

Клинико-микробиологические особенности дисфункции желудочно-кишечного тракта и методы их коррекции у детей первого полугодия жизни с атопическим дерматитом

Е.В.Ермакова

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова;
Детская инфекционная больница №9, г. Рязань

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 57 детей первого полугодия жизни с гастроинтестинальным синдромом на фоне атопического дерматита. Выявлены значительные иммунологические нарушения. При бактериологическом исследовании фекалий дисбиотические изменения отмечались в 94,7% случаев. Определена зависимость клиники диспептического синдрома, ферментативных и иммунологических характеристик от возраста ребенка. Доказана эффективность регионального поливалентного пиобактериофага, обладающего штаммоспецифическим бактерицидным и иммунокорректирующим действием.

Ключевые слова: дети, гастроинтестинальный синдром, дерматит атопический, бактериофаг

Clinical and microbiological peculiarities of gastrointestinal dysfunctions and methods of their correction in infants under six months of age with atopic dermatitis

E.V.Ermakova

Ryazan State Medical University named after Academician I.P.Pavlov;
Children's Communicable Disease Hospital N9, city of Ryazan

The authors carried out a comprehensive clinical and laboratory study of 57 infants of the first six months of life with the gastrointestinal syndrome on the background of atopic dermatitis, having revealed significant immunological disorders. Dysbiotic disorders were observed in 94.7% of cases on the bacteriological study of faeces. The clinical course of the dyspeptic syndrome, as well as the enzymatic and immunological characteristics were noted to depend upon the infant's age. Efficacy of a regional polyvalent pyobacteriophage possessing a strain-specific bactericidal and immunocorrecting effect was proved.

Key words: gastrointestinal syndrome, atopic dermatitis, infants, bacteriophage

Гастроинтестинальные нарушения у детей первого полугодия жизни при атопическом дерматите вызывают особую тревогу. Их развитию способствует раннее микробное инфицирование ребенка на фоне возрастной незрелости иммунной системы и органов пищеварения, и повышенной проницаемости кишечного барьера [1]. Отягощающими факторами являются генетическая предрасположенность к аллергической патологии и иммунодепрессия по отношению к бактериальным аллергенам у детей с аллергодерматозами [2, 3]. Контаминация кишечника условно-патогенной флорой оказывает повреждающее действие на кишечный эпителий, нарушает процессы пищеварения и всасывания, вызывая

повышенное поступление во внутреннюю среду пищевых антигенов, токсинов, вирусов, бактерий. Нарушение кишечного барьера способствует не только формированию белково-энергетической недостаточности, но и является главным механизмом хронизации процесса [4–7]. По данным литературы, при атопическом дерматите у детей часто отмечается сенсibilизация к стафилококку, стрептококку и несколько реже к грибкам рода *Candida* [3].

Использование только стандартной антиаллергической терапии у детей с атопическим дерматитом не всегда приводит к успеху. На этапах дисфункции кишечника необходимы препараты, не вызывающие дополнительного повреждающего действия и способствующие улучшению микроэкологии кишечника.

Препаратами выбора являются специфические бактериофаги [8].

Бактериофаги экологически безопасны для человека и высокоспецифичны: каждый вид избирательно лизирует только

Для корреспонденции:

Ермакова Елена Викторовна, заведующая отделением
Детской инфекционной больницы №9

Адрес: 390000, г. Рязань, ул. Садовая, 30
Телефон: (0912) 77-94-86

Статья поступила 25.02.2003 г., принята к печати 10.12.2003 г.

те серотипы бактерий, которые имеют определенные фагспецифические рецепторы [9]. Кроме того, их эффективность объясняется усилением неспецифической резистентности организма по принципу «протеинотерапии» и биостимуляции [10].

Наибольшее применение находит поливалентный пиобактериофаг. В его состав входит смесь фаголизатов бактерий (стафилококков, стрептококков, клебсиелл, кишечной и синегнойной палочек, протей), очищенных от бактериальных метаболитов. В настоящее время широко используется поливалентный пиобактериофаг (П), производимый Уфимским НИИ вакцин и сывороток на штаммах микроорганизмов различных регионов. Установлено, что в разных регионах страны могут циркулировать штаммы, различающиеся по фаготиповому признаку, чем, возможно, и объясняется различная чувствительность культур к лечебным препаратам бактериофагов [11]. Чтобы расширить спектр действия поливалентного пиобактериофага для его производства наряду со штаммами различных регионов были использованы штаммы 12 видов микроорганизмов (*St.aureus*, гемолизирующая *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae et oxytoca*, *Enterobacter aerogenes et cloacae*, *Citrobacter diversus et freundii*, *Proteus vulgaris et mirabilis et aeruginosa et rettgeri*), выделенных в бактериологической лаборатории Муниципального учреждения здравоохранения «Диагностический центр» Рязани. Препарат, полученный в НИИ вакцин и сывороток Уфы с использованием штаммов Рязани, мы условно назвали региональным пиобактериофагом (РП).

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности комплексной терапии дисфункции ЖКТ на фоне атопического дерматита у детей первого полугодия жизни с использованием регионального поливалентного пиобактериофага (РП).

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находились 57 детей первого полугодия жизни с атопическим дерматитом и дисфункцией желудочно-кишечного тракта (до 3 мес – 22 чел, 3–6 мес – 35). Атопический дерматит сочетался в 73,7% случаев с другими заболеваниями: витамин D-дефицитным рахитом – в 29,8%, постнатальной гипотрофией I–II степени – в 19,3%, паратрофией – в 10,5%, перинатальным поражением нервной системы – в 56,1%.

В процессе наблюдения детям проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее оценку степени тяжести атопического дерматита с учетом модифицированного индекса SCORAD ($A/5 + 7B/2$), учитывающего распространенность кожного процесса (А) и интенсивность клинических проявлений (В); кроме того проводилось бактериологическое исследование фекалий (на стафилококк, условно-патогенную флору, дисбактериоз) по Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской в модификации Г.И.Гончаровой [12]. Определение уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови и IgA, IgG, IgM и sIgA в копрофильтратах проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием антисывороток и стандартов Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) устанавливали по методу Диксона при помощи реакции преципитации полиэтиленгликолем 6000. Для исследования неспецифиче-

ской иммунологической реактивности определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ).

Обследование детей осуществлялось в динамике: при поступлении в клинику, через 10–14 и 30 дней после начала терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

У наблюдаемых детей первые кожные высыпания появились в возрасте до 2 мес – в 54,4%, в 2–4 мес в 26,3%, 4–6 мес – в 19,3% случаев. Провоцирующими моментами явились: пищевая погрешность – в 70,2%, прием антибиотиков – в 7,8%, профилактическая вакцинация – в 5,3%. Расстройства функции ЖКТ возникали одновременно с кожными проявлениями. В 38,6% отмечен диспепсический характер стула, в 45,6% – энтероколитический, в 10,5% наблюдались запоры. У детей до 3 мес преобладали явления энтероколита (72,7%). Чем младше был ребенок, тем чаще диарейный синдром сопровождался срыгиваниями, рвотой, метеоризмом, беспокойством, что способствовало замедлению нарастания массы тела. У детей 3–6 мес с одинаковой частотой отмечалась как диарея до 3–6 раз в сутки, так и запоры. Замедление опорожнения кишечника приводило не только к ухудшению самочувствия ребенка, снижению эмоционального тонуса, раздражительности, но и усилению кожных проявлений, аллергии, субфебрилитету.

При поступлении в стационар тяжелая форма атопического дерматита по шкале SCORAD отмечалась в 15,8%, среднетяжелая – в 68,4%, легкая – в 15,8% случаев.

В общем анализе крови у подавляющего числа детей (46), отмечалась эозинофилия. В копрограмме у детей до 3 мес выявлена стеаторея в 81,8%. У детей от 3 до 6 мес стеаторея определялась в 51,4%.

Данные микробиологического обследования у большинства пациентов свидетельствовали о нарушениях микробиотоза толстой кишки, соответствующих II и III степени дисбактериоза кишечника и лишь в 12,9% – I степени.

Количественный дефицит бифидобактерий выявлен в 67,3%. Нарушения микрофлоры кишечника в большинстве случаев (94,7%) сопровождались выделением условно-патогенных бактерий. Наиболее часто высевался золотистый стафилококк (78,9%). У каждого четвертого ребенка (24,6%) выделялись бактерии рода протей, реже гемолизирующая кишечная палочка (22,8%), *Citrobacter* (17,5%) и *Enterobacter* (15,8%). Грибы рода *Candida* и бактерии рода *Klebsiella* выявлялись в 10,5 и 8,8% случаев, соответственно. Ассоциативный рост условно-патогенных бактерий выявлялся в 61,4% случаев. Дисбактериоз кишечника характеризовался выделением *S. aureus* в ассоциации с гемолизирующей *E. coli* в 24,6%, с *Enterobacter* и *Citrobacter* в 15,7%, с *Proteus* в 12,3% случаев. Сочетание грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов выявлено у 14,7% пациентов.

Исследования иммунного статуса у детей показали значительные нарушения. Так, повышение в крови ЦИК отмечено в 72,9% случаев. Снижение фагоцитарного показателя в 75,4%, снижение переваривающей активности фагоцитов в 25% случаев. При определении иммуноглобулинов сыворотки крови установлено значительное снижение IgA и IgG –

у 4/5 (82,5%), IgM – у 1/3 больных ($p < 0,05$). Превышение возрастной нормы уровня IgM было обнаружено у 40,3% детей, IgA лишь у 3,5%, а IgG у 5,3%. Дисиммуноглобулинемия (при пониженном уровне IgA и IgG повышено содержание IgM) отмечена в 29,8% случаев.

Уровни IgA и sIgA копрофильтратов были снижены и колебались в широких пределах. Наибольшие значения IgA ($68,5 \pm 6,6$ мг/мл) и sIgA ($103,8 \pm 14,9$ мг/мл) с частотой обнаружения 86,4 и 81,8% соответственно, отмечены у детей до 3 мес. В возрасте от 3 до 6 мес концентрация IgA падала в 1,1 раза ($60,9 \pm 5,8$ мг/мл), sIgA – в 1,3 раза ($82,1 \pm 9,4$ мг/мл) то есть в 91,4 и 88,6% соответственно. Иммуноглобулины A и sIgA отсутствовали у новорожденных и у детей с диарейным синдромом с выделением микроорганизмов в ассоциациях, преимущественно *St. aureus* с гемолизирующей кишечной палочкой, и в количествах > 104 . О некоторой разбалансированности процесса секреции иммунных белков говорил тот факт, что отношение средних значений sIgA к IgA равнялось $1,4 : 1$, тогда как в норме оно составляет $2,5 : 1 - 3,0 : 1$.

Иммуноглобулины класса G в копрофильтратах обнаруживались почти у всех детей в концентрациях более высоких, чем у здоровых, IgM выявлен у 75,4% пациентов. Наибольшие уровни IgM отмечены у детей с высевом протей, золотистого стафилококка или гемолизирующей кишечной палочки из кала.

Выявленные нарушения микробного пейзажа кишечника, особенности общего и местного иммунитета диктуют необходимость назначения препарата, направленного на коррекцию микробиоценоза кишечника и иммунного статуса у детей с атопическим дерматитом, имеющих дисфункцию желудочно-кишечного тракта.

Для оценки эффективности пиобактериофагов наблюдаемых детей разделили на две группы, равнозначные по клинической симптоматике. 1 группа (27 чел.) получали стандартный пиобактериофаг (П), 2 группа (30 чел.) – региональный (РП). Распределение по возрасту в обследованных группах было следующим: 1 группа – в возрасте до 1 мес – 3 ребенка, 1–3 мес – 7 детей, 3–6 мес – 17 детей; 2 группа – до 1 мес – 5 детей, 1–3 мес – 7 детей, 3–6 мес – 18 детей. П и РП назначались с момента поступления в стационар 2 раза в день (утром и вечером) внутрь за 30 мин. до еды и 1 раз в клизме в середине дня после естественного опорожнения кишечника, в среднесуточной дозе 3 мл/кг курсом 10–14 дней (по рекомендации производителя) под контролем клинико-бактериологических и иммунологических исследований. Наряду с П и РП дети получали стандартную терапию, включающую элиминационные мероприятия (диета, промывания кишечника, энтеросорбенты), антигистаминные препараты. По показаниям назначались ферменты и противогрибковые средства.

На фоне терапии в 1 группе к концу 2-й недели кожный синдром купировался у 17 детей, гастроинтестинальный – у 20; нормализация копрограммы произошла у 21, элиминация возбудителя – у 12. У остальных больных клинико-микробиологическая ремиссия наступила к концу 4-й недели, наиболее длительно сохранялись кожные проявления у детей, выделявших из кала протей. Во 2 группе к 14 дню лечения его положительные результаты были более выраженными. Так, клиническая ремиссия кожного синдрома отмечена у 26; нормализация функций желудочно-кишечного тракта –

Таблица. Сравнительная характеристика лечебного эффекта поливалентного пиобактериофага (П) и регионального поливалентного пиобактериофага (РП)

Показатели	П (n = 27)	РП (n = 30)
Нормализация стула, абс.	20	27
Ремиссия атопического дерматита, абс.	17	26
Эозинофилия в периферической крови, абс.	10	9
Лейкоциты (> 5 в п/зр) в копрограмме, абс.	7	5
Стеаторея (жир 3+) в копрограмме, абс.	11	6
Общее количество <i>E. coli</i> , КОЕ/гр, частота %	$2,9 \pm 6,4$; 100%	$3,0 \pm 6,4$; 100%
Атипичные <i>E. coli</i> , абс.	4	2
Бифидобактерии > 107 КОЕ/гр, абс.	21	25
<i>S. aureus</i> , абс.	11	6
УПФ, абс.	9	5
Ассоциативный рост, абс.	5	3
IgA в сыворотке крови, г/л	$0,6 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,04^*$
IgM в сыворотке крови, г/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
IgG в сыворотке крови, г/л	$4,8 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,1$
T-лимфоциты, %	$57,4 \pm 1,0\%$	$58,4 \pm 0,9\%$
Tx, %	$38,4 \pm 1,3\%$	$39,1 \pm 1,1\%$
Tc, %	$18 \pm 0,5\%$	$18,3 \pm 0,6\%$
ЦИК, опт. ед.	$16,7 \pm 0,6$	$14,9 \pm 0,6^*$
ФП, %	$27,3 \pm 4,9\%$	$30,2 \pm 5,3\%^*$
ФИ	$3,2 \pm 0,9$	$4,1 \pm 1,1^*$
ПЗФ $> 30\%$, частота, %	86,5%	90,9%*
IgA копрофильтратов, мг/мл	$58,4 \pm 4,1$	$65,5 \pm 4,7^*$
sIgA копрофильтратов, мг/мл	$98,8 \pm 6,7$	$128 \pm 6,6^*$
IgM копрофильтратов, мг/мл	$17,9 \pm 2,1$	$14,2 \pm 2,1^{**}$
IgG копрофильтратов, мг/мл	$132 \pm 9,3$	$109,08 \pm 9,7^*$

*Достоверность различия между группами при $p < 0,05$

**Достоверность различия между группами при $p < 0,01$

у 27; улучшение копрограммы – у 28; деконтаминация возбудителя – у 22 детей, что в 1,7 раза чаще, чем при лечении стандартным пиобактериофагом.

При исследовании иммунитета у детей 1 и 2 групп к 18 дню от начала лечения отмечены положительные изменения иммунологических параметров. Однако у детей, получавших региональный пиобактериофаг, в отличие от детей 1 группы, достоверно ниже были уровень ЦИК ($p < 0,01$) и содержание IgG в копрофильтратах ($p < 0,05$). В тоже время повысились уровни сывороточного и секреторного IgA ($p < 0,05$) и фагоцитарная активность лейкоцитов ($p < 0,05$). Результаты к исходу лечения в обеих группах обобщены в таблице.

Из таблицы следует, что более выраженные положительные изменения клинико-микробиологических и иммунологических показателей выявлены при применении РП в сочетании со стандартной терапией.

Результаты исследования показывают также, что РП корригирует дисфункцию кишечника значительно эффективнее, чем П. Это можно объяснить штаммоспецифическим бактерицидным действием препарата, который не только купирует воспалительный процесс в кишечнике, но и способствует восстановлению его биоценоза.

Вместе с тем, очевидно, стимулируется и местный иммунный ответ, о чем говорит повышение секреторного IgA. В совокупности это приводит к уменьшению проникновения аллергенов через слизистую оболочку ЖКТ и способствует снижению уровня ЦИК.

Таким образом, в комплексной терапии дисфункции ЖКТ у детей раннего возраста с атопическим дерматитом с целью деконтаминации возбудителя и повышения местной резистентности целесообразно применение регионального пиобактериофага, полученного с использованием местных штаммов микроорганизмов.

Литература

1. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина; 1991; с. 240.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: 1991, с. 238.
3. Мазурина Н.А., Котлуков В.К., Егорова Н.Ю. и др. Значение стафилококковой инфекции в манифестации и тяжелых обострениях детской экземы у детей раннего возраста. Педиатрия 1996; 3: 60–3.
4. Rudikoff D., Lebwohl M. Atopic dermatitis. Lancet 1998; 351: 1715–24.
5. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. М.: БУК ЛТД; 1998; с. 300.
6. Торопова Н.П., Синяевская О.А., Градинаров А.М. Тяжелые (инвалидизирующие) формы атопического дерматита у детей. Методы медико-социальной реабилитации. Русский медицинский журнал 1997; 5(11): 713–20.
7. Watson W.T. Food allergy in children. Clin Rev Allergy Immunol 1995; 4: 347–59.
8. Урсова Н.И., Римарчук Г.В. Современные представления о дисбиозах кишечника у детей. Consilium Medicum 2001; 25–8.
9. Медицинская микробиология. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 2000; 61–5.
10. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность. Педиатрия 2000; 4: 80–8.
11. Капырина Н.А., Малышева В.Ф., Майская Л.М. и др. Изучение фаготиповой принадлежности штаммов, выделенных в различных географических зонах страны. Сб. научных трудов «Микробиология, иммунология, эпидемиология, профилактика инфекционных заболеваний». Ташкент: Издательство им. Ибн Сины; 1991; 14–8.
12. Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации. М.; 1977; с. 22.
13. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение профилактика». Аллергология 2000; 1: 54.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Антибактериальная терапия у пациентов с болезнью Крона при чрезмерном бактериальном росте в тонкой кишке

Чрезмерный бактериальный рост — обычное явление при болезни Крона, но его лечение четко не определено. Антибактериальные препараты метронидазол и цiproфлоксацин эффективны при обострении болезни Крона.

Для изучения эффективности метронидазола и цiproфлоксацина в коррекции чрезмерного бактериального роста у пациентов с болезнью Крона авторы использовали лактулозный дыхательный тест у 145 пациентов. Пациентам с положительным дыхательным лактулозным тестом, проводился глюкозный дыхательный тест для подтверждения чрезмерного бактериального роста. Эти пациенты были разделены на две группы в зависимости от метода лечения: группа А (метронидазол по 250 мг 3 раза в день) и группа Б (цiproфлоксацин по 500 мг 2 раза в день), оба препарата больные получали *per os* в течение 10 дней. Глюкозный дыхательный тест был повторен в конце лечения. Кроме того, был оценен клинический исход проведенной терапии.

Чрезмерный бактериальный рост был обнаружен у 29 пациентов (20%). Дыхательный тест нормализовался у 13 из 15 пациентов, принимавших метронидазол, и у всех 14 пациентов, принимавших цiproфлоксацин (p = статистически недостоверно). В обеих группах достоверно редуцировались симптомы диспепсии: вздутие живота (в группе А — у 85%, в группе Б — у 83%), размягчение стула (у 44 и 50% соответственно), боли в животе (у 50 и у 43% пациентов соответственно).

Таким образом, чрезмерный бактериальный рост в тонкой кишке при болезни Крона можно одинаково эффективно лечить метронидазолом и цiproфлоксацином.

Источник: Castiglione F., Rispo A., Di Girolamo E., et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(11–12): 1107–12.

Взаимосвязь между поведением и развитием бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом

Значимость психологических факторов для развития бронхиальной астмы является предметом давней дискуссии. Это исследование посвящено мало изученному вопросу о возможной роли психологических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей раннего возраста с атопическим дерматитом. В исследовании применялся стандартный валидизированный скрининговый опросник для оценки поведенческих моделей. В опрос были включены дети с атопическим дерматитом в возрасте от 35 до 53 мес, из них 150 детей, которые к 53 мес уже имели проявления бронхиальной астмы, и 115 детей без астмы. У детей с развившейся астмой к 53 месяцам, было больше отклонений в поведении. Нельзя с уверенностью утверждать, что на фоне уже развившейся бронхиальной астмы нарушений в поведении у них стало больше. В то же время у детей, не страдавших астмой в 35 мес, высокий индекс отклонений в поведении был взаимосвязан с ее развитием к 53 месяцам. Индекс поведенческих нарушений достоверно отражал повышенный риск возникновения астмы наряду с такими известными факторами риска, как повышенный уровень IgE к пыльце растений и домашней пыли. Отклонения в поведении могут способствовать развитию астмы у детей раннего возраста с атопией. В этом возрасте нарушения поведения не являются вторичными психологическими реакциями по отношению к заболеванию. Возможно, они являются признаком стрессовых ситуаций в первые годы жизни ребенка. Наличие отклонений в поведении должно расцениваться клиницистами как фактор повышенного риска трансформации атопического дерматита в бронхиальную астму.

Источник: Stevenson J.; ETAC Study Group. *Psychosom Med.* 2003; 65(6): 971–5.