

© Е.Г. Новопольцева¹, В.А. Воробьева¹, Н. Е. Красильникова¹,
Н.Б. Тумакова², Л.Г. Шипова¹, А.С. Железнов¹

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница»
г. Нижний Новгород, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Аннотация. В статье представлена клиническая характеристика течения гастроинтестинального синдрома у недоношенных новорожденных и его особенности у недоношенных с внутриутробными инфекциями. Выявлены изменения в системном и локальном иммунологическом статусе желудочно-кишечного тракта у детей с внутриутробными инфекциями в виде дисиммуноглобулинемии, нарушения соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов со снижением пула зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов, уменьшения содержания секреторных иммуноглобулинов в различных отделах пищеварительной трубки, которые в совокупности являются патогенетическими факторами поражения желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей и диктуют необходимость включения иммуотропных препаратов в алгоритм терапии гастроинтестинального синдрома при внутриутробных инфекциях. Высокая частота гастроинтестинального синдрома (ГИС), развивающегося на фоне низкого локального иммунитета желудочно-кишечного тракта сопряжена с выраженными изменениями микробиоценоза кишечника у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями, что может явиться одним из факторов формирования некротизирующего энтероколита. Проведение комплексной иммуотерапии приводит к более быстрой нормализации дисфункций желудочно-кишечного тракта при внутриутробных инфекциях, уменьшению выраженности патологических синдромов, сокращает сроки пребывания в стационаре.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, недоношенные дети, язвенно-некротический энтероколит.

© E.G. Novopoltseva¹, V.A. Vorobiova¹, N.E. Krasilnikova¹,
N.B. Tumakova², L.G. Shipova¹, A.S. Zheleznov¹

*Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation;
Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation
N. Novgorod, Russia*

THE FEATURES OF GASTROINTESTINAL SYNDROM IN PREMATURE NEWBORNS WITH INTRAUTERINE INFECTIONS

Abstract. The clinical characteristics of gastrointestinal syndrome in premature newborns and its features in patients with intrauterine infections are presented in the article. Changes in the general and local immune status of neonates with intrauterine infections were determined. There were dysimmunoglobulinaemia, disturbances in subpopulations of T-lymphocytes with decreasing of "mature" T-lymphocytes, T-helpers and secreted immunoglobulines in different parts of digestive tube. These dysfunctions were the most important pathogenic factors of gastrointestinal disturbance. They dictated the necessary to include immunotherapy in the algorithm of gastrointestinal syndrome treatment in newborns with intrauterine infections. The high frequency of gastrointestinal syndrome in patients with

decreased local immunity of gastrointestinal tract was connected with significant changes of intestines microbiocenosis in premature newborns with intrauterine infections. It might be the factor of necrotizing enterocolitis pathogenesis. Complex immunotherapy leads to the faster normalization of gastrointestinal functions, decreasing of pathological signs expression and shortage of the time of hospital admission.

Key words: intrauterine infection, premature newborns, necrotizing enterocolitis, gastrointestinal syndrome

Наибольший вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности, заболеваемости периода новорожденности и раннего детства приносят маловесные, в том числе и недоношенные дети [1, 2, 8, 9]. Согласно зарубежным и отечественным исследованиям до 40 % преждевременных родов обусловлены внутриматочной инфекцией [3, 4, 10]. Внутриутробные инфекционно-воспалительные заболевания являются ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности среди недоношенных детей и занимают второе место после гипоксии и асфиксии в родах, что во многом связано с особенностями иммунологической резистентности [11, 5, 6, 7].

Цель исследования – выявить особенности течения гастроинтестинального синдрома у недоношенных детей с ВУИ и оптимизировать тактику ведения детей с данной патологией.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 162 недоношенных ребенка. В **основную группу** вошли недоношенные новорожденные с различными вариантами внутриутробных инфекций (ВУИ) – 132 ребенка (первая группа). Среди них – 54 девочки и 78 мальчиков. **Группу сравнения** составили условно «здоровые» недоношенные дети, без клинико-лабораторных признаков внутриутробной инфекции (ВУИ), находящиеся в отделении для выхаживания в связи с низкой массой тела – 30 недоношенных, среди них 14 мальчиков, 16 девочек. Критериями включения детей в основную группу были: гестационный возраст менее 37 недель, масса тела менее 2 500 г, основной клинический диагноз – внутриутробная инфекция (ВУИ). Дети основной группы и группы сравнения были

сопоставимы по возрасту, сроку гестации, полу и массо-ростовым показателям.

Учитывая, что недоношенные новорожденные имеют ряд существенных морфо-функциональных особенностей, зависящих напрямую от гестационного возраста, в основной группе и группе сравнения были выделены три подгруппы (в зависимости гестационного возраста): «А» – дети с гестационным возрастом 28 недель и менее, «В» – дети с гестационным возрастом 29–31неделя, «С» – 32–37 недель.

Следует отметить, что среди детей основной группы было 11 недоношенных, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: 2 детей в 1 «А» группе, 4 ребенка в 1 «В» группе, 5 недоношенных в 1 «С» группе и 2 детей в группе сравнения.

Для решения поставленной цели использованы стандартные клинические и параклинические методы исследования, проводилось определение состояния системного (клеточного и гуморального) и местного иммунитета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Всем детям выполнялись микробиологические исследования флоры из различных биотопов, в том числе кишечника (бактериальная карта фекалий). Для верификации этиологически значимых возбудителей проводилось ИФА и ПЦР-тестирование. Статистическая обработка материала осуществлена с использованием ППП BIOSTAT, Microsoft Excel 2003 методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования. Этиология предполагаемых возбудителей ВУИ представлена на рисунке 1. Выявлены различия в этиологической структуре внутриутробных инфекций у недоношенных детей разного гестационного возраста. Обращало на себя внимание, что с увеличением гестационного возраста изменялась структура причинно значимых возбудителей в сторону преобладания условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus B*, *Enterobacter agg.*, *Citrobacter*

fr.). В этиологической структуре возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей 1 «А» группы лидирующую позицию занимали *Cytomegalovirus* у 8 детей (24,2 %) и *Micoplasmae hominis* и *Ureaplasmae urealiticum* у 7 новорожденных (21,2 %). *Chlamidia tr.* и антитела к ним обнаруживались у 2 новорожденных (6,1 %), *Toxoplasmae gondii* – у 1 новорожденного (3,0 %), грибы рода *Candida* – у 3 детей (9,1 %), микст-инфекции диагностированы у 5 новорожденных (15,2 %), у 2 (6,1 %) недоношенных заболевание было обусловлено энтеровирусами, у 5 (15,2 %) – условно-патогенной флорой (*Staphylococcus aureus*), у 5 недоношенных детей (15,2 %) – микст-инфекция. У 5 детей не удалось установить этиологически значимый возбудитель (рисунок 1).

В группе 1 «В» лидировали вирусы и внутриклеточные возбудители: *Micoplasmae hominis* и *Ureaplasmae urealiticum* у 11 новорожденных (23,9 %), *Cytomegalovirus* у 6 детей (13,0 %). У 10 (21,3 %) недоношенных были выявлены представители условно-патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus B*). Инфекции, обусловленные *Chlamidia tr.* выявлены у 4 новорожденных (8,7 %), *Toxoplasmae gondii* – у 2 недоношенных (4,3 %), грибами рода *Candida* – у 2 детей (4,3 %). Микст-инфекции диагностированы у 5 новорожденных (10,9 %), у 1 недоношенного диагностирована герпес-инфекция. У 7 детей не удалось установить этиологически значимый возбудитель.

У детей 1 «С» группы картина этиологически значимых агентов отличалась от от «А» и «В» групп: преобладали инфекции, вызванные условно – патогенной бактериальной флорой (*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus B*) – у 20 детей (37,7 %). Маркеры *Micoplasmae hominis* и *Ureaplasmae urealiticum* определялись у 14 новорожденных (26,4 %), *Cytomegalovirus* у 6 детей (11,3 %), *Chlamidia tr.* - у 11 новорожденных (20,8 %), *Toxoplasmae gondii* - у 2 новорожденных (3,8 %), грибы рода *Candida* – у

2 детей (3,8 %), микст-инфекции диагностированы у 5 новорожденных (9,4 %). У 2 детей не удалось установить этиологически значимый возбудитель.

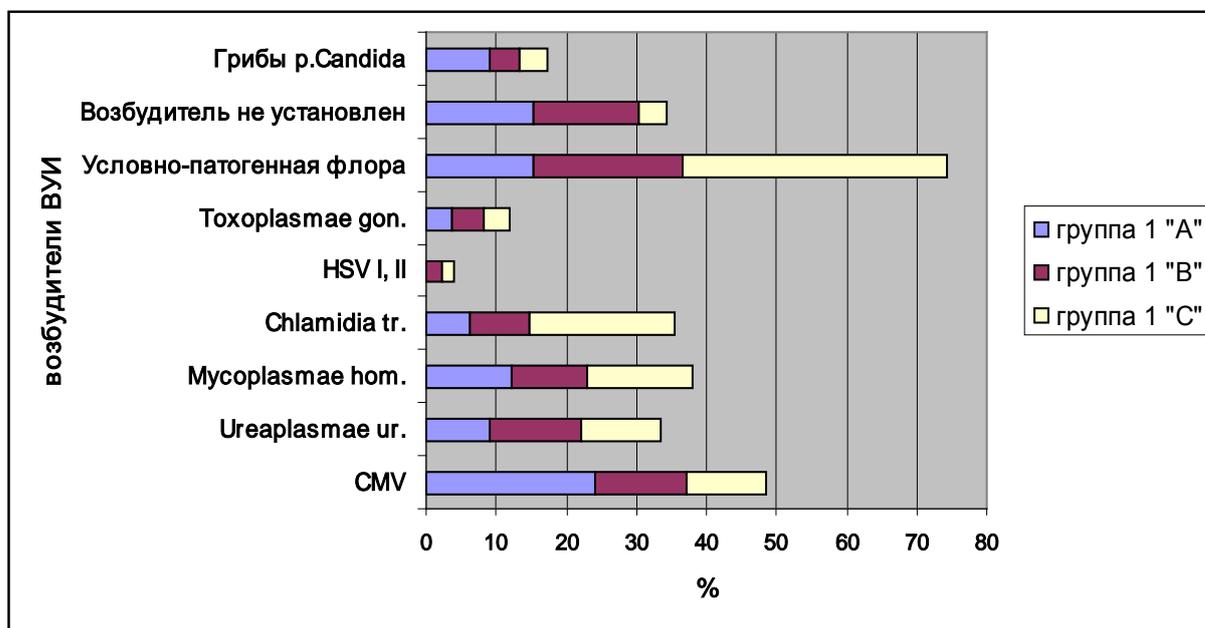


Рис. 1. Этиология ВУИ у недоношенных основной группы

При оценке акушерского и соматического анамнеза матерей обследуемых новорожденных констатирован высокий процент артериальной гипертензии, эндокринопатий, чаще диффузного увеличения щитовидной железы, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический гастродуоденит), антифосфолипидного синдрома. Установлено, что достоверно чаще у матерей основной группы в сравнении с группой сравнения выявлены острая и обострение хронической патологии мочеполовой системы (острые и хронические пиелонефриты, хронические аднекситы, кольпиты и т. д.). У каждой третьей женщины во всех группах данная беременность протекала на фоне анемии.

На фоне патологически протекающей беременности у матерей основной группы (в большей степени в группе 1 «А») чаще встречались осложнения в родах, стремительные роды ($\chi^2 = 4,602$, $p = 0,032$),

кровотечение в родах ($\chi^2 = 3,958$, $p = 0,047$), оперативное родоразрешение по экстренным показаниям ($\chi^2 = 5,238$, $p = 0,022$). Состояние детей при рождении было более тяжелым (оценка по шкале Апгар – менее 6 баллов) ($\chi^2 = 7,653$, $p = 0,005$).

Тяжесть состояния недоношенных основной группы была обусловлена основным заболеванием, морфо-функциональной незрелостью и усугублялась перинатальным поражением мозга, подтвержденным изменениями при ультразвуковом исследовании и данными компьютерной томографии.

Клинические признаки ВУИ у детей основной группы манифестировали в первые трое суток жизни. У трети недоношенных новорожденных основной группы (33,5 %) ВУИ носила генерализованный характер, с вовлечением двух и более систем, а в очень тяжелых случаях сопровождалась симптомами полиорганной недостаточности, о чем свидетельствовала высокая (более 20 и 30 баллов) оценка состояния по NTISS. Из локализованных форм преобладали: пневмония у 39 (29,5 %), менингит / менингоэнцефалит – у 4 (11,4 %) , гепатит – у 14 (10,6 %), кардит – у 1 (2,9 %), поражения кожи и омфалит – у 3 (2,3 %).

Ведущими патологическими синдромами у детей основной группы были: синдром дыхательных расстройств – у 47 %; гипо- или гипертермия, синдром угнетения; гипербилирубинемия, которая появлялись в 1-е, 2-е сутки жизни, сохранялась более 2-х недель (у 60,6 % и 65,4 % детей соответственно) и сопровождалась гепатоспленомегалией, достоверно чаще встречавшейся у детей 1-й группы по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Наиболее часто у детей с ВУИ развивался отечный синдром (31,8 % – в основной группе, 10 % – в группе сравнения) и геморрагический синдром – у 31,8 % недоношенных с ВУИ. У 13,3 % детей группы сравнения желудочные кровотечения являлись проявлениями геморрагической болезни новорожденного и были единственными ее проявлениями.

При изучении клинической картины у всех недоношенных основной группы и у 33,3 % детей группы сравнения имели место симптомы дисфункции ЖКТ. Преобладающими патологическими синдромами со стороны ЖКТ у детей с ВУИ в первые дни жизни были нарушение моторики желудка и кишечника. У большинства детей основной группы клинические проявления поражения ЖКТ возникали в 1–3 сутки жизни в виде пареза кишечника (у 43,2 %), желудочных кровотечений (у 22,7 %), застойных явлений в желудке (у 59,1 %), синдрома срыгиваний и рвот (у 62,9 %). Выявленные симптомы носили стойкий характер и сохранялись более 5–7 суток (табл. 1).

Таблица 1

Основные синдромы поражения желудочно-кишечного тракта у обследуемых недоношенных детей

Синдромы	Основная группа (N = 132)		Группа сравнения (N = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Срыгивания и рвота	83	62,9	5	16,7
Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка	78	59,1*	1	3,3
Нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника	57	43,2*	0	0
Желудочные кровотечения	30	22,7	4	13,3
Диарея	27	20,5	1	3,3
Метеоризм	89	67,4*	5	16,7
Недостаточная прибавка массы тела	61	46,2	4	13,3
Патологические изменения копрограммы	63	47,7	2	6,6

Примечание: N – число наблюдений, p – достоверность различий между группами, * – $p < 0,05$.

Таким образом, у детей с ВУИ в первые дни жизни достоверно чаще имел место синдром динамической кишечной непроходимости, который нередко сочетался с диарейным синдромом, синдромом срыгивания и рвот, метеоризмом, недостаточной прибавкой массы тела. В последующем на 3-4 неделе жизни диарейный синдром сменялся задержкой стула. Обстипация у детей основной группы встречалась достоверно чаще по сравнению с детьми группы сравнения (67,4 % и 16,7 % соответственно) ($p < 0,05$). У 2/3 детей с

ВУИ отмечались выраженные явления метеоризма ($p < 0,05$), обусловленные, по-видимому, не только морфофункциональной незрелостью ферментативных систем, но и прямым повреждающим воздействием на слизистую и рецепторный аппарат ЖКТ инфекционных агентов и / или их токсинов. У 14 детей основной группы (10,6 %) был выставлен диагноз язвенно-некротического энтероколита (ЯНЭК). У 10 младенцев – 1 стадия по Bell, у 4 – 2 стадия. Трое детей были прооперированы в связи с развитием перфорационной стадии ЯНЭК.

При развитии ЯНЭК отмечено значительное ухудшение общего состояния, нарастание симптомов интоксикации, появление рвоты с патологическими примесями в виде зелени и прожилок крови, снижение толерантности к энтеральному питанию, увеличение объема застойного содержимого в желудке, резкое вздутие живота, появление болезненности при пальпации, отечность, гиперемия и расширение сосудистой сети передней брюшной стенки, задержка стула. При рентгенологическом обследовании брюшной полости у детей с ЯНЭК имели место признаки пареза и динамической кишечной непроходимости, в трех случаях – свободный газ в брюшной полости. В группе сравнения гастроинтестинальный синдром был непостоянным, компенсированным, не отмечено ни одного случая развития ЯНЭК. Развитие патологических синдромов со стороны ЖКТ значительно усугубляло тяжесть состояния недоношенных и осложняло течение основного заболевания.

При исследовании иммунологического статуса у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями обнаружилось статистически достоверное повышение уровня IgM в сыворотке крови по сравнению с показателями у недоношенных детей группы сравнения – $0,86 \pm 0,12$ г/л и $0,51 \pm 0,04$ г/л соответственно ($p < 0,05$). Концентрация IgG была в пределах допустимых значений для данного гестационного возраста в обеих группах, хотя у недоношенных детей основной группы этот показатель в среднем был

достоверно выше и составил $10,65 \pm 0,78$ г/л против $6,62 \pm 0,23$ г/л в группе сравнения ($p < 0,05$). Высокие показатели IgG у новорожденных основной группы могут быть расценены как результат перенесенной внутриутробно антигенной стимуляции или усиленного синтеза собственного IgG в случаях развития инфекционно-воспалительного заболевания. Следует отметить, что среди детей с ВУИ были 11 недоношенных с низкими показателями IgG (менее 4,0 г/л). Установлена зависимость уровней IgM и IgA от гестационного возраста: чем меньше гестационный возраст обследуемых детей (< 32 недель), тем ниже были уровни иммуноглобулинов ($p < 0,01$).

При исследовании клеточного иммунитета у недоношенных детей с ВУИ было установлено значительное снижение относительных показателей субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3, CD4, CD8 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у обследуемых недоношенных детей ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (N = 19)	Группа сравнения (N = 14)
CD 3 %	$35,29 \pm 3,74$	$48,11 \pm 2,35$ *
abs	$1,35 \pm 0,25$	$2,13 \pm 0,44$
CD 4 %	$24,69 \pm 3,04$	$32,89 \pm 2,31$ *
abs	$1,1 \pm 0,15$	$1,31 \pm 0,17$
CD 8 %	$12,0 \pm 1,01$	$17,4 \pm 1,64$ *
abs	$0,52 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,08$
CD 16 %	$13,23 \pm 0,7$	$14,3 \pm 2,16$
abs	$0,46 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,11$
CD 20 %	$7,67 \pm 1,41$	$10,04 \pm 2,67$
abs	$0,28 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,05$
ИРИ	$1,98 \pm 0,20$	$2,01 \pm 0,10$

Примечание: N – число наблюдений, p – достоверность различий между группами, * – $p < 0,05$.

Изучение показателей секреторных SIgA производили в аспирате желудочного секрета, копрофильтратах и грудном молоке. Следует отметить, что в желудочном аспирате, взятом натощак SIgA обнаруживался в основной группе у 86,4 % детей, а в группе сравнения – у 100 % ($p < 0,05$). При этом уровень SIgA был в два раза ниже у детей основной группы, чем у

недоношенных группы сравнения ($0,29 \pm 0,06$ г/л и $0,60 \pm 0,08$ г/л соответственно ($p < 0,01$)). Концентрация SIgA в молоке матерей, имевших детей с внутриутробными инфекциями, была достоверно выше ($2,82 \pm 0,13$ г/л) по сравнению с показателями группы сравнения – $1,17 \pm 0,24$ г/л ($p < 0,001$).

Выявлена обратная корреляция между уровнем SIgA в желудочном содержимом и выраженностью основных патологических синдромов: синдромом срыгивания и рвот ($r = -0,449$, $p = 0,000$), нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка ($r = -0,426$, $p = 0,001$). Возможно, с одной стороны, снижение показателей локального иммунитета может способствовать развитию патологических синдромов, а с другой стороны, повторные рвоты и срыгивания могут приводить к снижению концентрации SIgA в желудочном содержимом.

SIgA в копрофильтратах детей основной группы обнаруживался в 59,1 % случаев, против 70,0 % в группе сравнения. Следует отметить, что у детей, находящихся на искусственном вскармливании, SIgA в кале не определялся. Концентрация SIgA в копрофильтратах детей основной группы была в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения ($0,15 \pm 0,06$ г/л и $0,26 \pm 0,08$ г/л, соответственно, $p < 0,05$). При сравнении показателей SIgA у недоношенных детей с доношенными новорожденными выявлена более низкая продукция SIgA у недоношенных. У детей с гестационным возрастом менее 32 недель уровни SIgA были почти в 2 раза ниже, чем у детей со сроком гестации более 32 недель ($p < 0,05$).

Низкие значения SIgA коррелировали с выраженностью основных патологических синдромов. Выявлены отрицательные корреляционные связи: между уровнем SIgA и метеоризмом ($r = -0,523$, $p = 0,001$), изменением характера стула ($r = -0,299$, $p = 0,028$), наличием дисбактериоза ($r = -0,282$, $p = 0,039$), диареей ($r = -0,481$, $p = 0,005$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что внутриутробные инфекции у недоношенных детей сопровождаются угнетением системного и локального иммунитета, что выражается в низкой продукции SIgA на протяжении всего, нарушением соотношения различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Отмечается высокая корреляция негативных сдвигов в иммунограмме и показателей локального иммунитета ЖКТ с выраженностью гастроинтестинального синдрома. Выявленные патологические изменения со стороны ЖКТ, а также дефицит поступления SIgA с молоком матери при невозможности грудного вскармливания усугубляют течение внутриутробных инфекций, что делает актуальным поиск новых методов корригирующей терапии.

Снижение показателей локального иммунитета пищеварительного тракта было сопряжено с изменением микробиоценоза ЖКТ. Дисбиотические нарушения выявлены у всех недоношенных детей с ВУИ и у 42,9 % детей группы сравнения соответственно ($p < 0,05$). У всех недоношенных основной группы в бактериальной карте фекалий отмечен дефицит бифидофлоры. У 75 % этих детей дисбактериоз был декомпенсированным (присутствие сочетания условно-патогенной флоры на фоне тотального дефицита или отсутствия облигатной микрофлоры). В группе сравнения чаще отмечался компенсированный дисбактериоз с незначительным снижением бифидофлоры на 1–2 порядка, субкомпенсированный дисбактериоз выявлен у 21,4 %, а декомпенсированный у 12,5 % детей. У недоношенных основной группы преобладающей была грамотрицательная условно-патогенная флора семейства *Enterobacteriaceae*, грибы рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*.

При проведении корреляционного анализа (метод ранговой корреляции Спирмена) выявлена высокая достоверная положительная связь между состоянием местного иммунитета и тяжестью дисбиотических нарушений ($r = 0,675$, $p = 0,003$).

Выявленная высокая частота гастроинтестинального синдрома (ГИС), развивающегося на фоне низкого локального иммунитета, сопряженного с выраженными изменениями микробиоценоза всего ЖКТ у недоношенных детей с ВУИ, а также значение ГИС в течении и реализации ВУИ, послужили основанием к разработке новых подходов к коррекции выявленных нарушений у недоношенных с внутриутробными инфекциями.

Динамическое наблюдение проводилось за 38 недоношенными новорожденными. Дети были разделены на 2 группы. Первую группу (n = 22) составили недоношенные дети с ВУИ, у которых имели место проявления гастроинтестинального синдрома. Контрольную группу составили 16 недоношенных детей. Дети обеих групп получали стандартную общепринятую терапию: антибактериальные / противовирусные препараты, полное или частичное парэнтеральное питание, противогрибковые препараты, респираторную терапию, иммунотерапию - иммуноглобулины для внутривенного введения. Дети основной группы дополнительно к стандартной терапии получали препарат Кипферон. Оценка клинических проявлений поражений пищеварительной системы у наблюдаемых детей показала более выраженную эффективность комплекса лечения с включением ректального иммунного препарата (таблица 3). Так, у большинства новорожденных основной группы (72,7 %) на 1–3 сутки от начала терапии отмечалось улучшение общего состояния: уменьшение болезненности при пальпации живота, уменьшение беспокойства, более активное сосание. В то время, как у детей контрольной группы эти клинические проявления уменьшались, соответственно, к 7–10 суткам, а у 18,8 % детей состояние в динамике не изменялось ($p < 0,05$). На фоне использования комплексной терапии, у недоношенных значительно раньше происходила нормализация стула. В клинической картине заболевания обращало на себя внимание то, что нормализация стула отмечалась у детей основной группы уже на 1–3 сутки от начала лечения (68,2 %) ($p < 0,05$). В то

время как у детей контрольной группы аналогичная положительная динамика зарегистрирована только через 7–10 дней.

Таблица 3

Сравнительная оценка динамики клинико-лабораторных показателей у детей

Клинико-лабор. показатели	Группа 1 (после лечения) (N = 22)		Контрольная группа (после лечения) (N = 16)	
	абс.	%	абс.	%
Общее состояние				
Улучшение	22	100	13	81,3
– первые 24 часа	2	9,1	0	0
– 1–3 сутки	16 *	72,7	2	12,5
– 4–6 сутки	2	9,1	6	37,5
7–10 сутки	2	9,1	3	18,8
без динамики	0	0	5	31,3
Продолжительность токсикоза				
– до 1 суток	4	18,2	5	31,3
– 1–3 сутки	18	81,8	6	37,5
– 4–6 сутки	0 *	0	5	31,3
Нормализация стула				
– 1–3 сутки	15 *	68,2	2	12,5
– 4–6 сутки	5	22,7	2	12,5
– 7–10 сутки	1 *	4,5	9	56,3
без изменений	1	4,5	3	18,8
Бактериологические показатели				
Улучшение				
– на 4–6 сутки	3	13,6	2	12,5
– на 10–14 сутки	18 *	81,8	8	50
без изменений	1	4,5	4	25
ухудшение	0	0	2	12,5
Исходы:				
– выздоровление	8	36,4	4	25
– улучшение	13	59,1	6	37,5
– ухудшение	0	0	2	12,5
– без перемен	1 *	4,5	10	62,5

Примечание: N – число наблюдений, p – достоверность различий между группами, * – $p < 0,05$.

Объективным подтверждением вышеизложенного было уменьшение кратности стула, отсутствие патологических примесей (слизь, зелень), изменение его консистенции. Клинические данные подтверждены результатами копроскопии. Выраженная положительная динамика гастроинтестинальных нарушений на фоне комплексной терапии сопровождалась

нормализацией состава кишечной микрофлоры. Так, у 81,8 % недоношенных первой группы положительные изменения в составе кишечной микрофлоры происходили к 10–14 дням терапии, у детей контрольной группы – в более поздние сроки (14–21 дн.). До лечения преобладающей в обеих группах была грамотрицательная флора (у 36,3 % детей основной группы до лечения высеивались *Enterobacter agg.* и у 63,6 % – *Citrobacter fr.*), грибы рода *Candida*, на фоне снижения количества бифидофлоры у всех детей. После проведенного лечения у 50 % детей первой группы грамотрицательные микроорганизмы в бактериологической карте не выявлялись. У остальных детей количество *Enterobacter agg.* и *Citrobacter fr.* снизилось. На фоне лечения в 1-й группе у 54,5 % детей было отмечено восстановление бифидофлоры до нормы, у 18,1 % повышение содержания бифидумбактерий относительно исходных данных, у остальных новорожденных – без динамики.

Кроме того выявлена отчетливая положительная динамика показателей клеточного иммунитета (таблица 4). Так, отмечено достоверное увеличение относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3, CD4), нормализация ИРИ.

У 1/4 новорожденных контрольной группы на фоне стандартной терапии дисбиотические проявления сохранялись, у 2-х недоношенных отмечалось нарастание симптомов поражения ЖКТ, что по данным бактериологических исследований сопровождалось сменой основного этиологически значимого возбудителя. В целом, проведение комплексной иммунотерапии позволило повысить эффективность лечения в среднем в 1,6 раза.

Таблица 4

Динамика показателей клеточного иммунитета у обследуемых недоношенных новорожденных ($M \pm m$)

Показатель	основная группа (до лечения),	основная группа (после лечения),	контрольная группа (до	контрольная группа (после лечения),
------------	-------------------------------	----------------------------------	------------------------	-------------------------------------

	N = 19	N = 19	лечения), N = 14	N = 13
CD 3 %	36,92 ± 4,17	45,78 ± 3,47 *	34,0 ± 2,65	35,29 ± 3,74
abs	1,34 ± 0,28	2,27 ± 0,28	1,33 ± 0,15	1,35 ± 0,25
CD 4 %	28,78 ± 3,69	33,89 ± 2,61 *	23,45 ± 2,58	24,69 ± 3,04
abs	0,74 ± 0,14	1,51 ± 0,18	0,92 ± 0,12	1,1 ± 0,15
CD 8 %	11,5 ± 1,62	16,4 ± 1,75	12,0 ± 1,01	13,45 ± 1,09
abs	0,35 ± 0,07	0,88 ± 0,09	0,52 ± 0,08	0,55 ± 0,06
CD 16 %	10,05 ± 1,64	11,1 ± 2,14	13,23 ± 0,7	14,27 ± 1,70
abs	0,31 ± 0,05	0,50 ± 0,13	0,46 ± 0,07	0,55 ± 0,10
CD 20 %	6,83 ± 1,97	14,08 ± 2,54 *	7,67 ± 1,41	7,10 ± 0,95
abs	0,19 ± 0,08	0,56 ± 0,10	0,28 ± 0,06	0,29 ± 0,05
ИРИ	2,98 ± 0,26	2,21 ± 0,13	1,98 ± 0,20	1,76 ± 0,18

Примечание: N – число наблюдений, p – достоверность различий между группами, * – p < 0,05.

Выводы

1. Гастроинтестинальный синдром является одним из основных клинических синдромов у недоношенных детей с ВУИ и усугубляет течение основного заболевания.

2. Установлено, что в зависимости от гестационного возраста изменяется структура причинно значимых возбудителей ВУИ: чем меньше гестационный возраст, тем более возрастает роль вирусных и внутриклеточных возбудителей.

3. Выявленные изменения в системном и локальном иммунологическом статусе у детей с ВУИ в виде дисиммуноглобулинемии, нарушения соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов со снижением пула зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов, уменьшения содержания секреторных иммуноглобулинов в различных отделах пищеварительной трубки являются патогенетическими факторами поражения ЖКТ, диктуют необходимость включения иммунных препаратов в алгоритм терапии гастроинтестинального синдрома при ВУИ.

4. Комплексная иммунотерапия приводит к более быстрой нормализации функций ЖКТ, уменьшению выраженности патологических синдромов, к нормализации показателей локального иммунитета ЖКТ, нормализации соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов и ИРИ,

оказывает положительное влияние на восстановление нарушенной микрофлоры у этих детей и сокращает сроки выздоровления.

Список литературы:

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. – М.: Литерра, 2007. – 328 с.
2. Беляева И.А. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у грудных детей, родившихся недоношенными // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 53–55.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 61–68.
4. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 61–71.
5. Долгих Т.И., Тирская Ю.И. и соав. Иммунологические критерии внутриутробного инфицирования плода // Бюллетень восточно-сибирского научного центра СОРАМН. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
6. Долгих Т.И., Шелев М.В., Нестеренко Э.В., Белкова Т.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови новорожденных детей различного срока гестации с внутриутробной инфекцией // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4–5. – С. 417–420.
7. Новикова О.Н., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Состояние здоровья и медиаторы иммунного ответа у новорожденных при внутриутробном инфицировании // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 28, № 2. – С. 59–63.
8. Протопопова Н.В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 86, № 3. – С. 28–33.
9. Рюмина И.И. Особенности вскармливания недоношенных детей // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 146–149.
10. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И. и др. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 42–47.
11. Corinne J. Ragouilliaux et al. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation // Pediatrics. – 2007. – December. – № 120 (6). – P. e1458–e1464.

References

1. Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu. Smernost' detskogo naseleniya Rossii [Mortality of child population in Russia]. Moscow: Literra, 2007. 328 p. (in Russian).
2. Belyaeva I.A. Funktsional'nye narusheniya zheludochno-kishechnogo trakta u grudnykh detey, rodivshikhsya nedonoshennymi [Functional disturbances of the gastrointestinal tract in premature babies]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2006, no. 5, pp. 53–55 (in Russian).
3. Budanov P.V., Strizhakov A.N., Malinovskaya V.V., Kazarova Yu.V. Diskoordinatsiya sistemnogo vospaleniya pri vnutriutrobnoy infektsii [Incoordination of systemic inflammation in case of intrauterine infection]. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2009, vol. 8, no. 2, pp. 61–68 (in Russian).
4. Budanov P.V., Strizhakov A.N. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie vnutriutrobnoy infektsii [Etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of intrauterine infections]. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2010, vol. 9, no. 3, pp. 61–71 (in Russian).
5. Dolgikh T.I., Tirkaya Yu.I. i soav. Immunologicheskie kriterii vnutriutrobnogo infitsirovaniya ploda [Immunologic criteria of intrauterine fetus infection]. *Byulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra SORAMN*, 2012, no. 3, pp. 22–28 (in Russian).
6. Dolgikh T.I., Shelev M.V., Nesterenko E.V., Belkova T.N. Immunofenotipirovanie limfotsitov krovi novorozhdennykh detey razlichnogo sroka gestatsii s vnutriutrobnoy infektsiey [Immunophenotyping of blood lymphocytes in newborns with different gestation period having intrauterine infection]. *Med.immunologiya*, 2010, vol. 12, no. 4–5, pp. 417–420 (in Russian).
7. Novikova O.N., Ushakova G.A., Vavin G.V. Sostoyanie zdorov'ya i mediatory immunnogo otveta u novorozhdennykh pri vnutriutrobnom infitsirovanii [Health condition and immune response mediators in newborns with intrauterine infection]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 28, pp. 2 (in Russian).
8. Protopopova N.V. Sovremennyy vzglyad na problemu prezhdevremennykh rodov [Contemporary look on the problem of premature delivery]. *Sibirskiy med.zhurn*, 2009, vol. 86, no. 3, pp. 28–33 (in Russian).
9. Ryumina I.I. Osobennosti vskarmlivaniya nedonoshennykh detey [Peculiarities of premature babies` nutrition]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2011, no. 3, pp. 146–149 (in Russian).
10. Tirkaya Yu.I., Belkova T.N., Rudakova E.B., Dolgikh T.I. i dr. Vrachebnaya taktika pri vnutriutrobnnykh infektsiyakh [Medical tactics in case of intrauterine infections]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2011, no. 8, pp. 42–47 (in Russian).
11. Corinne J. Ragouilliaux et al. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation, *Pediatrics*, December 2007, no. 120(6), pp. e1458-e1464.

Новопольцева Екатерина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПКВ «НижГМА» Минздрава России (тел.: 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: eknovopol@mail.ru).

Воробьева Валентина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФПКВ «НижГМА» Минздрава России (тел.: 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Железнов Андрей Сергеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии ФПКВ «НижГМА» Минздрава России (тел.: 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Красильникова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением новорожденных ГБУЗ «Роддом № 6» г. Н. Новгорода (тел.: 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Шипова Людмила Глебовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПКВ НижГМА Минздрава России (тел. 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Тумакова Нина Борисовна – врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница» (тел.: 8 (831) 417-56-84, e-mail: info@nodkb.ru).

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина 10/1.

ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница», Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева 211.

Novopoltseva Ekaterina Gennadyevna – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of pediatrics and neonatology, Nizhny Novgorod State Medical Academy (tel. 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: eknovopol@mail.ru).

Vorobyeva Valentina Andreevna – Doctor of Medical Science, professor, head of the department of pediatrics and neonatology, Nizhny Novgorod State Medical Academy (tel. 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Zheleznov Andrew Sergeevich – Candidate of Medical Science, teaching assistant of the department of child surgery, Nizhny Novgorod State Medical Academy (tel. 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Krasilnikova Natalia Evgenyevna – Candidate of Medical Science, Head of the Department of newborns Nizhny Novgorod SBHI “Maternity hospital № 6” (tel. 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Shipova Lyudmila Glebovna – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of pediatrics and neonatology, Nizhny Novgorod State Medical Academy (tel. 8 (831) 24-67-12-42, e-mail: rector@gma.nnov.ru).

Tumakova Nina Borisovna – neonatologist Intensive care unit, Nizhny Novgorod Regional Children’s Clinical Hospital (tel. 8 (831) 417-56-84, e-mail: info@nodkb.ru).

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Nizhny Novgorod State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia.

State Budgetary Healthcare Institution “Nizhny Novgorod Regional Children’s Clinical Hospital”, 211, Vaneev street, Nizhny Novgorod, 603136, Russia.