

## Особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» им. С.В. Курашова Минздрава РФ, Казань, Россия

## Particularly acute intestinal infections in children with atopic dermatitis. Case-control study.

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin

S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

**Цель исследования:** определить клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей, страдающих атопическим дерматитом.

Проведено исследование «случай–контроль», которое включало наблюдение за 144 детьми, госпитализированными в инфекционный стационар по поводу острой инфекционной диареи. В исследуемую группу были отобраны 72 ребенка с атопическим дерматитом, в контрольную группу вошли 72 пациента без атопического дерматита, сопоставимых по полу, возрасту и этиологии развившейся кишечной инфекции.

Примерно в 2 раза чаще, чем в контроле, острая кишечная инфекция у детей с атопическим дерматитом характеризовалась поражением средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта — 31,9% (95% ДИ 21,1–42,7) против 15,3% (95% ДИ 7–23,6) в контроле ( $p=0,03$ ). В исследуемой группе достоверно чаще наблюдали частый жидкий стул — 54,1% (95% ДИ 42,6–65,6) против 33,3% (95% ДИ 22,4–43,9) в контроле ( $p=0,011$ ), более длительную диарею Me [25%–75%]: 6 [4–7] сут и 5 [3–6] сут соответственно;  $p=0,046$ ). Доля пациентов с высокой лихорадкой также была большей в исследуемой группе — 15,3% (95% ДИ 7–23,6) против 2,8% (95% ДИ 1–6,6)  $p=0,016$ .

**Заключение.** Острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом имеют более выраженную клиническую симптоматику с преобладанием энтероколитических форм, выраженным и продолжительным диарейным синдромом, обычно сопровождаемым высокой лихорадкой.

**Ключевые слова:** дети, острые кишечные инфекции, атопический дерматит, клинические проявления.

**Для цитирования:** Халиуллина С.В., Анохин В.А. Особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 136–140. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–136–140

**Aim —** determine the clinical and laboratory features of acute intestinal infection in children, occurring in conjunction with atopic dermatitis (AD).

**Material and methods.** We conducted a study of «case-control», which included observation of 144 children hospitalized in the infectious hospital with a clinic of acute infectious diarrhea in the period from January to December 2012. In the study group were selected 72 children with atopic dermatitis clinic and acute infectious diarrhea in a couple of which, from the group of patients without burdened premorbid background were selected 72 «controls» matched by sex, age and etiology developed acute intestinal infection. The observation time was  $5\pm 2$  days, which corresponds to the average length of stay of the child, patients with moderate forms of acute intestinal infection in the hospital.

**Results and discussion.** About 2 times more often than in the control, acute intestinal infections in children with atopic dermatitis lesions were characterized by clinic middle and lower gastrointestinal — 31.9% (CI 21,1–42,7) vs. 15.3% (CI 7–23,6),  $p=0.03$ . A number of bowel movements 6 or more times per day significantly more frequently observed in children with a combination of acute intestinal infections and atopic dermatitis — 54.1% (CI 42,6–65,6) vs. 33.3% (CI 22,4–43,9) in the control,  $p=0.011$ . The duration of diarrhea was higher in the study group (Med 6 IQR 4–7 days and Med 5 IQR 3–6 days, respectively),  $p=0.046$ . The proportion of patients with high fever was also higher in the study group than in the controls — 15.3% (CI 7–23,6) vs. 2.8% (CI 1–6,6),  $p=0.016$ .

**Conclusion.** Acute intestinal infections in children with atopic dermatitis have a more pronounced clinical symptoms, which is characterized by clinic enterocolitis, severity and duration of diarrhea syndrome, usually accompanied by a high fever.

**Keywords:** children, acute intestinal infections, atopic dermatitis, clinic.

**For citation:** Khaliullina S.V., Anokhin V.A. Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 136–140 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–136–140

По данным Всемирной аллергологической организации (WAO-IAACI), распространенность аллергических болезней в мире за последние десятилетия возросла в 2 раза. Примерно каждый пятый человек на планете страдает разными формами аллергии [1]. Одним из наиболее ранних в возрастном аспекте проявлений этой патологии является

атопический дерматит. В подавляющем большинстве случаев он дебютирует в первые 5 лет жизни. В разных возрастных группах показатель превалентности колеблется от 6 до 30% [2, 3].

При столь высокой распространенности атопического дерматита сочетание его с другими заболеваниями неизбежно. В связи с тем что наибольший показатель инцидентности приходится на детей раннего возраста, чаще всего атопический дерматит, по-видимому, сочетается с острыми респираторными и острыми кишечными инфекциями. Действительно, исследования отечественных ученых, посвященные изучению структуры соматической патологии,

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — к.м.н., асс. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

сопутствующей острым кишечным инфекциям, показали, что самая частая из них — аллергические заболевания [4]. Они регистрируются у каждого третьего ребенка, госпитализируемого в инфекционный стационар с клиникой кишечной инфекции [4].

Атопический дерматит — хронический воспалительный процесс, опосредуемый в первую очередь дисрегуляцией иммунной системы, избыточной продукцией цитокинов, нейромедиаторов и пр. [2–5]. Заболевание является одним из двух известных на сегодня типов кожных проявлений пищевой аллергии [6]. Частота пищевой сенсибилизации, инициирующей atopический дерматит, составляет в среднем 30–80% [2, 6]. «Заинтересованность» желудочно-кишечного тракта в данном случае несомненна. Исследования, проведенные с участием взрослых больных atopическим дерматитом, показали морфологические изменения слизистой желудочно-кишечного тракта различной степени выраженности [7]. Кроме того, имеет место определенная общность «запускающих» патологический процесс механизмов: речь в данном случае идет о сдвигах в составе кишечной микробиоты, потенциально способствующих нарушению барьерной функции желудочно-кишечного тракта. Это положение лежит в основе так называемой «гигиенической гипотезы», включающей понятие оральной толерантности, и нарушения колонизационной резистентности, способствующих процессу взаимодействия возбудителя с макроорганизмом [6, 8, 9].

Цель настоящего исследования: определить клиничко-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей, протекающих в сочетании с atopическим дерматитом.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено исследование «случай—контроль», которое включало наблюдение за 144 детьми, госпитализированными в инфекционный стационар по поводу острой инфекционной диареи в период с января по декабрь 2012 г. Источником анализируемых данных служили медицинские карты стационарного больного (ф.003/у).

Из числа всех госпитализированных были выделены дети без какой-либо сопутствующей патологии (острой и хронической) на момент настоящего заболевания — 960 (42,5%) /2260 (95% ДИ 40,5–44,5) и дети с аллергической патологией — 207 (9,2%) /2260 (95% ДИ 8–10,4). Из пациентов последней группы выделили детей только с сопутствующим atopическим дерматитом — 72 (3,2%) /2260 (95% ДИ 2,5–3,9) и детей с различными вариантами проявления аллергии в сочетании с другими соматическими заболеваниями — 135 (6%) /2260 (95% ДИ 5–7%).

Диагноз «atopический дерматит» учитывали по данным формы № 112/у «История развития ребенка». На момент включения в исследование регистрировали стадию обострения или неполной ремиссии

рассматриваемого сопутствующего заболевания. Диагноз «atopический дерматит» мы выбрали намеренно, поскольку это позволило достаточно объективно фиксировать аллергическую патологию.

Таким образом, выбранным критериям включения соответствовали 72 ребенка, в пару которым из группы пациентов без отягощенного преморбидного фона были отобраны 72 ребенка контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту и этиологии развившейся острой кишечной инфекции. Детей наблюдали в стационаре в течение  $5 \pm 2$  дней, что соответствует средним срокам госпитализации детей со среднетяжелыми формами кишечной инфекции.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0, Microsoft Excel 2007, онлайн калькулятора для расчета статистических критериев (<http://medstatistic.ru/calculators.html>).

### Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Поскольку в исследование были включены все дети с atopическим дерматитом, госпитализированные в течение года по поводу острых кишечных инфекций, представленная этиологическая структура инфекционных диарей отражает реально существующую ситуацию. Ротавирусы являлись причиной развития острых кишечных инфекций у детей с atopическим дерматитом в 33,3% (24/72) случаев (95% ДИ 22,4–43,9). Среди верифицированных причин диарей условно-патогенная флора регистрировалась в 15,3% (11/72) случаев (95% ДИ 7–23,6). Чаще всего из кишечника больных детей выделяли диагностически значимое количество *Klebsiella spp.*, *S.aureus*, *Enterococcus spp.*, реже — *Ps.aeruginosa* и *Pr.vulgaris*.

Статистически значимые различия клиничко-лабораторных особенностей острых кишечных инфекций, протекающих на фоне atopического дерматита и без него, приведены в табл. 2, общие характеристики инфекционных диарей — на рис. 1–3. Примерно

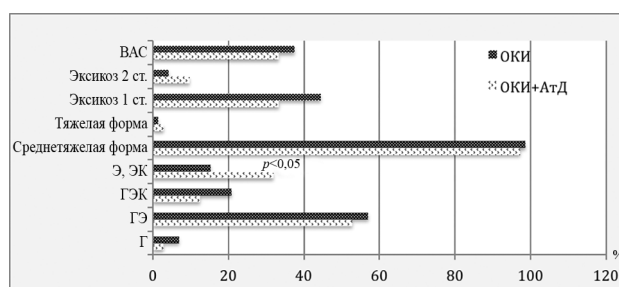


Рис. 1. Клиническая характеристика острых кишечных инфекций у детей сравниваемых групп (n=144).

Г — гастритический вариант; ГЭ — гастроэнтерит; ГЭК — гастроэнтероколит; Э, ЭК — энтерит, энтероколит, ВАС — вторичный ацетонемический синдром.

Здесь и на рис. 2 и 3: ОКИ — острые кишечные инфекции; АтД — atopический дерматит.

(Составлено автором)

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

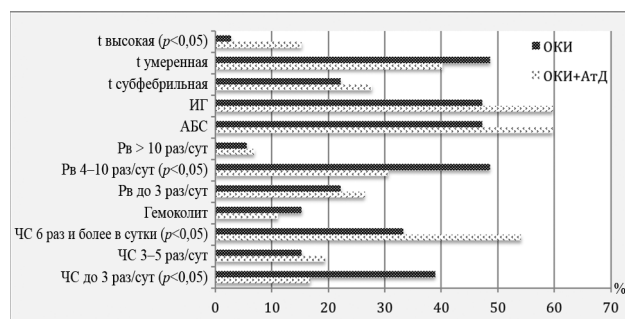
Учитываемый признак	Количество детей	
	абс.	%
Количество пациентов в группе	72	100
Пол: мальчики	38	52,8
Возраст:		
до года	26	36
1–2 года	39	54,2
3–6 лет	4	5,6
7–11 лет	3	4,2
Ротавирусная инфекция	24	33,3
Сальмонеллез	2	2,8
Кампилобактериоз	2	2,8
ОКИ, обусловленные условно-патогенной флорой	11	15,3
Микст: ротавирус + УПФ	1	1,4
Микст: ротавирус + сальмонеллы	1	1,4
ОКИ неуточненной этиологии	31	43

Примечание. ОКИ — острая кишечная инфекция; УПФ — условно-патогенная флора.

Таблица 2. Клинические проявления острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей сравниваемых групп ( $n=72$ ), абс. (%)

Клиническая характеристика	ОКИ+АтД	ОКИ	$p$ , ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup>
Энтерит, энтероколит	23 (31,9)	11 (15,3)	0,030, 8,9 (1,1–72,3)
Пиретическая лихорадка (39,1–41°C)	11 (15,3)	2 (2,8)	0,016, 6,3 (1,3–29,6)
Рвота 4–10 раз за сутки	22 (30,6)	35 (48,6)	0,026, 0,5 (0,2–0,9)
Жидкий стул до 3 раз в сутки	12 (16,8)	28 (38,9)	0,002, 0,4 (0,1–0,7)
Жидкий стул 6 и более раз в сутки	39 (54,1)	24 (33,3)	0,011, 2,4 (1,2–4,6)
Продолжительность диарейного синдрома, сут, Ме [25%–75%]	6 [4–7]	5 [3–6]	0,046

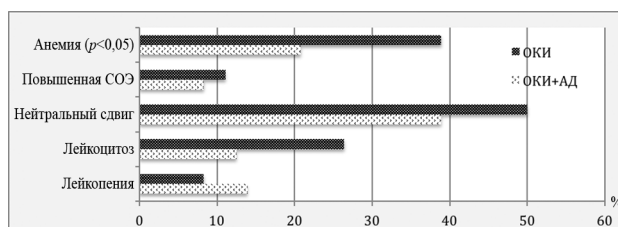
Примечание. АтД — атопический дерматит,  $p$  — уровень значимости ( $\chi^2$ ;  $\chi^2$  с поправкой Йетса, двусторонний критерий Фишера), ОШ — отношение шансов.

Рис. 2. Основные проявления острых кишечных инфекций у детей сравниваемых групп, ( $n=144$ ).

ИГ — избыточное газообразование; АБС — абдоминальный болевой синдром; Рв — рвота; ЧС — частота стула.

(Составлено автором)

в 2 раза чаще, чем в контроле, острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом характеризовались поражением средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта — у 23 (31,9%) детей (95% ДИ 21,1–42,7) против 11 (15,3%) из 72 (95% ДИ

Рис. 3. Особенности общего анализа крови у детей сравниваемых групп ( $n=144$ ). (Составлено автором)

7–23,6),  $p=0,03$ . Это подтверждает и отношение шансов, равное 8,9 (95% ДИ 1,1–72,3).

Средняя частота эпизодов жидкого стула была примерно равной в сравниваемых группах (медианы 5,5–6 раз за сутки),  $p=0,919$ . Однако случаи, при которых жидкий стул у пациента регистрировали 6 раз и более за сутки, достоверно чаще наблюдали у детей в исследуемой группе с сочетанным течением болезни ( $p=0,011$ ). Продолжительность диареи также была большей в указанной группе ( $p=0,046$ ). Достоверных различий по средним показателям частоты

и продолжительности рвоты в сравниваемых группах выявлено не было. Рвоту 4–10 раз за сутки чаще регистрировали у пациентов группы контроля ( $p=0,026$ ).

Частота развития обезвоживания, вторичного ацетонемического синдрома, избыточного газообразования и абдоминального болевого синдрома не имела достоверных различий между сравниваемыми группами. Средняя температура тела и продолжительность лихорадки также были примерно равными у детей, включенных в исследование. Тем не менее доля пациентов с высокой лихорадкой была большей ( $p=0,016$ ) в исследуемой группе, чем в контроле (см. табл. 2).

Лабораторные признаки бактериального воспаления чаще были выявлены в группе контроля. Достоверные различия были получены при изучении содержания гемоглобина у пациентов сравниваемых групп. Анемию статистически значимо чаще регистрировали у детей контрольной группы — у 28 (38,9%) детей (95% ДИ 27,6–50,2), против 15 (20,8%) детей (95% ДИ 11,4–30,2),  $p=0,017$ . Шансы выявить снижение уровня гемоглобина у детей с острой кишечной инфекцией и atopическим дерматитом почти в 2 раза ниже, чем без такового, ОШ 0,4 (95% ДИ 0,2–0,9).

Полученные нами результаты в целом совпадают с публикациями других исследователей. Так, Д.В. Усенко (2013) при сравнении особенностей острых кишечных инфекций у детей с аллергопатологией и без нее показал, что сочетанное течение этих заболеваний характеризуется большей тяжестью, выраженностью и длительностью основных клинических проявлений [4]. Некоторое отличие наших данных, по-видимому, связано с другим дизайном исследования.

Проведенные нами исследования «случай—контроль» подтвердили влияние сопутствующего atopического дерматита на проявления инфекционных диарей у детей. Организованное по классическим канонам исследование позволило избежать возможных искажений общей, итоговой оценки под влиянием так называемых конфаундеров. Речь в данном случае идет о неучтенных факторах, потенциально связанных с изучаемыми заболеваниями. Указанные факторы являются причиной большинства систематических ошибок отечественных публикаций на заданную тему. Благодаря выбранному дизайну исследования нам удалось доказать влияние сопутствующего atopического дерматита на клиническую симптоматику острых инфекционных диарей. Сочетанный вариант

болезни характеризуется преобладанием поражения средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, выраженным и продолжительным диарейным синдромом, обычно сопровождаемым высокой лихорадкой.

Очевидно, что лечение такой сочетанной патологии должно включать в себя лекарственные средства, эффективно влияющие на оба заболевания. Речь идет о применении пробиотических препаратов. Необходимость включения пробиотиков в терапию острых кишечных инфекций у детей на сегодняшний день не вызывает сомнений [10]. Абсолютно доказанной эффективностью в данном случае обладают *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus acidophilus* [10].

В последние годы появилось достаточно публикаций, касающихся лечения пробиотиками детей, больных atopическим дерматитом [1, 2, 11–13]. Показано, что кишечная микрофлора может модулировать иммунологические и воспалительные системные реакции [11, 12]. Считается, что назначение пробиотиков в подобной ситуации приводит к нормализации кишечного барьера, регуляции выброса провоспалительных цитокинов и т.д. Высказано предположение, что эффективность этих препаратов связана со стимуляцией Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые распознают микробные антигены, или иначе — патогенассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) [2, 11]. Стимуляция TLRs различными PAMPs индуцирует дифференцировку Т-клеток, нормализуя Th1/Th2 соотношение (пробиотики подавляют Th2-ответ), сдвиг которого является ведущим в иммунопатогенезе atopического дерматита [11, 12]. Кроме того, пробиотики уменьшают секрецию интерлейкина-17, вызывающего тканевое воспаление [12].

В терапии atopического дерматита у детей показали свою эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* [1, 11–13]. Учитывая негативное влияние atopического дерматита на течение и клинические проявления острых кишечных инфекций у детей, подтвержденную эффективность пробиотиков при лечении как инфекционных диарей, так и atopического дерматита [1], их назначение в ситуации сочетанного течения обоих заболеваний представляется достаточно обоснованным.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fiocchi A., Pawankar R., Cuellar-Garcia C. et al. The World Allergy Organization (WAO) and McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organization Journal 2015; 8: e4 (doi:10.1186/s40413-015-0055-2).
2. Schneider L., Tilles S., Lio P. et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 2: e295–9 (doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672).
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию

- медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf) (Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M. et al. Federal guidelines for the provision of medical pomoschidetyam with atopic dermatitis. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf) (in Russ))
4. *Усенко Д.В.* Острые кишечные инфекции у детей с atopическим дерматитом: клинико-иммунологические особенности, тактика терапии и реабилитации. Автореф. ... докт. мед. наук. М 2013; 44 (Usenko D.V. Acute intestinal infections in children with atopic dermatitis: clinical and immunological features of tactics of therapy and rehabilitation. Avtoref. ... d.m.n. Moscow 2013; 44. (in Russ))
  5. *Takai T.* TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int* 2012; 61: 1: e 3–17.
  6. *Spergel J.M., Beausoleil J.L., Fiedler J.M. et al.* Role of allergy in atopic dermatitis (eczema). 2016; [http://www.up-to-date.com/contents/role-of-allergy-in-atopic-dermatitis-eczema?source=see\\_link](http://www.up-to-date.com/contents/role-of-allergy-in-atopic-dermatitis-eczema?source=see_link)
  7. *Бабкин А.В.* Изучение микробно-тканевого комплекса кишечника у больных atopическим дерматитом в различные периоды течения дерматоза. *Журн инфектол* 2011; 3: 3: e97–100 (Babkin A.V. The study of microbial-tissue complex bowel in patients with atopic dermatitis in the various periods of flow dermatosis. *Zhurn infektol* 2011; 3: 3: e97–100. (in Russ))
  8. *Walker W.* Allan Initial Intestinal Colonization in the Human Infant and Immune Homeostasis 2013; 63: 2: e8–15.
  9. *Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е. и др.* Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. *Вопр со-врем педиатр* 2014; 13: 3: e21–29 (Makarova S.G., Boldyreva M.N., Lavrova T.E. et al. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. The current state of the problem. *Vopr sovrem pediatr* 2014; 13: 3: e21–29. (in Russ))
  10. *Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN* 2014; 59: e132–152.
  11. *Meneghin F., Fabiano V., Mameli C. et al.* Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. Review. *Pharmaceutics* 2012; 5: e727–744.
  12. *Akelma A.Z., Biten A.A.* Probiotics and infantile atopic eczema. *Pediatric Health Med Therap* 2015; 6: e147–151.
  13. *Rubel D., Thirumoorthy T., Soebaryo R.W. et al.* Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: An Asia — Pacific perspective. *J Dermatol* 2013; 40: e160–171.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22