

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics LLC remains neutral with*

regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Revyakina V.A.  0000-0002-1149-7927

Mukhortykh V.A.  0000-0003-3650-6305

Larkova I.A.  0000-0001-7640-0754

Sentsova T.B.  0000-0002-3991-4702

Vorozhko I.V.  0000-0003-2529-9152

Kuvshinova E.D.  0000-0003-3650-6305

Литература

1. *Tham EH, Leung DYM.* How Different Parts of the World Provide New Insights Into Food Allergy. *J. Allergy. Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (4): 290–299.

2. *Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Шавкина М.И., Мухомых В.А.* Фенотипы пищевой аллергии у детей. *Вопросы питания.* 2016; 85 (1): 27–31.

3. *Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK.* Food allergy in the developing world. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 76–78.

4. *Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, du Toit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halcken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (8): 1008–1025.

5. *Knop E, Knop N, Claus P.* Local production of secretory IgA in the eye-associated lymphoid tissue (EALT) of the normal human ocular surface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 2322–2329.

6. *Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA.* Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 377–382.

7. *Corthesy B.* Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front. Immunol.* 2013 Jul; 4: 185.

8. *Cianferoni A, Spergel JM.* Food allergy: review,

classification and diagnosis. *Allergol. Int.* 2009; 58: 457–466.

9. *Arasi S, Mennini M, Valluzzi R, Riccardi C, Fiocchi A.* Precision medicine in food allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Oct; 18 (5): 438–443. doi: 10.1097/ACI.0000000000000465.

10. *Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ.* Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet* 2013 Mar; 381: 861–873.

11. *Sicherer SH, Sampson HA.* Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 41–58.

12. *Avershina E, Ravi A, Storro O, Oien T, Johnsen R, Rudi K.* Potential association of vacuum cleaning frequency with an altered gut microbiota in pregnant women and their 2-year-old children. *Microbiome.* 2015; 3 (1): 65.

13. *Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D.* Analysing the eosinophil cationic protein-a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011 Jan 14; 12: 10.

14. *Lee JM, Jin HJ, Noh G, Lee SS.* Effect of processed foods on serum levels of eosinophil cationic protein among children with atopic dermatitis. *Nutr. Res. Pract.* 2011 Jun; 5 (3): 224–229.

15. *Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Bochner BS, Butterfield JH, Gotlib J, Haferlach T, Hellmann A, Horny HP, eiferman KM, Metzgeroth G, Matsumoto K, Reiter A, Roufosse F, Rothenberg ME, Simon HU, Sotlar K, Vandenberghe P, Weller PF, Gleich GJ.* ICON: eosinophil disorders. *World Allergy Organ J.* 2012; 5 (12): 174–181. doi: 10.1097/WOX.0b013e31827f4192.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-74-80

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-74-80>

О.Н. Зайнуллина¹, Д.В. Печкуров², А.В. Лямин², З.Р. Хисматуллина¹

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОМА ОСНОВНЫХ БИОТОПОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа;

²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара, РФ



Цель исследования – установить видовой состав биотопов кожи и кишечника у детей с атопическим дерматитом (АтД) и их влияние на течение заболевания. Материалы и методы исследования: наблюдали 60 детей с АтД и сопутствующим дисбактериозом кишечника в возрасте от 1 до 12 лет. Для объективной оценки степени тяжести клинических проявления АтД использовали индекс

Контактная информация:

Зайнуллина Олеся Николаевна – к.м.н., асс. каф. дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ

Адрес: Россия, 450010, г. Уфа, ул. Союзная, 37

Тел.: (347) 278-24-35, E-mail: olisenok@mail.ru

Статья поступила 6.06.19,

принята к печати 25.03.20.

Contact Information:

Zaynullina Olesya Nikolaevna – candidate of Med. Sci., associate prof. of Dermatovenerology Department with courses of dermatovenerology and cosmetology of the Institute of Continuing Professional Education of Bashkir State Medical University

Address: Russia, 450010, Ufa, ul. Soyuznaya, 37

Tel.: (347) 278-24-35, E-mail: olisenok@mail.ru

Received on Jun. 6, 2019,

submitted for publication on Mar. 25, 2020.

SCORAD. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов с кожи и в кале проводили с использованием MALDI-ToF MS. Результаты: преобладающей группой облигатных микроорганизмов кожи у детей с АтД были стафилококки, выделенные у 63,3% пациентов, на втором месте – различные представители рода *Acinetobacter* (30%), на третьем – *Streptococcus salivarius* (8,3%). Условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове у 58,8% детей, чаще всего – *Staphylococcus aureus* (15%), *Staphylococcus haemolyticus* и *Enterococcus faecalis* (по 11,7%). В результате исследования видового состава кишечного микробиома установлено, что чаще всего выявлялись *Bifidobacterium longum* (56,7%) и *Lactobacillus paracasei* (30%). При анализе зависимости тяжести АтД от количества бифидо- и лактобактерий выявлена обратная корреляционная связь ($K_{\text{корр}}=0,52$). Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях на первом месте находилась *K. oxytoca* (26,7%), на втором – *E. cloacae* (16,7%), на третьем – *C. freundii* (15%). В итоге оценки взаимосвязи степени дисбиоза на степень тяжести АтД по индексу SCORAD установлена высокая степень прямой корреляции ($K_{\text{корр}}=0,74$). Заключение: микробиологическое исследование кожи позволило определить видовой состав облигатной микрофлоры биотопов кожи и кишечника и предположить их влияние на течение АтД.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, видовой состав микроорганизмов, биотопы, масс-спектрометрия.

Цит.: О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.В. Лямин, З.Р. Хисматуллина. Характеристика микробиома основных биотопов у детей с атопическим дерматитом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 74–80.

O.N. Zaynullina¹, D.V. Pechkurov², A.V. Lyamin³, Z.R. Khismatullina³

CHARACTERIZATION OF THE MAIN BIOTOPES MICROBIOME IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Samara State Medical University, Samara, Russia

Objective of the research: to reveal the species composition of skin and intestines biotopes in children with AtD and their effect on the disease course. **Material and methods:** 60 children with AtD and concomitant intestinal dysbiosis at the age of 1 to 12 years. For an objective assessment of the AtD clinical manifestations severity, the SCORAtD index was used. Identification of isolated cultures of microorganisms from the skin and feces was performed using MALDI-ToF MS. **Results:** the predominant group of skin obligate microorganisms in children with AtD were Staphylococci isolated in 63,3% of children. In the second place – various representatives of *Acinetobacter* genus (30%), in the third – *Streptococcus salivarius* (8,3%). Conditionally pathogenic microorganisms were present on the skin in 58,8% of children, most often *Staphylococcus aureus* (15%), *Staphylococcus haemolyticus* and *Enterococcus faecalis* (11,7% each). A study of the species composition of the intestinal microbiome revealed that *Bifidobacterium longum* (56,7%) and *Lactobacillus paracasei* (30%) were the most common. An analysis of the dependence of AtD severity on the number of bifido and lactobacilli revealed an inverse correlation (C.C.=0,52). Among conditionally pathogenic bacteria in feces, in the first place were *K. oxytoca* (26,7%), in the second place *E. colacae* (16,7%), and *C. freundii* (15%) in the third place. An assessment of the relationship between dysbiosis degree and AtD severity according to the SCORAD index revealed a high degree of direct correlation (C.C.=0,74). **Conclusion:** microbiological examination of the skin allowed to determine the species composition of the skin and intestines biotopes obligate microflora and assume their effect on the AtD course.

Keywords: children, atopic dermatitis, species composition of microorganisms, biotopes, mass spectrometry.

Quote: O.N. Zaynullina, D.V. Pechkurov, A.V. Lyamin, Z.R. Khismatullina. Characterization of the main biotopes microbiome in children with atopic dermatitis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (2): 74–80.

В настоящее время в структуре хронических заболеваний кожи атопический дерматит (АтД) занимает одну из лидирующих позиций [1, 2]. АтД в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи [3].

Кроме общепризнанных причин развития АтД (наследственная предрасположенность, нарушение барьерной функции кожи) предполагается и роль бактериального фактора – возможно, на развитие и течение заболевания влияет видовой состав основных биотопов, главными из которых в организме человека являются толстая кишка и кожный покров [4].

Дебют АтД приходится на первые месяцы жизни, когда происходит становление кишечной микробиоты и иммунной системы, закладываются основы физиологии и метаболизма желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), во многом программирующие здоровье детей в дальнейшем [5, 6]. Поэтому в настоящее время актуальна патофизиологическая микроэкологическая концепция патогенеза АтД у детей, основанная на доказательствах участия условно-патогенной флоры в процессах сенсбилизации ЖКТ и макроорганизма в целом [7].

Установлено, что изменения состава кишечной микрофлоры возникают до появления первых симптомов аллергического заболевания, т.е. нарушения в составе кишечной микрофлоры первичны по отношению к развитию аллергии, а при пищевой аллергии нарушения в составе кишечного биоценоза выявляются у подавляющего числа детей, обследованных в период обострения заболевания. При этом дисбиотические сдвиги в большинстве случаев затрагивают как аэробный, так и анаэробный компоненты кишечного биоценоза [8]. С другой стороны, биологическое равновесие нормофлоры легко нарушается при наличии аллергических заболеваний, в частности АтД [9].

В настоящее время активно обсуждаются две гипотезы формирования АтД. Согласно одной из них, определяемой как *inside–outside* (изнутри–наружу), начальным звеном в патогенезе данного заболевания становятся нарушения внутренних процессов в организме с проявлениями на коже, считающимися «верхушкой айсберга» [10]. Другая, известная как *outside–inside* (снаружи–внутри), во главу ставит состояние эпидермального барьера, нарушение которого приводит к развитию АтД [11].

Эпидермальный барьер формируется в нижних участках рогового слоя и представляет собой цепочку корнеоцитов, их липидный слой предотвращает потерю воды [12]. Характерные для АтД патологические изменения кожи и прежде всего нарушение ее барьерной функции создают благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры [13]. Следовательно, внешние факторы, в т.ч. и инфекционного характера, могут сыграть существенную роль в реализации и течении АтД в качестве аллергенов или триггеров. Поэтому исследования, касающиеся состояния микробиома кожи больных АтД, чрезвычайно актуальны [14].

Этиологическая роль патогенной микрофлоры, населяющей кожные покровы больных хроническими дерматозами, выходит далеко за пределы классической инфекционной патологии [15]. Микробиом кожи больных АтД по сравнению со здоровыми лицами характеризуется повышением общего числа микроорганизмов, однако у больных АтД имеется ряд особенностей, касающихся как разновидностей самой микрофлоры, так и характера реакции организма на нее. В составе микрофлоры этих больных преобладают *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*

furfur, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которые могут стать не только причиной вторичных бактериально-грибковых инфекций, но и привести к утяжелению заболевания и длительности обострений даже при их бессимптомном носительстве [16]. Продуцируемые стафилококками токсины способны индуцировать выработку специфичных к ним IgE-антител, микробные суперантигены запускают каскад иммунопатологических процессов, лежащих в основе АтД. Постоянное персистирование патогенной микрофлоры в очагах поражения кожи – один из ведущих факторов развития манифестаций и экзацербаций АтД.

До настоящего времени для определения состава микрофлоры использовали рутинный метод бактериологического посева, который позволяет установить родовую принадлежность микроорганизмов, выявить наличие условно-патогенных бактерий, в первом приближении оценить спектр микрофлоры [17].

В то же время для правильной оценки состава микрофлоры необходимо учитывать и видовую принадлежность бактерий. Наряду с классическими методами идентификации микроорганизмов (биохимическая, фаго- и сероидентификация), появился арсенал молекулярно-генетических методов, а также протеомный анализ, основанный на использовании физических технологий, к числу которых относится матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-ToF MS). Опыт применения MALDI-ToF MS для видовой идентификации микроорганизмов, выделенных из клинического материала, подтверждает высокую ценность метода, а потенциальная возможность проводить прямую индикацию бактерий в материале значительно сокращает сроки выполнения анализов и открывает новые ресурсы для использования в различных алгоритмах микробиологической диагностики [18].

Таким образом, многоплановость патогенеза АтД обуславливает необходимость изучения различных аспектов данной патологии.

Цель исследования – установить видовой состав биотопов кожи и кишечника у детей с АтД и их влияние на течение заболевания.

Материалы и методы исследования

В ГАУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» проходили лечение 60 детей с АтД и сопутствующим дисбиозом кишечника в возрасте от 3 до 12 лет, в т.ч. 34 девочки и 26 мальчиков. Давность заболевания составляла от 0,5 до 11 лет. Детей распределили по возрасту следующим образом: от 3 до 6 лет – 38,3%, от 6 до 9 – 31,7%, от 9 до 12 лет – 30%. Все пациенты обследованы по единому протоколу с информированным согласием родителей.

Для установления степени тяжести заболевания использовали объективную полуколичественную шкалу SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), которая учитывает следующие признаки: распростра-

Таблица 1

**Состав облигатной микрофлоры кожи
у детей с АтД**

Микроорганизмы	Абс. число	Частота, %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	26	43,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	12	20
<i>Acinetobacter pittii</i>	7	11,7
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	7	11,7
<i>Acinetobacter ursungii</i>	2	3,3
<i>Acinetobacter shindleri</i>	2	3,3
<i>Streptococcus salivarius</i>	5	8,3
<i>Moraxella osloensis</i>	2	3,3
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	1	1,7
<i>Corynebacterium coylae</i>	1	1,7
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1,7
<i>Bacillus subtilis</i>	1	1,7
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	1	1,7

Таблица 2

**Выявление условно-патогенных бактерий
на коже у детей с АтД**

Микроорганизмы	Абс. число	Частота, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	15
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	11,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	11,7
<i>Candida guilliermondii</i>	6	10
<i>Escherichia coli</i>	6	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	6,7

ненность кожных поражений, интенсивность клинических проявлений, субъективные симптомы, с последующим расчетом индекса SCORAD.

Идентификацию всех выделенных культур микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF MS на приборе MicroflexLT производства Bruker®. MALDI-ToF MS – автоматизированная молекулярная платформа, которая представляет собой быстрый, простой и недорогой метод видовой идентификации бактерий и грибов. Методом MALDI-ToF MS видовой идентификация может быть осуществлена за минуты, в то время как идентификация по общепринятым тестам занимает от нескольких часов до 2 и более суток [19].

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводили при помощи t-критерия Стьюдента, сравнение количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, – с использованием критерия Манна-Уитни. Критической величиной уровня значимости считали $p \leq 0,05$. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение

У обследованных наблюдались следующие клинические формы АтД. У 2 детей (3,3%) – экссудативная форма с симметричными эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы, экссудацией с образованием корок. Высыпания также распространялись на кожу наружной поверхности голени, предплечий, туловища и ягодиц. Эритематозно-сквамозная форма АтД диагностирована у 9 детей (15%), она характеризовалась наличием зудящих узелков, эрозий и экскориаций на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже – на коже лица. Наибольший удельный вес (46 детей – 76,7%) составила эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, которая характеризовалась эритематозно-сквамозными и папулезными очагами, преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей, передней и боковой поверхностях шеи. Кожа при этом сухая, лихенифицированная, с большим количеством экскориаций и мелкопластинчатых чешуек. Лихеноидная форма наблюдалась у 3 детей (5%) и выражалась сухостью, выраженным рисунком, отечностью и инфильтрацией кожных покровов.

По степени тяжести АтД (индекс SCORAD) пациентов распределили следующим образом: с легкой степенью АтД – 3 ребенка (5%), со средней – 32 (53,3%), с тяжелой – 25 (41,7%).

Микробиологическое исследование кожи позволило определить видовой состав облигатной микрофлоры в клиническом материале. Преобладающей группой микроорганизмов кожи у детей с АтД были стафилококки – представители нормальной микрофлоры тела чело-

века, выделенные у 38 детей (63,3%). На втором месте по частоте встречаемости были различные представители рода *Acinetobacter* – облигатные обитатели кожи и слизистых оболочек, которые присутствовали у 18 детей (30%), на третьем месте по частоте встречаемости – *Streptococcus salivarius*, который обнаружился у 5 детей (8,3%). Остальные представители нормобиоты обнаруживались в единичных случаях (табл. 1).

Условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове 58,8% больных АтД, причем отмечено значительное разнообразие видов. Кроме наиболее распространенного *Staphylococcus aureus*, были выделены микроорганизмы, не характерные для анализируемого экотопа. Особенно важно обратить внимание на широкое распространение энтеробактерий, выделенных с поверхности кожи. Данные микроорганизмы наряду с золотистым стафилококком могут принимать непосредственное участие в патологических процессах при АтД (табл. 2).

В ходе исследования нами была проведена оценка спектра и выраженности симптомов поражения кишечника у детей с АтД, к которым относятся метеоризм, запор, диарея, неустойчивый стул, боли в животе, связанные с дефекацией [20]. Такие жалобы были отмечены у 95% больных, в большинстве случаев симптомы сочетались (табл. 3).

При наличии симптомов тревоги (потеря веса, признаки кишечного кровотечения, воспалительные изменения в анализе крови или копрологически) детей направляли на обследо-

Таблица 3

Частота симптомов поражения кишечника у пациентов с АтД

Симптомы	Абс. число	Частота, %
Метеоризм	57	95
Боли в животе, связанные с дефекацией	52	86,7
Неустойчивый стул	38	63,3
Диарея	29	48,3
Запоры	21	35

Таблица 4

Видовой состав бифидо- и лактобактерий в кале у детей с АтД, по данным масс-спектрометрии

Микроорганизмы	Абс. число	Частота, %
<i>Bifidobacterium longum</i>	34	56,7
<i>Bifidobacterium animalis</i>	11	18,3
<i>Bifidobacterium spp. (mump <5)</i>	15	25
<i>Lactobacillus paracasei</i>	18	30
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	11	18,3
<i>Lactobacillus paralimentabilis</i>	9	15
<i>Lactobacillus brevis</i>	7	11,7
<i>Lactobacillus plantarum</i>	6	10
<i>Lactobacillus reuteri</i>	6	10
<i>Lactobacillus salivarius</i>	6	10
<i>Lactobacillus spp. (mump <5)</i>	19	31,7

Таблица 5

Тяжесть АтД по индексу SCORAD у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале

Титр бифидобактерий	SCORAD, баллы	Титр лактобактерий	SCORAD, баллы
<5	51,8±7,6	<5	47,7±8,2
5	48,9±6,3	5	41,8±7,7
6	45,4±5,7	6	28,2±6,5
7	37,2±4,5	7	19,6±3,3
8	20,1±2,4	8	10,1±2,8
9	16,3±2,1	9	5,1±1,6

вание к гастроэнтерологу для исключения органической патологии ЖКТ. В каждом 10-м случае (10,2%) после обследования выявлялась гастроинтестинальная форма аллергии (аллергический проктосигмоидит, энтеропатия).

При отсутствии органической патологии указанные симптомы были квалифицированы в соответствии с Римскими критериями функциональных расстройств ЖКТ, 2016 [21]. Общая частота функциональных расстройств кишечника, по



Рис. 1. Частота функциональных расстройств кишечника у детей с АтД.

нашим данным, составила 56,7%, чаще диагностировали функциональную абдоминальную боль и функциональный запор (рис. 1).

Нами проведено исследование видового состава кишечного микробиома. Видовой состав бифидобактерий был установлен не во всех случаях, так как при титре менее 10^5 он методом MALDI-ToF MS не определяется. В тех случаях, где он определялся, – основной вид – это *Bifidobacterium longum*, на втором месте – *Bifidobacterium animalis*. Видовой состав лактобактерий был более разнообразным: чаще всего обнаруживали *Lactobacillus paracasei*, а все остальные лактобактерии встречались с меньшей частотой (табл. 4).

При анализе тяжести АтД у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале установлена обратная корреляционная связь средней силы ($K_{\text{корр}}=0,52$), т.е. чем ниже титры облигатной микрофлоры, тем выраженнее клинические проявления кожного заболевания (табл. 5).

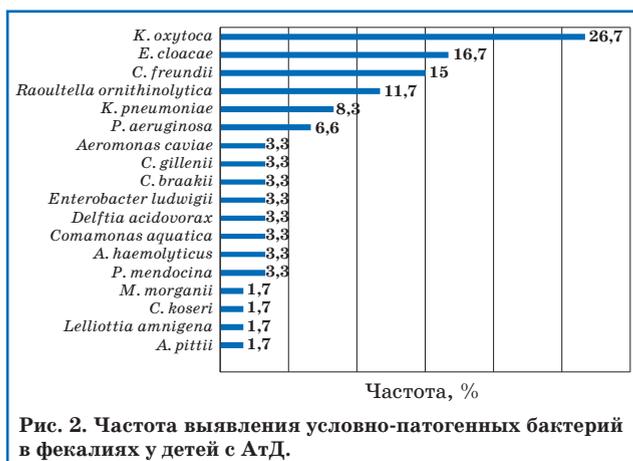
Уменьшение уровня *Lactobacillus spp.* в кишечнике у больных АтД снижает противоаллергическое действие микрофлоры. *Lactobacillus spp.* стимулируют образование IgA, который, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализует пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике [22, 23].

Кроме прямого влияния *Lactobacillus spp.* на сенсибилизацию при АтД, в настоящее время доказано опосредованное воздействие дисбиоза кишечника на состав микрофлоры кожи при АтД: снижение содержания лактобактерий в кишечнике приводит к повышению уровня *Staphylococcus epidermidis* на коже, которые являются дополнительным источником аллергии организма [24].

Таблица 6

Связь между степенью дисбиоза и индексом SCORAD у детей с АтД

Степень дисбиоза	Степень тяжести АтД (по индексу SCORAD)						Всего	
	легкая		средняя		тяжелая			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая	3	60	1	20	1	20	5	8,3
Вторая			20	76,9	6	23,1	26	43,3
Третья			11	37,9	18	62,1	29	48,3
Итого	3	5	32	53,3	25	41,7	60	100



Нами был изучен видовой состав условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике у детей с АтД (рис. 2).

Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях однозначным лидером была *K. oxytoca*, на втором месте – *E. cloacae*, на третьем месте – *C. freundii*. С меньшей частотой встречались *Raoultella ornithinolytica*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, остальные микроорганизмы обнаруживались в единичных случаях.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании выявлено низкое распространение *S. aureus* в фекалиях у обследованных пациентов с АтД. С одной стороны, это может быть обусловлено сменой преобладающей микрофлоры и ее динамичности у популяции в целом и у детей с АтД в частности. С другой, следует учитывать, что *S. aureus* не является доминантным микроорганизмом в кишечной микрофлоре и с широким распространением условно-патогенных энтеробактерий закономерно стал вытесняться ими из микробиологической ниши. Приведенные факты можно объяснить гипотезами, описанными в теории саморегуляции паразитарных систем, в которых имеются данные о гетерогенности популяций «микроорганизма-паразита» и «макроорганизма-хозяина» [25]. Смена лидирующего микроорганизма в конкретном биотопе обусловлена изменениями в популяции хозяина, которые, в свою очередь, приводят к появлению новых лидеров среди микроорганизмов, населяющих данный биотоп. При этом в развитии АтД сохраняется активное участие условно-патогенных микроорганизмов, которые выполняют роль триггеров и факторов, поддерживающих патологический процесс, а изучение состава изменяющихся микробиомов позволяет глубже понять основы патологических процессов.

При оценке взаимосвязи степени дисбиоза и тяжести АтД по индексу SCORAD выявила высокую прямую корреляции ($K_{\text{корр}}=0,74$), т.е. с увеличением степени дисбиоза отмечалось увеличение показателя SCORAD (табл. 6).

Такие результаты могут быть обусловлены не только антагонистическим влиянием условно-патогенных микроорганизмов, особенно энтеробактерий, но и их неблагоприятным воз-

действием на состояние эпителия кишечника. Следствием становится нарушение рецепторного аппарата для нормальной микрофлоры, нарушение колонизационной резистентности, увеличение образования гистамина, это приводит к формированию порочного круга, который значительно влияет на течение АтД у детей [5, 26, 27].

В исследованиях последних лет показано, что ряд условно-патогенных микроорганизмов имеют гистамин-либерирующий эффект, при этом наибольшей способностью метаболизировать гистидин обладают *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* с измененными свойствами. Гистидиндекарбоксилазная активность у представителей микрофлоры кишечника может приводить к образованию избыточного количества гистамина из гистидина в кишечнике [28].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что микрофлора основных биотопов – и облигатная, и условно-патогенная играет многогранную роль при АтД у детей. Результаты детального изучения роли отдельных представителей биоценоза кишечника и кожи у детей с АтД позволяют предположить их влияние на течение заболевания. Дисбиотические нарушения кишечника ассоциированы у больных АтД с тяжестью поражения кожи (индекс SCORAD).

Таким образом, современные технические возможности, в частности масс-спектрометрия, позволяют в динамике и в течение короткого времени оценивать микробиом основных биотопов вплоть до видового состава при АтД у детей и следить за его изменениями в процессе терапии.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Pediatra LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Zaynullina O.N. 0000-0002-6366-3595

Pechkurov D.V. 0000-0002-5869-289

Lyamin A.V. 0000-0002-5905-1895

Khismatullina Z.R. 0000-0001-8674-2803

1. Овсянникова О.Б. Атопические дерматиты в амбулаторной практике. Медицинский совет. 2012; 3: 96–101.
2. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. J. Allergy Clin. Immunol. 2013 Dec; 132 (6): 1337–1347.
3. Клинические рекомендации. «Атопический дерматит у детей». М.: МЗ РФ, 2016: 60.
4. Джораева С.К., Гончаренко В.В., Шеголева Е.В., Щербакова Ю.В., Безрученко А.А. Состав и функции микробиомов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений. Дерматология та венерология. 2015; 2 (68): 5–19.
5. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям. Актуальная инфектология. 2016; 2 (11): 151–153.
6. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014 May 21; 6 (237): 237ra65.
7. Мазанкова Л.Н., Матюнина Н.В., Новосад Н.В. Патогенетическое значение изменений микробиома кишечника при атопическом дерматите у детей. Пластическая хирургия и косметология. 2012; 2: 241–244.
8. Недельская С.Н., Пахальчук О.П. Лечение пищевой аллергии у детей. Здоров'я України. 2011; 4: 40–41.
9. Харченко О.Ф. Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях. Медицинские новости. 2013; 6: 50–56.
10. Elias PM, Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2008; 128 (5): 1067–1070.
11. Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. Am. J. Contact. Dermatol. 1999; 10: 119–126.
12. Альбанова В.И. Атопический дерматит: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 128 с.
13. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Особенности микробиома кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 3: 107–112.
14. Батыршина С.В., Хаертдинова Л.А., Халилова Р.Г., Сабынина Е.Е. Микробиом кожи у больных атопическим дерматитом и его коррекция. Практическая медицина. 2013; 1–4 (73): 33–37.
15. Кривченя С.С., Игонина И.А., Бакулев А.Л. Комбинированная наружная терапия атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 9 (1): 34–37.
16. Воронина В.Р., Пампура А.Н., Феденко Е.С. Особенности микробиома кожи больных атопическим дерматитом и терапия его осложнений. Российский аллергологический журнал. 2007; 3: 3–11.
17. Чаплин А.В., Бржозовский А.Г., Парфёнова Т.В., Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Шкопоров А.Н., Ильина Е.Н., Ефимов Б.А. Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. Вестник РАМН. 2015; 70 (4): 435–440.
18. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 842–848.
19. El-Bouri K, Johnston S, Rees E, Thomas I, Bome-Mannathoko N, Jones C. Comparison of bacterial identification by MALDI-TOF mass spectrometry and conventional diagnostic microbiology methods: agreement, speed and cost implications. Br. J. Biomed. Sci. 2012; 69 (2): 47–55.
20. Печуров Д.В., Воронина Е.Н. Пищевое поведение, физическое развитие и состояние здоровья самарских школьников. Вопросы детской диетологии. 2012; 10 (2): 45–49.
21. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 18 с.
22. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. 2006; 8: 2.
23. Cremonini F. Meta-analysis: the effect. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 1461–1467.
24. Фокина Р.А. Особенности течения атопического дерматита в условиях Якутии у детей и подростков в сравнительном аспекте. Дальневосточный медицинский журнал. 2007; 4: 18–19.
25. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник. М.: Медицина, 1989: 416 с.
26. Поздеев О.К., Федоров Р.В. Энтеробактерии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 720 с.
27. Репецкая М.Н., Бурдина О.М., Торопова Е.А. Дисбиотические нарушения кишечника у детей в современных условиях. Вятский медицинский вестник. 2017; 4 (56): 19–23.
28. Шульпекова Ю.О., Седова А.В. Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (5): 94–100.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-80-87
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-80-87>Н.А. Иванова¹, Г.А. Кузьмина¹, Л.Т. Кочиш², Н.М. Афанасьева², Н.Н. Бегаева²,
Т.Н. Платонова¹, Н.П. Шабалов¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России,
²ООО «Диагностические Центры АлкорБио», г. Санкт-Петербург, РФ**Контактная информация:**

Иванова Наталья Александровна – к.м.н., доц.
каф. детских болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны РФ
Адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6А
Тел.: (812) 329-71-64, E-mail: ata_ivanova@mail.ru
Статья поступила 17.06.19,
принята к печати 25.03.20.

Contact Information:

Ivanova Natalya Aleksandrovna – candidate of Med.
Sci., associate prof. of Pediatric Diseases Department,
Military Medical Academy named after the S.M. Kirov
Address: Russia, 194044, St. Petersburg,
ul. Lebedeva, 6A
Tel.: (812) 329-71-64, E-mail: ata_ivanova@mail.ru
Received on Jun. 17, 2019,
submitted for publication on Mar. 25, 2020.