

ГРИБКОВАЯ АЛЛЕРГИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ПСОРИАЗОМ

А.А. Барило, С.В. Смирнова

НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия

Резюме. Изучение роли грибковой аллергии в развитии атопического дерматита (АтД) и псориаза (ПС) представляет особый интерес и определяет актуальность проведенного исследования. Цель работы — изучить и провести сравнительный анализ спектра сенсибилизации к грибковым аллергенам больных атопическим дерматитом и псориазом. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие больные АтД (I группа, n = 53, средний возраст $33,0 \pm 1,3$ лет) и ПС (II группа, n = 53, средний возраст $40,0 \pm 1,8$ лет) в возрасте от 18 до 66 лет. Определение сенсибилизации к грибковым аллергенам проводилось методом кожного prick-тестирования с использованием стандартизованных грибковых аллергенов: *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* (Allergopharma, Германия) и пищевых дрожжей (Микроген, Россия). Методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа на полуавтоматическом анализаторе Multiskan FC (ThermoFisher Scientific, Финляндия) была определена концентрация аллерген-специфических IgE к смеси грибковых аллергенов: *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata* (Алкор Био, Россия). Тест считался положительным при уровне IgE $\geq 0,35$ кЕ/л. Для статистического анализа применяли пакет прикладных программ Statistica 8.0. *Результаты и обсуждение.* При изучении особенностей сенсибилизации к грибковым аллергенам определено, что в группе больных АтД отмечается наиболее высокая частота сенсибилизации к пищевым дрожжам, а также к грибкам рода *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum*. В группе больных ПС установлена наиболее высокая частота сенсибилизации к грибкам рода *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* и *Alternaria alternata*. При изучении межгрупповых различий определено, что частота сенсибилизации к грибкам была выше в группе больных ПС, чем в группе больных АтД, однако статистической значимости показатели не достигли. Сенсибилизация к смеси плесневых аллергенов, согласно концентрации аллерген-специфических IgE, была чаще отмечена в группе больных АтД в сравнении с группой больных ПС: 15% против 5,3%. Вероятнее всего, развитие АтД и ПС связано с участием другого класса реактинов (IgG4) или с вовлечением иных иммунопатологических механизмов запуска аллергии (по классификации Джелла и Кумбса). Таким образом, грибковая аллергия может играть важную роль в этиопатогенезе атопического дерматита и псориаза. Проведенное нами исследование может ориентировать клиницистов в плане персонализированных подходов к диагностике и лечению данных патологий с включением специфического аллергологического обследования больных АтД и ПС.

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергия, аллергены, сенсибилизация, псориаз.

Адрес для переписки:

Барило Анна Александровна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
НИИ медицинских проблем Севера — обособленное
подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН.
Тел.: 8 391 228-060-83.
E-mail: anntomsk@yandex.ru

Contacts:

Anna A. Barilo
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizana Zheleznyaka str., 3g, Scientific Research Institute of Medical
Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science
Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Phone: +7 391 228-060-83.
E-mail: anntomsk@yandex.ru

Для цитирования:

Барило А.А., Смирнова С.В. Грибковая аллергия у больных атопическим дерматитом и псориазом // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 149–157. doi: 10.15789/2220-7619-FAI-1707

Citation:

Barilo A.A., Smirnova S.V. Fungal allergies in patients with atopic dermatitis and psoriasis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 149–157. doi: 10.15789/2220-7619-FAI-1707

Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (МК-396.2020.7).

The study was supported by the Council for Grants under the President of the Russian Federation (MK-396.2020.7).

FUNGAL ALLERGIES IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND PSORIASIS

Barilo A.A., Smirnova S.V.

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Examining a role of fungal allergy in the development of atopic dermatitis (AD) and psoriasis (PS) is of particular interest and determines the relevance of the current study. The purpose of the study is to analyze and carry out a comparative analysis for multiple sensitizations to fungal allergens in patients with AD and PS. *Materials and methods.* The study involved patients with atopic dermatitis (group 1, n = 53, mean age 33.0±1.3 years) and psoriasis (group 2, n = 53, mean age 40.0±1.8 years) aged from 18 to 66 years old. Sensitization to fungal allergens was assessed by skin prick testing with standardized fungal allergens: *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* (Allergopharma, Germany) and nutritional yeast (Microgen, Russia). The concentration of allergen-specific IgE to a mixture of fungal allergens: *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata* (Alkor Bio, Russia) was determined by the method of indirect immunofluorescence analysis on a semi-automatic analyzer Multiskan FC (ThermoFisher Scientific, Finland). The test was considered positive at an IgE level of ≥ 0.35 kE/L. Statistica 8.0 software package was used for statistical analysis. *Results and discussion.* When studying the features of sensitization to fungal allergens, it was determined that in the group of patients with AD was the highest frequency of sensitization to nutritional yeast, as well as fungi of the genus *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. In the group of PS patients, the highest frequency of sensitization to fungi of the genus *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* and *Alternaria alternata* was found. When studying intergroup differences, it was determined that the rate of sensitization to fungi was insignificantly higher in the group of patients with PS in comparison with AD. Sensitization to a mixture of fungal allergens based on the concentration of allergen-specific IgE was more often observed in the group of AD patients vs. patients with PS: 15% versus 5,3%. Most likely, reagents of a different class (IgG4) can participate in the development of AD and PS, or other immunopathological mechanisms of allergy triggering (according to the Gell and Coombs classification) can be involved. Thus, fungal allergy may play an important role in the etiopathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis. Our research can guide clinicians in terms of personalized approaches to the diagnosis and treatment of these pathologies, including specific allergological examination, not only for patients with AD, but also for those with PS.

Key words: atopic dermatitis, allergy, allergens, sensitization, psoriasis.

Введение

Кожа человека является самым большим по площади барьерным органом, взаимодействующим с окружающей средой, и местом обитания множества различных симбиотических микроорганизмов [29]. Микробиом кожи отличается видовым разнообразием и характеризуется наличием бактерий, вирусов, грибов и паразитов, которые могут играть важную роль в этиопатогенезе дерматологических заболеваний [11, 13, 20, 27]. В литературе все чаще встречаются данные о влиянии изменения микробиома организма человека, в том числе бактериальной микрофлоры кожи, на развитие атопического дерматита (АтД) и псориаза (ПС) [7, 20, 22, 24, 26, 31]. В свою очередь, врожденный или приобретенный дефект рогового слоя эпидермиса при АтД и ПС способствует изменению видового разнообразия микробиома кожи, что приводит к нарушению барьерной функции кожного покрова и хронизации воспалительного процесса [22, 30, 33].

Резидентная микрофлора кожи является протективной в отношении роста патогенных микроорганизмов и влияет на силу и интенсивность иммунного ответа [23, 26, 27, 28]. Следовательно, микробиом кожи способствует функционированию иммунной системы, индуцируя Т- и В-клет-

ки, контролирующей функциональную активность органов и систем [13, 18, 29, 33].

Данные относительно грибковой микрофлоры кожи крайне немногочисленны. Несмотря на то что проведенные ранее исследования доказывают протективную роль грибов (комменсалов) в развитии воспалительных процессов в кишечнике и легких, участие условно-патогенных грибов в гомеостазе кожи и этиопатогенезе дерматологических заболеваний остается неясным [20, 21, 23]. Между тем известно, что грибки, являясь важной составляющей частью микробиома кожи и кишечника, могут выступать в роли аллергенов с развитием сенсibilизации и формированием аллергического воспаления у больных АтД и ПС, однако данный вопрос остается открытым как в фундаментальных исследованиях, так и в клинической практике [5, 17, 23].

В связи с тем, что антигены грибов (ферменты, токсины, компоненты клеточной стенки, перекрестно-реагирующие белки) обладают высокой сенсibilизирующей способностью с активацией инфекционно-аллергических механизмов, при участии Т-лимфоцитов происходит нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса [10, 13, 23]. Есть данные об ассоциации измененного грибкового микробиома кожи с ПС [14, 21, 22, 25]. Для кожи больных ПС характерна активная колонизация

грибковой флорой, в том числе грибами рода *Candida* [21]. Грибки, колонизирующие кожу, способствуют активации Th17-лимфоцитов [30, 34]. Особый интерес представляет тот факт, что большая часть циркулирующих Th17-клонов реагирует в ответ на грибковые антигены и, в частности, специфична для *Candida albicans* [30]. Потенциальная роль *Candida albicans* в развитии ПС подтверждается снижением активности воспалительного процесса в очагах поражения кожи при проведении этиотропной терапии системными антимикотическими препаратами [21].

Воздействие грибковых компонентов, включая споры внутри и вне помещений, является провоцирующим фактором респираторной аллергии (бронхиальной астмы и аллергического ринита), а также АтД, с формированием в ряде случаев дерматореспираторного синдрома [17, 19]. Микробиом очагов поражения кожи при АтД характеризуется малым видовым разнообразием бактерий, снижением количества протеобактерий, повышенной колонизацией грибами рода *Candida* и *Malassezia* [20, 24]. Установлено, что сенсибилизация к грибкам при АтД составляет около 30%, вне зависимости от тяжести заболевания [17]. Патогенез АтД при грибковой аллергии может быть связан как с IgE-, так и с не-IgE-опосредованными механизмами [24]. Показано, что специфичные к грибкам Th17-лимфоциты могут перекрестно реагировать на антигены, экспрессируемые различными грибами, особенно при воспалительных заболеваниях дыхательных путей [13].

Среди более чем 100 тыс. видов грибов известно несколько сотен условно-патогенных классов, оказывающих влияние на развитие заболеваний кожи, представителями которых являются *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* и др. [10, 23].

Следовательно, изучение роли грибковой аллергии в развитии повреждений кожи представляет особый интерес и определяет актуальность проведенного исследования. Согласно современным представлениям, ПС и АтД являются системными хроническими воспалительными заболеваниями кожи [3, 4, 8, 9, 12]. Отсутствие эффективных этиотропных и патогенетических методов лечения ПС обуславливает необходимость поиска новых подходов к изучению его этиопатогенеза, в том числе с позиции причинно-следственной взаимосвязи ПС и грибковой аллергии. Ключевая роль иммунной системы в развитии иммуноопосредованных патологий, в частности повреждения кожи при ПС и АтД, послужило обоснованием изучения и сравнительного анализа спектра сенсибилизации к грибковым аллергенам у больных АтД и ПС в нашем исследовании, что и стало его целью.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие больные atopическим дерматитом (I группа, $n = 53$, средний возраст $33,0 \pm 1,3$ лет) и псориазом (II группа, $n = 53$, средний возраст $40,0 \pm 1,8$ лет) в возрасте от 18 до 66 лет. В обеих группах больных чаще встречались женщины: в группе больных АтД — в 67,9% ($n = 36$) случаев, в группе больных ПС — в 52,3% ($n = 28$). Степень тяжести кожного процесса у больных АтД оценивалась с применением индекса SCORAD (Scoring of atopic dermatitis). Среднее значение индекса SCORAD в группе больных АтД составило $21,4$ [6,3; 41,8]. Основным диагностическим критерием ПС было обнаружение триады феноменов: стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения, наблюдаемых при соскабливании чешуек. Степень тяжести кожного процесса у больных ПС оценивалась с применением индекса PASI (Psoriasis area and severity index). Среднее значение индекса PASI в группе больных ПС составило $11,2$ [7,8; 21,6].

Проведено специфическое аллергологическое обследование (сбор аллергологического анамнеза, определение сенсибилизации к грибковым аллергенам методом кожного prick-тестирования с учетом размера волдырной реакции и величины гиперемии: слабоположительная реакция — 3–5 мм (+), положительная — 6–9 мм (++), резко положительная — 10–14 мм (+++), гиперергическая — 15 и более мм (++++)). При проведении prick-тестов были использованы стандартизованные грибковые аллергены: *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* (Allergopharma, Германия) и пищевые дрожжи (Микроген, Россия). Специфическое аллергологическое обследование проведено врачом-аллергологом-иммунологом. Противопоказаниями к кожному тестированию являлись: наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием бета-блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дермографическая крапивница, прием антигистаминных препаратов, антидепрессантов, системных и местных глюкокортикостероидов в течение 14 дней до исследования.

Методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа на полуавтоматическом анализаторе Multiskan FC (ThermoFisher Scientific, Финляндия) была определена концентрация аллерген-специфических IgE к смеси грибковых аллергенов: *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor racemosus*, *Alternaria alternata* (Алкор Био, Россия). Тест считался положительным при уровне $IgE \geq 0,35$ кЕ/л.

Для статистического анализа применяли пакет прикладных программ Statistica 8.0.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационного анализа с использованием t-критерия для качественных признаков. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространенность) P , определялась средняя ошибка доли m . При $P = 100$ или 0 для вычисления выборочной ошибки доли m применялась методика Л.С. Каминского [6]. При проверке нулевой гипотезы о равенстве долей применялся Z-критерий.

Результаты

При анализе данных аллергологического анамнеза в группе больных атопическим дерматитом в 84,9% ($n = 45$) случаев установлено наличие аллергических реакций на пищевые продукты и медикаменты, инсектная аллергия, эпизоды крапивницы. Респираторные проявления аллергии в виде аллергического ринита выявлены у 66% ($n = 35$) больных атопическим дерматитом. Отягощенный наследственный аллергологический анамнез (аллергические реакции и/или заболевания у близких родственников) выявлен в 50,9% ($n = 27$) случаев. Сезонные проявления аллергии отмечены в 37,7% ($n = 20$) случаев.

Таблица. Особенности спектра сенсibilизации к грибковым аллергенам больных атопическим дерматитом и псориазом, % (n/N)

Table. Features of the spectrum of sensitization to fungal allergens in patients with atopic dermatitis and psoriasis, % (n/N)

Наименование аллергена Allergens	I группа Group I	II группа Group II	p
<i>Candida albicans</i>	38,8%±6,9 (19/49)	48,3%±9,4 (14/29)	$p = 0,4$
<i>Cladosporium herbarum</i>	47,4%±8,1 (18/38)	62,5%±12,5 (10/16)	$p = 0,3$
<i>Penicillium notatum</i>	33,3%±7,5 (13/39)	33,3%±11,4 (6/18)	$p = 1,0$
<i>Alternaria alternata</i>	52,2%±10,6 (12/23)	52,9%±12,5 (9/17)	$p = 0,9$
<i>Aspergillus fumigatus</i>	35,7%±13,3 (5/14)	55,0%±11,4 (11/20)	$p = 0,3$
Пищевые дрожжи Nutritional yeast	58,5%±6,8 (31/53)	50,9%±6,9 (27/53)	$p = 0,4$

Примечание. % (n) — относительное и абсолютное количество сенсibilизированных больных, N — количество тестированных больных. При $P = 100$ средняя ошибка относительной величины рассчитана по методике Л.С. Каминского.

Note. % (n) — relative and absolute number of sensitized patients, N denotes the number of patients tested. At $P = 100$, the average error of the relative value was calculated by the method proposed by L.S. Kaminsky.

При сборе аллергологического анамнеза установлено, что в группе больных псориазом в 49,1% ($n = 26$) случаев выявлено наличие аллергических реакций на пищевые продукты и медикаменты, инсектная аллергия, эпизоды крапивницы. Наследственный аллергологический анамнез (аллергические реакции и/или заболевания у близких родственников) был отягощен в 26,4% ($n = 14$) случаев. У 7,5% ($n = 4$) больных отмечены сезонные проявления аллергии. Наличие псориаза у близких родственников определено в 37,7% ($n = 20$) случаев. При оценке сезонной метеозависимости больных ПС выявлено, что частота зимнего типа заболевания (обострение в осенне-зимний период) выявлена в 28,3% ($n = 15$) случаев, в то время как летний тип ПС (обострение в весенне-летний период) отмечен в 7,5% ($n = 4$) случаев. Особенностью летнего типа ПС являлось наличие сопутствующей патологии — поллиноза (сезонного аллергического риноконъюнктивита).

Длительность заболевания атопическим дерматитом составила $4,0 \pm 1,3$ лет, средний возраст дебюта патологии — $28,0 \pm 1,9$ лет. Атопический дерматит характеризовался наличием эритематозных очагов, сухости кожи, эксфолиаций, крупнопластинчатого шелушения. Больные АД в 96,2% ($n = 51$) случаев предъявляли жалобы на кожный зуд. Поражения кожи были ограниченными в 86,8% случаев ($n = 46$), распространенными — в 13,2% ($n = 7$) случаев. При исследовании частоты обострений кожного процесса в группе больных АД на основании данных анамнеза в 81,1% ($n = 43$) случаев установлено непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, обострение 1–2 раза в год — в 18,9% ($n = 10$).

Длительность заболевания псориазом составила $9,0 \pm 1,6$ лет, дебют патологии отмечен в возрасте $24,0 \pm 2,1$ лет. Больные ПС в 47,2% ($n = 25$) случаев предъявляли жалобы на боли в суставах. Средний возраст дебюта суставного синдрома при ПС составил $34,0 \pm 3,6$ года. Патологический процесс на коже при ПС был представлен монорформной сыпью, состоящей из плоских папул различных размеров, имеющих тенденцию к слиянию в крупные бляшки розово-красного цвета, характеризующиеся эпидермальной гиперпролиферацией и aberrантной дифференциацией эпидермиса. Кожный зуд, являющийся маркером интоксикационного синдрома, выявлен у 79,2% ($n = 42$) больных ПС. Непрерывно-рецидивирующее течение ПС установлено в 77,4% ($n = 41$) случаев, обострение 1–2 раза в год — в 13,2% ($n = 7$), а обострение 1–2 раза в месяц — в 9,4% ($n = 5$) случаев.

При изучении особенностей сенсibilизации к грибковым аллергенам определено, что в группе больных атопическим дерматитом

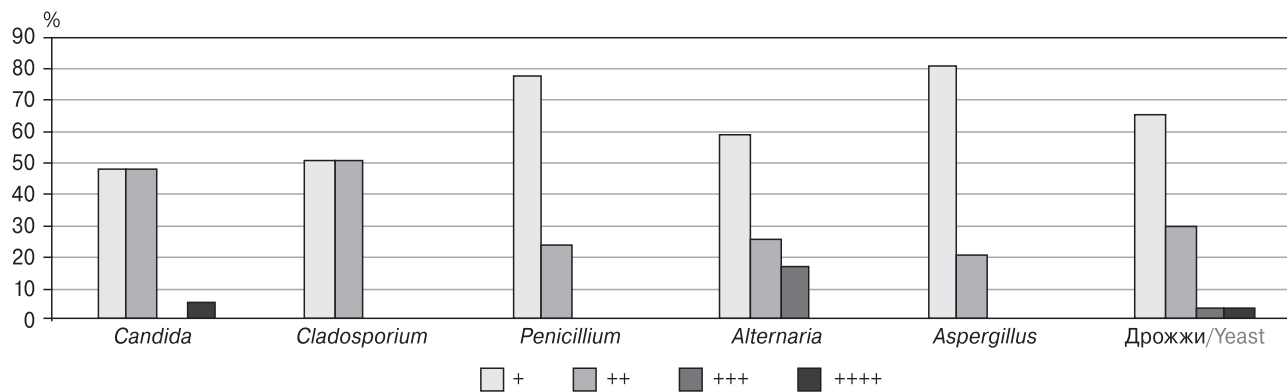


Рисунок 1. Степень сенсibilизации к грибковым аллергенам больных atopическим дерматитом

Figure 1. Degree of sensitization to fungal allergens in patients with atopic dermatitis

наиболее высокая частота встречаемости сенсibilизации к пищевым дрожжам, а также грибкам рода *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum*. В группе больных псориазом наиболее высокая частота встречаемости сенсibilизации к грибкам рода *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* и *Alternaria alternata* (табл.).

При изучении межгрупповых различий определено, что частота встречаемости сенсibilизации к грибкам рода *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* была выше в группе больных ПС в сравнении с группой АтД, однако статистической значимости показатели не достигли (табл.). Можно предположить, что развитию сенсibilизации к грибковым аллергенам у больных atopическим дерматитом и псориазом способствует применение топических глюкокортикостероидов [28]. Высокая частота встречаемости грибковой аллергии при псориазе может быть связана с более частым и длительным наружным применением кортикостероидов, причем в связи с непрерывно-рецидивирующим течением кожного процесса больные используют препараты (крема и мази) преимущественно высокой степени активности [30].

При изучении степени сенсibilизации к грибковым аллергенам больных обеих групп выявлена преимущественно слабоположительная реакция на prick-тестирование (рис. 1, 2).

В группе больных АтД положительная реакция на prick-test (++) выявлена чаще к *Candida albicans* и *Cladosporium herbarum* в сравнении с другими разновидностями грибковых аллергенов (рис. 1). Резко положительная реакция (+++) чаще наблюдалась по отношению к грибкам *Alternaria alternata*. Гиперергическая реакция (++++) у больных АтД отмечалась к *Candida albicans* и дрожжам.

В группе больных ПС положительная реакция на prick-test (++) выявлена чаще к *Penicillium notatum* в сравнении с другими разновидностями грибковых аллергенов (рис. 2). Резко положительная реакция (+++) была определена к *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, дрожжам. Гиперергическая реакция (++++) у больных ПС выявлена лишь к пищевым дрожжам (рис. 2).

Изучена концентрация аллерген-специфических IgE к смеси грибковых аллергенов в группах больных atopическим дерматитом и псориазом. Установлено, что положительный результат верификации IgE к смеси плесневых

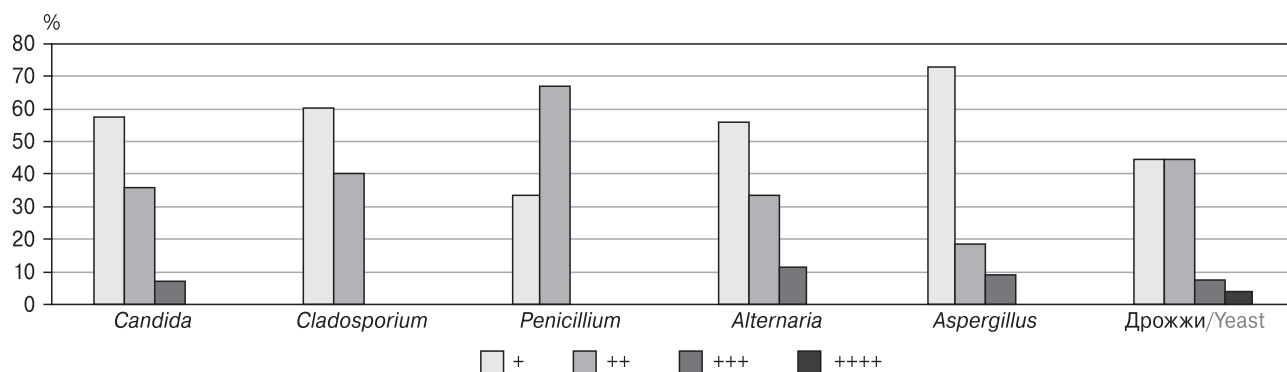


Рисунок 2. Степень сенсibilизации к грибковым аллергенам больных псориазом

Figure 2. Degree of sensitization to fungal allergens in patients with psoriasis

аллергенов был получен в группе больных АтД в $15,0\% \pm 8,2$ ($n = 3/20$) случаев, в группе больных ПС — в $5,3\% \pm 3,6$ ($n = 2/38$) случаев, $p_{1,2} = 0,2$.

Обсуждение

Таким образом, нами проведен сравнительный анализ спектра сенсибилизации к грибковым аллергенам больных атопическим дерматитом и псориазом и установлены определенные особенности в зависимости от нозологии.

Частота встречаемости грибковой сенсибилизации при аллергических заболеваниях варьирует от 2 до 60% в зависимости от вида возбудителя и географических особенностей региона [16, 17]. Особое внимание практикующих врачей следует обратить на гиподиагностику грибковой аллергии, поскольку грибковые аллергены часто не учитываются в качестве этиологического фактора. Выявление сенсибилизации к грибкам осложняется фактом отсутствия стандартизированных грибковых экстрактов для проведения диагностики *in vitro* и *in vivo* [10].

Известно, что грибковые аллергены могут поступать в организм как ингаляционным путем и с пищевыми продуктами, так и контактным путем через кожный покров [17]. К наиболее значимым грибковым аллергенам относятся споры, мицелий, а также ферменты, токсины, компоненты клеточной стенки, перекрестно-реагирующие белки [10]. Высокой сенсибилизирующей способностью обладают грибки рода *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* [23]. Вклад различных грибковых аллергенов в развитие аллергических заболеваний не одинаков и зависит от вида возбудителя. Так, грибки рода *Alternaria* и *Cladosporium*, находящиеся в большом количестве в окружающей среде, связаны в основном с развитием респираторной аллергии (бронхиальной астмы и ринита), в то время как грибки рода *Penicillium*, *Aspergillus* и *Candida*, обитающие преимущественно в помещениях, могут вызывать аллергические повреждения кожи [10]. Есть данные о повышении частоты встречаемости сенсибилизации к грибкам рода *Candida* и *Malassezia* при АтД, для которых была доказана перекрестная реактивность [17]. *Candida albicans* — один из наиболее распространенных комменсальных дрожжевых грибов, который чаще связан с различными заболеваниями [12]. Следует отметить, что экзематозное воспаление кожи может быть вызвано как с IgE-, так и с не-IgE-опосредованными механизмами [16]. Изучение грибковой сенсибилизации показало, что помимо классических антигенпрезентирующих клеток (дендритных клеток), определенную роль в презентации антигена могут играть В-лимфоциты, особенно при его низкой концентрации и воспалении кожи [15,

16, 18]. Известно, что у части больных АтД сенсибилизация к дрожжевым антигенам вызывает аутореактивность к белкам человека в результате молекулярной мимикрии, что приводит к увеличению воспалительного процесса в коже [24]. Колонизация очагов поражения кожи грибками в областях с высокой плотностью сальных желез (например, голова, шея, верхняя часть груди и спина) также может осложнять клиническое течение АтД [17].

В литературе встречаются немногочисленные данные о частоте встречаемости грибковой сенсибилизации у больных АтД. Так, в одном исследовании частота встречаемости сенсибилизации к грибкам у больных АтД составила 30% вне зависимости от тяжести заболевания. При этом авторы исследования уделяют особое внимание корреляции сенсибилизации к грибкам с другими ингаляционными аллергенами, такими как микст пыльцы трав и деревьев [17]. В недавно проведенном исследовании установлено, что *Malassezia sympodialis* — липофильные дрожжи, колонизирующие кожу, — индуцирует IgE-опосредованную сенсибилизацию у больных АтД. Основной причиной такой специфической сенсибилизации может быть дефект кожного барьера, способствующий проникновению аллергенов с последующим развитием АтД [20].

При атопическом дерматите в процессе прогрессирования патологии у некоторых больных наблюдается сочетанное поражение кожи и респираторного тракта (дерматореспираторный синдром) [19]. В литературе есть данные о концентрации специфических IgE к *Alternaria alternata* у пациентов с дерматореспираторным синдромом (сочетание АтД и бронхиальной астмы) [17, 19]. Установлено, что *Alternaria alternata* — основной аэроаллерген у данной категории больных. Известно, что *Alternaria alternata* является одним из наиболее распространенных грибов, переносимых воздушно-капельным путем в помещении и на открытом воздухе, поэтому он может вызывать аллергическую реакцию у сенсибилизированных людей [10]. Следовательно, контроль роста *Alternaria alternata* в помещениях может играть важную роль в снижении аллергической реакции у восприимчивых людей.

В проведенном нами исследовании установлено, что в группе больных АтД наиболее значимыми грибковыми аллергенами являлись пищевые дрожжи, а также грибки рода *Alternaria alternata* и *Cladosporium herbarum*. Гиперергическая реакция на prick-тест (+++++) в группе больных АтД отмечалась к грибкам рода *Candida albicans* и дрожжам. При изучении концентрации аллерген-специфических IgE к смеси грибковых аллергенов в группе больных АтД положительные реакции к изучаемым аллергенам выявлены в 15,0% случаев.

Подтверждением этиопатогенетической роли грибов при ПС являются данные о том, что очаги поражения кожи больных характеризуются измененным составом микробиома грибов в сравнении с контролем [22, 25, 26, 30]. В литературе, посвященной микробиому грибов при ПС, особое место отводится обсуждению повышения концентрации грибов рода *Candida* и *Malassezia* в псориазных очагах поражения кожи. Причем повышенная концентрация грибов рода *Malassezia* выявлена в псориазных бляшках на коже волосистой части головы [22]. Известно, что колонизация грибом рода *Candida* была выявлена как в очагах поражения кожи, так и в ротовой полости и ассоциирована с тяжелым клиническим течением ПС [25]. В литературе описаны примеры развития тяжелых форм ПС при локализации высыпаний в областях, колонизированных грибковой микрофлорой: межъягодичная и перианальная область, волосистая часть головы, что также является подтверждением участия микробиома грибов в развитии псориазного воспаления [8, 9]. В экспериментальных исследованиях доказано, что ответные реакции на грибки, колонизирующие кожу, могут вызвать псориазиформное воспаление тканей в результате воздействия Th17-лимфоцитов, продуцируемых ими цитокинов и внеклеточных ловушек нейтрофилов [22].

Данных относительно грибковой сенсибилизации у больных ПС в доступной литературе нет. В ранее проведенном нами исследовании установлено, что в группе больных псориазом сенсибилизация к грибкам рода *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum* по результатам кожного prick-тестирования, отмечалась чаще, чем в группе больных АтД, однако статистической значимости показатели не достигли [2].

В проведенном нами исследовании обнаружена высокая частота встречаемости сенсибилизации к грибкам рода *Cladosporium* и *Aspergillus* в группе больных ПС, которая может быть связана с тем, что данные виды грибов являются комменсалами слизистой оболочки гастроинтестинального и респираторного трактов, а также кожи [23].

Сравнительный анализ частоты встречаемости сенсибилизации к грибкам рода *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* между группами показал, что грибковая сенсибилизация встречается чаще в группе больных ПС, чем в группе больных АтД. Преобладание грибковой сенсибилизации при ПС может быть связано с длительным использованием топических кортикостероидов при лечении, а также с большей колонизацией грибковой микрофлорой очагов поражения кожи. Учитывая клиничес-

кое течение ПС с продолжительными периодами обострения и кратковременными нестойкими ремиссиями, наличие сенсибилизации к грибкам может быть следствием чрескожной сенсибилизации аллергенов грибов через очаги повреждения кожи [30].

В литературе есть данные о повышении концентрации специфических IgE в сыворотке крови больных ПС к аллергенам пыльцы березы, тимофеевки, ржи, картофеля и моркови. Данных относительно концентрации специфических IgE к грибковым аллергенам у больных ПС нет [32].

При изучении концентрации аллерген-специфических IgE к смеси грибковых аллергенов в группе больных псориазом получены противоречащие результатам кожного prick-тестирования данные: так, положительный результат верификации IgE выявлен лишь в 5,3% случаев, в то время как положительные реакции на prick-test определены в 33–62% случаев. Сенсибилизация к смеси плесневых аллергенов согласно концентрации аллерген-специфических IgE была чаще отмечена в группе больных АтД, чем в группе больных ПС. Несмотря на то что АтД является классическим примером атопии, IgE-опосредованные механизмы определены лишь в 15% случаев. Вероятнее всего, развитие АтД и ПС связано с участием другого класса реагинов (IgG4) или с вовлечением иных иммунопатологических механизмов запуска аллергии (по классификации Джелла и Кумбса).

Известно, что при употреблении в пищу продуктов, содержащих споры грибов, или продуктов на основе дрожжевого брожения у сенсибилизированных к грибкам пациентов может отмечаться обострение аллергического заболевания. Следовательно, обнаружение сенсибилизации к пищевым дрожжам в обеих группах больных создает предпосылки к назначению элиминационной диеты как при АтД, так и при ПС [1].

Заключение

Атопический дерматит и псориаз являются наиболее распространенными воспалительными заболеваниями кожи со сложным этиопатогенезом, в котором грибковая аллергия играет важную роль. Проведенное нами исследование может ориентировать клиницистов в плане персонализированных подходов к диагностике и лечению данных патологий с включением специфического аллергологического обследования больных АтД и ПС.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Барило А.А., Смирнова С.В. Роль алиментарных факторов и пищевой аллергии в развитии псориаза // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 1. С. 60–68. [Barilo A.A., Smirnova S.V. The role of nutritional factors and food allergy in the development of psoriasis. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*, 2020, vol. 89, no. 1, pp. 60–68. (In Russ.)] doi: 10.24411/0042-8833-2020-10002
2. Барило А.А., Смирнова С.В. Сравнительный анализ спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов с псориазом и atopическим дерматитом // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 28–34. [Barilo A.A., Smirnova S.V. The comparative analysis of the spectrum of sensitization to food, pollen and fungal allergens in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*, 2020, vol. 89, no. 5, pp. 28–34. (In Russ.)] doi: 10.24411/0042-8833-2020-10063
3. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунологические показатели больных псориазом в различные возрастные периоды // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11 (20), № 4. С. 680–681. [Barilo A.A., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Immunological indicators of patients with psoriasis in different age groups. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, vol. 11 (20), no. 4, pp. 680–681. (In Russ.)]
4. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Показатели иммунитета у больных псориазом артритом в зависимости от возраста // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 1. С. 69–76. [Barilo A.A., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Age-dependent indexes of immunity in the patients with psoriatic arthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical immunology (Russia)*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 69–76. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76
5. Гончаров А.А., Долгих О.В. Иммунологические и генетические особенности патогенетической ассоциации псориаза и дисбиоза толстого кишечника // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 2. С. 237–248. [Goncharov A.A., Dolgikh O.V. Immunological and genetic features of pathogenetic association between psoriasis and colonic dysbiosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 237–248. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-1AG-1277
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2003. 312 с. [Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. *Moscow: MediaSfera*, 2003. 312 p. (In Russ.)]
7. Синецын Б.Ф. К обнаружению псориазического антигена как некоторого аналога инфекционных прионных белков // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 589–594. [Sinitsyn B.F. Detecting a psoriatic antigen analogous to infectious prion proteins. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 589–594. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-589-594
8. Смирнова С.В., Барило А.А., Смольникова М.В. Прогностическое значение клинических и анамнестических маркеров псориазического артрита // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 1. С. 23–27. [Smirnova S.V., Barilo A.A., Smolnikova M.V. The prognostic value of clinical and anamnestic markers of psoriatic arthritis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 23–27. (In Russ.)]
9. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Барило А.А. Клинико-анамнестические критерии прогрессирования псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 2. С. 9–15. [Smirnova S.V., Smolnikova M.V., Barilo A.A. Clinical and anamnestic criteria of the progression of psoriasis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 9–15. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20161529-15
10. Царев С.В. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики // Астма и аллергия. 2015. № 3. С. 3–7. [Tsarev S.V. Allergy to fungi: features of clinical manifestations and diagnostics. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*, 2015, no. 3, pp. 3–7. (In Russ.)]
11. Alexander H., Paller A.S., Traidl Hoffmann C., Beck L.A., De Benedetto A., Dhar S., Girolomoni G., Irvine A.D., Spuls P., Su J., Thyssen J.P., Vestergaard C., Werfel T., Wollenberg A., Deleuran M., Flohr C. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br. J. Dermatol.*, 2020, vol. 182, no. 6, pp. 1331–1342. doi: 10.1111/bjd.18643
12. Ayala-Fontánez N., Soler D.C., McCormick T.S. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl.)*, 2016, vol. 6, pp. 7–32. doi: 10.2147/PTT.S64950
13. Bacher P., Hohnstein T., Beerbaum E., Röcker M., Blango M.G., Kaufmann S., Röhmel J., Eschenhagen P., Grehn C., Seidel K., Rickerts V., Lozza L., Stervbo U., Nienen M., Babel N., Milleck J., Assenmacher M., Cornely O.A., Ziegler M., Wisplinghoff H., Heine G., Worm M., Siegmund B., Maul J., Creutz P., Tabeling C., Ruwwe-Glösenkamp C., Sander L.E., Knosalla C., Brunke S., Hube B., Kniemeyer O., Brakhage A.A., Schwarz C., Scheffold A. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans*. *Cell*, 2019, vol. 176, pp. 1340–1355. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.041
14. Bedair A.A., Darwazeh A.M., Al-Aboosi M.M. Oral *Candida* colonization and candidiasis in patients with psoriasis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 2012, vol. 114, pp. 610–615. doi: 10.1016/j.oooo.2012.05.01
15. Campana R., Dzoro S., Mittermann I., Fedenko E., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 269–277. doi: 10.1097/ACI.0000000000000378
16. Campana R., Moritz K., Marth K., Neubauer A., Huber H., Henning R., Blatt K., Hoermann G., Brodie T.M., Kaider A., Valent P., Sallusto F., Wöhrl S., Valenta R. Frequent occurrence of T cell-mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 137, no. 2, pp. 601–609. doi: 10.4103/ijd.IJD_493_17
17. Celakovská J., Josef B., Ettler K., Vaneckova J., Ettlerova K., Jan K. Sensitization to fungi in atopic dermatitis patients 14 year and older — association with other atopic diseases and parameters. *Indian J. Dermatol.*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 391–398. doi: 10.4103/ijd.IJD_493_17
18. Egbuniwe I.U., Karagiannis S.N., Nestle F.O., Lacy K.E. Revisiting the role of B cells in skin immune surveillance. *Trends Immunol.*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 102–111. doi: 10.1016/j.it.2014.12.006
19. Fairs A., Agbetile J., Hargadon B., Bourne M., Monteiro W.R., Brightling C.E., Bradding P., Green R.H., Mutalithas K., Desai D., Pavord I.D., Wardlaw A.J., Pashley C.H. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 11, pp. 1362–1368. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196093

20. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 25, no. 1, pp. 106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-11
21. Gomez-Moyano E., Crespo-Erchiga V., Martínez-Pilar L., Godoy Diaz D., Martínez-García S., Navarro L.M., Casano V.A. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J. Mycol. Med.*, 2014, vol. 24, no. 2, pp. 87–92. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.10.007
22. Hurabielle C., Link V.M., Bouladoux N., Han S., Merrill E.D., Lightfoot Y.L., Seto N., Bleck C.K.E., Smelkinson M., Harrison O.J., Linehan J.L., Tamoutounour S., Lionakis M.S., Kaplan M.J., Nakajima S., Belkaid Y. Immunity to commensal skin fungi promotes psoriasiform skin inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 28, pp. 16465–16474. doi: 10.1073/pnas.2003022117
23. Limon J.J., Skalski J.H., Underhill D.M. Commensal fungi in health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 156–165. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.002
24. Morita E., Hide M., Yoneya Y., Kannbe M., Tanaka A., Yamamoto S. An assessment of the role of *Candida albicans* antigen in atopic dermatitis. *J. Dermatol.*, 1999, vol. 26, pp. 282–287. doi: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb03473.x
25. Ovcina-Kurtović N., Kasumagić-Halilović E., Helppikangas H., Begić J. Prevalence of *Candida* species in patients with psoriasis. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2016, vol. 24, pp. 209–213.
26. Pietrzak A., Grywalska E., Socha M., Roliński J., Franciszkiewicz-Pietrzak K., Rudnicka L., Rudzki M., Krasowska D. Prevalence and possible role of *Candida* species in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Mediators Inflamm.*, 2018: 9602362. doi: 10.1155/2018/9602362
27. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin. Transl. Allergy*, 2014, vol. 4: 33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33
28. Sanchez D.A., Nosanchuk J.D., Friedman A.J. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? *J. Drugs Dermatol.*, 2015, vol. 14, pp. 127–130.
29. Seite S., Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2015, vol. 8, pp. 479–483. doi: 10.2147/CCID.S91521
30. Takemoto A., Cho O., Morohoshi Y., Sugita T., Muto M. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J. Dermatol.*, 2015, vol. 42, pp. 166–170. doi: 10.1111/1346-8138.12739
31. Tomi N.S., Kränke B., Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, vol. 53, pp. 67–72. doi: 10.1016/j.jaad.2005.02.034
32. Weryńska-Kalemba M., Filipowska-Grońska A., Kalemba M., Krajewska A., Grzanka A., Bożek A., Jarzab J. Analysis of selected allergic reactions among psoriatic patients. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2016, vol. 33, no. 1, pp. 18–22. doi: 10.5114/pdia.2014.44015
33. Williams M.R., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2015, vol. 15, no. 11: 65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4
34. Zielinski C.E., Mele F., Aschenbrenner D., Jarrossay D., Ronchi F., Gattorno M., Monticelli S., Lanzavecchia A., Sallusto F. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature*, 2012, vol. 26, no. 484 (7395), pp. 514–518. doi: 10.1038/nature10957

Авторы:

Барило А.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Смирнова С.В., д.м.н., профессор, руководитель научного направления НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Barilo A.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Research Direction Manager, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.03.2021
Принята к печати 03.01.2022

Received 26.03.2021
Accepted 03.01.2022