© Коллектив авторов, 2010

*С.Н. Денисова[1], М.Ю. Белицкая[1], И.Я. Конь[2], Т.Б. Сенцова[2]*

# ВЛИЯНИЕ ОВОЩНОГО ПРИКОРМА НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЕСТЕСТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

[1]Консультативно-методический кабинет по питанию больного и здорового ребенка Департамента Здравоохранения г. Москвы, [2]НИИ питания РАМН, Москва

**Под наблюдением находились 100 детей первого года жизни на естественном вскармливании с атопическим дерматитом (АД), ассоциированным с аллергией к белкам коровьего молока, и 43 здоровых ребенка того же возраста. Установлено, что у большинства детей с АД имели место клинические проявления гастроинтестинального синдрома в виде запора или диареи, а также отклонения со стороны микробного пейзажа кишечника. Оценка мукозального иммунитета в кишечнике больных показала снижение концентрации секреторных IgA и повышение уровня секреторного IgE в копрофильтратах. Введение прикорма при достижении ремиссии АД оказывало положительное влияние на кишечную микрофлору в виде снижения роста ряда условно-патогенных бактерий.**

***Ключевые слова:*** *микрофлора кишечника, мукозальный иммунитет, дети, атопический дерматит, естественное вскармливание, прикорм.*

**Authors examined 100 breast-fed infants aged, 12 months with atopic dermatitis (AD) associated with cow milk allergy and 43 health infants of the same age as control group. The study showed that majority of infants with AD had such gastrointestinal signs as constipation or diarrhea and disorders on intestinal biocenosis. Examination of mucosal immunity in gastrointestinal tract showed decreased level of secretory IgA and increased secretory IgE in coprofiltrates of patients with AD. Start of weaning after AD remission influenced positively showed positive effects on intestinal microflora as reduced growth of some conditionally pathogenic bacteria.**

***Key words:*** *intestinal microflora, mucosal immunity, children, atopic dermatitis, breast feeding, weaning.*

Аллергия к белкам коровьего молока (БКМ) является одним из возможных патогенетических вариантов развития гастроинтестинального синдрома у детей раннего возраста, сопровождающихся диареей, полифекалией, стеатокреатореей, нарушением всех видов обмена [1]. Образующиеся комплексы аллерген–антитело повреждают энтероциты, приводят к дегрануляции тучных клеток и базофилов, выбросу биологически активных веществ и развитию аллергического воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки. Реализуют местные реакции гиперчувствительности замедленного типа тимусзависимые участки лимфоидной ткани кишечника. Следствием этих изменений является несостоятельность процессов пристеночного пищеварения и всасывания макро- и микронутриентов. Поражение органов пищеварения при аллергии к БКМ может проявляться клиническими симптомами острого и хронического гастрита, энтероколита, белковой энтеропатии, железодефицитной анемии, гипотрофии [2].

Пищевая сенсибилизация может быть результатом отсутствия (либо снижения содержания) индигенной микрофлоры в кишечнике. Нарушение заселения интестинальной флоры в неонатальном периоде может иметь основное значение в генерации Th2-клеток и, таким образом, препятствовать формированию оральной толерантности. Механизм развития толерантности к пищевым аллергенам зависит от переваривания и последующей обработки антигена в клетках интестинального эпителия, а также лимфоидной ткани, в особенности Пейеровых бляшках. Пробиотики, составляющие кишечную микрофлору, также

***Контактная информация:***
***Денисова Светлана Николаевна*** – д.м.н., врач-педиатр консультативно-методического кабинета по питанию больного и здорового ребенка Департамента Здравоохранения г. Москвы при ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского
**Адрес:** 123317 г. Москва, Шмитовский проезд, 26
**Тел.:** (499) 259-01-08, **E-mail:** sndenisova@yandex.ru
Статья поступила 30.12.10, принята к печати 26.01.11.

способствуют разрушению антигена в кишечнике. Кроме того, бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов [3, 4].

Известно, что состав кишечной микрофлоры влияет на состояние мукозального иммунитета кишечника, обусловливая тем самым сенсибилизацию к пищевым аллергенам. Причем, основная направленность мукозального иммунитета состоит в подавлении хронического воспаления за счет местной секреции IgA. Прием пищи приводит к повышенному образованию и выделению в кишечник антител, при этом, как правило, усиливается продукция IgA. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) образуется, в основном, димерная (секреторная) форма IgA (sIgA), способная связывать белки с образованием комплексов, снижая, тем самым, скорость всасывания. Высокую частоту пищевой аллергии в детском возрасте, в том числе и у грудных детей, можно отнести за счет функциональной незрелости иммунной системы и органов пищеварения. В ЖКТ у детей продуцируется меньшее количество sIgA, CD8 Т-клеток. Недостаточность локального гуморального иммунитета у новорожденных компенсируется за счет получения sIgA с грудным молоком. Важную роль местного иммунитета подтверждает тот факт, что у детей с дефицитом sIgA пищевая аллергия встречается чаще [5–9].

Целью работы было проведение оценки влияния овощного прикорма на формирование кишечной микрофлоры, функции кишечника и мукозального иммунитета у детей с атопическим дерматитом (АД), ассоциированным с аллергией к БКМ.

Обследованы 100 детей в возрасте от 3 нед до 12 мес жизни, страдающих АД с доказанной аллергией к БКМ, находящихся на естественном вскармливании (ЕВ) (основная группа). Лечение и наблюдение за больными осуществлялось в условиях консультативно-методического кабинета по питанию больного и здорового ребенка при ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского. Диагностика АД основывалась на общепринятых диагностических критериях, включавших главные и дополнительные клинические критерии с использованием рабочей классификации АД [10]. Для определения степени тяжести АД использовали систему SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [11, 12]. Распределение больных по степени тяжести АД было следующим: легкая степень – у 17, среднетяжелая – у 25 и тяжелая – у 58 детей. Из 100 наблюдаемых детей с АД исследование микрофлоры кишечника было проведено у 33: у 19 больных, которым вводился овощной прикорм, и у 14 – без прикорма.

Группу сравнения составили 43 практически здоровых ребенка в возрасте от 4 до 12 мес жизни, находящихся на ЕВ, у которых проведено исследование микробного пейзажа кишечника до и на фоне получения овощного прикорма.

Длительность наблюдения за детьми обеих групп составила от 28 до 30 дней. Введение в рацион детей гипоаллергенного моноовощного прикорма бело-зеленой окраски проводили в возрасте 4,5–5 месяцев жизни после достижения ремиссии АД (индекс SCORAD 6,4–18,5 баллов).

Микрофлору кишечника изучали количественным методом в соответствии с методическими рекомендациями Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской (1977). При проведении этого исследования определяли частоту выявления и количество в 1 г испражнений бифидобактерий, энтерококков, кишечной палочки, протея и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, стафилококков и дрожжеподобных грибов. Число выросших на питательных средах микробов выражали в логарифмах в 1 г испражнений.

Содержание в копрофильтратах фракций sIgA ($sIgA_1$ и $sIgA_2$) и sIgE определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965) с использованием моноспецифических антисывороток (НИИЭМ им. Г.И. Габричевского). В качестве сравнения использовали данные Ю.С. Акоева (1999) и Е.М. Парцалис (1983): у практически здоровых детей раннего возраста концентрация в копрофильтратах $sIgA_1$ составляет 179,3±9,8 мг/дл; $sIgA_2$ – 189,0±6,8 мг/дл; sIgE – 0,42 МЕ/мл.

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием ПО Statistica (StatSoft Inc., USA). Для анализа полученных результатов определяли средние значения и стандартную ошибку (M±m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок при значениях вероятности $p<0,05$. Различия групп расценивали как статистически значимые при $p<0,05$ или статистически высоко значимые при $p<0,01$. Для описания линейной связи двух количественных признаков применяли коэффициент корреляции Пирсона (r). В работе использовалась градация силы корреляции в зависимости от значения корреляции r: при $r\leq0,25$ – слабая корреляция, при $0,25<r<0,75$ – умеренная корреляция, при $r\geq0,75$ – сильная корреляция.

При анализе клинических симптомов заболевания у пациентов основной группы до введения прикорма было обнаружено, что у большинства детей (75%) имел место гастроинтестинальный синдром, проявляющийся кишечной коликой, метеоризмом, изменениями в стуле, а также ферментопатией по данным анализа кала на углеводы. Все наблюдаемые дети с АД находились в состоянии ремиссии.

Следует отметить, что у детей с дебютом АД в первые 2 месяца жизни имела место большая частота диарей, а при начале заболевания в 3 месяца и старше чаще встречались запоры. В 100% случаев гастроинтестинальный синдром отмечался при начале заболевания в возрасте 1,5–2 месяцев.

У здоровых детей (группа сравнения) до введения прикорма в ряде случаев отмечались разжиженная консистенция стула (32,5%) и запор (16,3%), которые были расценены нами как функ-

*Таблица 1*

**Характеристика стула больных АД и здоровых детей на фоне применения овощного прикорма**

| Характеристика стула | Основная группа | | | | Группа сравнения | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | до введения прикорма (n=19) | | на фоне прикорма (n=14) | | до введения прикорма (n=43) | | на фоне прикорма (n=43) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| **Консистенция:** | | | | | | | | |
| Кашица | 6 | 31,6 | 9 | 64,3 | 23 | 53,5 | 38 | 88,4 |
| Разжиженный | 5 | 26,3 | 3 | 21,4 | 8 | 18,6 | 2 | 4,7 |
| Тугой | 3 | 15,8 | 1 | 7,1 | 7 | 16,3 | 3 | 6,9 |
| Запор | 5 | 26,3 | 1 | 7,1 | 5 | 11,6 | 2 | 4,6 |
| **Цвет:** | | | | | | | | |
| Желтый | 12 | 63,2 | 10 | 71,4 | 29 | 67,4 | 38 | 88,4 |
| Желто-зеленый | 6 | 31,6 | 3 | 21,4 | 5 | 11,6 | 0 | 0 |
| Зеленый | 1 | 5,2 | 0 | 0 | 9 | 20,9 | 5 | 11,6 |

циональные отклонения со стороны ЖКТ; у большинства из них (67,4%) цвет стула был желтым.

Сравнительные данные характера стула у детей с АД и здоровых младенцев на фоне применения овощного прикорма представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, до введения прикорма у больных АД, по сравнению со здоровыми детьми, стул кашицеобразной консистенции встречался реже (31,6 и 53,5% соответственно), в 1,5 раза чаще наблюдался разжиженный стул (26,3 и 18,6% соответственно) и в 2,7 раза чаще имела место желто-зеленая окраска фекалий (31,6 и 11,6% соответственно). В основной группе частота запоров была реже у детей, получавших овощной прикорм, по сравнению с детьми без прикорма (7,1 и 26,3% соответственно). В то же время, введение овощного прикорма не повлияло на число детей с АД с разжиженным стулом (26,3 и 21,4%

*Таблица 2*

**Частота встречаемости отклонений в микрофлоре кишечника у больных АД и здоровых детей на фоне овощного прикорма**

| Виды микроорганизмов | Основная группа | | | | Группа сравнения | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | до введения прикорма (n=43) | | на фоне прикорма (n=43) | | до введения прикорма (n=19) | | на фоне прикорма (n=14) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Дефицит *E. coli* | 20 | 46,5 | 16 | 37,2 | 2 | 10,5* | 1 | 7,1 |
| *E. coli* СФ | 12 | 27,9 | 11 | 25,6 | 3 | 15,7 | 2 | 14,3 |
| *E. coli* hem+ | 17 | 39,5 | 18 | 41,9 | 9 | 47,4 | 3 | 21,4 |
| *E. coli* lac– | 12 | 27,9 | 11 | 25,6 | 6 | 31,5 | 2 | 14,3 |
| Энтерококки | 18 | 41,9 | 22 | 51,2 | 3 | 15,8* | 1 | 7,1 |
| Дефицит бифидобактерий | 15 | 34,8 | 13 | 30,2 | 10 | 52,6* | 8 | 57,1 |
| Дефицит лактобактерий | 10 | 23,3 | 12 | 27,9 | 13 | 68,4* | 11 | 78,5 |
| *Proteus* | 4 | 9,3 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 0 | 0 |
| *Candida* | 19 | 44,2 | 10 | 23,3 | 2 | 10,5* | 2 | 14,3 |
| *Staph. aureus* | 28 | 65,1 | 24 | 55,8 | 9 | 47,3 | 2 | 14,3 |
| Другие УПМ | 5 | 11,6 | 0 | 0 | 3 | 15,8 | 0 | 0 |

Здесь и в табл. 5: СФ – кишечная палочка со слабоферментативными свойствами, hem+ – гемолизирующая кишечная палочка, lac– – лактозонегативная кишечная палочка, УПМ – условно-патогенные микроорганизмы, *p≤0,05 при сравнении показателей основной группы и группы сравнения.

соответственно). Частота зеленого и желтого цвета фекалий была примерно одинаковой как среди больных, получавших прикорм, так и без прикорма. При сравнительной оценке характера стула больных и здоровых детей, получавших прикорм, были получены различия в частоте разжиженного стула: у больных с прикормом его частота была выше (21,4 и 4,7% случаев). Кроме того, у здоровых младенцев с прикормом отсутствовал желто-зеленый цвет фекалий, а у больных АД он встречался в 21,4% случаев. На фоне приема прикорма обострений АД не наблюдалось.

Исследование микробиоценоза кишечника у больных АД и здоровых детей проводилось в сравнительном аспекте в динамике до и на фоне применения овощного прикорма (табл. 2 и 3).

По сравнению со здоровыми детьми, у больных АД до введения прикорма реже встречались дефицит кишечной палочки (10,5 и 45,6% случаев соответственно, p≤0,05), повышенное содержание *E. coli* со слабоферментативными свойствами (15,7 и 27,9% соответственно), энтерококков (15,8 и 41,9% детей, p≤0,05), грибов рода *Candida* (10,5 и 44,2% соответственно, p≤0,05) и золотистого стафилококка (47,3 и 65,1% соответственно). При этом у больных детей, по сравнению группой сравнения, достоверно чаще встречался дефицит лактобактерий (68,4 и 23,3% соответственно) и бифи-

*Таблица 3*

**Характер кишечной микрофлоры у больных АД и здоровых детей на фоне овощного прикорма**

| Виды микроорганизмов | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---|---|---|---|---|
| | до введения прикорма (n=43) | на фоне прикорма (n=43) | до введения прикорма (n=19) | на фоне прикорма (n=14) |
| *E. coli*, lg | 7,6±0,10 | 7,6±0,13 | 7,8±0,10 | 7,8±0,20 |
| *E. coli* СФ, % | 20,0±5,25 | 20,3±5,43 | 5,7±0,43 | 5,6±0,55 |
| *E. coli* hem+, % | 32,2±6,58 | 35,7±6,92 | 22,2±7,57* | 5,6±0,49 |
| *E. coli* lac–, % | 12,2±3,81 | 11,0±3,78 | 13,6±5,99* | 0 |
| Энтерококки, lg | 5,4±0,45 | 5,3±0,47 | 3,7±0,60 | 4,4±1,17 |
| Бифидобактерии, lg | 8,2±0,20 | 8,1±0,23 | 8,0±021 | 8,0±0,45 |
| Лактобактерии, lg | 6,2±0,24 | 6,2±0,24 | 5,6±0,33 | 6,0±0,43 |
| *Proteus*, lg | 0,3±0,20* | 0 | 2,2±0,51 | 3,8±0,96 |
| *Candida*, lg | 2,7±0,39 | 1,9±0,34 | 2,3±0,48 | 3,4±0,87 |
| *Staph. aureus*, lg | 3,1±0,36 | 2,5±0,35 | 6,3±0,39* | 0 |
| Другие УПМ, lg | 1,7±0,86* | 0 | 2,0±0,52* | 0 |

*p≤0,05 при сравнении показателей до введения и на фоне прикорма.

добактерий (52,6 и 34,8% соответственно). Таким образом, наблюдались некоторые отличия в распределении больных АД и здоровых детей, имевших отклонения в составе кишечной микрофлоры до введения прикорма. В процентном соотношении в обеих группах встречалось примерно одинаковое количество детей, имевших повышенное количество подвидов кишечной палочки, золотистого стафилококка и других условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Однако в основной группе, по сравнению со здоровыми детьми, количество пациентов со сниженным содержанием в фекалиях лакто- и бифидобактерий было больше в 2,9 и в 1,5 раза соответственно. Отмеченные изменения со стороны состава кишечной микробиоты у здоровых детей имели адаптационный характер без клинических проявлений.

Можно констатировать, что введение овощного прикорма в рацион больных АД, находящихся на ЕВ, не оказало достоверного влияния на содержание бифидо- и/или лактобактерий. Вместе с тем, на фоне приема прикорма отмечен положительный эффект в отношении ряда УПМ: достоверно снизилось содержание подвидов кишечной палочки (лактозонегативной и гемолизирующей), золотистого стафилококка и др. При сравнении кишечной микрофлоры больных АД и здоровых детей, получающих прикорм, отмечалось сохранение тех же отличий, что и до введения прикорма, за исключением содержания золотистого стафилококка.

При изучении показателей местного иммунитета кишечника было выявлено, что в копрофильтратах детей с АД было снижено содержание $sIgA_1$ и $sIgA_2$ ($p<0,05$) и повышена концентрация sIgE ($p\leq0,05$), по сравнению со здоровыми детьми первого года жизни (табл. 4).

*Таблица 4*

**Содержание секреторных иммуноглобулинов в копрофильтратах больных АД и здоровых детей, находящихся на ЕВ, до введения овощного прикорма**

| Группы детей | sIgE, МЕ/мл | $sIgA_1$, мг/дл | $sIgA_2$, мг/дл |
|---|---|---|---|
| Больные (n=30) | 51,6* | 42,9* | 26,2* |
| Здоровые дети | 0,42 | 179,3±9,8 | 189,0±6,8 |

*$p\leq0,05$; показатели у больных представлены медианой.

## Выводы

**1.** До введения овощного прикорма состояние микрофлоры кишечника грудных детей с АД, находящихся на ЕВ, характеризуется более высоким содержанием УПМ, по сравнению со здоровыми младенцами; в фекалиях последних отмечен более высокий рост *E. coli* со слабоферментативными и гемолизирующими свойствами.

**2.** Введение овощного прикорма в рацион больных АД, находящихся на ЕВ, так же как и у здоровых детей, оказывало положительное влияние на характер стула, вызывая улучшение его цвета и консистенции.

**3.** В отличие от здоровых детей, введение прикорма больным АД оказывало положительное влияние на рост ряда УПМ в виде достоверного снижения роста *E. coli* со слабоферментативными свойствами, гемолизирующей *E. coli*, золотистого стафилококка и других УПМ.

**4.** Оценка состояния мукозального кишечного иммунитета у детей с АД показала снижение концентрации фракций sIgA и повышение sIgE в копрофильтратах.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А.* Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: ИД «Династия», 2002: 180 с.
2. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология. 2001; 4: 4–6.
3. *Gomez-Llorente C, Munoz S, Gil A.* Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. Proc. Nutr. Soc. 2010; 69 (3): 381–389.
4. *Shanahan F.* Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2000; 278 (2): G191–G196.
5. *Walker A.* Breast milk as the gold standard for protective nutrients. J. Pediatr. 2010; 156 (Suppl. 2): S3–S7.
6. *Van der Sluys Veer A, Biemond I, Verspaget HW, et al.* Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. 1999; 34 (Suppl. 230): 106–110.
7. *Mantis NJ, Forbes SJ.* Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders (Review). J. Immunol. Invest. 2010; 39 (4–5): 383–406.
8. *Brandtzaeg P.* Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2010; 26 (6): 554–563.
9. *Chahine BG, Bahna SL.* The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2010; 10 (4): 394–399.
10. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Союз педиатров России, 2000: 78 с.
11. *Hanifin JM, Rajka G.* Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm. Venerol. (Stockh). 1980; 92 (Suppl.): 44–47.
12. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993; 186: 23–31.