

На правах рукописи

СОКОЛОВА АННА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ,
ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ФЛОРОЙ У ДЕТЕЙ
ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ**

14.01.08. - педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития и на базе Муниципального учреждения «Детская городская больница № 11», г. Екатеринбург.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Ольховиков Алексей Иванович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

Козлова Светлана Николаевна

Захарова Светлана Юрьевна

Ведущая организация

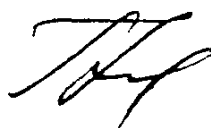
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «29» августа 2011 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «05» июля 2011 года.

Учёный секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют свою актуальность в связи с широкой распространенностью и высокой заболеваемостью, особенно у детей раннего возраста. В педиатрической практике заболеваемость ОКИ устойчиво занимает 2-е место после респираторных вирусных инфекций и сопровождается развитием серьезных осложнений с летальными исходами (Учайкин В.Ф., 2002; 2003; Лобзин Ю.В., 2009; Горелов А.В., 2006). В последние годы, в связи с изменившимися социально-экономическими и эпидемиологическими условиями отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости ОКИ (Жеребцова Н.Ю., 2007; Воротынцева Н.В., 2001; Учайкин В.Ф., 2002; Подколзин А.Т., 2007; Баранов А.А., 2003). Их частота по РФ составляет 414,7-457,9 случаев на 100 тысяч населения без тенденции к снижению. ОКИ прочно удерживают 2-3 место среди причин летальных исходов после болезней верхних дыхательных путей и ВИЧ-инфекции (Жеребцова Н.Ю., 2007; Учайкин В.Ф., 2003).

Многими авторами отмечается возрастание роли условно-патогенных бактерий в этиологии кишечных инфекций (Жеребцова Н.Ю., 2007; Подколзин А.Т., 2004).

Большое значение при инфекционном поражении желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде имеет состояние системного иммунитета. В работах ряда авторов (Карпова Н.В., 1984; Чащина С.Е., 1990; Паньшина И.С., 2003; Туринцева Е.Г., 2004) было показано, что клиника условно-патогенных энтероколитов у детей первого полугодия жизни однотипна и не имеет клинических различий, а дисбаланс показателей клеточного и гуморального иммунитета с первых дней болезни является адаптивной реакцией на микробное заражение.

Условно-патогенная микрофлора кишечника способна вызывать развитие тяжелой полиорганной патологии при нарушении иммунорегуляторных механизмов (Рябиченко Е.В., 2007). У детей раннего возраста, новорожденных, недоношенных условно-патогенные микроорганизмы способны вызывать такие заболевания как конъюнктивит, омфалит, энтероколит, менингит, сепсис (Захарова С.Ю., 1998).

Одной из основных функций микрофлоры кишечника является реализация иммунологических защитных механизмов (Запруднов А.М., 2001; Копанев Ю.А., 2002; Самсыгина Г.А., 2002; Хавкин А.И., 2003; Van der Waaij D., 1998). Изменения микрофлоры кишечника (чаще инфекционного генеза) сопровождаются изменениями в иммунной системе ребенка. Нарушения гуморальных и клеточных параметров иммунитета снижают резистентность организма, способствуют развитию инфекционных, аллергических и аутоиммунных осложнений, что ведет к формированию патологических замкнутых кругов, разорвать которые самостоятельно организм не в состоянии. (Хавкин А.И., 2003; Хаитов А.И., 2004; Rautava S., 2002).

Новорожденные дети чаще, чем дети старшего возраста, заболевают инфекционными заболеваниями. Это связано, с одной стороны, с функциональной незрелостью иммунной системы (Klein J., 2000; Щеплягина А.А., 2008), с другой стороны, известно, что функционирование иммунной системы у детей в перинатальном периоде и на первом году жизни зависит в значительной степени от состояния здоровья матери и особенностей течения беременности (Володин Н.Н., 2004; Толстопятова М.А., 2009; Козлова С.Н., 2009; Вельтищев Ю.Е., 1994).

Значительный риск инфицирования отмечается у детей с высокими показателями свободного билирубина (неонатальная конъюгационная желтуха, ГБН), который оказывает угнетающее действие на иммунную реактивность клеток. У таких детей отмечается снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на фитогемагглютинин, позднее образование специфических антител, отсроченный синтез Ig G и A (Фомин В.В., 1997; Володин Н.Н., 2004).

В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов и баланса их с антагонистами в выраженности и направленности системной воспалительной реакции (Кетлинский С.А., 1999; Ковальчук Л.В., 1999; Володин Н.Н., 2000; Бениова С.Н., 2008, Козлова С.Н., 2009).

При анализе перинатальных потерь по полу плода и ребенка выявляется существенное превышение и мертворождаемости, и ранней неонатальной смертности мальчиков в сравнении с девочками (Суханова Л.П., 2008). Однако в литературе нет точных данных о клинических проявлениях, иммунологических особенностях развития инфекционного процесса у детей первого месяца жизни в зависимости от пола ребенка.

В этой связи нами поставлена **цель исследования:** определить клинические и иммунологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой у детей первого месяца жизни и оценить влияние виферона на клинические и иммунологические показатели для оптимизации лечения.

Задачи исследования:

1. Определить особенности анамнеза матерей пациентов и выявить факторы риска развития острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой у детей первого месяца жизни.
2. Установить клинические и биохимические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни с учетом пола ребенка.
3. Изучить состояние параметров системного иммунитета и функциональное состояние CD3+лимфоцитов у детей с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, в возрасте первого месяца жизни.
4. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность терапии иммуностропным препаратом (виферон) в лечении острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни.

Научная новизна исследования

Установлено, что патологическая гипербилирубинемия чаще встречается у мальчиков (91,8%) по сравнению с девочками (76,3%) и наличие желтухи коррелирует с низкими показателями клеточного иммунитета и Ig M, что отражает влияние инфекционного процесса на уровень билирубина у детей данной когорты.

У детей с кишечной инфекцией, вызванной условно-патогенной флорой, при наличии очагов малой гнойной инфекции, дефицита массы тела и кандидозной инфекции чаще наблюдается синдром цитолиза, атрибутивный риск соответственно равен 25,9%, 49,5%, 21,9%.

В отличие от исследований, опубликованных ранее, у детей первого месяца жизни с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, наблюдается лейкопения за счет лимфопении и гранулоцитопении, снижения клеточных (CD20+, CD3+, CD4+, CD8+) и гуморальных (Ig A, M) параметров иммунитета. У мальчиков отмечается снижение Ig G по сравнению с девочками.

Впервые установлено, что количество цитокинсинтезирующих CD3-лимфоцитов у детей первого месяца жизни с энтероколитами, вызванными условно-патогенной флорой, снижено. На фоне применения виферона количество цитокинсинтезирующих CD3-лимфоцитов (CD3+/TNF α +, CD3+/IL4+, CD3+/ IL2+) и стимулированная продукция CD3+/ФНО α и CD3+/ИФН γ возрастает.

Практическая значимость

У детей первого месяца жизни 47,3% занимают энтероколиты, вызванные грамотрицательной флорой: *Klebsiella pneumoniae* и *oxytoca* – 32,3%, *Esherichiae coli* с измененными свойствами – 8,9%, *Enterobacter* 6,1%. Грамположительная флора в этиологии энтероколитов занимает 19,4%, это в основном *Enterococcus faecium* и *faecalis* – 13,1%, *Staphilococcus* – 5,1%. Два и более условно-патогенных возбудителя явились причиной кишечной инфекции у детей первого месяца жизни в 33,3% случаев.

Наличие патологической гипербилирубинемии у 85,9% детей и синдрома цитолиза у 41,4% детей с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой первого месяца жизни, требует биохимического обследования и контроля в процессе реабилитации.

У детей с ППЦНС и изменениями на НСГ клинические симптомы кишечной инфекции (бледность, мраморность кожного покрова, акроцианоз, патологический стул) сохраняются более длительное время (в среднем на 2 дня). Для сокращения длительности симптомов инфекционного процесса необходимо назначение препаратов, улучшающих деятельность нервной системы, с учетом изменений на НСГ и рекомендаций невропатолога.

В стандартном комплексе терапии кишечных инфекций у детей первого месяца жизни, учитывая снижение гуморальных (Ig A, M) и клеточных (CD20+, CD3+, CD4+, CD8+) параметров иммунитета, целесообразно использовать иммуностропный препарат – виферон – I по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней.

Положения, выносимые на защиту

1. При кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенной флорой, патологическая гипербилирубинемия встречается чаще у мальчиков (91,8%) по сравнению с девочками (76,3%) ($p=0,017$).

Длительность клинических симптомов на фоне стандартной терапии дольше сохраняется у детей с ППЦНС и нейровизуализацией на НСГ, а также у мальчиков по сравнению с девочками.

У детей с кишечной инфекцией, вызванной условно-патогенной флорой, при наличии очагов малой гнойной инфекции, дефицита массы тела и кандидозной инфекции чаще наблюдается синдром цитолиза, атрибутивный риск соответственно равен 25,9%, 49,5%, 21,9%.

2. У детей первого месяца жизни с кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, в отличие от ранее опубликованных данных, отмечается лейкопения за счет лимфопении и гранулоцитопении, снижение клеточных (CD20+, CD3+, CD4+, CD8+) и гуморальных (Ig A, M) параметров иммунитета при сохраненной активности фагоцитоза (НСГ-тест спонт., БА, АФм, АФн).

Впервые установлено что, спонтанное количество цитокинсинтезирующих CD3+/TNF α +, CD3+/IL2+, CD3+/IL4+, CD3+/IFN γ + и стимулированных CD3+/IL4+, CD3+/IFN γ + лимфоцитов снижено, что ведет к снижению адаптивного иммунитета в данной когорте больных.

3. При использовании виферона повышается спонтанная продукция цитокинсинтезирующих CD3-лимфоцитов (CD3+/TNF α +, CD3+/IL4+, CD3+/IL2+) и стимулированная продукция CD3+/TNF α и CD3+/ИФН γ . Включение в комплекс стандартной терапии виферона в течение 5 дней способствует сокращению длительности кишечного процесса в виде укорочения длительности патологического стула, метеоризма, интоксикации и мраморности кожного покрова.

Апробация диссертационного материала

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно- практической конференции «Здоровье семьи» (Екатеринбург, 2008), на научно-практических конференциях МУ ДГБ №11 совместно с кафедрой детских инфекционных болезней и клинической иммунологии, на European Paediatric Association (Москва, IV Europaedics, 2009), на пленарном заседании и конференции, посвященной 25-летнему юбилею кафедры акушерства и гинекологии ФПК УГМА «Современные возможности перинатологии и педиатрии» (Екатеринбург, 2010), на научно-практической краевой конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Пермь, 2011). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» в ГОУ ВПО УГМА.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 в журналах, рекомендуемых ВАК.

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно.

Внедрение результатов исследования:

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность МУ ДГБ№11 г. Екатеринбурга на стационарном и поликлиническом уровнях. Материалы работы используются в учебном процессе кафедрой детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка основной использованной литературы, включающего 198 источников (в том числе 57 зарубежных). Работа иллюстрирована 34 таблицами и 4 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены материалы и результаты проспективного и ретроспективного исследования, проведенного на базе отделения сочетанной инфекционной патологии новорожденных Муниципального Учреждения «Детская Городская Больница №11» (МУ ДГБ № 11) в 2005-2010 гг.

При ретроспективном анализе 442 детей первого месяца жизни, имеющих бактериальное подтверждение, выяснено, что 40,12% занимают энтероколиты, вызванные грамотрицательной флорой: *Klebsiella pneumoniae* 19,1%, *Klebsiella oxytoca* - 3,42%, *Esherichiae coli* с измененными свойствами - 10,1%, *Citrobacter* - 1,62%, *Proteus u Pseudomonas aeruginosa* - по 0,36%, *Enterobacter* 4,86%. Грамположительная флора в этиологии энтероколитов занимает 21,2%, это в основном *Enterococcus faecium* и *faecalis* 10,43%, *Staphilococcus aureus* 5,94%. До 26,3% энтероколитов вызваны смешанной флорой: два микробных агента определялись в 21,2% случаев, из них комбинация *Klebsiella u Staphilococcus* - в 22%, 3 агента – в 5%, 4 – в 0,18% случаев. Желтуха с бактериальным подтверждением энтероколитов наблюдалась у 83,3% детей. Кандидоз был выявлен в половине случаев детей с положительными баканализами. При поступлении у 54% детей был выявлен синдром цитолиза.

В проспективное исследование были включены 99 детей первого месяца жизни с острым энтероколитом, вызванным условно-патогенной флорой. Критериями включения явились:

- 1) дети в возрасте от 7 до 28 дней с острой кишечной инфекцией;
- 2) среднетяжелые формы болезни.

Критериями исключения явились:

- 1) дети младше 7 дней и старше 28 дней;
- 2) тяжелые формы болезни;
- 3) подтвержденные вирусные гепатиты и инфекции TORCH-комплекса;
- 4) врожденная патология;
- 5) наличие у матерей ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов;
- 6) кишечная инфекция, вызванная патогенной флорой;
- 7) ППЦНС тяжелой степени, СЗВУР плода.

По половому признаку, в соответствии с поставленными целями и задачами, все дети были разделены на 2 группы: 1 - мальчики, n=61, 2 – девочки, n=38. Все дети в обеих группах были доношенными, то есть родились с 38 по 41 неделю гестации. Период ранней адаптации (в роддоме) у всех детей протекал без осложнений. На грудном вскармливании находилось 97,1% детей. Средний возраст детей при поступлении в стационар составил $19,0 \pm 1,03$ дней жизни. Дети поступали в стационар на $3,4 \pm 1,4$ день болезни.

Все матери наблюдались во время беременности и были обследованы в соответствии со стандартами ведения беременности.

При поступлении в стационар всем детям проводилось клиническое, лабораторное, а также иммунологическое обследование. Всем детям назначался общий анализ крови, мочи при поступлении и при выписке, копрологическое исследование трехкратно. Оценивалась динамика биохимических показателей: билирубина, трансаминаз (АЛТ и АСТ), общего белка, щелочной фосфатазы, при поступлении и на 10 день болезни. Бактериологическое обследование кала проводилось всем детям трехкратно в течение первых двух дней госпитализации, причем первый анализ забирался в приемном отделении до назначения антибактериального лечения. При этиологической расшифровке энтероколитов учитывался высеив условно-патогенного возбудителя в концентрации 10^4 и более.

Все лабораторные исследования (кроме иммунологических), проводились в МУ ДГБ № 11 (главный врач О.Ю.Аверьянов). Биохимические исследования проводили на автоматическом анализаторе «DR Lange LP-700» (Австрия). Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника, а также их характеристики, проводились в бактериологической лаборатории (зав. лабораторией Н.А.Кочнева). Работу с условно-патогенными энтеробактериями производили по Ф.Л. Вильшанской и В.Н. Красноголовец (1970).

По клиническим показаниям проводилась нейросонография (НСГ) и ультразвуковое исследование брюшной полости с помощью аппарата «Echograph ECH 200B» фирма «Sagem».

Дети были обследованы на TORCH-ассоциированные заболевания методом иммуноферментного анализа и ПЦР-диагностики. Обследование на TORCH-ассоциированные заболевания методом полимеразной цепной реакции проводилось в ПЦР-лаборатории МУ ДГБ № 11 на флуоресцентном детекторе полимеразной цепной реакции Джин (Москва) с помощью диагностических наборов «АмплиСенс» (Москва) к различным агентам (цитомегаловирус, герпесвирус, хламидии, уреоплазма, микоплазма). Обнаружение ДНК цитомегаловирусов и герпесвирусов проводилось из крови пациента. Обнаружение хламидий, микоплазм, уреоплазм проводилось из мочи методом полимеразной цепной реакции.

Иммунологические исследования были выполнены на базе Городского Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка (главный врач, д.м.н., профессор Я.Б.Бейкин). Иммунологическое обследование проводилось всем детям при поступлении – с первого по третий день госпитализации. Параметры общего анализа крови регистрировали с помощью

гематологического анализатора «Cobas Micros 60» («ABX»). Иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («IO Test», США) методом лазерной проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител «IO Test» («Beckman Coulter») на цитометре «Epics XL» («Beckman Coulter»). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина ($1,077 \text{ г/см}^3$). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А при 37 °С, в атмосфере 5% CO $_2$. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) в комбинации с иономицином («Sigma», 1 $\mu\text{g/ml}$). Иммунофенотипирование проводили с использованием FITC-меченных анти-CD3-моноклональных антител и PE-конъюгированных анти-IL2, IL4, IFN γ и TNF α -антител («IO Test»). Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного и стимулированного НСТ-теста (Демин, 1981). Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965). Содержание ЦИК оценивали методом преципитации в растворе ПЭГ-6000 (Гриневич Ю.Л., 1981).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов) использовали метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ (Мазуров Д.В., 2000). Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (PBS). В опытную лунку вносили 90 мкл живых FITC-меченных бактерий (*St. Aureus Cowan I*), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн. в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин. при 37°С. После остановки киллинга лейкоциты разрушали в течение 5-10 мин 0,2% раствором сапонины; бактерии осаждали центрифугированием при 1000g в течение 10 минут и ресуспендировали в 200 мкл PBS с 2,5 мкг пропидиума иодида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30-40 мин пробы анализировали на проточном цитометре FACScan («Becton Dickinson»).

Для оценки поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовали метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ (Мазуров Д.В., 2000). Анализ проб проводился на проточном цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зеленой флюоресценции (поглотивших FITC-меченные бактерии).

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей данного возраста (Фомин В.В. и соавторы, 2001; 2003).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере Intel Pentium IV с помощью программного пакета «Microsoft Office 2003» и «Statistica 6.0.». Производился расчет следующих параметров: число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение,

стандартная ошибка среднего. При обработке данных использовались параметрические и непараметрические методы вариационной статистики. Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05. Оценка интенсивности корреляционной связи (r) проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента корреляции Пирсона. Для уточнения доверительного интервала для сравнения двух долей использовался метод эпидемиологической статистики с расчетом атрибутивного риска (АР), относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и их доверительных интервалов (95% ДИ). Единицы измерений приведены в системе СИ.

Результаты исследования и их обсуждение

Все матери детей наблюдались во время беременности в женской консультации и были обследованы. Во время беременности у матерей отмечены нарушения микрофлоры влагалища (57,6%), гестоз (52,5%), угроза невынашивания беременности (54,5%), анемия (40,4%) и перенесенные ОРВИ (43,4%). У девочек с кишечной инфекцией матери чаще имеют патологию желудочно-кишечного тракта (23,7%) ($p=0,009$), и их беременность чаще протекает на фоне анемии (50,0%) ($p=0,05$). (Атрибутивный риск составляет 72,3% и 31% соответственно).

Хроническую урогенитальную инфекцию в виде хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза имели 39,6% матерей, что является фактором риска для развития энтероколитов, вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни (атрибутивный риск – 74,6%). Хроническая урогенитальная инфекция чаще регистрируется у матерей мальчиков – 56,3%, по сравнению с матерями девочек – 14,3% ($p=0,0001$).

При анализе бактериологических посевов у исследуемых детей было определено, что основную роль в развитии условно-патогенных энтероколитов играют возбудители рода *Klebsiella* (*pneumoniae*, *oxytoca*), выделены у 32,3% детей первого месяца жизни: у 36,3% мальчиков и 26,3% девочек. На втором месте - *Enterococcus faecium* и *faecalis*, - у 13,1% детей: 14,7% мальчиков и 10,5% девочек. *Escherichiae coli* с измененными свойствами выделялась в 8,9% случаев (Рис. 1).

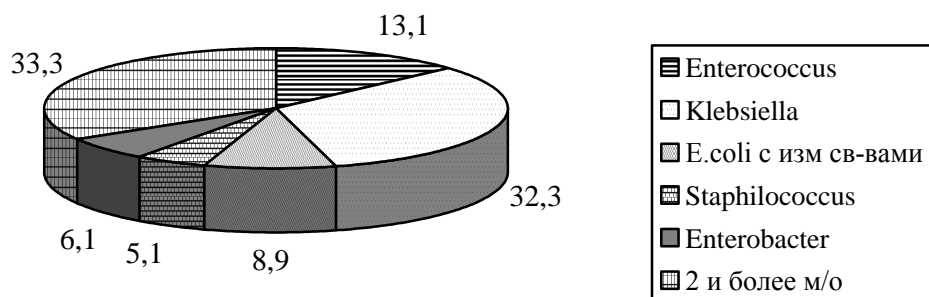


Рис. 1. Возбудители энтероколитов, вызванных условно-патогенной флорой у детей первого месяца жизни (%).

Меньшую роль в настоящее время в этиологии кишечной инфекции у детей первого месяца жизни играют стафилококки, которые определялись в 5,1% случаев: у 4,9% мальчиков и 5,3% девочек. В меньшем количестве выделялись *Enterobacter* – в 6,1%, *Acinetobacter* были выделены у одного мальчика (1,6%), и не определялись у девочек. Два и более условно-патогенных возбудителя явились причиной кишечной инфекции у детей первого месяца жизни в 33,3% случаев. Условно-патогенная флора, выделенная из кала детей первого месяца жизни с кишечной инфекцией, не имела достоверных различий по полу ребенка (Рис.1).

Грамотрицательная условно-патогенная флора у детей первого месяца жизни выделялась чаще, по сравнению с грамположительной ($p=0,004$).

Все дети поступали в стационар в состоянии средней тяжести с наличием энтероколита, вызванного условно-патогенной флорой, у 76,8% была выявлена малая гнойная инфекция (омфалит, конъюнктивит, везикулез), у 85,9% - патологическая гипербилирубинемия (Табл.1).

В биохимическом анализе крови часто (41,4%) был выявлен синдром цитолиза. Синдром цитолиза одинаково часто встречался в обеих группах: у мальчиков в 41% случаев, у девочек – в 42,1%. При этом уровень трансаминаз не зависел от уровня общего билирубина.

Проанализировав течение беременности матерей детей в зависимости от наличия синдрома цитолиза, было установлено, что острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные матерями во время беременности, и патология ЖКТ у матерей являются факторами риска для развития синдрома цитолиза у детей первого месяца жизни с кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой (атрибутивный риск составляет 36,7% и 61,9% соответственно). В зависимости от пола ребенка выявлено, что у девочек первого месяца жизни, матери которых переносили респираторную инфекцию во время беременности и имели патологию со стороны желудочно-кишечного тракта (гастрит, заболевания печени и желчного пузыря), чаще наблюдается синдром цитолиза. Атрибутивный риск составляет 41,9% и 79,2% соответственно. У мальчиков атрибутивный риск составил 33,3% и 3,8% соответственно, что меньше чем у девочек.

У детей с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, клиническая картина проявлялась наличием патологического стула (100%), срыгиваниями (43,4%), абдоминальным синдромом (70,7%), метеоризмом (68,7%), изменением окраски кожного покрова в виде мраморности (79,8%), периорального цианоза (92,9%), бледности (51,5%) (Табл. 1).

Чаще у мальчиков первого месяца жизни встречается патологическая гипербилирубинемия (91,8%), по сравнению с девочками (76,3%) ($p=0,017$). Дефицит массы тела, сформировавшийся к поступлению, достоверно чаще выявлен у девочек (47,4%), по сравнению с мальчиками (29,5%) ($p=0,04$), что можно связать с анемией и патологией пищеварительной системы у матерей девочек. Кандидоз кожи и слизистых выявлен у 42,6% мальчиков и 52,6% девочек (Табл.1).

Клинические признаки кишечных инфекций,
вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни, %

Признаки	Все, n=99		Мальчики, n=61		Девочки, n=38		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Срыгивания	43	43,4	27	44,3	16	42,1	0,42
Дефицит массы при поступлении	36	36,4	18	29,5	18	47,4	0,037
Сниженный аппетит	13	13,1	5	8,2	8	21,1	0,03
Абдоминальный синдром	70	70,7	45	73,8	25	65,8	0,19
Метеоризм	68	68,7	43	70,5	25	65,8	0,31
Патологический стул	99	100,0	61	100,0	38	100,0	0,5
Гипербилирубинемия	85	85,9	56	91,8	29	76,3	0,017
Гипербилирубинемия >200мкмоль/л	31	31,3	22	36,1	9	23,7	0,10
Бледность кожи	51	51,5	32	52,4	19	50,0	0,45
Мраморность кожи	79	79,8	47	77,0	32	84,2	0,19
Цианоз носогубн. треугольника	92	92,9	56	91,8	36	94,7	0,29
Акроцианоз	16	16,2	11	18,0	5	13,2	0,26
Сопутствующая патология:							
кандидоз	46	46,5	26	42,6	20	52,6	0,16
омфалит	27	27,3	19	31,1	8	21,1	0,14
конъюнктивит	31	31,3	22	36,1	9	23,7	0,10
везикулез	18	18,2	11	18,0	7	18,4	0,32
ИМП	5	5,1	2	3,3	3	7,9	0,16

p – достоверность различий показателей мальчиков и девочек между собой

Очаги малой гнойной инфекции одинаково часто встречаются в обеих группах. Основными возбудителями малой гнойной инфекции, в виде конъюнктивита, омфалита, везикулеза, у детей первого месяца жизни является грамположительная флора: *St.epidermidis*, *St.aureus* и реже *St.haemoliticus*.

Продолжительность лечения (средний койко-день) составил 12,05±0,4 дней. С клиническим выздоровлением (отсутствием клинических и лабораторных признаков основного заболевания) было выписано из стационара 39 (39,4%) детей. Улучшение состояния в виде отсутствия интоксикации, жалоб матери, нормализации температуры, восстановления аппетита, появления

положительной весовой кривой, снижения желтухи и тенденцией к нормализации стула было достигнуто у 60 (60,6%) детей первого месяца жизни.

Нейросонография была проведена с учетом показаний в условиях стационара 83 детям, имеющих сопутствующее поражение центральной нервной системы: 49 мальчикам и 34 девочкам. Патология была выявлена у 33 (39,8%) детей: 21 (42,9%) мальчика и 12 (35,3%) девочек. Патологические изменения на НСГ выявлялись у мальчиков и девочек с одинаковой частотой, вне зависимости от пола ребенка. Среди выявленных изменений перивентрикулярная ишемия встречалась у 10 (12%) детей, признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома (расширение желудочков, межполушарной щели, пульсация сосудов) выявлены у 8 (9,6%) детей, псевдокисты сосудистых сплетений, кальцинаты выявлены у 15 (18,1%) детей первого месяца жизни, поступивших в стационар с кишечной инфекцией, вызванных условно-патогенной флорой. Наличие кальцинатов и псевдокист сосудистых сплетений не исключает наличие внутриутробной инфекции, хотя у наблюдаемых в данной работе детей не обнаружено маркеров острой внутриутробной инфекции. Отягощенное течение беременности, наличие хронической гипоксии, ФПН приводят к формированию ишемии и гипертензионного синдрома у детей.

В зависимости от наличия изменений на НСГ (как объективном методе обследования нервной системы), дети были разделены на две группы: с изменениями и без изменений на НСГ. Были проанализированы некоторые клинические признаки, встречающиеся в обеих группах и имеющие отношение к инфекционной и неврологической патологии. Интоксикация, желтушное окрашивание кожи, мраморность кожных покровов, цианоз и акроцианоз (как проявления гемодинамических нарушений при инфекционной и неврологической патологиях) встречались одинаково часто в группах с изменениями на НСГ и без них. Гемодинамические нарушения имеют место при любой инфекционной патологии, но длительность их сохраняется и поддерживается поражением нервной системы. Выявлены достоверные различия в длительности этих симптомов в группе детей с изменениями на НСГ и без них. Проявления желтухи сохранялись дольше на 1,5 дня у детей с изменениями на НСГ, бледность кожных покровов – на 2 дня, мраморность кожи – на 2,5 дня, цианоз кожи – на 1,2 дня, акроцианоз – на 1,1 день ($p < 0,05$). Патологический характер стула сохранялся на 3 дня дольше в группе детей с изменениями на НСГ (Табл. 2).

Проведенный анализ показал, что сопутствующее поражение нервной системы не влияет на частоту возникновения клинических признаков у детей. Однако продолжительность симптомов инфекционного процесса была более длительной у больных с изменениями на НСГ. Такие симптомы, как бледность, мраморность, акроцианоз, патологический стул, желтуха, в группах детей с отклонениями на НСГ сохраняются дольше (в среднем на $2,2 \pm 0,2$ дня). Сопутствующее поражение нервной системы влияет на исход лечения, с клиническим выздоровлением из стационара выписано 52% детей, не имеющих

патологических изменений на НСГ и только 21,1% с отклонениями на НСГ ($p=0,003$).

Таблица 2

Наличие и длительность клинических симптомов у детей первого месяца жизни в зависимости от изменений на НСГ

Признак	Без изменений на НСГ, n=50	Изменения на НСГ, n=33	p
Длительность интоксикации, дни	5,69±0,46	6,0±0,59	0,11
Желтуха, %, количество дней	94,0	87,9	0,17
	8,19±0,57	9,78±1,21	0,03
Бледность кожи, %, количество дней	58,0	36,4	0,03
	4,5±0,26	6,5±1,76	0,002
Мраморность кожи, %, количество дней	80,0	78,8	0,44
	5,15±0,42	7,71±0,76	0,0001
Цианоз кожи, %, количество дней	92,0	93,9	0,37
	5,16±0,36	6,31±0,83	0,021
Акроцианоз, %, количество дней	16,0	18,2	0,39
	2,78±0,27	3,85±0,71	0,0016
Стул, количество раз количество дней	5,3	5,73	-
	5,79±0,73	8,86±1,19	0,001

p – достоверность различий показателей детей с изменениями на НСГ и без изменений

Таким образом, у детей первого месяца жизни с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, и нарушением центральной нервной системы адаптационно-компенсаторные возможности снижены. Исходя из этого, для сокращения длительности симптомов инфекционного процесса необходимо назначение препаратов, улучшающих деятельность нервной системы, с учетом изменений на НСГ и рекомендаций невропатолога.

Стандартная терапия кишечных инфекций у всех детей включала диету, антибактериальные препараты, дезинтоксикационную терапию, сорбенты, симптоматическую терапию (в рамках медико-экономических стандартов).

На фоне проводимой стандартной терапии у мальчиков и девочек выявлены достоверные различия в длительности клинических признаков. Длительность интоксикации у мальчиков была достоверно больше, чем у девочек, в среднем на $2,1±0,2$ дня ($p<0,0001$) и составила $6,9±0,52$ дня у мальчиков и $4,8±0,35$ дня у девочек. Продолжительность интоксикации зависела у мальчиков от длительности желтухи ($r=+0,11$, $p=0,03$) и от продолжительности сохранения патологического стула и у мальчиков ($r=+0,55$, $p=0,01$), и у девочек ($r=+2,43$, $p=0,02$). Длительность срыгиваний и абдоминального синдрома не отличалась в обеих группах и составила в среднем $4,2±0,62$ и $5,2±0,58$ дней соответственно. Метеоризм сохранялся у мальчиков дольше в среднем на один день ($5,8±0,63$ и $4,8±0,33$ дней у

мальчиков и девочек соответственно), что возможно связано с энтеритным характером поражения кишечника у мальчиков. Аппетит восстановился в обеих группах в среднем на $3,5 \pm 0,51$ день.

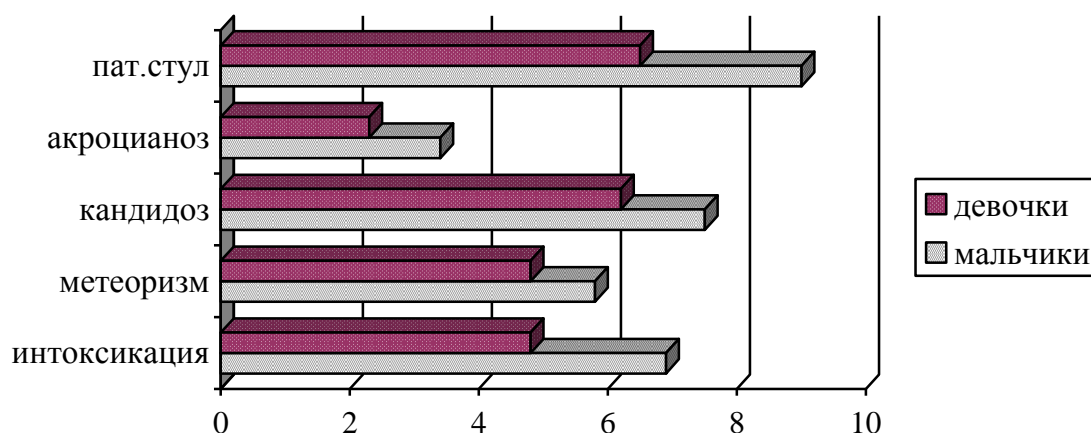


Рис. 2. Длительность клинических симптомов и сопутствующей патологии при кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенной флорой, в зависимости от пола ребенка (дни)

Гипербилирубинемия встречалась чаще у мальчиков, но показатели билирубина снизились в обеих группах в среднем на $8,6 \pm 0,78$ день лечения. Нарушение окраски кожных покровов в виде бледности, мраморности, цианоза носогубного треугольника по длительности течения не отличалось в обеих группах. Длительность акроцианоза, как показателя выраженности интоксикации и гемодинамических нарушений, у мальчиков была больше и составила $3,4 \pm 0,51$ дня, чем у девочек – $2,3 \pm 0,33$ дня. Патологический характер стула у мальчиков сохранялся дольше и составил $9,0 \pm 0,98$ дней, а у девочек – $6,5 \pm 0,59$ дней ($p < 0,01$). Проявления кандидоза кожи и слизистых у мальчиков сохранялись на $1,3 \pm 0,3$ дня дольше, чем у девочек ($7,5 \pm 1,15$ и $6,2 \pm 0,79$ дней у мальчиков и девочек соответственно) (Рис. 2).

В зависимости от наличия синдрома цитолиза две основные группы были разделены на подгруппы. Синдром цитолиза использовался нами как биохимический показатель состояния клеточных мембран на воздействие токсинов и инфекционных агентов. Достоверно чаще в группе у детей с синдромом цитолиза обнаруживались очаги малой гнойной инфекции (омфалит, конъюнктивит, везикулез) – в 73,2% случаев и чаще был выявлен дефицит массы при поступлении – в 53,7% случаев ($p < 0,05$), а у мальчиков с синдромом цитолиза еще и чаще встречался кандидоз кожи и слизистых – 60%, по сравнению с группой мальчиков без цитолиза – 34,6% ($p = 0,03$).

Атрибутивный риск формирования синдрома цитолиза при кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни, при наличии очагов малой гнойной инфекции составляет 25,9%, при наличии дефицита массы тела при поступлении – 49,5%, при наличии

кандидоза – 21,9%. Наличие синдрома цитолиза в начальный период болезни не влияло на ее продолжительность. Таким образом, синдром цитолиза играет роль маркера инфекционного процесса с наличием полипатии, в частности нескольких очагов кандидозно-бактериальной инфекции, что требует раннего назначения антимикотической терапии.

В процессе сравнения гематологических и иммунологических показателей детей с энтероколитами, вызванными условно-патогенной флорой, со здоровыми детьми того же возраста выявлено, что и у мальчиков, и у девочек наблюдается лейкопения, лимфопения, гранулоцитопения, при нормальных показателях моноцитов. В гуморальном звене иммунитета определяется достоверное снижение иммуноглобулинов класса А и класса М.

У мальчиков выявлено сниженное содержание Ig G класса G по сравнению с девочками этого же возраста ($p=0,05$). У девочек показатель Ig G не отличался от уровня здоровых детей данного возраста. Известно что, Ig G обладают антитоксической функцией. Возможно, поэтому у девочек наблюдается меньшая длительность клинических симптомов кишечных инфекций, чем у мальчиков.

В клеточном звене иммунитета выявлено снижение всех субпопуляций лимфоцитов. Это отражает реакцию клеточного иммунитета у детей данного возраста в ответ на действие инфекционного агента, что было доказано в работах многих авторов: Карпова Н.В., 1984, Чащина С.Е., 1990, Туринцева Е.Г., 2004, Панышина И.С., 2003., и является характерным признаком любого острого инфекционного заболевания. NK-клетки отражают врожденный иммунитет, их уровень снижен в обеих группах по сравнению с показателями здоровых детей. Возможно, снижение клеточных параметров иммунитета является реакцией на развитие кишечной инфекции, вызванной условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни.

Наибольшее значение в этом возрасте в защите от патогенов играет фагоцитарная функция лейкоцитов. Среди параметров фагоцитоза по показателям НСТ-теста, бактерицидной активности и активности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов существенных различий со здоровыми детьми не получено.

При проведении корреляционного анализа клеточных параметров и клинических симптомов было обнаружено, что сопутствующая патология, в частности наличие кандидозной инфекции у мальчиков имеет прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем CD3+, CD4+, CD8+ (p от 0,018 до 0,045). У девочек выявлена обратная корреляционная связь между количеством CD4+ и дефицитом массы, что может влиять на формирование иммунитета.

Выявлена прямая корреляционная связь между наличием затяжной желтухи и уровнем Ig M ($p=0,05$), что отражает влияние инфекционного процесса на развитием патологической гипербилирубинемии у детей данной когорты.

При изучении цитокинсинтезирующей функции CD3-лимфоцитов в начальном периоде болезни нами установлено, что спонтанное количество цитокинсинтезирующих CD3+/TNF α +, CD3+/IL2+, CD3+/IL4+, CD3+/IFN γ + и

стимулированных CD3+/IL4+, CD3+/IFN γ + лимфоцитов снижено, что ведет к снижению адаптивного иммунитета в данной когорте больных.

Учитывая снижение гуморальных и клеточных параметров иммунитета у детей первого месяца жизни с течением кишечной инфекции, в стандартном комплексе терапии кишечных инфекции, вызванных условно-патогенной флорой, нами был использован препарат виферон. При анализе у детей первого месяца жизни достоверно повысился уровень гранулоцитов до показателей здоровых детей ($p=0,01$), что может указывать на снижение активности воспалительного процесса.

В гуморальных параметрах иммунитета выявлен сниженный уровень Ig класса M, который оставался ниже нормативных показателей и после лечения вифероном ($p=0,0002$). На фоне лечения вифероном произошло снижение Ig класса G при изначально нормальном уровне. Выявлено повышение ЦИК по сравнению с исходным уровнем, что возможно и объясняет снижение иммуноглобулинов.

При анализе клеточных параметров иммунитета установлено достоверное повышение CD20+-лимфоцитов ($p=0,0001$) до уровня нормативных показателей при исходно-сниженном значении, что говорит о стимуляции гуморальных параметров иммунитета. Уровень CD4+-лимфоцитов приблизился к норме. На фоне лечения вифероном произошло снижение CD8+-лимфоцитов. Выявлено повышение в 2 раза показателя HLA-DR+CD3+, что говорит об активации иммунокомпетентных клеток и отражает активацию иммунной системы.

Анализ корреляционных взаимоотношений у детей с острыми кишечными инфекциями первого месяца жизни при использовании иммунотропной терапии (виферон) позволил установить следующие особенности. До применения виферона на фоне стандартной терапии число корреляций составило 15, в то время как после использования виферона количество корреляционных связей выросло в два раза и составило 29. По нашему мнению, это может отражать активацию иммунной системы. Обращает внимание и то, что число положительных корреляций до использования виферона оказалось равным 4 из 15, в то время как после применения виферона – 19 из 29 корреляций ($p = 0,02$).

Анализ корреляций до применения интерферона позволил установить отсутствие каких-либо связей между лимфоцитами и CD3+/IL2+стим., моноцитами и спонтанным и стимулированным содержанием CD3+/TNF α +, гранулоцитами и CD3+/TNF α +. При этом имеется отрицательная связь между уровнем лимфоцитов и CD3+/IFN γ +стим., гранулоцитами и CD3+/IL4+стим, а также между NK и CD3+/IL4+стим. и CD3+/IFN γ +спонт., НСТстим. и CD3+/IL4+спонт., БА и CD3+/TNF α +стим., и CD3+/IL2+спонт. Если учесть наличие обратных корреляционных связей между АФн и CD3+/IL4+стим., БА и CD3+/IL4+стим., НСТстим. и CD3+/TNF α +стим. и уровнем лимфоцитов и CD3+/IFN γ +стим., то создается впечатление о сниженном уровне врожденного иммунитета у детей первого месяца жизни с кишечной инфекцией.

После курса виферона появились прямые корреляционные связи между содержанием нейтрофилов, моноцитов, NK, АФн и АФм и содержанием

цитокинсинтезирующих CD3-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к IL2+, TNF α +, IFN γ +

Таким образом, анализ корреляционных взаимоотношений между факторами иммунитета показал, что после применения виферона корреляционных связей стало в 2 раза больше, то есть происходит взаимодействие разных звеньев иммунитета, за счет чего происходит компенсация сниженных до этого факторов иммунитета. На фоне виферона, проведя корреляционный анализ связей, процессы выздоровления происходят быстрее. Данные факты отражают и клиническое течение заболевания.

На второй неделе заболевания параметры иммунитета не достигают показателей здоровых детей. Больные выписываются с клиническим улучшением, но недостаточно компенсированным состоянием иммунной системы, что требует дальнейшего наблюдения на участке. При недостаточности адаптивно-компенсаторной функции желудочно-кишечного тракта (неустойчивый стул, задержка прибавки массы, нарушение эмоционального статуса, формирование гипохромной анемии) рекомендуется обследование иммунной системы через 1 месяц после выписки. При сохраняющихся изменениях со стороны параметров иммунной системы показано назначение повторного курса виферона-I по той же схеме, а также расчет и коррекция питания ребенка.

После проведенного курса иммуностропного препарата виферон-I выявлено достоверное увеличение в 1,5 раза спонтанной способности CD3+ лимфоцитов, продуцирующих TNF α + и IL4+, и в 2 раза CD3+лимфоцитов, продуцирующих IL2+, что отражает повышение уровня адаптивного иммунитета у данных больных. Показатель спонтанного синтеза CD3+/IFN γ + остался на прежнем уровне. Стимулированная продукция CD3+/TNF α + и CD3+/ИФН γ после лечения вифероном повысилась в 1,7 и 2,8 раза, что отражает функциональный резерв CD3-лимфоцитов (Табл. 3, 4).

Соотношение Th1/Th2, которое определяется как отношение CD3+/IFN γ + к CD3+/IL4+, говорит о поляризации иммунного ответа по Th1-типу. На фоне лечения вифероном это соотношение возрастает в 3,1 раза, что указывает на стимуляцию клеточного звена иммунитета.

Таблица 3

Показатели спонтанного синтеза цитокинов у детей первого месяца жизни с кишечной инфекцией, вызванной условно-патогенной флорой, на фоне применения виферона (n=12)

Показатели, 10 ⁹ /л	Здоровые	До лечения	После лечения	P1	P2	P3
	M \pm m	M \pm m	M \pm m			
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ сп.	0,11 \pm 0,02	0,02 \pm 0,005	0,036 \pm 0,004	0,006	0,002	0,005
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ сп.	0,16 \pm 0,01	0,009 \pm 0,001	0,017 \pm 0,003	0,001	0,001	0,005
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ сп.	0,05 \pm 0,01	0,006 \pm 0,004	0,009 \pm 0,001	0,004	0,008	0,009
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ сп.	0,08 \pm 0,02	0,011 \pm 0,008	0,012 \pm 0,002	0,002	0,002	0,29

Таблица 4

Показатели стимулированного синтеза цитокинов у детей первого месяца жизни с кишечной инфекцией, вызванной условно-патогенной флорой, на фоне применения виферона (n=12)

Показатели, 10 ⁹ /л	Здоровые	До лечения	После лечения	P1	P2	P3
	M±m	M±m	M±m			
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ ст.	0,83±0,11	0,76±0,13	1,26±0,13	0,33	0,008	0,003
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ ст.	0,45±0,13	0,69±0,12	0,88±0,19	0,09	0,03	0,18
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ ст.	0,05±0,01	0,013±0,002	0,012±0,002	0,002	0,002	0,35
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ ст.	0,49±0,04	0,088±0,01	0,25±0,08	0,001	0,004	0,03

p1 - достоверность различий показателей до лечения и возрастной нормой,
p2 - достоверность различий показателей после лечения и нормой,
p3 - достоверность различий показателей до и после лечения между собой.

При включении виферона в комплекс стандартной терапии было получено достоверное укорочение длительности патологического стула: 7,8±0,58 дней без виферона и 5,9±0,35 дней на фоне применения виферона (p=0,04) и длительности метеоризма: 5,37±0,38 дней и 4,2±0,43 дней соответственно (p=0,04). На фоне применения виферона сократились проявления мраморности кожных покровов как проявление гемодинамических нарушений на фоне инфекционного процесса: 6,0±0,41 дней и 4,6±0,47 дней соответственно (p=0,043). Также сократилась длительность проявления интоксикации: 5,9±0,35 дней и 4,6±0,38 дней (p=0,04).

Таким образом, в стандартном комплексе терапии кишечных инфекций у детей первого месяца жизни, учитывая снижение гуморальных и клеточных параметров иммунитета, целесообразно использовать иммуностропный препарат – виферон –I по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней.

ВЫВОДЫ

1. У детей первого месяца жизни с кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной флорой, течение беременности матерей осложнялось нарушением микрофлоры влагалища (57,6%), гестозом, угрозой невынашивания беременности (54,5-52,5%), перенесенными ОРВИ во время беременности (43,4%) и хронической урогенитальной инфекцией (39,6%). Хроническую урогенитальную инфекцию в виде хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной имели 39,6% матерей, что является фактором риска для развития энтероколитов, вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни (атрибутивный риск – 74,6%).

2. Особенностью энтероколитов у детей первого месяца жизни, вызванных условно-патогенной флорой, является сочетание с очагами малой гнойной инфекции (омфалит, конъюнктивит, везикулез) – у 76,8% детей, патологической гипербилирубинемии – у 85,9% детей и синдромом цитолиза – у 41,4% детей.

Патологическая гипербилирубинемия, сопровождающая течение энтероколитов у новорожденных детей, чаще наблюдается у мальчиков (91,8%) по сравнению с девочками (76,3%) и уровень общего билирубина у мальчиков выше, чем у девочек ($p=0,017$). Частота желтухи имеет отрицательную корреляционную связь с клеточными параметрами иммунитета.

На продолжительность клинических симптомов кишечной инфекции влияет состояние центральной нервной системы. У детей с ППЦНС и отклонениями на НСГ клинические симптомы кишечной инфекции (бледность, мраморность кожного покрова, акроцианоз, патологический стул) отмечаются более длительное время (в среднем на $2,2 \pm 0,2$ дня).

3. У детей первого месяца жизни с кишечной инфекцией, вызванной условно-патогенной флорой, наблюдается лейкопения за счет лимфопении и гранулоцитопении, снижение клеточных (CD20+, CD3+, CD4+, CD8+) и гуморальных (Ig A, M) параметров иммунитета при сохраненной активности фагоцитоза.

Снижение клеточных и гуморальных параметров иммунитета сопровождается снижением спонтанного количества цитокинсинтезирующих CD3+/TNF α +, CD3+/IL2+, CD3+/IL4+, CD3+/IFN γ + и стимулированных CD3+/IL4+, CD3+/IFN γ + лимфоцитов, что приводит к снижению адаптивного иммунитета в данной когорте больных, и является основой развития острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой.

4. Использование препарата виферон позволяет увеличить функциональную способность CD3+ лимфоцитов в виде повышения спонтанного количества CD3+/TNF α +, CD3+/IL4+, CD3+/IL2+ и стимулированной продукции CD3+/ TNF α + и CD3+/ИФН γ в 1,5-2 раза и повысить уровень адаптивного иммунитета.

Включение в комплекс стандартной терапии виферона в течение 5 дней способствует сокращению длительности кишечного процесса в виде укорочения длительности патологического стула, метеоризма, интоксикации и мраморности кожного покрова, что способствует оптимизации лечения острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой у детей первого месяца жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В стандартный комплекс диагностики острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой у детей первого месяца жизни, необходимо включить биохимическое исследование (общий билирубин и его фракции, АСТ, АЛТ), учитывая наличие патологической гипербилирубинемии и синдрома цитолиза.

2. В стандартном комплексе терапии кишечных инфекций у детей первого месяца жизни со снижением гуморальных и клеточных параметров иммунитета целесообразно использовать иммунотропный препарат – виферон – I по 1 свече (150 тыс.Ед.) 2 раза в день в течение 5 дней.

3. При недостаточности адаптивно-компенсаторной функции желудочно-кишечного тракта (неустойчивый стул, задержка прибавки массы, нарушение

эмоционального статуса, формирование гипохромной анемии) рекомендуется обследование иммунной системы через 1 месяц после выписки. При сохраняющихся изменениях со стороны параметров иммунной системы показано назначение повторного курса виферона-1 по той же схеме, а также расчет и коррекция питания ребенка.

4. Всем детям первого месяца жизни показано проведение НСГ для уточнения состояния ЦНС. При клинических проявлениях поражения ЦНС и отклонениях на НСГ для сокращения длительности симптомов инфекционного процесса необходимо назначение препаратов, улучшающих деятельность нервной системы, с учетом рекомендаций невропатолога.

5. Обследование и санация урогенитальных инфекций у матерей должна проводиться до наступления беременности с целью снижения риска возникновения кишечных инфекций у детей первого месяца жизни. Необходимо проводить профилактику заболеваний ЖКТ, печени и желчного пузыря у будущих матерей, а также своевременно проводить лечение анемии для снижения риска возникновения кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, у детей первого месяца жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколова А. С. Структура заболеваемости и анализ микробного спектра у детей от 0 до 1 месяца жизни с инфекционной патологией / А. С. Соколова // *Материалы 62-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием.* – Екатеринбург, 2007. – С. 91-93.
2. Соколова А. С. Чувствительность возбудителей острых энтероколитов у новорожденных к антибактериальным препаратам / А. С. Соколова, А. И. Ольховиков, Т. В. Калугина, И. С. Паньшина, Л. Я. Козлова // *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Материалы конгресса.* – СПб.: Специальная Литература, 2007. – С. 154-155.
3. Ольховиков А. И. Инфекционная патология у новорожденных детей / А. И. Ольховиков, А. С. Соколова, Т. В. Калугина, И. С. Паньшина // *Детские инфекции. Приложение.* – М., 2007. – С. 119.
4. Ольховиков А. И. Гендерные различия больных первого месяца жизни с острыми кишечными инфекциями / А. И. Ольховиков, А. С. Соколова // *Детские инфекции. Приложение: Материалы конгресса.* – М., 2008. – С. 107-108.
5. Соколова А. С. Клинико-лабораторные параллели у больных детей в возрасте до 1 месяца с синдромом цитолиза и бактериальной инфекцией / А. С. Соколова, А. И. Ольховиков, Т. В. Калугина, И. С. Паньшина // **Уральский медицинский журнал.** – 2008. - № 4. – С. 40-43.
6. Соколова А. С. Состояние системного иммунитета у больных 1 месяца жизни с острыми кишечными инфекциями / А. С. Соколова, А. И. Ольховиков // **Вестник уральской медицинской академической науки.** – 2009. - № 2/1. – С. 297-298.
7. Соколова А. С. Особенности состояния иммунитета у больных 1 месяца жизни с острыми кишечными инфекциями в зависимости от пола / А. С. Соколова, А. И. Ольховиков // *Вестник уральской государственной медицинской академии.* – Екатеринбург: УГМА, 2009. - №19. – С. 133-137.
8. Соколова А. С. Оценка эффективности антибактериальной терапии в лечении острых энтероколитов у новорожденных / А. С. Соколова, А. И. Ольховиков, И.

- С. Паньшина, Л. Я. Козлова, Т. В. Калугина, В. А. Богданов // Вестник уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург: УГМА, 2009. - №19. – С. 150-152.
9. Соколова А. С. Анализ микробного спектра и структура заболеваемости у детей первого месяца жизни с инфекционной патологией / А. С. Соколова, В. А. Богданов // Вестник уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург: УГМА, 2009. - №19. – С. 159-161.
10. Соколова А. С. Полипатии у детей 1 месяца жизни с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными возбудителями / А. С. Соколова, А. И. Ольховиков, Т. В. Калугина // Вестник уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург: УГМА, 2009. - № 20. – С. 256-262.
11. Соколова А. С. Гендерные различия у больных 1 месяца жизни с острыми кишечными инфекциями / А. С. Соколова // Материалы 64-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2009.
12. Sokolova A., Olkhovikov A. Differences between children of first month with acute intestinal infection depending on their sex / A. Sokolova, A. Olkhovikov // The 4th European Paediatric Congress: Abstracts and Poster. – M., 2009. – P. 611.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АР	- атрибутивный риск
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АФ м	- поглотительная активность моноцитов
АФ н	- поглотительная активность нейтрофилов
БА	- бактерицидная активность лейкоцитов
ИЛ	- интерлейкин
ИМП	- инфекция мочевых путей
ИП	- индекс поляризации
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИФН	- интерферон
МВС	- мочевыделительная система
МГИ	- малая гнойная инфекция
НСТ	- нитросиний тетразолий
ППЦНС	- перинатальное поражение ЦНС
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ФНО	- фактор некроза опухоли
ФПН	- фетоплацентарная недостаточность
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВИ	- цитомегаловирусная инфекция
ШМ	- шейка матки
CD3	- рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD4	- рецептор, определяющий Т-хелперы
CD8	- рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
CD20	- рецептор, определяющий В-лимфоциты
IFN	- интерферон
Ig	- иммуноглобулин
IL	- интерлейкин
NK	- натуральные киллеры
Th1, Th2	- хелперы первого типа, хелперы второго типа
TNF	- фактор некроза опухоли

Соколова
Анна Сергеевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ,
ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ФЛОРОЙ У ДЕТЕЙ
ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ**

14.01.08. - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России
от 26 мая 2011 г.