* spp. В обследованной группе пациентов уровень об-

щего IgE варьировал от 120 до 5670 кЕ/л. Показатель общего IgE у пациентов с наличием IgE-антител к *Malassezia* spp. был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с отсутствием IgE-антител к *Malassezia* spp. (рис. 4). Уровень общего IgE не зависел от возраста, у 39,5% детей в возрасте до 5 лет он превышал 1000 кЕ/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсибилизация к липофильным грибам рода *Malassezia* представляет собой патогномичный признак атопического дерматита в отличие от других заболеваний атопического генеза (ринита и астмы). «Атопический марш» подразумевает закономерные трансформации одной нозологической формы в другую в различные возрастные периоды жизни. Так, в возрасте до 3 лет доминируют кожные проявления, типичные для атопического дерматита, до 7 лет — появляются симптомы аллергического ринита, трансформирующегося в бронхиальную астму после 7 лет. Существует совсем немного прогностических признаков, по которым можно в раннем детстве определить, по какому пути пойдет «атопический марш». Так, ладонная и подошвенная исчерченность, белый дермографизм — это симптомы хронического течения атопического дерматита [14].

Многие исследователи считают, что один из наиболее объективных признаков атопического дерматита, который проявляется на протяжении всей жизни, —

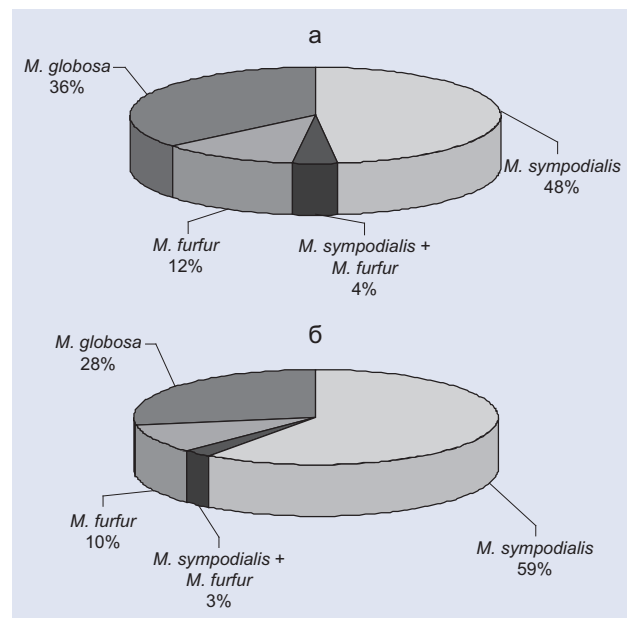


Рис. 3. Вид дрожжей, колонизирующих кожу больных атопическим дерматитом с наличием (а) или отсутствием (б) IgE-антител к *Malassezia* spp.

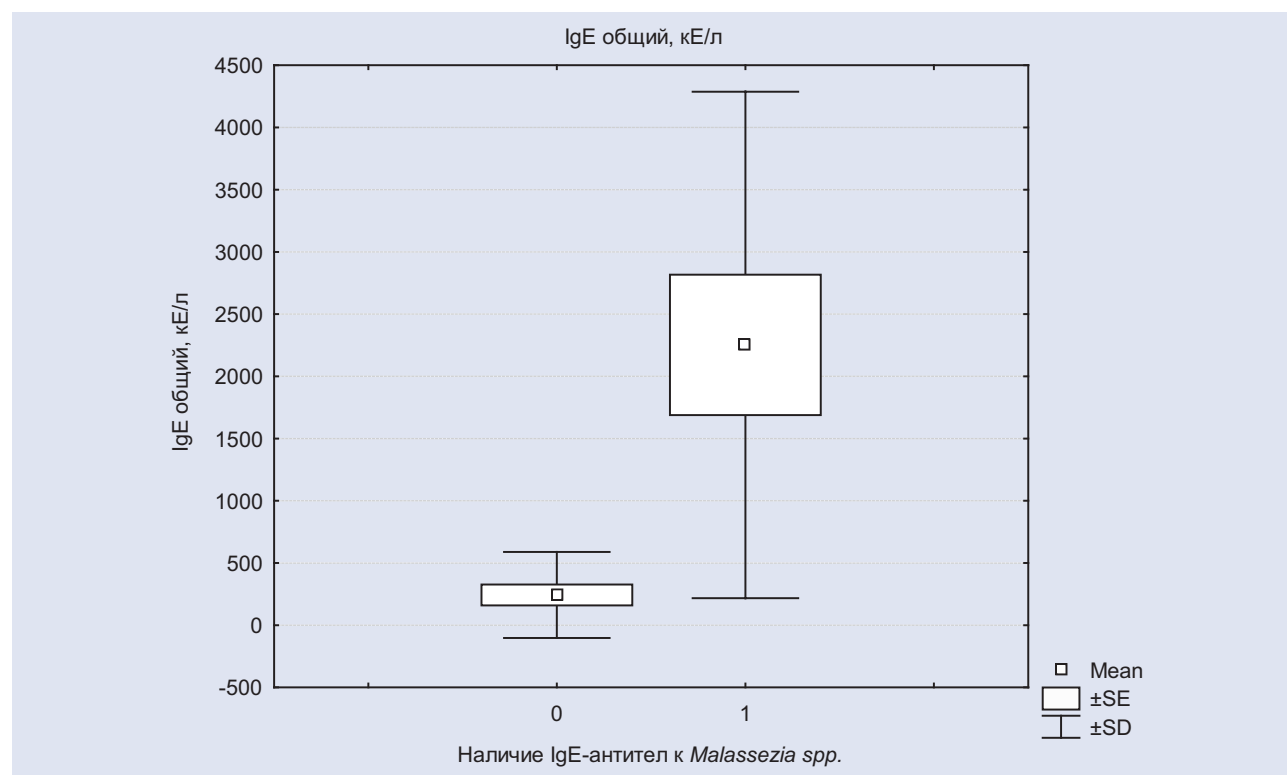


Рис. 4. Уровень общего IgE у пациентов с наличием и отсутствием IgE-антител к *Malassezia* spp.

это наличие IgE-антител к *Malassezia* spp. Причем исследования по возрастному мониторингу появления и динамики уровня IgE-антител к *Malassezia* spp. не проводились.

В настоящей работе оценивались возрастные особенности видового и количественного разнообразия грибов *Malassezia* spp. на коже и уровень IgE-антител к *Malassezia* spp. в сыворотке крови детей и взрослых с atopическим дерматитом. Видовое разнообразие *Malassezia* spp. на коже больных отличалось от данных, полученных другими исследователями. Наиболее часто у всех больных выделяли *M. sympodialis*, причем чаще всего именно в возрасте от 1 года до 15 лет. Это отличается от результатов работы японских исследователей, которые у детей с atopическим дерматитом выделяли преимущественно *M. restricta*, и результатов шведских ученых, выявлявших в ранней возрастной группе преимущественно *M. obtusa* и *M. globosa* [6, 7]. Достаточно сложно сказать, с чем связаны эти различия. Возможно влияние различных факторов: воздействие УФ-лучей и влажности, моющих средств и состава водопроводной воды, этнической принадлежности и популяционных особенностей. В одном мнении авторов едино: вид и плотность контаминации дрожжей не влияют на формирование сенсibil-

лизации к *Malassezia* spp.

Нами показано, что в 30,2% случаев IgE-антитела к *Malassezia* spp. появляются уже в первые годы жизни ребенка, страдающего atopическим дерматитом. Это отличается от данных L. Lange и соавт., которые нашли указанные антитела только у 17% детей с atopическим дерматитом, проживающих в Германии. Имеет ли данный признак региональное значение, также пока неизвестно [15].

Наличие связи между уровнем общего IgE и наличием IgE-антител к *Malassezia* spp. подтверждают полученные ранее результаты [8, 16]. Является ли это следствием поликлональной сенсibilизации или же служит специфическим симптомом, также пока неясно.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие основные выводы:

1. Частота встречаемости IgE-антител к *Malassezia* spp. у детей составляет 30,2%, что в 2 раза ниже, чем у взрослых.
2. Вид, плотность колонизации дрожжей *Malassezia* spp. не влияют на формирование сенсibilизации к грибам.
3. Спектр колонизации кожи различными видами *Malassezia* spp. зависит от возраста больных atopическим дерматитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокроносова М.А. Грибы рода *Malassezia* и atopический дерматит // Рос. аллергол. журн. 2008. № 1. С. 12—19.
2. Brasch J., Christophers E. Azelaic acid has antimycotic properties in vitro // Dermatology. 1993. Vol. 186. P. 55—58.
3. Leeming J.P., Holland K.T., Bojar R.A. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid // Br. J. Dermatol. 1986. Vol. 115. P. 551—556.
4. Akamatsu H., Komura J., Asada Y. et al. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases // Arch. Dermatol. Res. 1991. Vol. 283. P. 162—166.
5. Gupta A.K., Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups // Med. Mycol. 2004. Vol. 42, № 1. P. 35—42.
6. Takahata Y., Sugita T., Kato H. et al. Cutaneous *Malassezia* flora in atopic dermatitis differs between adults and children // Br. J. Dermatol. 2007. Vol. 157, № 6. P. 1178—1182.
7. Sandström F., Faergemann J. Atopic dermatitis in adults: does it disappear with age? // Acta Derm. Venereol. 2006. Vol. 86, № 2. P. 135—139.
8. Nordvall S.L., Lindgren L., Johansson S.G. et al. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* and *Staphylococcus aureus* in patients with very high serum total IgE // Clin. Exp. Allergy. 1992. Vol. 22. P. 756—761.
9. Ashbee H.R., Gunning J., Holland K.T. et al. Titres of IgE specific to *Malassezia* furfur serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor and controls // J. Investig. Dermatol. 1995. Vol. 105. P. 492.
10. Huang X., Johansson S.G., Zargari A. et al. Allergen cross reactivity between *Pityrosporum orbiculare* and *Candida albicans* // Allergy. 1995. Vol. 50. P. 648—656.
11. Lintu P., Savolainen J., Kalimo K. IgE antibodies to protein and mannan antigens of *Pityrosporum ovale* in atopie dermatitis // Clin. Exp. Allergy. 1997. Vol. 27. P. 87—95.
12. Zargari A., Harfast B., Johansson S.G. et al. Identification of allergen components of the opportunistic yeast *Pityrosporum orbiculare* by monoclonal antibodies // Allergy. 1994. Vol. 49. P. 50—56.
13. Selander C., Zargari A., Möllby R. et al. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopie eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens // Allergy. 2006. Vol. 61, № 8. P. 1002—1008.
14. Wahn U., von Mutius E. Childhood risk factors for atopie and the importance of early intervention // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 107, № 4. P. 567—574.
15. Lange L., Alter N., Keller T., Rietschel E. Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopie dermatitis: prevalence and clinical characteristics // Allergy. 2008. Vol. 63, № 4. P. 486—487.
16. Bayrou O., Pecquet C., Flahault A. et al. Head and neck atopie dermatitis and *malassezia-furfur*-specific IgE antibodies // Dermatology. 2005. Vol. 211, № 2. P. 107—113.

Поступила 05.08.09