

- alpha) in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: high levels of TNF alpha indicate bacterial meningitis. J Infect Dis 1993 Apr 167:4 882-9
12. Human macrophage colony-stimulating factor levels in cerebrospinal fluid. /K.Shimoda, S.Okamura, Y. Mizuno et al. //Cytokine. -1999. -№5. P.250-254.
 13. Immunology and Inflammation: Basic Mechanisms & Clinical Consequences/Eds.: L.H.Sigal, Y.Ron.-New York etc.: Mr Graw-Hill, Inc., 1994.- 805p.
 14. Кепа L, Adamek B, Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF-Alpha) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections. Neurol Neurochir Pol 1998 May-Jun 32:3 533-42.
 15. Kondrusik M; Hermanowska-Szpakowicz T. The assessment of tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL)-1 beta levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum in patients with purulent meningitis. Neurol Neurochir Pol. 1997 Nov-Dec; 31 (6): 1119-31.
 16. McCracken GH, Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Risser RC. Cerebrospinal fluid interleukin 1-beta and tumor necrosis factor concentrations and outcome from neonatal gram-negative enteric bacillary meningitis. Pediatr Infect Dis J 8:155-1 59 (1989).
 17. Hart C.A. Infections diseases: meningococcal disease [Text] / C.A. Hart // West J Med. - 2000. - Aug. – Vol. 173. №2.- P. 125-128.

А. С. Соколова, А.И. Ольховиков, Т.В. Калугина, И. С. Паньшина

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ С СИНДРОМОМ ЦИТОЛИЗА И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава
Детская городская больница № 11

Резюме. Цель исследования: определить различия в клинических и лабораторных показателях у новорожденных детей с синдромом цитолиза и наличием бактериальной инфекции. Проведено ретроспективное и проспективное исследование 81 ребенка в возрасте от 5 до 28 дней с синдромом цитолиза и 69 детей без синдрома цитолиза. У 80% детей наблюдалась затяжная желтуха. У больных с синдромом цитолиза в группе с положительными бактериальными анализами уровень АСТ изначально был выше, показатели АСТ и АЛТ поддавались более медленному снижению в отличие от группы с отрицательными бактериальными анализами. Более высокие показатели АСТ могут служить маркером наличия системной воспалительной реакции у детей с подтвержденной бактериальной инфекцией.

Ключевые слова: кишечная инфекция, условно-патогенные микроорганизмы, новорожденные, цитолиз.

В последнее десятилетие остается высокой инфекционная заболеваемость детей раннего возраста [1,4]. Все большую значимость придают роли условно-патогенных микроорганизмов в этиологии этих инфекций.

В структуре инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных острые энтероколиты занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций [1,2]. Основными возбудителями данной патологии являются условно-патогенные микроорганизмы. Именно условно-патогенные микробы, как показано, появляются в числе первых при формировании нормальной микрофлоры кишечника. Различные неблагоприятные факторы, действующие, как внутриутробно (патология течения беременности, острые и хронические заболевания мочеполовой системы матери, длительный безводный период и др.), так и постнатально (инвазивные и агрессивные методы терапии в периоде новорожденности), могут способствовать не только пролонгированию данной стадии, но и развитию инфекционного процесса – энтероколита [5].

Широкое использование антибиотиков, иммуносупрессивная терапия, расширение сферы эндоскопических исследований, хирургических манипуляций, некоторые техногенные факторы, выраженная способность к генетическому обмену у некоторых микробов, ухудшение условий для распространения микробов приводят к формированию популяций с измененными биологическими свойствами. Эти изменения проявляются развивающейся устойчивостью к антибиотикам, химическим веществам, дезинфектам. В связи с этим, определенные селективные преимущества получили грамположительные бактерии, в частности, стафилококк и энтерококк, обладающие либо природной, либо приобретенной устойчивостью к перечисленным препаратам [4].

Изменчивость придает возбудителям преимущества для широкого распространения, что отражается на этиологической структуре заболеваний и особенностях эпидемического процесса [1,3]. Поэтому актуален вопрос о диагностике и этиологической расшифровке причин возникновения заболеваний у детей. Установление этиологической структуры, например, кишечных инфекций, позволит изучить особенности их клинического течения в возрастном аспекте, что особенно важно в педиатрической практике. Среди детей, умерших от кишечных инфекций, дети первого года жизни составляют 92%, из них дети в возрасте до 1 месяца - 61,6% [4].

Начиная с конца 90х годов, грамотрицательная микрофлора вновь занимает ведущее положение.

Первые симптомы заболевания, вызванного условно-патогенной флорой, выявляются, как правило, в периоде новорожденности, сразу или после выписки из роддома. Это связано с особенностями формирования микрофлоры новорожденного и его иммунореактивности, которая может снижаться в силу неблагоприятного течения беременности у матери (гестоз, угроза невынашивания, фетоплацентарная недостаточность). Сочетание этих факторов (высокая доза микроорганизмов и снижение иммунитета) определяет высокий риск и частоту возникновения инфекций, вызванных представителями условно-патогенной микрофлоры у детей данного возраста [1,3,5].

В последние годы увеличилось количество патологических желтух в структуре инфекционной заболеваемости новорожденных. По нашим данным, возросло число детей, поступивших в отделение с затянувшимися неонатальными желтухами с 148 (13% от общего числа поступивших больных) в 2004 году до 521 (46,8% от общего числа поступивших больных) в 2007 году.

Довольно часто у детей 1 месяца жизни, поступающих в отделение, в биохимическом анализе крови регистрируется синдром цитолиза. Исследования на вирусные гепатиты в большинстве случаев оказываются отрицательными. В этой связи, нами были изучены некоторые клинико-лабораторные показатели у больных с цитолизом и без него.

Цель исследования: выявить различия в клинических и лабораторных показателях у детей с синдромом цитолиза и наличием бактериальной инфекции.

Материал и методы. Нами проведено ретроспективное и проспективное исследование детей с синдромом цитолиза в возрасте от 5 до 28 дней, поступивших в отделение «Сочетанной инфекционной патологии новорожденных» МУ ДГБ № 11 г. Екатеринбурга в течение 2007 года.

Исследования проводились на базе бактериологической и клинико-биохимической лабораторий 11 ДБ г. Екатеринбурга. Материал от больных поступал в лабораторию в первые 3 дня от начала госпитализации, причем первый бактериологический анализ забирался до начала антибактериальной терапии. У всех детей проводилось клинико-лабораторное обследование при поступлении и в динамике на 7-10 день нахождения в стационаре. Был проведен анализ анамнестических данных по течению беременности и состоянию здоровья матерей. Все полученные данные были обработаны статистически с помощью программного пакета Microsoft Office 2003 и Megastat. При сравнении показателей разных групп использованы показатели F-теста и теста Манни-Уитни.

Методом случайной выборки была проанализирована 81 история болезни детей с наличием синдрома цитолиза, поступивших в отделение с инфекционной патологией со среднетяжелой формой болезни. Группа сравнения – дети, поступившие в стационар без синдрома цитолиза, с инфекционной патологией и среднетяжелой формой болезни в количестве 69 больных. Критериями исключения явились: 1) подтвержденные вирусные гепатиты, 2) инфекции TORCH-комплекса, 3) врожденная патология, 4) тяжелые и очень тяжелые формы болезни.

В результате обработки полученных данных было выделено 4 группы больных, по наличию или отсутствию синдрома цитолиза и подтвержденной бактериальной инфекции. С наличием синдрома цитолиза и подтвержденной бактериальной инфекцией (энтероколитом) был 61 ребенок, с синдромом цитолиза и отрицательными бактериальными анализами - 20 детей. Без синдрома цитолиза с положительными бактериальными анализами было 52 ребенка, без синдрома цитолиза и отрицательными бактериальными анализами - 17 детей.

Все дети поступали с участка по направлению участковых врачей с различной инфекционной патологией.

Результаты и их обсуждение. При ретроспективном анализе 442 детей, имеющих бактериальное подтверждение выяснено, что 34,6% занимают энтероколиты, вызванные грам-отрицательной флорой: *Klebsiella pneumoniae* 19,1%, *Klebsiella oxytoca* - 3,42%, *Escherichiae coli* с измененными свойствами - 10,1%, *Citrobacter* - 1,62%, *Proteus* и *Pseudomonas aeruginosa* - по 0,36%. Грамположительная флора в этиологии энтероколитов занимает 21,2%, это в основном *Enterococcus faecium* и *faecalis* 10,43%, *Staphylococcus aureus* 5,94%, *Enterobacter* 4,86%. До 26,3% энтероколитов вызваны смешанной флорой: два микробных агента определялись в 21,2% случаев, из них комбинация *Klebsiella* и *Staphylococcus* - в 22%, 3 агента – в 5%, 4 – в 0,18% случаев.

Результаты анализа клиники у детей с синдромом цитолиза в возрасте от 5 до 28 дней, поступивших в отделение «Сочетанной инфекционной патологии новорожденных», представлены в табл. 1.

Все дети поступали в стационар на второй-третьей неделе жизни. Достоверной разницы в возрасте между группами не выявлено, хотя большинство детей с отрицательными бактериальными анализами в обеих группах поступали в более раннем возрасте – на 9-12 день жизни. Длительность нахождения в условиях стационара была $13,84 \pm 0,6$ дней у детей с синдромом цитолиза в обеих группах, и $13,13 \pm 0,6$ дней в группах без цитолиза ($p > 0,05$).

Желтуха в обеих группах с бактериальным подтверждением энтероколитов наблюдалась с одинаковой частотой - в 83,3% и 80,8% соответственно, и в 70% и 63,6% случаев у детей с отрицательными анализами ($p > 0,05$).

С большей частотой у всех детей определялся кандидоз (локализованный и системный) – 35-52 % и малая гнойная инфекция в виде конъюнктивита, омфалита, везикулеза – в 42-62 % случаев.

Кандидоз был выявлен в половине случаев у детей с положительными баканализами, а в группах с отрицательными баканализами в 35% и 36,4% у детей с цитолизом и без него соответственно ($p > 0,05$).

Все дети при поступлении в первые 3 суток были обследованы бактериологически. Существенных различий по спектру выделенных из кала возбудителей в группах с синдромом цитолиза и без него не получено (табл.2). В обеих группах с бактериально - подтвержденными энтероколитами преобладает грамотрицательная флора: *Klebsiella pneumoniae* и *oxytoca* 26,2% и 30,8% среди всех выделенных патогенов, *E.coli* с измененными ферментативными свойствами в 9,8% и 11,5%, *Enterobacter* в 8,2% случаев, что соответствует литературным данным. Из грамположительной флоры выделяются *Enterococcus faecalis*, *faecium* в 13% и 11,5% случаев и *Staphylococcus aureus*, *epidermidis* у 6,6% и 5,8% детей. Значительную часть занимают дети с энтероколитами смешанной этиологии: бактериально-бактериальными, бактериально-кандидозными. Из общего количества обследованных больных эта группа составила 24,6% и 28,8% у детей с цитолизом и без него.

Анализ состояния здоровья матерей, наличие у них экстрагенитальных заболеваний и их обострение во время беременности, течение самой беременности выявил, что все матери наблюдаемых новорожденных имелиотягощенный гинекологический и акушерский анамнез.

У матерей основной группы беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита в 13,1%, с эпизодами обострения в 8,2% случаев. ОРВИ регистрировались у 34,4% матерей. Дрожжевой кольпит отмечался в 47,5%, анемия - в 31,1%, бактериальный вагиноз – в 6,6%, ФПН – в 16,4%, гестоз – в 55,7%, угроза прерывания беременности – в 44,3% случаев. Достоверных отличий по наличию патологии у матерей других групп выявлено не было.

У всех детей проводилось стандартное клинико-биохимическое обследование при поступлении и через 7-10 дней лечения в стационаре. При поступлении показатели общего билирубина во всех группах были на уровне $154,5 \pm 12,7$ мкмоль/л, при выписке – $54,4 \pm 8,2$ мкмоль/л. В группе у больных с синдромом цитолиза были выявлены определенные различия показателей АСТ, АЛТ, прямого билирубина у детей с положительными и отрицательными баканализами. В обеих группах выявлялась гиперферментемия, но в группе с положительными баканализами уровень АСТ был выше - $72,2 \pm 6,9$ ед. и $59,9 \pm 8$ ед.

соответственно ($p=0,024$). Показатели АСТ и АЛТ оставались повышенными и на 10 день лечения. Уровень АСТ составил $59,4 \pm 4,4$ ед. в группе с положительными баканализами и $47,4 \pm 5,4$ ед. с отрицательными баканализами. АЛТ – $52,1 \pm 5,3$ ед. и $43,7 \pm 4,6$ ед. соответственно. В анализах крови у этих групп больных существенных различий не выявлено.

В группах без синдрома цитолиза различия выявились в анализе крови. У детей с отрицательными бактериальными анализами наблюдались более высокие показатели моноцитов, чем у больных с бактериальным подтверждением ($p=0,021$). У больных с синдромом цитолиза и положительными баканализами были выше показатели лимфоцитов, по сравнению с больными без цитолиза ($p=0,009$).

1. В результате проведенной работы было выявлено, что все матери наблюдаемых новорожденных имелиотягощенный гинекологический и акушерский анамнез.

2. В клинике у большинства обследованных новорожденных преобладали желтуха, кандидоз, малая гнойная инфекция.

3. При бактериальном подтверждении этиологии энтероколитов на первом месте стоит грамотрицательная флора (*Klebsiella*, *E.coli* с измененными ферментативными свойствами, *Enterobacter*), что соответствует литературным данным. Значительную часть занимают дети с энтероколитами смешанной этиологии.

4. У больных с синдромом цитолиза в группе с положительными бактериальными анализами уровень АСТ изначально был выше, показатели АСТ и АЛТ поддавались более медленному снижению в отличие от группы с отрицательными баканализами.

5. У детей с инфекционной патологией, желтухой и синдромом цитолиза преобладает повышение АСТ, по сравнению с АЛТ. Известно, что АСТ является в большей степени внепеченочным ферментом, тогда как АЛТ – печеночного происхождения.

6. Более высокие показатели АСТ могут служить маркером наличия системной воспалительной реакции у детей с подтвержденной бактериальной инфекцией.

Таблица 1

Клинические признаки, выявленные у детей с инфекционной патологией и синдромом цитолиза

| Признаки | С синдромом цитолиза (n=81) | | Без синдрома цитолиза (n=69) | |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| | Бак.положит. n=61 | Бак.отрицат. n=20 | Бак.положит n=52 | Бак.отрицат. n=17 |
| Возраст (дней) | $18,59 \pm 1,1$ | $9,9 \pm 1,3$ | $18,67 \pm 1,1$ | $12,27 \pm 2,4$ |
| Койко/день | $13,57 \pm 0,6$ | $14,7 \pm 1,6$ | $13,04 \pm 0,7$ | $13,54 \pm 1,4$ |
| Дефицит массы тела | 41% | 35% | 30,8% | 18,2% |
| Затяжная желтуха | 83,6% | 70% | 80,8% | 63,6% |
| Малая гнойная инфекция | 62,3% | 45% | 42,3% | 45,5% |
| Кандидоз | 52,5% | 35% | 51,9% | 36,4% |
| Кардиопатия | 23% | 25% | 51,9% | 36,4% |
| Инфекция мочевых путей | 23% | 20% | 13,5% | 0% |
| Гепатомегалия | 32% | 33,3% | 38,3% | 14,3% |

Таблица 2

Выделенные из кала возбудители (%)

| Выделенные возбудители | У больных с синдромом цитолиза n=61 | У больных без синдрома цитолиза n=52 |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Enterococcus faecalis, faecium | 13 | 15,4 |
| Klebsiella | 26,2 | 30,8 |
| E.coli с измененными ферментативными свойствами | 9,8 | 11,5 |
| Enterobacter | 8,2 | - |
| Staphilococcus | 6,6 | 5,8 |
| Другие возбудители | 8,2 | 2 |
| 2 и более возбудителей | 24,6 | 28,8 |
| Ротовирусный антиген | - | 5,8 |

Список использованной литературы

1. Абаев Ю.К. Воспалительные заболевания новорожденные / Ю.К. Абаев.- Ростов н/Дону: Феникс, 2007.-256с. - (Серия «Медицина для вас»).
2. Жеребцова Н.Ю. Генетические маркеры патогенности условно-патогенных энтеробактерий, выделенных у детей и подростков при острых кишечных инфекциях / Н.Ю. Жеребцова // ЖМЭИ.-2007,2 –С.3-8.
3. Острые бактериальные кишечные инфекции у детей: / В.В.Фомин, Т.В.Калугина, С.Е.Чащина, Н.В.Карпова. - Екатеринбург: УГМА. 1999.-74с. – (Серия «Библиотека практического врача»).
4. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы ее преодоления / С.В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия.-2006, 2. -С.7-8.
5. Чащина С.Е., Малявина Т.Е. Клинико-иммунологические особенности острых инфекционных энтероколитов у младенцев с неблагоприятными факторами развития: Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: Сб.науч.статей / Под ред. В.В. Фомина, А.И. Ольховикова. С.А. Царьковой, О.А. Чесноковой. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2003. – С.69-72.