

Статья поступила в редакцию 22.03.2017 г.

Первощикова Н.К., Гладков С.Ф., Черных Н.С.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово,
Юргинская городская больница,
г. Юрга

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ РЕГИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Повышенный рост аллергических заболеваний носит характер пандемии. Международная программа исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) показала высокую вариабельность частоты симптомов бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АтД) даже в пределах одной страны, обусловленную климатогеографическими, экологическими факторами, стилем жизни, уровнем здравоохранения. Успехи последних лет, достигнутые в лечении АтД и БА, регламентированные перечнем согласительных документов, не отразились на уменьшении их распространенности. Возможность уберечь предрасположенного к атопии ребенка от воздействия провоцирующих факторов способна предотвратить реализацию её в фенотип аллергического заболевания. Профилактика аллергических заболеваний должна обеспечиваться самыми разнообразными мерами и проводиться на всех этапах жизни человека, начиная с внутриутробного периода.

Цель – снижение частоты аллергических заболеваний у детей.

Материалы и методы. Исследования проводились в 3 этапа. На первом этапе выявлены особенности развития БА у детей г. Юрга Кемеровской области с изучением значимости экологических факторов окружающей среды. На втором этапе, с учетом выявленных особенностей развития и течения БА, были обследованы больные АтД дети с последующим лечением, направленным на предупреждение трансформации АтД в БА. На третьем этапе, в рамках «Школы атопика», разработан комплекс пре- и постнатальной профилактики аллергических заболеваний у детей группы риска.

Результаты. Реализации атопического марша у детей с наследственной отягощенностью способствуют региональные особенности г. Юрга. Доказана роль условно-патогенной микрофлоры в развитии атопических заболеваний (70 %), зависимость клинической симптоматики от вида бактерий. Разработана программа ведения больных АтД детей с санацией кишечника профильными бактериофагами. Разработана программа «Школы атопика» по введению женщин, имеющих атопическое заболевание, по принципу «женщина → беременная → плод → новорожденный → ребенок», обеспечивающая первичную профилактику атопического заболевания у детей группы риска.

Заключение. Внедрение программы вторичной и первичной профилактики атопических заболеваний позволило уменьшить заболеваемость детей АтД и БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергические заболевания; атопический марш; атопический дерматит; бронхиальная астма; условно-патогенная микрофлора; дети; заболеваемость; профилактика аллергических заболеваний.

Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F., Chernich N.S.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo,
Yurga City Hospital, Yurga

POSSIBILITIES OF PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES TAKING INTO ACCOUNT REGIONAL PECULIARITIES

The increasing growth of allergic diseases is pandemic. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) has discovered high frequency variability of symptoms of bronchial asthma (BA) and atopic dermatitis (AtD) even within one country due to climatic, environmental factors, lifestyle and condition of healthcare system. The accomplishments concerning the treatment of BA and AtD, that were achieved during the last few years and were regulated by the list of consensus documents, did not assist the decrease of their prevalence. The ability to protect a child, who predisposed to atopy from the exposure to precipitating factors, helps to prevent its realization in the phenotype of allergic diseases. The prevention of allergic diseases must be provided with a variety of measures and carried out at all stages of human life from prenatal period.

The aim – the decrease of allergic diseases frequency among children.

Materials and methods. The researches were conducted in 3 stages. At the first stage there were discovered the features of development of BA in children living in Yurga, Kemerovo region, and there was studied the importance of ecological factors of the environment. At the second stage, taking into account the peculiarities of the development and course of BA, the children with AtD were examined and sent for treatment aimed at the prevention of AtD transformation into BA. At the third stage within the framework of «Atopy School» there was developed a complex of pre- and postnatal prevention of allergic diseases in children at risk.

The results. Regional characteristics of Yurga contribute to the realization of AD incidence in children with hereditary predisposition. There was proved the role of opportunistic pathogenic microflora in the development of AtD (70 %), there was also confirmed the dependence of clinical symptoms from the bacteria type. There was developed a program of managing children with atopic dermatitis involving sanitation of bowel using specialized bacteriophages. There was also created «Atopy School» program of managing women with the atopic disease, which works according to the «woman → pregnant → fetus → newborn → child» principle and provides primary prevention of atopic disease in children at risk.

Conclusion. The implementation of the program of secondary and primary prevention of atopic diseases has reduced the AtD and BA prevalence among children.

KEY WORDS: allergic diseases; atopic march; atopic dermatitis; bronchial asthma; opportunistic microflora; children; case rate; prophylaxis of allergic diseases.

Стремительный рост аллергических заболеваний (АЗ) у детей в начале XXI века, имеющий характер пандемии, остается серьезной проблемой современной медицины. По данным Всемирной аллергологической организации, 50 % населения страдает различными проявлениями аллергии. Результаты исследований Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) свидетельствуют, что к 2025 году половина жителей Европы будет поражена АЗ [EAACI: RELEASE World Allergy Week 2015]. Ежегодное расширение спектра потенциально значимых аллергенов, снижение уровня качества продуктов питания, ухудшение экологической обстановки способствуют раннему дебютированию и более тяжелому течению аллергических заболеваний. В типичных случаях, начавшись в раннем детском возрасте, заболевание может прогрессировать в виде атопического марша, приводя к физической и эмоциональной дезадаптации ребенка и членов его семьи. Реализация атопии начинается с пищевой аллергии, формирования атопического дерматита (АтД) и последующей трансформации в респираторные формы аллергии.

Последние годы интенсивно изучаются новые механизмы развития аллергии, наиболее перспективный из которых — механизм формирования толерантно-

сти на периферическом уровне в кишечнике [1]. Микробиота кишечника рассматривается основным механизмом формирования пищевой толерантности и поддержания Th_1/Th_2 равновесия. Бактериальные представители нормофлоры способствуют созреванию иммунной системы кишечника ребенка, моделируют его цитокиновый профиль. Уже в антенатальном периоде происходит взаимодействие плода с микробными факторами окружающей среды и иммунным статусом матери. В процессе постоянного взаимодействия посредством Толл-подобных рецепторов (TLR — Toll-like receptor) интерстициального микробиома с иммунной системой формируется единый микробно-тканевый комплекс, который предопределяет направленность иммунной системы новорожденных. Начавшись внутриутробно, процесс взаимодействия микробиоты ребенка с микробиомом матери продолжается во время и после рождения, и зависит от ряда факторов: микрофлоры матери (вагинальная, кишечная, кожная), окружающей среды, условий и способа родоразрешения, гестационного возраста, антибиотикотерапии матери и ребенка, характера вскармливания [2, 3].

Наличие в меконии новорожденного микробной рибосомальной РНК свидетельствует о начале колонизации кишечника новорожденного еще внутриутробно, и отражает состав микробной среды [4]. Микробиота ребенка является эволюционно сложившейся экосистемой, где симбиотная флора, состав которой уникален и является генетически обусловленным признаком, находится в динамическом равновесии [5-7]. Активная колонизация кишечника новорожденного происходит в первые часы после рождения [8]. Ведущим фактором становления микробиоты являет-

Корреспонденцию адресовать:

ПЕРЕВОШЧИКОВА Нина Константиновна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-906-928-39-26.
E-mail: nkp42@mail.ru

са форма энтерального питания. Колонизация кишечника бифидофлорой происходит в 2 раза быстрее при естественном вскармливании, наличие в грудном молоке цитокинов (ИЛ-10 и ФНО- β) способствует формированию пищевой толерантности и снижению риска развития атопии.

Заселение кишечника новорожденных бифидобактериями происходит медленно, значительно быстрее осуществляется включение в состав микробиоты представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) (полирезистентные штаммы стафилококка, клебсиеллы, эшерихии, энтеробактер), которые нарушают процесс формирования иммунологической толерантности и вызывают аутоенсибилизацию с последующим развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу [9].

Контролируя функциональное состояние кишечника ребенка первых месяцев жизни, можно предотвратить реализацию наследственной предрасположенности к аллергии в атопический фенотип [10, 11]. Успехи последних лет, основанные на традиционных подходах к лечению АТД и респираторных форм аллергии, регламентированные перечнем согласительных документов, не отразили снижения эпидемических показателей. В процессе накопления информации находятся способы коррекции нарушений микробиоты кишечника с помощью пробиотических препаратов и специализированных смесей [12]. Возможна селективная деконтоминация УПМ профильными бактериофагами [13]. Приоритеты развития биомедицинских технологий, в том числе создание и использование бактериофагов, предусмотрены «Комплексной программой развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года» [14]. Признаются региональные особенности реализации атопических заболеваний у детей.

Ежегодное увеличение числа детей, страдающих кожными и респираторными формами аллергии, тенденция раннего дебютирования и тяжелого течения заболевания побудили нас начать исследование, способное выявить региональные особенности развития аллергических заболеваний у детей г. Юрга Кемеровской области и изучить возможности профилактики.

Цель исследования – снижение уровня аллергических заболеваний у детей и разработка регионального плана первичной профилактики, адаптированного для педиатрического участка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно поставленной цели, нами был проведен анализ экологической ситуации г. Юрга Кемеровской

области, состояния здоровья взрослого и детского населения на основании данных официальной статистики и индивидуальной клинической оценки здоровья детей.

В качестве объектов исследования были использованы детские поликлиники, женская консультация, городской центр планирования семьи и «Школа атопика», организованная в 2008 году. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Кемеровского государственного медицинского университета, проводилось с 2008 по 2015 гг. Включение пациентов в исследование осуществлялось с письменного информированного согласия родителей. Работа проходила в рамках областной программы «Развитие здравоохранения Кузбасса до 2020 года» и состояло из 3-х этапов.

На первом этапе выявляли особенности течения бронхиальной астмы (БА) у 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет (средний возраст $5,81 \pm 2,54$ лет, девочек 10, мальчиков 50), с обязательным изучением и выделением значимости экологических факторов окружающей среды.

На втором этапе, с учетом выявленных особенностей БА у детей г. Юрга, были обследованы 60 детей в возрасте с 1 до 24 месяцев, больных АТД (средний возраст $7,00 \pm 4,58$ мес., девочек 29, мальчиков 31), с последующим проведением профилактического лечения, направленного на предупреждение трансформации АТД в БА. Контрольные группы в обоих случаях включали по 30 детей соответствующего возраста, не имеющих хронических заболеваний, редко болеющих ОРЗ, с отсутствием аллергической наследственности.

На третьем этапе, для изучения возможностей первичной профилактики аллергических заболеваний, было отобрано 75 беременных женщин и рожденных ими детей. Из 50 женщин с отягощенным семейным и личным анамнезом по атопическим заболеваниям 25 наблюдались на этапе планирования беременности в «Школе атопика», в их семьях проведена дегельминтизация (первая группа). Вторая группа – 25 беременных женщин с отягощенным по атопии анамнезом, которые наблюдались в условиях женской консультации; третью группу составили 25 женщин без отягощенного семейного анамнеза по атопическим заболеваниям, наблюдавшихся в условиях женской консультации.

Параclinical исследование детей осуществлялось на базе клинико-биохимической и бактериологической лабораторий МБУЗ ГБ г. Юрга Кемеровской области (лицензия ЛО-42-01-002849), лаборатории современных медицинских технологий Северо-западного Консорциума (лицензия ЛО-42-01-000721) г. Кемерово. Исследование включало в себя оценку эозино-

Сведения об авторах:

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nkr42@mail.ru

ГЛАДКОВ Сергей Федорович, врач-педиатр, детский аллерголог, ГБУЗ КО «Юргинская городская больница», г. Юрга, Россия. E-mail: nkr89@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

филов периферической крови, показателей общего IgE, качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, микроскопию дуоденального содержимого и каловых масс, определение антител к антигенам лямблий, описторхов и аскарид, проведение скарификационных проб.

Анализ полученных данных осуществлялся с применением программ Microsoft Office Excel 2007 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Для доказательства статистической значимости результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1, лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11). При обработке данных применяли методы непараметрической статистики для двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни (U). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование состояло из 3-х этапов. На первом этапе были проанализированы данные о загрязненности атмосферы и воды г. Юрга Кемеровской области, заболеваемость, изучены анамнестические и лабораторные данные детей, больных БА.

Город Юрга, согласно данным Росгидромета, относится к зоне повышенного потенциала загрязнения среды. Неблагополучием водного фактора объясняется приоритетность инфекционных заболеваний у детей (рис. 1) и патологии органов пищеварения у взрослых.

Уровень пораженности лямблиозом и описторхозом превышал областные показатели в десятки раз, что можно объяснить географическим расположени-

ем г. Юрга в поймах рек Томь и Обь, входящих в Обь-Иртышский бассейн, являющийся крупнейшим очагом описторхоза в мире.

Обследованы 60 детей, больных БА, в возрасте от 2 до 6 лет (средний возраст $5,81 \pm 2,54$ лет), девочек 10, мальчиков 50. Контрольная группа составила 30 практически здоровых детей соответствующего возраста без наследственной отягощенности по атопии. Все дети с БА были из полных семей со средним материальным достатком. Подавляющее большинство родителей имели высшее образование (68,42 % отцов и 70 % матерей). Условия проживания были лучше в семьях с детьми, больными БА. Так, в коттеджах площадью более 25 м² на 1 человека проживали 45 % семей основной группы против 10 % контрольной ($p = 0,001$), тогда как 66,66 % семей контрольной группы проживали в квартирах площадью менее 15 м² на одного человека ($p = 0,001$). Воздействию табачного дыма подвергались 61,66 % детей в основной группе и 63,33 % в контрольной. В каждой третьей семье больных БА детей содержались животные (кошки, собаки), в контрольной группе – в каждой второй.

Первое ранговое место среди заболеваний родственников детей обеих групп занимала патология органов пищеварения (по мужской линии 71,66 % в основной и 74,77 % в контрольной группе, $p = 0,023$; по женской линии 63,33 % и 55,17 %, соответственно, $p = 0,035$). В обеих группах отмечалась высокая заболеваемость гельминтозами. Лямблиоз диагностировался у большинства родственников (55,17 % и 73,68 %), описторхоз – у каждого третьего взрослого родственника. Аскаридоз и энтеробиоз в анамнезе имели все родственники в трех поколениях. Все дети, больные БА, имели наследственную отягощенность по аллергии, чаще по материнской линии. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ста-

Рисунок 1



Information about authors:

PEREVOSHCHIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nkp89@mail.ru

GLADKOV Sergey Fedorovich, a pediatrician, children's allergist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. E-mail: nkp89@mail.ru

CHERNICH Natalia Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, department of polyclinic pediatrics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

статистически значимо чаще регистрировалась у родственников детей с БА ($p = 0,007$).

Наличие у большинства матерей аллергической и соматической патологии обусловило высокую заболеваемость в период беременности. У каждой четвертой матери основной группы беременность протекала на фоне обострений хронического пиелонефрита (26,66 %, в контрольной группе 13,33 %), хронического тонзиллита (23,33 %, в контрольной группе 13,33 %), в два раза чаще женщины основной группы болели ОРЗ ($p = 0,024$). У каждой второй женщины в обеих группах беременность протекала на фоне гельминтоза: в основной группе лямблиоз диагностировался в 23,33 % случаев ($n = 14$), описторхоз – в 16,66 % ($n = 6$), описторхоз + аскаридоз – 6,66 % ($n = 4$); в группе сравнения, соответственно, лямблиоз – 33,33 % ($n = 10$), описторхоз – 13,33 % ($n = 4$), описторхоз+аскаридоз – 6,66 % ($n = 2$).

Физическое развитие детей, рожденных от матерей с гельминтозом, по сравнению с детьми от матерей, беременность которых протекала без паразитарного фона, существенно отличалось. Масса тела детей, рожденных от матерей с лямблиозом, составляла в среднем $2746,07 \pm 378,75$ г, описторхозом – $3150 \pm 151,6$ г, что было статистически значимо ниже массы тела детей, у матерей которых не было гельминтов ($3617,50 \pm 337,47$ г; $p = 0,001$; $p = 0,041$). Патология ЦНС в виде гипоксического-травматического поражения шейного отдела позвоночника чаще встречалась у детей основной группы (46,66 % против 8,33 % в контрольной группе; $p = 0,005$).

Негативное влияние гельминтов на физиологическое течение беременности приводит к изменениям в иммунном статусе будущей мамы и может стать причиной нарушения формирования иммунного статуса плода. Антигены гельминтов являются мощным стимулятором синтеза IgE и способствуют продукции Th₂-цитоклинов, которые угнетают синтез Th₁-цитоклинов. ГиперIgE, имеющаяся у беременной женщины, может быть повторена в сыновоточном репертуаре плода, что сопровождается активацией Th₂-типа иммунного ответа [15].

Необходимым условием нормального развития ребенка и важной мерой профилактики аллергического заболевания является характер вскармливания детей на первом году жизни. Уже с первых дней жизни 15 % детей основной группы ($n = 9$) находились на искусственном вскармливании. К шести месяцам лишь 11,66 % детей основной группы получали грудное молоко, тогда как в контрольной группе – 60 % ($p = 0,001$). Продукты, вводимые в качестве прикорма, не соответствовали рекомендуемым и вводились в обеих группах с опережением декретированных сроков на два месяца. Каждый 4-й ребенок до 5 мес. получал коровье молоко. К 7 месяцам дети фактически получали продукты, соответствующие рациону взрослого человека, в том числе цитрусовые, шоколад, колбасы.

Больные БА дети чаще болели кишечными инфекциями. Острые кишечные инфекции (ОКИ) на первом году жизни, обусловленные наличием Staph-

yllococcus aureus и Klebsiella pneumoniae, в два раза чаще встречались в основной группе (35 % против 13,33 % в контрольной группе; $p = 0,030$) и с года до трех лет – в 88,33 % и 66,33 %, соответственно ($p = 0,005$). Впервые АтД был диагностирован в возрасте одного месяца у 5 % детей ($n = 3$), 2 месяцев – 5 % ($n = 3$), наибольшее количество – с 3 до 4 месяцев (44,99 %, $n = 27$), с 5 до 12 месяцев – 39,98 % ($n = 24$), с 1 года до 2-х лет АтД диагностирован у 3 детей из 60 (5 %). Первые проявления АтД у детей первого полугодия жизни были представлены младенческой формой и локализованным процессом.

В первом полугодии дети основной группы значительно чаще болели ОРЗ ($p = 0,012$). С 4-х до 12 месяцев на фоне АтД у каждого третьего ребенка диагностировались обструктивные бронхиты, которые развивались на фоне ОРЗ статистически значимо чаще по сравнению с детьми контрольной группы ($p = 0,025$). У 16 детей (26,66 %) БА диагностирована в возрастном периоде с 1 года до 3 лет, в остальных 73,33 % случаев ($n = 44$) – с 4 до 7 лет. У 26,66 % детей БА сочеталась с поллинозом, у 16,66 % – с обострениями АтД. В возрасте старше четырех лет дети основной группы значительно чаще болели пневмониями (40 % против 3 % в группе контроля; $p = 0,003$).

Одним из маркеров атопического процесса является эозинофилия; при рождении у детей с БА она составила $2,88 \pm 0,26$ и превышала показатели детей контрольной группы ($0,28 \pm 0,10$; $p = 0,001$). Количество эозинофилов статистически значимо увеличивалось с возрастом и достигало максимума к 3-м годам ($7,02 \pm 0,68$), что существенно отличалось от группы контроля ($1,00 \pm 0,12$; $p = 0,001$) и оставалось на высоких цифрах до 6 лет ($5,33 \pm 0,46$, в группе сравнения $0,73 \pm 0,18$; $p = 0,001$).

Уровень общего IgE исследовался в возрасте с года до 3 лет и составлял в среднем $335,960 \pm 25,538$ МЕ/мл, при этом у каждого третьего ребенка уровень общего IgE фиксировался на верхней границе нормы и не превышал 100 МЕ/мл. У детей с уровнем общего IgE, превышающего 300 МЕ, были исследованы специфические IgE: эпидермальные и бытовые у 67,74 % детей, пищевые у 38,70 %, пылевые у 67,74 %. Скарификационные пробы проводились всем детям в возрасте от 3 до 4 лет. Реакция на эпидермальные аллергены была выявлена у 63,33 % детей, на бытовые – у 45 %, на пищевые – у 31,66 %, на пылевые – у 41,66 %.

Таким образом, наследственная отягощенность по атопии, высокая соматическая и инфекционная заболеваемость матерей, патологическое течение беременности способствовали формированию аллергического фона у новорожденных, отражением чего были статистически значимо более высокие показатели эозинофилов периферической крови. Нерациональное вскармливание на первом году, наличие дисбиоза кишечника с преобладанием УПМ провоцировали развитие пищевой аллергии, АтД с последующей трансформацией в БА.

На втором этапе, с учетом выявленных особенностей развития БА у детей г. Юрга, были изучены анамнестические и клинико-лабораторные данные у детей с АтД. Отобраны 60 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет (девочек 29, мальчиков 31, средний возраст $7,00 \pm 4,58$ мес.), которым на момент первого обращения выставлен диагноз АтД, младенческая стадия, представленная у 78,33 % детей экссудативной формой и у 21,67 % эритематозно-сквамозной. В 100 % случаев имелась наследственная отягощенность по атопии. Все матери стали обучаться в «Школе атопика». Проводимое лечение было направлено на предупреждение трансформации АтД в респираторные формы аллергии. Контрольную группу составили 30 условно здоровых малышей в возрасте от 1 мес. до 2 лет (средний возраст $8,10 \pm 0,43$ мес.), не имеющих хронических заболеваний, редко болеющих ОРЗ, с отсутствием аллергической наследственности.

Социальный статус семей, экономические и жилищные условия у детей с АтД, как и при БА, были выше, по сравнению с детьми, не имеющими атопической наследственности. Заболеваемость органов пищеварения, зараженность родственников гельминтозами были сопоставимы с группой детей, больных БА. Антропометрические показатели детей, рожденных от матерей с лямблиозом, были статистически значимо ниже показателей детей, матери которых не были заражены гельминтами ($p = 0,003$; $p = 0,001$). Детей, родившихся с проявлениями внутриутробной гипотрофии, среди них не было.

Дети рано переводились на искусственное вскармливание. К 4-м месяцам на грудном вскармливании оставались только 43,33 % детей в основной группе и 46,66 % в контрольной ($p = 0,764$), к 6 мес. — 31,66 % и 26,66 %, соответственно ($p = 0,625$). Проведенная в рамках «Школы атопика» работа по необходимости сохранения грудного вскармливания и профилактике гипогалактии изменила ситуацию, и во втором полугодии жизни перевод на искусственное вскармливание детей основной группы замедлился, к году грудное вскармливание было сохранено у каждого 3-го ребенка (28,33 %). Прикорм детям с АтД осуществлялся в соответствии с Национальной программой по вскармливанию детей первого года жизни с проявлениями ПА.

Первыми клиническими проявлениями были гастроинтестинальный и кожный синдромы на фоне из-

быточного роста в кишечнике представителей условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus* 10^5 - 10^8 КОЕ/г, *Klebsiella pneumoniae* 10^6 - 10^{10} КОЕ/г и симбиоз). Дебютирование кожного синдрома существенно отличалось в зависимости от УПМ представительства (табл. 1).

Наличие *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* в кале у детей группы контроля не сопровождалось кишечными дисфункциями и проявлениями на коже, что свидетельствовало об участии представителей УПМ в нарушении процесса формирования иммунологической толерантности с последующей аутоенсибилизацией и развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу только у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям.

Коррекция нарушений микробиоциноза кишечника проводилась нами в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2001) и отраслевым стандарту РФ по дисбактериозу кишечника (2003). Применение пробиотиков не привело к желаемым результатам, видимо, в связи с низкой индивидуализацией содержащихся в их составе микроорганизмов. В связи с выявленными нарушениями в составе микробиоты в сочетании с клиническими симптомами, была проведена коррекция состава микрофлоры всем детям основной группы, из них при первом обращении у 42 (70 %) на основании обнаружения УПМ в первом высеве, и у 18 (30 %) при повторном. Эрадикация проводилась с помощью профильных бактериофагов, которые назначались в дозе 5 мл 2 раза в день per os и однократно в дозе 5 мл per rectum. Длительность курса составляла 10-15 дней, кратность — от одного до пяти. Используемые для деконтаминации УПМ специфические бактериофаги позволили добиться клинического эффекта уже на 2-3 день применения. Фаготерапия, являясь таргентной, имеет высокую бактерицидную активность, специфичность, отсутствие подавления нормофлоры за счет саморепликации бактериофагов в очаге, отсутствие токсических и тератогенных эффектов, хорошую переносимость и низкий химиотерапевтический индекс. Попадая в очаг, бактериофаги влияют на иммунный статус, активируют фагоцитоз, повышают активность нейтрофилов, препятствуют хронизации и рецидивированию воспаления [28]. Реакции системы местного иммунитета, вызванные спектром представителей УПМ, корректировали назначением комплексных

Таблица 1
Кишечные симптомы у детей в зависимости от преобладания различных форм условно-патогенной микрофлоры

Признак	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Кишечные колики	+	+	+
Слизь, зелень в стуле	+	-	+
Гемоколит	-	+	+
Сыпь на коже	Эритематозная, эритематозно-сквамозная	Участки уплотнения и десквамации дермы на латеральной поверхности голеней и бедер	Эритематозная, эритематозно- сквамозная с участками уплотнения и десквамации дермы на латеральной поверхности голеней и бедер
Сухая кожа	+	+	+

иммунобиологических препаратов. Для выведения из кишечника продуктов жизнедеятельности УПМ использовались энтеросорбенты. Проявления кожного синдрома купировались назначением блокаторов H₁ гистаминовых рецепторов и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и средствами ухода за кожей. Для предупреждения обострений проводилась превентивная фармакотерапия блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов и стабилизаторами мембран тучных клеток.

Ежегодно у всех 60 детей основной группы исследовался общий IgE. В случае, если его уровень превышал 100 МЕ/мл, назначался превентивный курс блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и стабилизаторов мембран тучных клеток по 4 месяца каждый. Улучшение и исчезновение кожной симптоматики АТД подтверждалось шкалой SCORAD (табл. 2).

Осмотр детей в декретированные сроки сопровождался контролем эозинофилии (рис. 2).

На фоне лечения общий IgE в динамике снижался, что свидетельствовало о регрессии аллергического процесса. Однако наличие у части детей пограничного уровня общего IgE (100 МЕ/мл), являющегося верхней границей нормы, указывало на необходимость диспансерного наблюдения за детьми (табл. 3).

Инфекционная и соматическая заболеваемость у детей с АТД была прослежена до 7-летнего возраста. На втором году жизни дети основной группы реже болели ОКИ, которые чаще диагностировались у детей в группе контроля (53,33 % против 15 %; p = 0,004), что, возможно, было связано с санацией кишечника у детей с АТД на первом году жизни. Бронхообструктивный синдром регистрировался в возрасте с 1 года до 3 лет у семи детей (11,6 %) и однократно у трёх детей (5 %) в возрастном промежутке с 4 до 7 лет на фоне ОРЗ. Трансформация АТД в БА к 7 годам не зарегистрирована ни у одного ребенка.

Таким образом, ведущим провоцирующим фактором, способствующим реализации АТД у наблюдаемых детей с отягощенной по атопии наследственностью, являлась эндотоксемия, обусловленная присутствием *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* на фоне экологического неблагополучия. Санация кишечника с помощью профильных бактериофагов в комплексе с лечением антигистаминными препаратами и топическими ГКС, коррекция питания способствовали регрессии атопического марша. Несмотря на отсутствие до 7-летнего возраста трансформации АТД в БА, дети должны наблюдаться в группе риска, о чем свидетельствуют пограничные значения общего IgE у отдельных детей.

На третьем этапе, в рамках «Школы атопика» с использованием опыта ведения больных с АТД детей, были изучены возможности первичной профилактики аллергических заболеваний по принципу «женщина беременная — плод — новорожденный — ребенок». Программа профилактики аллергических заболеваний у потомства была нами разработана с учетом всех факторов риска, которые мы выявили на 1 и 2 этапах исследования [18]. В результате реализации комплекса пренатальной профилактики женщины 1 группы статистически значимо реже болели во время беременности ОРЗ (p = 0,0048), реже диагностировались гестоз (p = 0,007), ХФПН (p = 0,010), хронический аднексит (p = 0,047), хламидиоз (p = 0,021), уреаплазмоз (p = 0,010), лямблиоз (p = 0,003).

Работа с мамами в процессе беременности и в течение первого года после родов позволила добиться

Таблица 2
Динамика индекса SCORAD

	До лечения (1)	После лечения (2)	Через 2 года (3)	P парные
Me	34,7	15,6	0	P ₁₋₂ = 0,001
Q1-Q3	[12,4-74,4]	[0-43,7]	[0-17,0]	P ₁₋₃ = 0,001

Рисунок 2
Уровень эозинофилов у детей с АТД

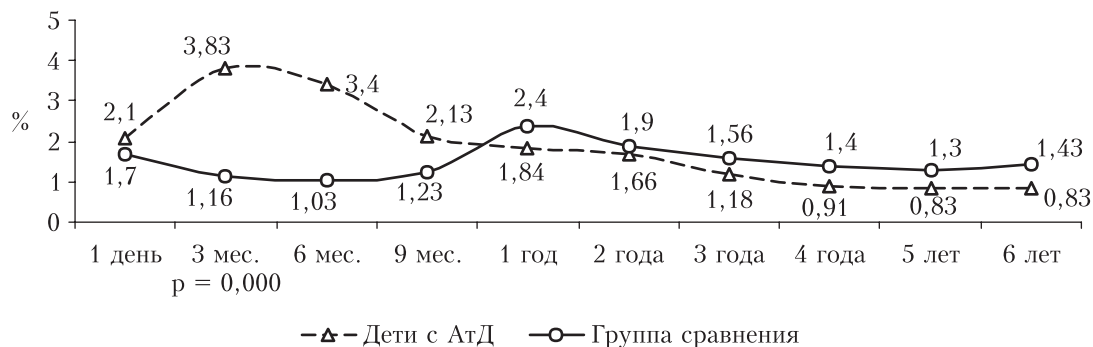


Таблица 3
Динамика общего IgE, МЕ/мл (M ± m)

Показатели	Контрольная группа (n = 30) (1)	Дети с атопическим дерматитом (n = 60)			P парные
		1-2 года (2)	3-4 года (3)	5-6 лет (4)	
IgE общий (Норма - 20-100 МЕ/мл)	27,066 ± 19,067 [8-75]	366,050 ± 146,696 [100-675]	102,016 ± 107,670 [0-515]	26,916 ± 54,887 [0-255]	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ = 0,002 P ₁₋₄ = 0,017

ся существенных результатов в сохранении и продлении лактационного периода. Достаточную лактацию в течение первого месяца имели все женщины (100 %), в 3 мес. — 84 %, к 6 мес. — 76 %.

В группе детей, матери которых посещали «Школу атошника» начиная с момента планирования беременности, и которым была проведена коррекция состава микробиоты на первом году жизни, не было ни одного ребенка, у которого наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям реализовалась в АД или БА в течение 7 лет кагатместического наблюдения.

Внедрение в практику участковых педиатров города Юрга программы вторичной и первичной профилактики аллергических заболеваний обусловило снижение среди детского населения г. Юрга числа детей, больных БА. Распространенность АД снизилась, трансформация аллергопатологии в БА у этих детей не произошла (рис. 3).

Проводимые превентивные мероприятия обусловили предотвращение реализации наследственной предрасположенности к аллергии в атопический фенотип у детей первой группы, однако повышенные титры IgE у детей свидетельствуют о сохраняющейся предрасположенности и необходимости диспансерного наблюдения их в группе риска по аллергии.

ВЫВОДЫ:

1. Предотвращение реализации наследственной предрасположенности к аллергии в атопический фенотип у детей возможно при условии обучения матерей с момента планирования беременности.
2. Ведущим маркером атопии в первые месяцы жизни у ребенка с отягощенной по атопии наследственностью является уровень эозинофилов 2 % и более.
3. У ребенка из группы риска с повышенным уровнем эозинофилов целесообразно исследование кала на наличие УПМ.
4. Деконтаминация УПМ с помощью профильных бактериофагов с последующим удалением продуктов жизнедеятельности УПМ энтеросорбентами и повышением местного иммунитета кишечника до 8 недель жизни способствует формированию пищевой толерантности и предотвращает реализацию атопии.
5. Диспансерное наблюдение на педиатрическом участке ребенка из группы риска по атопии предполагает ежегодный контроль IgE и эозинофилов. В случае повышения IgE необходим превентивный курс H₁-блокаторов гистаминовых рецепторов и блокаторов мембран тучных клеток.

Рисунок 3

Динамика аллергических заболеваний у детей г. Юрга по данным официальной статистики



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Lavrova TE, Makarova SG. Possibilities of induction of oral tolerance as a response to the allergic epidemics. *J. «Pediatria» named after G.N. Speransky*. 2015; 94(4): 151-157. Russian. (Лаврова Т.Е., Макарова С.Г. Возможности индукции оральной толерантности как ответ на эпидемию аллергии // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 4. С. 151-157.)
2. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2): 189-195. doi: 10.1038/pr.2014.163.
3. Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kafarskaya LI, Shkoporov AN, Tyakht AV. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle. *Obesity and Metabolism*. 2015; 12(2): 3-9. Russian. (Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Тяхт А.В. Изменение кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни // Ожирение и метаболизм. 2015. № 12(2). С. 3-9.)
4. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vol W et al. Bacterial diversity in miconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66986.
5. Maksimova OV, Gervazieva VB, Zverev VV. Intestine microbiota and allergic diseases. *J. Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014; 3: 49-60. Russian. (Максимова О.В., Гервазиева В.Б., Зверев В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014. № 3. С. 49-60.)

6. Manlal RS, Saha S, Das S. Metagenomik Surveys of Gut Microbiota. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015; 13(3): 148-158.
7. Maccaferri S, Biagi E, Brigidi P. Metagenomics key to human gut microbiota. *Dig. Dis*. 2011; 29(6): 525-530.
8. Houghling PD, Walker WA. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health? *JPGN*. 2015; 60(3): 294-307.
9. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Turti TV, Mitish MD, Potekhina TV. Intestinal microbiota in premature children – the modern state of the problem (literature analysis). *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(3) 296-303. Russian. (Беляева И.И., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы (обзор литературы) // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, № 3. С. 296-303.)
10. Treneva MS, Pampura AN. Primary prevention of atopic dermatitis in children: current state of problematics and prospects for overcoming the crisis. *J. «Pediatrics» named after G.N. Speransky*. 2015; 94(4): 8-13. Russian. (Тренева М.С., Пампура А.Н. Первичная профилактика atopического дерматита у детей: состояние проблемы и перспективы выхода из кризиса // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 4. С. 8-13.)
11. Perevoshchikova NK, Gladkov SF. Opportunities for primary prevention of allergic diseases in children of early age. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2013; (3): 4-11. Russian. (Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф. Возможности первичной профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста // Мать и Дитя в Кузбассе. 2013. № 3. С. 4-11.)
12. Zakharova IN. Microbiome, microbiota. Any news? *Medical Council*. 2016; (16): 92-97. Russian. (Захарова И.Н. Микробиом, микробиота. Что нового? // Медицинский Совет. 2016. № 16. С. 92-97.)
13. Topchiy NV, Toporkov AS. Bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections. *Medical Council*. 2015; (8): 74-81. Russian. (Топчий Н.В., Топорков А.С. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций // Медицинский совет. 2015. № 8. С. 74-81.)
14. Comprehensive program for the development of biotechnology in the Russian Federation for the period until 2020. Approved by the Government of the Russian Federation of 24.04.2012 No. 1853p-P8. Russian. (Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года. Утверждено Правительством РФ 24.04.2012г. №1853п-П8.)
15. Zaitseva OV. HyperIgE syndrome. *J. «Pediatrics» named after G.N. Speransky*. 2016; 95(4): 116-123. Russian. (Зайцева О.В. Синдром ГиперIgE // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 4. С. 116-123.)

