

## ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЗА

А.В. Бабкин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**The study of microbial-intestinal tissue complex in patients with atopic dermatitis in different periods of clinical course of the disease**

A.V. Babkin

Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

**Резюме.** Обследовано 40 пациентов с атопическим дерматитом в различные стадии течения дерматоза. Выявлены типичные эндоскопические изменения желудочно-кишечного тракта у больных атопическим дерматитом в стадии ремиссии и обострения. Изучены клеточный состав инфильтратов и гистоморфология слизистой оболочки желудка и дистальных отделов сигмовидной кишки. Обнаружены характерные дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника в различные периоды течения дерматоза. Сделано предположение о связи морфологических изменений слизистой оболочки желудка, дистальных отделов сигмовидной кишки у больных атопическим дерматитом с выраженными дисбиотическими нарушениями кишечника и с тяжестью поражения кожи при атопическом дерматите.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, желудочно-кишечный тракт, дисбиоз, микрофлора, гистоморфология, слизистая оболочка желудка, слизистая оболочка дистальных отделов кишечника.

### Введение

Благодаря детальному изучению роли отдельных представителей биоценоза кишечника, а также механизмов их совокупных эффектов на гомеостатические процессы макроорганизма в настоящее время микрофлору кишечника, слизистую оболочку с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, межклеточным веществом и вегетативной нервной системой рассматривают как элементы единой системы: микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) [1].

В пределах микробно-тканевого комплекса между микроорганизмами и эпителиальной выстилкой кишечника происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазидами, что обеспечивает не только формирование индивидуального варианта нормальной кишечной микрофлоры, но и взаимодействие ор-

**Summary.** It was examined 40 patients with atopic dermatitis in various stages of the clinical course of dermatosis. It has revealed typical endoscopic changes of the gastrointestinal tract in patients with atopic dermatitis in quiescent and acute stages. It has studied the cellular composition of infiltrates and histomorphology of mucous coat of stomach and distal part of sigmoid colon. It has found the generic dysbiotic malfunctions of intestinal microflora in different periods of the clinical course of dermatosis. It is suggested an assumption about the relations between morphological changes of mucous coat of stomach and distal part of sigmoid colon in patients with atopic dermatitis with symptomatic dysbiotic disorders of the intestine and the severity of skin lesions in atopic dermatitis.

**Key words:** atopic dermatitis, gastrointestinal tract, dysbiosis, microflora, histomorphology, mucous coat of stomach, mucous coat of colon.

ганизма человека с кишечным микробиоценозом в целом. Результатом этого взаимодействия является обеспечение равновесных метаболических взаимоотношений не только в пределах микробиоценоза, но и во всем организме человека [2].

При изучении атопического дерматита (АД) было отмечено, что у большинства пациентов диагностируется различная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом в период обострения выраженность этих изменений достоверно повышается. В период обострения у пациентов с АД выявлены характерные дисбиотические изменения микрофлоры кишечника, метаболические и иммунные нарушения [3–5].

**Цель исследования** – изучить морфофункциональные характеристики слизистой оболочки желудка, дистальных отделов сигмовидной кишки и состояние микрофлоры кишечника у больных АД в стадии обострения и ремиссии.

## Материалы и методы

Обследование проводилось дважды: в стадию обострения заболевания и в стадию ремиссии кожных высыпаний. Обследовано 40 больных АД (24 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 16 до 32 лет. Индекс SCORAD (Scoring atopic dermatitis) в период обострения в среднем составил  $39 \pm 3,5$  балла, в период ремиссии  $< 26$  баллов.

Всем больным было проведено эндоскопическое обследование пищеварительного тракта (желудок, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка) по стандартным методикам с использованием аппарата «Olympus GIF-XQ40». Изменения слизистых оболочек анализировались в соответствии с эндоскопическими критериями по С.Я. Долецкому [6]. Структурные изменения слизистых оболочек антрального отдела желудка и дистального отдела толстой кишки оценены при светооптическом исследовании биоптатов, полученных при биопсии. Морфологическую оценку типа изменений слизистой оболочки желудка проводили в соответствии с Сиднейской системой с учетом дополнений, сформулированных Хьюстонской классификацией [7]. Анализ клеточного инфильтрата в слизистых оболочках желудка и дистального отдела сигмовидной кишки проводили в полях зрения при помощи открытой тест-системы при увеличении в 1350 раз на масляной эмиссии.

Двукратно всем пациентам проводилось микробиологическое исследование просветной (содержимое толстой кишки) кишечной микрофлоры. Изучение просветной микрофлоры проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота» [8].

## Результаты и обсуждение

В период обострения морфологические изменения слизистой желудка соответствовали диагнозу хронического гастрита в стадии обострения без атрофии слизистой оболочки у 12,5% больных, с очаговой атрофией слизистой оболочки — у 60% больных, атрофический гастрит в стадии обострения с диффузной атрофией слизистой — у 27,5%. Активный гастрит с частичной атрофией слизистой оболочки желудка отличали дистрофические изменения в виде нарушения строения и размеров железистых клеток, их отека. При атрофическом гастрите атрофия и склероз слизистой оболочки носили диффузный характер. Количество желез уменьшено, ямки сглажены. Воспалительные инфильтраты состояли из лимфоцитов, макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, плазмочитов, тучных клеток.

В период ремиссии у больных АД характерны морфологическими изменениями слизистой

желудка были признаки хронического воспаления с минимальными проявлениями дистрофии клеток. Атрофия слизистой отсутствовала. Воспалительные инфильтраты состояли преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток. Желудочные ямки во всех случаях имели одинаковую глубину, расположены равномерно. Строма отечная, инфильтраты состояли из лимфоцитов, макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, плазмочитов. Выраженность воспаления слизистой оболочки желудка и ее дистрофических изменений имела достоверные различия среди больных АД в различные периоды течения дерматоза. В период обострения АД воспалительные изменения и дистрофические процессы в слизистой оболочке желудка у больных усиливались.

Анализ клеточного состава инфильтратов в слизистой оболочке желудка у больных в различные стадии дерматоза показал количественные отличия между составляющими инфильтраты клетками (табл. 1).

Таблица 1

### Клеточный состав инфильтратов в слизистой оболочке желудка у больных АД ( $M \pm m$ )

Клетки	Количество клеток в инфильтратах у больных АД	
	Стадия ремиссии, n = 40	Стадия обострения, n = 40
Плазматические	10,14 $\pm$ 0,5	42,53 $\pm$ 0,4*
Лимфоциты	3,45 $\pm$ 0,37	10,7 $\pm$ 0,38*
Макрофаги	1,68 $\pm$ 0,14	3,95 $\pm$ 0,34**
Нейтрофильные гранулоциты	2,65 $\pm$ 0,37	5,71 $\pm$ 0,52**
Эозинофильные гранулоциты	1,16 $\pm$ 0,12	2,18 $\pm$ 0,14**

\* — различия между группами больных атопическим дерматитом ( $p < 0,001$ );

\*\* — различия между группами больных атопическим дерматитом ( $p < 0,05$ ).

Наиболее значимо увеличивалось количество плазматических клеток и лимфоцитов в инфильтратах у больных с интенсивностью поражения кожи более 30 баллов SCORAD по сравнению с больными в стадии ремиссии (до 26 баллов SCORAD), что свидетельствует о более выраженном воспалении слизистой оболочки желудка у больных с тяжелым поражением кожи и взаимосвязи патологического процесса на коже и в слизистой оболочке желудка.

Гистологическое исследование у всех пациентов АД в периоды ремиссии и обострения выявило диффузный колит с различной степенью выраженности морфологических изменений слизистой оболочки. При катарально-фолликулярных проктосигмоидитах сосуды были расширенными, строма — отечной, инфильтрированной лимфоцитами, плазматическими

ческими клетками, фибробластами, макрофагами, эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами. Инфильтрация была выражена значительно с образованием лимфоидных фолликулов, крипты укорочены, атрофия слизистой оболочки отсутствовала. Проктосигмоидиты с частичной атрофией слизистой характеризовались расширением сосудов, наличием инфильтратов из плазмоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Крипты утрачивали параллельность, в строме определяли склероз, расположенный очагами, фибробласты. Атрофические проктосигмоидиты отличали изменения сосудов, вокруг которых были расположены инфильтраты из плазматических клеток, эозинофилов, лимфоцитов. Крипты были укорочены, параллельность их утрачена, количество слизистых желез уменьшено. Было выявлено, что с увеличением тяжести поражения кожи дистрофические процессы имели тенденцию к большей выраженности (табл. 2).

Таблица 2

**Клеточный состав инфильтратов в слизистой оболочке дистального отдела толстой кишки у больных АД ( $M \pm m$ )**

Клетки	Количество клеток в инфильтратах у больных АД	
	Стадия ремиссии, n = 40	Стадия обострения, n = 40
Плазматические	5,18±0,16	25,48±0,81*
Лимфоциты	5,68±0,12	16,73±0,38*
Макрофаги	2,45±0,18	6,63±0,44**
Нейтрофильные гранулоциты	1,72±0,05	2,9±0,09***
Эозинофильные гранулоциты	0,76±0,08	2,64±0,5***
Фибробласты	3,12±0,32	5,16±0,14**

\* — различия между группами больных atopическим дерматитом ( $p < 0,001$ );

\*\* — различия между группами больных atopическим дерматитом ( $p < 0,01$ );

\*\*\* — различия между группами больных atopическим дерматитом ( $p < 0,05$ ).

Анализ клеточного состава инфильтратов в слизистой оболочке дистальных отделов толстой кишки показал статистически достоверные различия выраженности воспалительной реакции в стадии ремиссии и обострения АД. В инфильтратах, расположенных в слизистой оболочке толстой кишки у больных АД, в период ремиссии преобладали плазматические клетки, у больных в период обострения преобладающими в инфильтратах были лимфоциты. Достоверно различалось содержание в инфильтратах фибробластов, макрофагов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. В инфильтратах у больных АД в период ремиссии вы-

являли достоверно меньшее количество клеток в сравнении с инфильтратами в слизистой оболочке толстой кишки в период обострения.

У всех пациентов с АД в стадию обострения выявлены нарушения микробиоценоза кишечника. У 100% больных определен значительный дефицит лактобацилл ( $5,32 \pm 0,22$  LgKOE/г), у 85% выявлено снижение уровня бифидобактерий, у 20% — повышение энтерококков, у 35% — повышение клостридий. Снижение количества полноценной кишечной палочки (*Escherichia coli*) отмечено у 37,5% пациентов. Повышение количества *Escherichia coli* с лактозонегативными в 37,5% и с гемолитическими свойствами в 40% случаев у больных с АД. У 75% пациентов с АД в период обострения отмечен рост *Staphylococcus aureus*, средняя концентрация  $4,4 \pm 0,7$  LgKOE/г, плазмокоагулирующих *Staphylococcus epidermalis* в 25% случаев, в том числе в ассоциации с другими условно патогенными микроорганизмами, следующих родов: *Proteus* — 20%, *Enterobacter* — 10%, *Klebsiella* — 10%, *Citrobacter* — 2%. У 25% пациентов с АД в стадию обострения выделена *Candida albicans* из фекалий в концентрации  $4,0 \pm 0,23$  LgKOE/г, что достоверно выше, чем в среднем уровень у пациентов с АД в ремиссии ( $2,18 \pm 0,26$  LgKOE/г).

Результаты микробиологического исследования содержимого толстой кишки (просветная микрофлора) у больных АД представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Микробиологический пейзаж (средняя концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г) содержимого толстой кишки у больных АД,  $M \pm m$**

Группы микроорганизмов	Больные АД в период обострения, n = 40	Больные АД в период ремиссии, n = 40
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,3±1,4*	7,4±0,6
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,32±0,22*	6,8±0,4
<i>Bacteroides spp.</i>	8,2±1,5	8,4±0,9
<i>Escherichia coli (lac +)</i>	4,5±2,1*	7,5±0,7
<i>Escherichia coli (lac -)</i>	0,7±0,4	0,6±0,3
<i>Escherichia coli (гемолизирующие)</i>	2,5±1,2**	0,35±0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,4±0,7**	2,0±0,27
<i>Clostridium spp.</i>	2,9±0,6**	0,9±0,6
<i>Enterococcus spp.</i>	6,3±0,5*	5,1±1,6
<i>Candida spp.</i>	4,0±0,23**	2,18±0,26
<i>Proteus spp.</i>	2,7±0,9**	0,7±0,8
<i>Enterococcus spp.</i>	3,8±0,5	3,1±0,7
<i>S. epidermidis</i>	7,6±2,2*	6,8±3,1

\* — различия между группами больных atopическим дерматитом ( $p < 0,01$ );

\*\* — различия между группами больных atopическим дерматитом ( $p < 0,05$ ).

Значительное увеличение *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* в кишечнике больных АД в период обострения, вероятно, вызывает повреждение целостности стенки кишечника, что подтверждают данные микроскопического исследования биоптатов толстой кишки, тем самым вызывая нарушения МТКК, и в дальнейшем стимулирует активацию всех звеньев иммунитета, включая аллергические реакции. В то же время уменьшение уровня *Lactobacillus spp.* в кишечнике у больных АД снижает противоаллергическое действие микрофлоры. *Lactobacillus spp.* стимулируют образование IgA, который, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализуют пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике [9–11]. Кроме прямого влияния *Lactobacillus spp.* на сенсибилизацию при АД, в настоящее время доказано опосредованное воздействие дисбиоза кишечника на состав микрофлоры кожи при АД: снижение содержания лактобактерий в кишечнике приводит к повышению уровня *Staphylococcus epidermidis* на коже, которые являются дополнительным источником алергизации организма [12].

Полученные данные свидетельствуют о том, что морфологические изменения слизистой оболочки желудка, дистальных отделов сигмовидной кишки у больных АД связаны с выраженными дисбиотическими нарушениями кишечника и ассоциированы с тяжестью поражения кожи (индекс SCORAD). Таким образом, целесообразно рассматривать патологию ЖКТ при АД с точки зрения МТКК с целью разработки комплексного подхода к терапии больных АД с учетом всего спектра гастроэнтерологической патологии.

#### Литература

1. Гриневич, В.Б. Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью / В.Б. Гриневич [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 19–24.
2. Гриневич, В.Б. Принципы коррекции дисбиозов кишечника / В.Б. Гриневич, С.М. Захаренко, Г.А. Осипов // Лечащий врач. — 2008. — № 6. — С. 13–20.
3. Бабкин, А.В. Современные представления этиопатогенеза атопического дерматита / А.В. Бабкин, А.В. Апчел, А.А. Стаценко // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2010. — № 4 (32). — С. 205–210.
4. Бабкин, А.В. Изучение роли патологии желудочно-кишечного тракта, метаболических процессов, иммунного статуса у взрослых больных атопическим дерматитом / А.В. Бабкин // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2011. — № 1 (33). — С. 115–118.
5. Бабкин, А.В. Клинико-иммунологические и гастроэнтерологические аспекты хронических дерматозов / А.В. Бабкин // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2011. — № 2 (34). — С. 75–78.
6. Долецкий, С.Я. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей / С.Я. Долецкий [и др.] // М.: Медицина, 1984. — 279 с.
7. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков // М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
8. Добрынин, В.М. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота / В.М. Добрынин [и др.] // СПб.: 1999. — 34 с.
9. Ардатская, М.Д. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 2.
10. Суворова, К.Н. Детская дерматовенерология / К.Н. Суворова, В.Т. Ку克林, В.М. Рукавишникова. — Казань, 1996. — 441 с.
11. Cremonini, F. Meta-analysis: the effect / F. Cremonini [et al.] // Aliment. pharmacol. ther. — 2002. — V. 16. — P. 1461–1467.
12. Фокина, Р.А. Особенности течения атопического дерматита в условиях Якутии у детей и подростков в сравнительном аспекте / Р.А. Фокина // Дальневосточный медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 18–19.

#### Автор:

Бабкин Андрей Валерьевич — старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8-950-025-80-80, e-mail: a.babkin@inbox.ru.