



Изменения микробиома кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом

Л. А. Порошина, П. С. Садченко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить особенности видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике у пациентов с atopическим дерматитом.

Материалы и методы. У 50 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 1 до 17 лет проведено микробиологическое исследование кала для определения видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике.

Результаты. У 84 % детей, страдающих atopическим дерматитом, выявлено изменение видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике. Снижение количества лактобактерий и/или бифидобактерий наблюдалось у половины пациентов, изменение качественного и количественного состава кишечной палочки определялось у 50 % детей с atopическим дерматитом: I степень тяжести дисбиоза кишечника была выявлена у 5 (10 %) пациентов с atopическим дерматитом, II степень — у 16 (32 %) человек, III степень — у 21 (42 %) ребенка.

Заключение. У детей, страдающих atopическим дерматитом, выявлена частая встречаемость дисбиоза кишечника преимущественно за счет снижения основных представителей облигатной микрофлоры кишечника, бифидо- и лактобактерий, а также за счет изменения качественного и количественного состава кишечной палочки.

Ключевые слова: лактобактерии, бифидобактерии, кишечная палочка, золотистый стафилококк

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Порошина ЛА, Садченко ПС. Изменения микробиома кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):40–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-05>

Changes in the gut microbiome in children with atopic dermatitis

Larysa A. Paroshyna, Polina S. Sadchenko

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To determine the peculiarities of species composition and quantitative ratios of microorganisms in the intestine of patients with atopic dermatitis.

Materials and methods. Fecal microbiologic examination was carried out in 50 children with atopic dermatitis aged from 1 to 17 years to determine the species composition and quantitative ratios of microorganisms in the intestine.

Results. The change in the species composition and quantitative ratios of microorganisms in the intestine was detected in 84% of children with atopic dermatitis. Decreases in the number of lactobacilli and/or bifidobacteria were observed in half of the patients, changes in the qualitative and quantitative composition of *Escherichia coli* were detected in 50% of children with atopic dermatitis. The I severity level of intestinal dysbiosis was detected in 5 (10%) patients with atopic dermatitis, II level - in 16 (32%) patients, III level - in 21 (42%) children.

Conclusion. In children suffering from atopic dermatitis the frequent occurrence of intestinal dysbiosis was revealed mainly due to the decrease of the main representatives of the obligate intestinal microflora, bifido- and lactobacilli, as well as due to changes in the qualitative and quantitative composition of *Escherichia coli*.

Keywords: lactobacilli, bifidobacteria, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

Author contributions. All authors contributed substantially to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Paroshyna LA, Sadchenko PS. Changes in the gut microbiome in children with atopic dermatitis. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):40–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-05>

Введение

Многочисленные научные исследования последних лет показали, что микробиом кишечника играет роль в модуляции развития заболеваний, выходящих за пределы желудочно-кишечного тракта, включая кожные заболевания [1–5]. Ось «кишечник – кожа» означает двунаправленную связь между микробиомом кишечника и здоровьем кожи [1–3]. Эта связь регулируется несколькими механизмами, включая кишечную проницаемость, изменение иммунного гомеостаза и медиаторов воспаления, дисбаланс бактерий, продуцирующих коротко- и среднецепочечные жирные кислоты [1–3]. Микробиом кишечника обеспечивает защитные функции (стимулирует развитие иммунной системы, обеспечивает устойчивость к колонизации патогенами), влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [4].

Кишечник и кожа имеют несколько схожих характеристик и являются частями общей иммунной и эндокринной систем [3, 5]. Развитие заболеваний кишечника обычно сопровождается проявлениями кожных поражений, и это подразумевает, что связь между ними может влиять на состояния друг друга [3]. Разнообразие микроорганизмов, обитающих на поверхности кожи, расширяет представление о коже как экосистеме, в которой эпидермис, иммунные клетки и микробиота взаимодействуют друг с другом для поддержания целостности барьера и функционального иммунитета [2, 3].

Дисрегуляция микробиоты наблюдается при многих воспалительных заболеваниях кожи, таких как атопический дерматит, розацеа, псориаз и псориатический артрит, экзема, красный плоский лишай [1, 4].

Многочисленными исследованиями была выявлена тесная взаимосвязь состояния кишечного биоценоза и течения аллергических дерматозов [3, 5–7]. Показано, что наличие качественных и количественных нарушений кишечного биоценоза оказывает значительное влияние на состояние кожи [6]. Так, на фоне возникающего дисбиоза микрофлора приобретает более выраженную патогенность, что способствует хронизации патологических процессов [6, 7].

Последние достижения свидетельствуют о том, что атопический дерматит — это заболевание, связанное с изменением взаимоотношений между хозяином и микроорганизмами, которые

имеют сложную патофизиологию [3, 8]. Нарушенный эпидермальный барьер, микробная флора кожи и aberrantный иммунитет могут образовать порочный круг, приводящий к клиническим проявлениям в виде формирования экзематозных очагов на коже. Генетические факторы (дефект филаггрина, нарушение иммунной регуляции) при атопическом дерматите ведут к нарушению барьерной функции эпидермиса, дисбиозу и воспалению [5, 8]. Исследования микробиома кожи у пациентов с атопическим дерматитом выявили изменение ее микробного пейзажа, характеризующегося снижением бактериального разнообразия и преобладанием *Staphylococcus aureus* в коже пациентов [3, 8]. Этому благоприятствуют определенные свойства атопической кожи: снижение продукции антимикробных пептидов, повышение pH и, как следствие, снижение защитных свойств кожи и облегчение бактериальной адгезии [8]. В исследованиях, проведенных на моделях животных, доказаны взаимосвязи между микробиомом кожи и ее барьерной функцией при атопическом дерматите [9].

По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с атопическим дерматитом снижается микробное разнообразие кишечника, и для этих пациентов характерно значительное уменьшение «полезных микроорганизмов», таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* spp [10], при увеличении колонизации *E. coli*, *Clostridium difficile* и *Staphylococcus aureus* [10, 11]. Эти изменения кишечной микробной колонизации были продемонстрированы еще до каких-либо клинических проявлений атопического дерматита в раннем возрасте, что указывает на дисбиоз кишечника как одну из причин заболевания [11]. У младенцев с меньшим микробным разнообразием кишечника наблюдалась большая восприимчивость к атопическому дерматиту. Поперечное исследование среди 1440 детей показало, что альфа-разнообразие кишечной микробиоты тесно связано со снижением риска развития экземы [12] у детей, при этом не была подтверждена его роль у взрослых [5, 13]. M. Kalliomaki и его коллеги выявили, что у детей, предрасположенных к развитию аллергических заболеваний, преобладают клостридии и наблюдается сниженное содержание бифидобактерий [14]. Также было установлено, что у здоровых детей и детей с атопией присутствует разная колонизация кишечника штаммами бифидобактерий.

Например, у здоровых детей чаще встречаются *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infants* и *Bifidobacterium longum*, в то время как у детей с аллергией чаще встречается *Bifidobacterium adolescentis*, который более характерен для микробиоценоза взрослых [15].

Микрофлора кишечника воздействует как на весь обмен веществ хозяина, так и на формирование кожной микробиоты, нарушения которой могут обусловить развитие кожных заболеваний [7, 16].

Цель исследования

Определить особенности видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике у пациентов с атопическим дерматитом.

Материалы и методы

У 50 детей с атопическим дерматитом (19 мальчиков и 31 девочка) в возрасте от 1 до 17 лет проведено микробиологическое исследование видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике. Легкая степень атопического дерматита была у 16 детей, средняя — у 22, тяжелая — у 2. Сопутствующая патология представлена бронхиальной астмой — 13 детей, аллергическим риноконъюнктивитом — 35 детей, гастроэзофагеальным рефлюксом — 10 детей (у 1 из них также был эзофагит), малыми аномалиями развития сердца — 4 детей. Все обследуемые в течение трех дней до взятия пробы соблюдали диету с исключением продуктов, усиливающих брожение в кишечнике. Из группы исследования были исключены дети, которые принимали антимикробные лекарственные средства на момент исследования или закончили их прием менее чем за три дня до проведения исследования. Критериями исключения из группы исследования также являлось наличие острых инфекционных заболеваний, проведение иммунодепрессивной терапии или химиотерапии. У пациентов наблюдались сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, поверхностный гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, малые аномалии развития сердца. Исследование проводилось на базе учреждения «Гомельская детская областная клиническая больница».

Материалом для исследования являлись испражнения, полученные после естественной дефекации и собранные в стерильный герметичный контейнер, которые забирались у пациентов не менее чем через 8–10 ч после последнего приема пищи из средней порции кала в количестве не менее 1 г, патологические примеси

(слизь, хлопья, гной при их наличии) включали в исследуемую пробу. Один грамм нативного кала гомогенизировали в 9 мл 0,85 % раствора натрия хлорида, получая исходное разведение материала (10^{-1}). Из исходного разведенного материала готовили ряд последующих разведений в физиологическом растворе до 10^{-9} , 10^{-10} . Из приготовленных разведений делали дозированные посеvy на питательные среды для культивирования различных групп микроорганизмов (бифидобактерии, лактобактерии, энтеробактерии, энтерококки, клостридии, кишечные палочки (типичные, лактозонегативные, гемолитические), протей, стафилококк золотистый, дрожжеподобные грибы рода кандиды) в соответствии с требованиями инструкции по применению от 19.03.2010 № 086-0310 «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника». Все посеvy инкубировали при температуре 37 °C в течение 24–48 ч; чашки со средой Сабуро оставляли после этого еще на двое суток при комнатной температуре 18–24 °C.

Определяли наличие и характер дисбиотических изменений микрофлоры кишечника, оценивали степени тяжести дисбактериоза [16]. Степень изменения микрофлоры кишечника определялась при наличии стойких отклонений от нормы, по качественным и количественным показателям в зависимости от возраста пациентов.

Анализ результатов проводился с помощью программы Excel с применением инструмента описательной статистики. Полученные данные сравнивали с интервалами нормы.

Результаты

При проведении микробиологического исследования из дистальных отделов кишечника во всех посевах была выделена *E. coli*, обладающая нормальной ферментативной активностью, являющаяся основным симбионтом аэробной микрофлоры. Повышение количества данного микроорганизма (более 10^8 КОЕ/г) выявлено у 13 (26,0 %) детей, снижение количества *E. coli* (10^6 КОЕ/г и менее) отмечалось у 8 (16 %) человек. *E. coli* со сниженной ферментативной активностью была идентифицирована у 20 (40 %) детей, при этом количество микроорганизмов в 1 г фекалий превышало нормативные показатели и было более 10 % от общего числа *E. coli* у 14 (28,0 %) пациентов. *E. coli* гемолитические в количестве более 10 % от общего числа выделялись в бактериологическом посеve фекалий у 7 (14,0 %) детей с атопическим дерматитом.

Протеи, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, не выявлены ни в одном из посевов.

Золотистый стафилококк идентифицирован у 11 (22,0 %) детей, большое количество данных микроорганизмов (10^3 КОЕ/г и более) отмечалось у 4 (8,0 %) пациентов.

Энтерококки выделены из исследуемого материала у 46 (92,0 %) детей. Избыточная колонизация данными микроорганизмами (более 10^6 КОЕ/г) наблюдалась у 7 (14,0 %) пациентов.

Дрожжеподобные грибы рода кандиды определялись в посевах фекалий у 11 (22,0 %) пациентов, превышение их количества более 10^4 КОЕ в 1 г фекалий наблюдалось у 2 (4,0 %) человек.

Клостридии — представители факультативной микрофлоры кишечника выявлялись у 42 (84 %) пациентов, их количество превышало нормальное значение (более 10^5 КОЕ/г) у 8 (16 %) детей.

У половины детей с атопическим дерматитом отмечалось снижение основных представителей облигатной микрофлоры кишечника. Снижение количества бифидобактерий менее 10^8 КОЕ в 1 г фекалий наблюдалось у 9 (18,0 %) детей, недостаточное количество лактобактерий (менее 10^6 КОЕ/г) отмечено у 18 (36,0 %) пациентов. У 2 пациентов (4,0 %) наблюдалось снижение как лактобактерий, так и бифидобактерий.

Таким образом, дисбиоз кишечной микрофлоры определялся у 42 (84,0 %) детей с атопическим дерматитом. Наибольшее влияние на изменение состава микрофлоры кишечника обследованных детей (50 %) оказывало повышение количества кишечной палочки с нормальной, повышенной ферментативной активностью и гемолитической. Наблюдалась также тенденция к снижению количества представителей нормальной микрофлоры кишечного микробиома, так называемых «полезных бактерий», которая выявлялась у половины обследованных пациентов.

Первая степень тяжести дисбиоза кишечника (снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий — до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий — до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г) была выявлена у 5 (10 %) детей с атопическим дерматитом.

Вторая степень дисбиоза кишечника (снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий — до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г) диагностирована у 16 (32 %) человек.

Третья степень дисбиоза кишечника (снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий — до 10^5 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 и выше) определялась у 21 (42 %) пациента.

Заключение

Изменение видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике было выявлено у 84,0 % пациентов с атопическим дерматитом. Отмечались как снижение количества бифидо- и лактобактерий, избыточная колонизация кишечной палочкой и изменение ее свойств, так и патологическая колонизация кишечника условно-патогенными микроорганизмами. Дальнейшее изучение механизма взаимодействия между микробиотой кишечника и кожей позволит найти возможные мишени для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кожи.

Список литературы / References

- Olejniczak-Staruch I, Ciężyńska M, Sobolewska-Sztuchny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3998. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22083998>
- Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101494>
- Стома И.О., Карпов И.А. Микробиом человека. Минск: ДокторДизайн; 2018. 122 с.
Stoma IO, Karpov IA. Microbiome of the human being. Minsk: DoctorDesign; 2018. 122 p.
- Thye AY-K; Bah YR, LawJ.W-F, Tan LT-H, He Y-W, Wong S-H, et al. Gut–Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines.* 2022:1037. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051037>
- Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:720393. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720393>
- O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The Gut–Skin Axis in Health and Disease: A Paradigm with Therapeutic Implications. *Bioessays.* 2016;38(11):1167–1176. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>
- Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербакова М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(2):11–16. DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201514211-16>
Rozhivanova TA, Polesko IV, Scherbakova MY. Modern ideas about the microbiocenosis of skin and intestine in patients with eczema and metabolic syndrome. *Clinical dermatology and venereology.* 2015;14(2):11–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201514211-16>
- Braun C, Patra V, Lina G, Nicolas JF, Vocanson M, Nosbaum A. The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2022;32(4):439–444. DOI: <https://doi.org/10.1684/ejkd.2022.4289>

9. Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, Cain CL, Misis AM, Houser T, et al. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1182-1190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.023>
10. Воробьев А.А., Борисова Е.В., Моложавая О.С. Иммуносупрессивное действие патогенных грамотрицательных бактерий. *Вестник РАМН*. 2001;(2):21-25.
Vorobyev AA, Borisova EV, Molozhavaya OS. Immunosuppressive effect of pathogenic Gram-negative bacteria. *Vestnik RAMS*. 2001;(2):21-25. (In Russ.).
11. Kobayashi T, Nagao K. Host-microbial dialogues in atopic dermatitis. *International Immunology*. 2019;31(7):449-456. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz026>
12. Hu C, van Meel ER, Medina-Gomez C, Kraaij R, Barroso M, Kieft-de Jong J, et al. A population-based study on associations of stool microbiota with atopic diseases in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):612-620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.001>
13. Zachariassen LF, Krych L, Engkilde K, Nielsen DS, Kot W, Hansen CH, et al. Sensitivity to Oxazolone Induced Dermatitis is Transferable with Gut Microbiota in Mice. *Sci Rep*. 2017;7:44385. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44385>
14. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy. *J Allergy Clinical Immunology*. 2016;107:129-134. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237>
15. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108:144-145. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115754>
16. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-BaqueV, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):257-273. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0333-6>
17. Солдаткин П.К. Дисбактериоз кишечника: учебное пособие. Благовещенск; 2015. 44 с.
Soldatkin PK. Intestinal dysbacteriosis: textbook. Blagoveshchensk; 2015. 44 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Порошина Лариса Александровна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>

e-mail: plary@mail.ru

Садченко Полина Сергеевна, студентка 4 курса лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2700-4881>

e-mail: Sadchenko.polina@gmail.com

Larysa A. Paroshyna, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine №2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>

e-mail: plary@mail.ru

Polina S. Sadchenko, Student, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2700-4881>

e-mail: Sadchenko.polina@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Порошина Лариса Александровна

e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna

e-mail: plary@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 30.04.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 26.06.2024

Принята к публикации / Revised 08.08.2024