

Роль кишечной микробиоты в формировании пула свободного гистамина у детей с atopическим дерматитом

С. Ю. НОСЫРЕВА, Л. А. ЛИТЯЕВА

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Цель исследования — определить особенности становления кишечной микробиоты и ее роль в формировании пула свободного гистамина у детей с atopическим дерматитом. Проведено клинко-микробиологическое обследование 56 детей с atopическим дерматитом и 54 — здоровых с определением гистидиндекарбоксилазной активности 395 штаммов, изолированных из кишечника детей обеих групп. Гистидиндекарбоксилазная активность установлена у 78 (19,7%) штаммов аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий кишечного происхождения детей с atopическим дерматитом и здоровых со значительным превышением интенсивности у детей с atopическим дерматитом и ее корреляция с выраженностью микрoэкологических нарушений и тяжестью течения заболевания.

Ключевые слова: кишечная микробиота, atopический дерматит, гистидиндекарбоксилазная активность, дети

Histamin Release from Intestinal Microbiota in Children with Atopic Dermatitis

S. Yu. Nosyreva, L. A. Lityaeva

Orenburg State Medical University, Russian Federation

The purpose of the study is to determine the features of the formation of the intestinal microbiota, its role of histamin release in children with atopic dermatitis. 110 children are surveyed: 56 — with atopic dermatitis and 54 — the healthy children. Studied the ability from intestinal microbiota to histamin release. The results of the study — the severity of disorder of the intestinal microbiota correlated with the severity of atopic dermatitis and with unfavorable factor prenatal development. The intense of histamin release from intestinal microbiota in children with atopic dermatitis is more pronounced than in healthy children and correlated with severity of disorder of the intestinal microbiota and with severity and stage of the disease.

Keywords: atopic dermatitis, intestinal microbiota, histamine release, children

Контактные данные: Носырева Светлана Юрьевна — аспирант кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней «ОрГМУ» МЗ РФ; 460035, г. Оренбург, ул. Комсомольская, 180; +7(912) 849-51-82; swet1212@yandex.ru

Nosyreva Svetlana — postgraduate, department of epidemiology and infectious diseases, Orenburg State Medical University, Russian Federation; +7(912) 849-51-82; swet1212@yandex.ru

УДК 616.34-056.3

На современном этапе серьезную озабоченность вызывает atopический дерматит (АтД), в связи с ростом заболеваемости у детей первых месяцев жизни — периоде становления кишечной микробиоты и иммунной системы, когда закладываются основы физиологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и метаболизма, во многом определяющие здоровье детей в дальнейшем [1—3].

Кишечная микробиота начинает свое формирование еще до рождения ребенка и максимальные изменения в ее составе происходят в первые два года жизни, когда под влиянием расширения рациона питания за счет введения продуктов прикорма микробиота претерпевает существенные изменения, приближаясь к составу взрослого человека [4, 5]. В это же время кишечная микробиота, являясь главным источником антигенной стимуляции лимфоидной ткани, прерывает сложившуюся внутриутробно дифференцировку Т-хелперов в сторону Th2-клеток, обеспечивая гармоничное соотношение Th1 и Th2 (1:2) [6, 7].

Гистамин — 2-(4-имидазолил) этиламин является составным компонентом большинства органов и тканей. Главным источником его служит аминокислота L-гистидин, подвергаясь декарбоксилированию тканевыми и микробными ферментами. В физиологических условиях гистамин находится преимущественно в неактивном состоянии, главным депо которого является

ЖКТ, содержащий 80% этого вещества. Помимо этого в естественных условиях постоянно образуется свободный гистамин в небольших количествах, необходимый для выполнения ряда биологических функций и резкое увеличение которого приводит к аллергическим заболеваниям [8, 9]. Важно отметить, что количество свободного гистамина в биологических жидкостях, экскретах, тканях организма в значительной степени определяет микробный фактор. Способность образовывать гистамин обнаружена у ряда аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, клостридий и др., изолированных с кожи и слизистых здоровых и больных людей различными аллергическими заболеваниями [10—12].

Клиническими исследованиями последних лет детей с бронхиальной астмой в период обострения и здоровых были установлены существенные различия в микробиоте верхних дыхательных путей. При этом количество гистаминпродуцирующих микроорганизмов у больных было больше, чем у здоровых детей [13]. В тоже время данные о способности представителей кишечной микробиоты к гистаминообразованию и степени ее выраженности у бактерий, колонизирующих кишечник детей с АтД отсутствуют, не выяснены роль каждого из них в развитии и течении болезни.

Цель исследования — определить особенности становления кишечной микробиоты и ее роль в фор-

мировании пула свободного гистамина у детей с atopическим дерматитом.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-микробиологическое исследование 110 детей первых двух лет жизни: 56 — с АтД (основная группа) и 54 — клинически здоровых (группа сравнения).

Клиническая характеристика детей включала оценку аллергологического, медико-биологического анамнеза, степени нарушения моторной, эвакуаторной и пищеварительной функции ЖКТ.

Диагноз АтД ставился в соответствии с диагностическими критериями, предложенными в Согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, Москва, 2004. Оценивались фаза заболевания и тяжесть кожного поражения (по модифицированному индексу SCORAD-TIS), основанная на объективных (интенсивность и распространенность кожных поражений) критериях.

Микробиологическое исследование фекалий проводилось в соответствии с методическими рекомендациями «Микробиологическая диагностика дисбактериозов кишечника» (Минздрав РФ, 1997).

Проведена идентификация 395 штаммов, изолированных от детей обеих групп. Продукцию гистамина оценивали качественным методом на среде Moeller с 1% L-гистидином через 24, 48, 72 и 96 часов инкубации при 37°C, интенсивность реакции — по степени изменения цвета индикатора по 4-х бальной шкале с расчетом среднего балла.

Статистическая обработка проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0. При нормальном распределении достоверность различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Для оценки влияния отдельных факторов на заболеваемость использованы показатели отношения шансов (ОШ). Вычислялся 95% доверительный интервал для ОШ. Для выявления взаимосвязи между признаками использовался анализ ранговой корреляции по Spearman.

Результаты и их обсуждение

У большинства детей (73%) клинические проявления АтД были отмечены уже в первом полугодии жизни: до 3-х месяцев жизни — 35%, 3–6 месяцев — 38%, у одной трети (23%) — во втором полугодии и только у части (4%) — на втором году жизни.

У более половины из них (63%) регистрировалась эритематозно-сквамозная форма болезни (гиперемия, инфильтрация и шелушение), у одной трети (37%) — с экссудативным компонентом (на фоне гиперемии и отека кожи выявлялись микровезикулы с серозным содержимым, серозно-кровянистые корочки). Уже в первые дни жизни даже при соответствующем

уходе у этих детей наблюдались эритема кожи, упорные опрелости в естественных складках кожи, гнейс на волосистой части головы, молочный струп, сухость кожного покрова, аллергическая папулезная сыпь.

Патологический кожный процесс преимущественно был локализованным (73%) — чаще в области лица в виде мокнущих участков кожи, отежной яркой эритемы с серозными корками, распространенным (22%) — на разгибательной поверхности конечностей, шее, паховых, подмышечных областях, ягодичах, в единичных случаях (5%) — диффузным. Интенсивность и распространенность кожного процесса (по системе SCORAD-TIS) была легкой (до 20 баллов) — 68%, средней (от 20 до 40 баллов) — 27% и тяжелой (выше 40 баллов) — 5%.

Почти у всех детей с АтД (92%) регистрировались проявления дисфункции кишечника по гипокинетическому — 35%, гиперкинетическому — 54% и смешанному типам — 11%, которые у большинства из них (73%) предшествовали появлению симптомов АтД и отмечались уже в первые месяцы жизни в виде обильных срыгиваний (24%), нарушений моторики кишечника (89%), метеоризма (48%), болей в животе (56%).

Следует отметить аллергическую наследственность в семье (поллиноз, atopический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая, лекарственная аллергия) у обоих родителей (52%), только по линии матери (37%) с обострениями аллергических заболеваний во время беременности — у 16% из них, по линии отца — у 11%.

К сожалению, более половины матерей в период беременности не придерживались гипоаллергенной диеты. В их рационе присутствовали продукты с высокой сенсibilизирующей активностью, такие как коровье молоко (52%), куриное мясо и яйца (53%), цитрусовые, киви, красные сезонные ягоды (47%), рыба и морепродукты (42%).

Важно отметить, что у большинства матерей детей основной группы наблюдалось патологическое течение беременности: ранний гестоз, угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП), нарушение маточно-плацентарного кровотока, гестационный пиелонефрит. У части из них были нарушения соматического здоровья: патология пищеварительного тракта (37%), мочеполовой системы (45%), синдром вегетативной дистонии (36%), анемия (32%), во время беременности часть из них перенесли ОРВИ (36%), принимали лекарственные препараты (антибиотики, противовирусные, НПВС) — 39%.

Анализ уровня значимости выявленных факторов, отягощающих внутриутробное развитие плода и способствующих манифестации АтД в ранние сроки, с использованием расчета риска по отношению шансов и его доверительного интервала, показал, что

Таблица 1. Гистидиндекарбоксилазная активность кишечной микробиоты детей с atopическим дерматитом и клинически здоровых (качественная реакция)

Микроорганизмы	Дети с atopическим дерматитом					Дети клинически здоровые				
	Абс. число/число гистаминоб. штаммов 275/55	Положительная реакция (баллы)				Абс. число/число гистаминоб. штаммов 120/23	Положительная реакция (баллы)			
		1	2	3	4		1	2	3	4
<i>Candida</i> spp.	9/2		2			3/1		1		
<i>E. coli</i> тип	64/1	1				38/0				
<i>E. coli</i> гемолиз.	18/5	1	1	1	2	7/2		1	1	
<i>E. coli</i> лн	26/3		2		1	9/2	1	1		
<i>E. coli</i> лд	22/2		1	1		8/2	1		1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	17/4	1	2	1		7/2	1	1		
<i>Staphylococcus epiderm.</i>	15/3	2	1			8/2	2			
<i>K. pneumonia</i>	22/8	1	2	2	3	6/3	1	2		
<i>K. oxytoca</i>	24/6		1	3	2	7/2		1	1	
<i>P. mirabilis</i>	15/9	1	2	3	3	5/3		2		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	13/2	1	1			8/1	1			
<i>Enterobacter aerogen.</i>	11/2		1	1		7/1	1			
<i>Citrobacter freundii</i>	8/7			3	4	1/1			1	
<i>Enterococcus faecium</i>	11/1	1				6/1	1			

наиболее значимыми были: ХВГП в 4 (4,4—3,5), нарушение маточно-плацентарного кровотока в 3 (4,1—3,3), гестоз в 2 (2,3—1,7) раза.

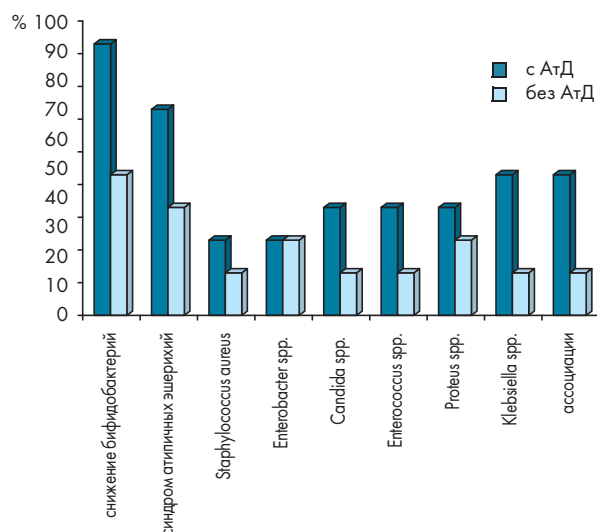
У таких детей достоверно чаще регистрировались: функциональные нарушения кишечника (73%), кишечные инфекции (35%), реактивная панкреатопатия (35%), персистирующая инфекция верхних дыхатель-

ных путей (28%), анемия (22%) и патология ЦНС (32%).

Продолжительность грудного вскармливания у половины из них (54%) составила менее 3-х месяцев, у одной трети (32%) — менее 6-и месяцев и только у некоторых (14%) — более полугодия и была в 3 раза ниже ($p < 0,05$) таковой у здоровых детей. Также прослеживалось употребление аллергенных продуктов матерями детей, находящихся на грудном вскармливании.

Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки выявило у большинства детей с АтД (86%) выраженные отклонения в составе кишечной микробиоты, характеризующиеся значительным снижением бифидобактерий (78%) и лактобактерий (62%), синдрома атипичных эшерихий (52%) с пролиферацией различных видов аэробных грамположительных и грамотрицательных УПБ (чаще *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) в диагностических концентрациях (82%). У детей группы сравнения изменения микробиоты на протяжении всего срока наблюдения были незначительными, спектр условно-патогенных бактерий (УПБ) был уже и без ассоциативного роста ($p < 0,05$) (рис. 1).

Следует отметить, что почти у половины детей с АтД (46%) микрoэкологические изменения кишечника

**Рисунок 1.** Микробиота кишечника детей с atopическим дерматитом и клинически здоровых — частота обнаружения в %

предшествовали клиническим проявлениям заболевания, а при его манифестации коррелировали с тяжестью процесса и его стадией. Так, у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами АТД наблюдалось статистически достоверное увеличение компонентности ассоциаций ($p < 0,01$). При этом частота встречаемости 3-х компонентных ассоциаций у детей со среднетяжелыми формами АТД составила 35%, при легкой форме — 11%. Более того, у 2 из 3 детей с тяжелой формой АТД и 7% со среднетяжелой формой выявлялись 4-х компонентные ассоциации.

Важно отметить, что в период клинической ремиссии АТД полного восстановления состава кишечной микробиоты не происходило, спектр и число УПБ практически не изменялось ($p > 0,05$).

Установлена прямая корреляционная связь выраженности микрoэкологических нарушений с тяжестью течения АТД ($r = 0,52$, $p = 0,005$), выраженности микрoэкологических нарушений и совокупностью факторов, осложняющих внутриутробное развитие плода (ХВГП $r = 0,51$, $p = 0,005$, нарушение маточно-плацентарного кровотока $r = 0,49$, $p = 0,005$, прием лекарственных препаратов $r = 0,48$, $p = 0,005$, гестоз $r = 0,43$, $p = 0,005$).

Наличие гистидиндекарбоксилазной активности было выявлено у 78 из 395 выделенных штаммов детей обеих групп (19,7%). Однако количество штаммов с высокой выраженностью этого признака (на 3 и 4 балла) у детей с АТД значительно превышало таковое у здоровых — соответственно 65% и 13% ($p < 0,01$) при незначительных различиях в частоте ее встречаемости у детей обеих групп: 20% (55 из 275 штаммов) основной и 19,1% (23 из 120 штаммов) группы сравнения (табл. 1).

Следует отметить, что признак образования гистидиндекарбоксилазы существенно различался у микроорганизмов различных групп: наибольшая способность утилизировать гистидин обнаруживалась у аэробных грамотрицательных бактерий (АЭГОБ) — *Citrobacter freundii*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* с измененными свойствами (54—100%), что позволяет отнести их к группе индикаторных. В то время как у представителей родов стафилококков, микрококков, кандид и стрептококков лишь 12—31% (рис. 2).

Установлена прямая корреляция интенсивности признака гистаминообразования (на 3 и 4 балла) и тяжести течения АТД ($r = 0,49$, $p = 0,005$), что позволяет отнести этот признак к дополнительным, прогностически значимым критериям тяжести течения заболевания. Сравнительный анализ частоты обнаружения гистаминпродуцирующих штаммов и тяжести АТД показал, что при легкой форме штаммы с гистидиндекарбоксилазной активностью выявлялись у 36% детей, при средней тяжести — у 77%, при тяжелой форме — в 100% случаев.

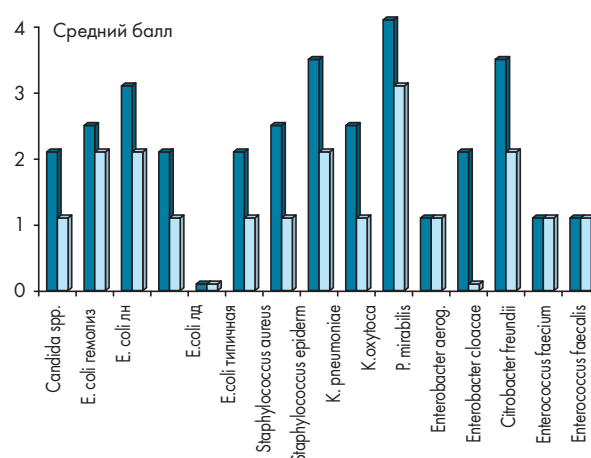


Рисунок 2. Спектр и интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности УПБ кишечника

Выводы

Таким образом, у большинства детей с наследственной отягощенностью по аллергии и клиническими проявлениями АТД в первые 6 месяцев жизни регистрируются выраженные нарушения становления кишечной микробиоты.

Основными факторами риска развития АТД в ранние сроки было нарушение характера питания матерей с аллергической патологией в период беременности и вскармливания младенцев в сочетании с совокупностью факторов, отягощающих внутриутробное развитие плода.

Установлено, что АЭГОБ — цитробактер, клебсиелла, протей, кишечная палочка с измененными свойствами, выделенные из кишечника детей с АТД и клинически здоровых, обладают способностью образования свободного гистамина, интенсивность которой у детей с АТД значительно превышает таковую у клинически здоровых и коррелирует со степенью выраженности микрoэкологических нарушений, тяжестью и стадией заболевания.

Литература/References:

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 608 с. Nazamova-Baranova L.S. [Allergy in children: from theory to practice]. 2010. — 608 p. (In Russ.)
2. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям // Актуальная инфектология. 2016. №2(11). С.151—153. Lityaeva L.A., Nosyreva S.Y. [Features of formation of the intestinal microbiota in children with hereditary predisposition to allergic diseases] // Current Infectology. 2016. №2(11). P.151—153. (In Russ.)
3. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // Sci. Transl. Med. 2014. № 6. P. 237.
4. Текучева Л.В., Мазитова Л.П. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии аллергодерматозов у детей // Вопросы современной педиатрии. 2003. №5(12). С. 80—84. Tekucheva L.V., Mazitova L.P. [The role of conditionally pathogenic microflora in the development of allergic dermatoses in children] // Issues of Modern Pediatrics. 2003. №5(12). P. 80—84. (In Russ.)

5. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста // Педиатрия. 2014. № 6(93). С. 139–143.
Zaharova I.N., Dmitrieva Y.A. [Features of formation of intestinal microflora in children of early age] // *Pediatrics*. 2014. № 6(93). P. 139–143. (In Russ.)
6. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васица М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. Фундаментальные и прикладные аспекты // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 4(12). С. 18–25.
Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Vasiца M.N. [A modern take on microbiocenosis, immune response and factors influencing their formation. Fundamental and applied aspects] // *Issues of Modern Pediatrics*. 2013. № 4(12). P. 18–25. (In Russ.)
7. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy. The KOALA Birth Cohort Study // *Gut*. 2007. № 56(5). P. 61–67.
8. Шендеров Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // Метаморфозы. 2014. № 5. С. 72–79.
Shenderov B.A. [Microbial ecology of human and its role in maintaining health] // *Metamorphosis*. 2014. № 5. P. 72–79. (In Russ.)
9. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Оценка гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям // Журнал инфектологии. 2016. №2(8). С. 64.
Lityaeva L.A., Nosyreva S.Y. [Assessment of the histamin release of the intestinal microbiota in children with hereditary predisposition to allergic diseases] // *Journal of Infectology*. 2016. №2(8). P. 64. (In Russ.)
10. Konig B., Pedersen S.S., Konig W. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* alginate on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* induced inflammatory mediator release from human cells // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1993. №5. P. 144–150.
11. Pedersen M. Histamin release from basophil leukocytes from HIV infected patients. In vitro studies of type I hypersensitivity reactions to microbial antigens, cytokines, and environmental antigens // *Dan. Med. Bull.* 1993. P. 40.
12. Simpson E.L., Hanifin J.M. Atopic dermatitis // *American Academy of Dermatology*. 2005. №1. P. 115–128.
13. Воропаева Е.А. Антибиотикорезистентность и продукция гистамина у бактерий, изолированных из ротоглотки детей, страдающих бронхиальной астмой // Антибиотики и химиотерапия. 2002. № 3. С. 19–23.
Voropaeva E.A. [Antibiotic resistance and the production of histamine from bacteria isolated from the oropharynx in children suffering from bronchial asthma] // *Antibiotics and Chemotherapy*. 2002. № 3. P. 19–23. (In Russ.)

Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия

Ф. С. ХАРЛАМОВА¹, О. В. ШАМШЕВА¹, Д. А. ВОРОБЬЕВА¹, Ю. В. РОМАНОВА², Н. Л. ВАЛЬТС², А. В. ДЕНИСОВА³

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ¹,
Морозовская детская городская клиническая больница²,
Многопрофильная клиника «Vessel Clinic»³, Москва, Российская Федерация

Представлены литературные и собственные данные (52 больных) о роли микоплазменной инфекции в детском возрасте. Микоплазменная инфекция сопровождается у детей длительной антигенемией, обуславливающей рецидивы заболевания и аутоиммунизацию. Среди 52 обследованных больных пневмония диагностирована у 17, бронхит — у 19, риносинусит — у 11, синдром Стивенса-Джонсона — у 2 детей. В половине случаев микоплазмоз протекает на фоне активной персистирующей герпесвирусной инфекции (у 27 детей (52%). Для оптимизации этиотропной и патогенетической терапии микоплазмоза необходима коррекция иммунных нарушений.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, дети, пневмония, синдром Стивенса-Джонсона

Mycoplasma Infection in Children: Current Diagnosis and Treatment

F. S. Harlamova¹, O. V. Shamsheva¹, D. A. Vorobyeva¹, J. V. Romanova², N. L. Valtis², A. V. Denisova³

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov¹,
Morozovskaya Children's Clinical hospital²,
Multidisciplinary Clinic «Vessel Clinic»³, Moscow, Russian Federation

Presents literary and own data (52 patients) on the role of mycoplasma infection. Mycoplasma infection is associated with long-term antigenemia in children, causes recurrent disease and autoimmunity. Among the 52 examined patients diagnosed with pneumonia in 17, bronchitis — from 19, rhinosinusitis — at 11, Stevens-Johnson syndrome — in 2 children. In half the cases mycoplasmosis occurs against the backdrop of persistent active herpes virus infection (in 27 children (52%). To optimize the causal and pathogenetic therapy mycoplasma requires correction of immune disorders.

Keywords: mycoplasma infection, children, pneumonia, Stevens-Johnson syndrome

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; kharlamova47@bk.ru
Kharlamova Flora — MD, professor of department of infectious diseases in children, Russian National Research Medical University; 117049, Moscow, 4th Dobryninsky lane, 1.; (499) 236-25-51; kharlamova47@bk.ru

УДК 616.9:579.887

Микоплазменная инфекция является распространенным инфекционным заболеванием в человеческой популяции, характеризуется высокой частотой заболеваемости и особенностями течения

в детском возрасте. Последнее требует привлечения внимания и углубления представлений об этой инфекции у педиатров, инфекционистов и врачей семейной медицины.