

ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ КАК МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ЭКЗЕМЫ

Васильева Е.А.¹, Куяров А.А.¹, Куяров А.В.¹

¹БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: katya-190191@mail.ru

Аллергодерматозы представляют серьезную медико-социальную проблему. Во всем мире отмечен неуклонный рост заболеваемости ими как среди детей, так и среди взрослого населения. Несмотря на всестороннее изучение патогенеза атопического дерматита и экземы, до сих пор не сформирована единая концепция механизмов развития, классификации, методов лечения и профилактики данных заболеваний. Целями исследования явились изучение уровня лизоцима и гистамина в ротовой жидкости, оценка состояния микробиоты кишечника у пациентов с аллергодерматозами. Представлены результаты исследования уровня гистамина и лизоцима в слюне и состава микробиоты кишечника у 99 пациентов с аллергодерматозами. У всех больных аллергодерматозами выявлены отклонения от параметров эубиоза. У 70,7% больных отмечены тяжелые нарушения микрофлоры кишечника по трем, четырем и более показателям. Анализ количественного и качественного состава микрофлоры кишечника позволил выявить зависимость степени тяжести аллергодерматозов от степени отклонений от параметров эубиоза. У больных с аллергодерматозами выявлены снижение уровня лизоцима и повышение уровня гистамина в ротовой жидкости. Выявлена зависимость тяжести течения патологического кожного процесса от уровня гистамина в слюне.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, аллергодерматозы, микробиота кишечника, лизоцим, гистамин.

NON-SPECIFIC PROTECTION FACTORS AS MARKERS OF THE SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS AND ECZEMA

Vasileva E.A.¹, Kuyarov A.A.¹, Kuyarov A.V.¹

¹BU VO KhMAO – Yugra «Surgut State University», Surgut, e-mail: katya-190191@mail.ru

Allergic skin diseases are a serious medical and social problem. All over the world, there has been a steady increase in the incidence of both children and adults. Despite a comprehensive study of the pathogenesis of atopic dermatitis and eczema, a unified concept of the mechanisms of development, classification, methods of treatment and prevention of these diseases has not yet been formed. The aim of the study was to study the level of lysozyme and histamine in the oral fluid, to assess the state of the intestinal microbiota in patients with allergic dermatoses. The results of a study of the level of histamine and lysozyme in saliva and the composition of the intestinal microbiota in 99 patients with allergic dermatoses are presented. All patients with allergic dermatoses showed deviations from the parameters of eubiosis. In 70.7% of patients, severe violations of the intestinal microflora were noted according to three, four or more indicators. Analysis of the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora revealed the dependence of the severity of allergic dermatoses on the degree of deviations from the parameters of eubiosis. In patients with allergic dermatoses, a decrease in the level of lysozyme and an increase in the level of histamine in the oral fluid were revealed. The dependence of the severity of the pathological skin process on the level of histamine in saliva was revealed.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, allergic dermatoses, intestinal microbiota, lysozyme, histamine.

Проблема аллергодерматозов в настоящее время не теряет своей актуальности. Атопический дерматит (АтД) и экзема занимают одно из ведущих мест по распространенности в популяции, отмечается неуклонный рост заболеваемости ими во всем мире [1, 2]. В Российской Федерации за последнее десятилетие количество больных АтД увеличилось в 2 раза. Распространенность среди детей составляет 20%, а среди взрослых – 1–3% [3, 4].

Аллергодерматозы, как правило, манифестируют с детского возраста, имеют тенденцию к хроническому течению с последовательной сменой обострений и ремиссий,

основным клиническим симптомом которых является зуд, значительно влияющий на качество жизни [4, 5].

Формирование патологических кожных высыпаний – сложный многокомпонентный процесс, в котором напрямую связаны нарушения иммунного ответа и выработка медиаторов воспаления (гистамина, нейропептидов, цитокинов) [6]. Система врожденного иммунитета включает в себя физиологические барьеры, такие как кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, ферменты (лизоцим, протеиназы, пероксидазы), интерферон и иные, обеспечивающие основные иммунологические механизмы защиты организма.

Многие исследования показали, что состояние желудочно-кишечного тракта и состояние микробиоты кишечника оказывают влияние на развитие и клиническое течение аллергических заболеваний [5–8]. Важным фактором риска в развитии аллергодерматозов являются заболевания желудочно-кишечного тракта, нередко сопровождающиеся нарушением микробиоты кишечника [7, 8]. В результате изменения эубиоза кишечника происходит нарушение процессов всасывания, что способствует пищевой сенсибилизации, а увеличение количества условно-патогенной и патогенной микрофлоры, вырабатывающей токсины, усугубляет данный процесс. В результате формируется неадекватный иммунный ответ на аллергены с усиленной выработкой иммуноглобулина Е (IgE), и, как следствие, происходит повышение выброса гистамина [6].

Активация синтеза IgE является ведущим патогенетическим звеном в механизмах развития аллергодерматозов, однако выделяют не IgE-опосредованные формы заболеваний, в развитии которых основное значение придают активации тучных клеток и, как следствие, большому выбросу гистамина [6, 7]. Высвобождение медиаторов воспаления способствует поддержанию аллергического процесса, кроме того, механическое воздействие на кожу (расчесывание) приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли, лейкотриенов и других медиаторов), поддерживающих «порочный круг» [7].

В литературе встречаются данные о повышенном уровне гистамина в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом. Описана зависимость повышения концентрации гистамина в крови в соответствии с ростом тяжести заболевания [9].

Лизоцим в организме является естественным фактором защиты слизистых оболочек, обладает способностью лизировать бактериальные клетки, стимулирует фагоцитоз и оказывает нейтрализующее действие на некоторые бактериальные токсины. Учитывая ведущую роль лизоцима в системе неспецифического иммунитета, а также подверженность воздействию факторов внешней и внутренней среды, определение содержания лизоцима при

различных патологических состояниях крайне необходимо [10]. Определение уровня лизоцима в биологических жидкостях позволяет оценить активность воспалительного процесса и состояние иммунобиологической реактивности организма [11].

Цель исследования

Изучить уровень лизоцима, гистамина в ротовой жидкости и состояние микробиоты кишечника у пациентов с аллергодерматозами, оценить взаимосвязь с тяжестью течения кожного процесса.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на базе БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», научной лаборатории «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера». В исследование включены пациенты с установленными диагнозами «атопический дерматит» и «экзема» (n=99). Диагноз АтД и экземы выставлялся с учетом жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины, с использованием критериев, представленных в Федеральных клинических рекомендациях. Дерматовенерология 2015 [4].

Пациенты разделены на 3 основные группы: АД1 – дети с атопическим дерматитом от 3 до 17 лет (n=34), АД2 – взрослые с атопическим дерматитом возрасте от 18 лет до 59 лет (n=33) и взрослые пациенты с экземой (Экз) от 18 до 59 лет (n=32). В группу сравнения (ГС) вошли лица, сопоставимые по возрасту и полу, не имеющие отягощенного аллергоанамнеза и кожных заболеваний (n=32). Для оценки степени тяжести аллергодерматозов использовался индекс Scoring of Atopic Dermatitis «SCORAD». Описана возможность применения данной шкалы для оценки тяжести не только атопического дерматита, но и экземы [2].

Определение уровня содержания лизоцима и гистамина в слюне проводилось методом иммуноферментного анализа. Исследование кишечной микробиоты проводилось с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI ToF MS). Оценка состояния микробиоты кишечника проводилась по уровням отклонения количественных и качественных показателей эубиоза [12]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica 6.1, достоверными считались показатели при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка тяжести кожного процесса проводилась по индексу SCORAD, показатели варьировали от 11 до 67 баллов. Во всех исследуемых группах преобладал среднетяжелый кожный процесс (74,7% случаев). Тяжесть по индексу SCORAD в среднем по группе Экз составляла наибольшую величину ($33,7 \pm 2,3$ балла) и имела тенденцию к снижению в исследуемых группах взрослых с АтД ($33,3 \pm 2,1$ балла) и детей с АтД ($32,6 \pm 2,2$ балла) ($p > 0,05$).

При опросе больных у 18,2% имелись диагностированные ранее заболевания желудочно-кишечного тракта, вне стадии обострения.

При оценке микробиоты кишечника выявлено, что у всех больных аллергодерматозами имелись отклонения от параметров эубиоза, показатели видового состава микрофлоры кишечника в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Видовой состав микрофлоры кишечника у лиц с аллергодерматозами

	АД1 (n=34)		АД2 (n=33)		Экз (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Уменьшение количества лактобактерий	31	91,2±4,9	31	93,9±4,2	30	93,8±4,3
Уменьшение количества бифидобактерий	11	32,4±8,0	18	54,5±8,7*	16	50,0±8,8
Уменьшение количества типичных <i>E. coli</i>	24	70,5±7,8	13	39,3±8,5*	12	37,5±8,6*
Повышение количества лактозонегативных <i>E. coli</i>	20	58,8±8,4	26	78,8±7,1*	24	75,0±7,5
Повышение количества гемолитических форм <i>E. coli</i>	27	79,4±6,9	7	21,2±7,1*	6	18,6±6,9*
Повышение количества грибов рода <i>Candida</i>	12	35,2±8,1	2	6,1±4,2*	1	3,1±1,8*
Повышение количества кокковых форм микроорганизмов	7	21,5±7,0	12	36,4±8,4	16	50,0±8,8*
Повышение количества клостридий	3	8,8±4,9	4	12,1±5,8	3	9,4±3,0

Примечание: АД1 – дети с atopическим дерматитом, АД2 – взрослые с atopическим дерматитом, Экз – взрослые пациенты с экземой, * – достоверность отличия показателей к группе АД1, $p < 0,05$.

Тяжелые нарушения по трем, четырем и более показателям выявлены у 70,7% больных. Нарушение видового состава кишечной микробиоты характеризовалось значительным снижением количества лактобактерий во всех группах больных. Значимое уменьшение количества бифидобактерий выявлено у взрослых больных с АД (54,5±8,7%), которое достоверно отличалось от показателей у детей с АД.

В группе детей с АД наблюдались значительное увеличение количества гемолитических форм *E. coli* (79,4±6,9%) и снижение типичных *E. coli* (70,5±7,8%), которые достоверно отличались от показателей в группах взрослых пациентов с АД и экземой ($p < 0,05$). Выраженное увеличение количества лактозонегативных *E. coli* выявлено в группах взрослых больных, у пациентов с экземой (78,8±7,1%) достоверно чаще, чем у детей с АД. Повышение количества грибов рода *Candida* достоверно чаще отмечено в группе детей с АД (35,2±8,1%), нежели у взрослых. Увеличение количества кокковых форм отмечено в группах взрослых больных чаще, чем у детей с АД.

Проведена оценка зависимости тяжести течения кожного процесса от отклонений параметров эубиоза, показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели отклонений от параметров эубиоза и тяжести течения кожного процесса в группах

Степень тяжести течения кожного процесса	Отклонения от параметров эубиоза							
	I		II		III		IV	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Легкая (n=19)	11	57,9	5	26,3	3	15,8	–	
Среднетяжелая (n=74)	1	1,4	12	16,2	28	37,8	33	44,6
Тяжелая (n=6)	–		–		1	16,7	5	83,3

При легкой степени тяжести течения кожного процесса отклонения по трем параметрам от эубиоза отмечены в 15,8% случаев, при среднетяжелой степени отклонения по трем и четырем параметрам наблюдались в 37,8% и 44,6% случаев соответственно. При тяжелой степени течения дерматоза в 83,3% выявлены отклонения по четырем и более показателям.

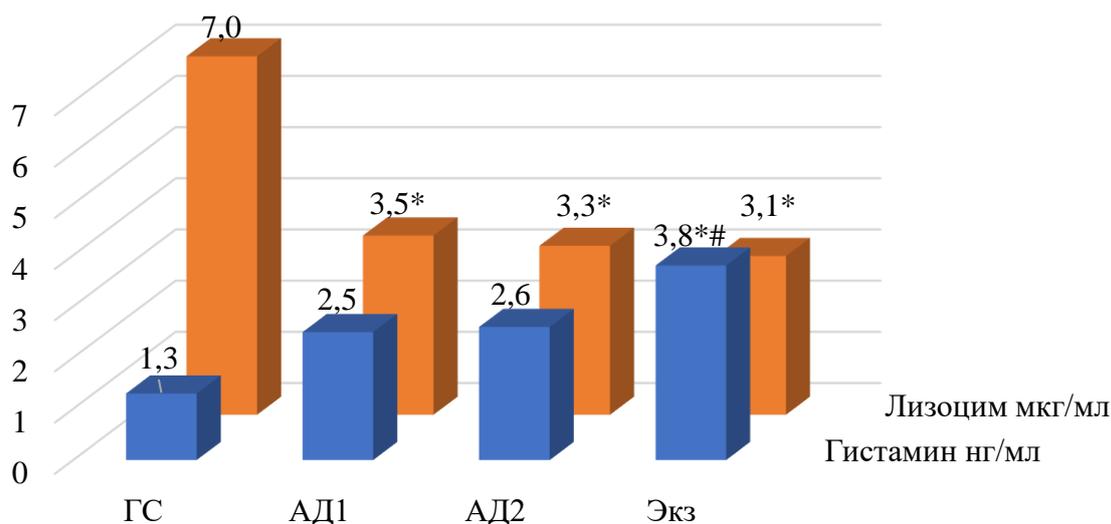
Тяжесть течения кожного процесса находится в прямой корреляционной зависимости ($r_p=0,71$) от нарушений эубиоза кишечника, т.е. кожный процесс среднетяжелой и тяжелой степени протекает на фоне нарушения микробиоты кишечника по трем, четырем и более показателям.

Выраженные нарушения эубиоза кишечника у пациентов с аллергодерматозами свидетельствуют о важной роли нарушения микробиоты в развитии и течении кожного процесса, поддержании аллергического воспаления. Нарушение эубиоза кишечника по четырем и более показателям отмечено у пациентов с тяжелым течением кожного процесса в 83,3% случаев, а со среднетяжелым течением – в 44,6% случаев. Установлена зависимость тяжести течения кожного процесса при аллергодерматозах от степени отклонения от параметров эубиоза.

При анализе количественного и качественного состава микробиоты кишечника у больных аллергодерматозами выявлены выраженный дефицит лактобактерий, уменьшение количества типичных представителей *E. coli* и увеличение условно-патогенных форм микроорганизмов, таких как грибы рода *Candida*, появление лактозонегативных и гемолитических форм *E. coli*. Повышенная колонизация условно-патогенной микрофлоры способствует усиленному проникновению макромолекул аллергенов через клетки эпителиального барьера кишечника, созданию условий для сенсibilизации организма, неадекватного иммунного ответа, поддержанию воспаления и, как следствие, отягощению течения кожного процесса. Эндотоксины грамотрицательных микроорганизмов кишечника

усугубляют аутосенсбилизацию. Выявленный дефицит типичных представителей микробиоты кишечника является показанием к коррекции пробиотиками.

При оценке уровня лизоцима и гистамина использовали ротовую жидкость, поскольку данная методика имеет ряд преимуществ: сбор материала не инвазивен, прост и удобен для пациента. Уровень лизоцима и гистамина в слюне у больных аллергодерматозами и группы сравнения представлен на рисунке.



Уровень гистамина и лизоцима в слюне в исследуемых группах

Примечание: ГС – группа сравнения, АД1 – дети с атопическим дерматитом, АД2 – взрослые с атопическим дерматитом, Экз – взрослые пациенты с экземой; * – достоверность отличия показателей по сравнению с группой сравнения, $p < 0,05$, # – достоверность отличия показателей по сравнению с другими группами, $p < 0,05$.

В группе сравнения уровень лизоцима в слюне составлял 7,0 мкг/мл и значительно снижался в группах больных аллергодерматозами, в группе детей с АД1 составлял 3,5 мкг/мл и имел тенденцию к снижению в группах взрослых с АД2 3,3 мкг/мл и больных экземой до 3,1 мкг/мл. Уровень гистамина в группе сравнения составлял 1,3 нг/мл и значительно повышался у больных аллергодерматозами; так, наибольший уровень выявлен в группе больных экземой 3,8 нг/мл, что достоверно выше, чем в других группах больных.

При исследовании уровня гистамина в слюне выявлено, что у больных аллергодерматозами уровень гистамина значительно выше, чем в группе сравнения, это может быть связано с каскадом аллергических реакций, поступлением эндогенного гистамина с пищей, а также с нарушением эубиоза кишечника под влиянием кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью.

Выявлен значительный дефицит лизоцима в слюне у пациентов с аллергодерматозами, что свидетельствует о снижении активности основного фактора резистентности организма.

Проведена оценка взаимосвязи уровня гистамина в ротовой жидкости и тяжести течения кожного процесса, показатели представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели уровня гистамина в слюне в зависимости от тяжести течения кожного процесса в группах

Степень тяжести течения кожного процесса	Уровень гистамина в слюне, нг/мл		
	АД1	АД2	Экз
Легкая (n=19)	2,4±0,4	2,6±0,4	2,1±0,4
Среднетяжелая (n=74)	3,6±0,4	3,8±0,4	3,7±0,4
Тяжелая (n=6)	5,6±0,4*	5,4±0,4*	5,1±0,4*

Примечание: АД1 – дети с атопическим дерматитом, АД2 – взрослые с атопическим дерматитом, Экз – взрослые пациенты с экземой; * – статистически значимые отличия при сравнении показателей в каждой группе, $p < 0,05$.

При исследовании уровня гистамина выявлено, что у больных с тяжелой степенью тяжести течения кожного процесса выявлено достоверное повышение уровня гистамина в ротовой жидкости во всех группах ($p < 0,05$). Определена прямая корреляционная зависимость тяжести течения кожного процесса от уровня гистамина в слюне ($r_p = 0,93$).

В результате проведенного исследования выявлена взаимосвязь клинического течения аллергодерматозов и уровня лизоцима, гистамина в ротовой жидкости и нарушений микробиоценоза кишечника. Дальнейшие исследования позволят расширить методы диагностики и лечения аллергодерматозов и выбирать оптимальные методы профилактики обострений кожного процесса.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительных нарушениях в системе врожденного иммунитета при аллергодерматозах. В случае тяжелого течения кожного процесса рекомендованы обследование и коррекция нарушений эубиоза кишечника. Определение уровня лизоцима и гистамина в слюне рекомендуется использовать в качестве дополнительного лабораторного критерия тяжести течения аллергодерматозов.

Список литературы

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2016-2017 годы. М., 2018. 208 с.

2. Wollenberg A., Szepietowski J., Taieb A., Ring J. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. № 32. P. 657-682.
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017. № 6. С. 22–33.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
5. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Микробиота кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении // *Медицинский алфавит.* 2020. № 6. С. 22–27. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-22-27.
6. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., П.Е. Садчиков. Дизонтогении микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни как фактор формирования атопии // *Педиатрическая фармакология.* 2019. № 16 (2). С. 91–96.
7. Носырева С.Ю. Профилактика ранней аллергопатологии у детей путем модуляции микробного фактора гистаминообразования: дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2019. 170 с.
8. Печкуров Д.В., Зайнуллина О.Н., Тяжева А.А., Лямин А.В. Новый подход к оценке и коррекции нарушений биоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом // *Наука и инновации в медицине.* 2019. Т. 4. № 1. С. 53-57. DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-1-53-57.
9. Федорцов О.Е., Мочульская О.Н. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017. № 62 (3). С. 99-104. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-99-104.
10. Касохов Т.Б., Царева А.А., Мазур А.И., Цораева З.А., Рамонова А.З., Тедеев А.К. Нарушения показателей местного и системного иммунитета у детей с атопическим дерматитом // *Эффективная фармакотерапия.* 2019. Т. 15. № 43. С. 16-19. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-43-16-19.
11. Овсянников В.Г., Торопкина Ю.Е., Краскевич В.В., Алексеев В.В., Бойченко А.Е., Алексеева Н.С., Краскевич Д.А. ЛИЗОЦИМ – ГРАНИ ВОЗМОЖНОГО // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29903> (дата обращения: 25.02.2021).
12. Куяров А.В., Сайгушева Л.А., Дудко Е.Ф., Куяров А.А. Экологическая оценка бактериальных сообществ при дисбактериозе кишечника // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2017. № 1 (31). С. 54-58.