

Факторы риска и течение кишечных инфекций у новорожденных детей

С.Н. Бениова, Е.С. Абдуллаева, Н.В. Руденко

Владивостокский государственный медицинский университет

The risk factors and course of neonatal enteric infections

S.N. Beniova, E.S. Abdullaeva, N.V. Rudenko

Vladivostok State Medical University

Целью настоящего исследования явилось изучение факторов риска и течения острых желудочно-кишечных инфекций у новорожденных детей. Обследованы 77 доношенных детей в возрасте до 28 дней, больных кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенной микрофлорой. Для оценки состояния, клинической картины и степени тяжести детей были использованы общепринятые клинические и лабораторные методы исследования. Выделены факторы риска, способствующие развитию кишечной инфекции, различной этиологии. Выявлены особенности продукции цитокинов IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , TNF- α и sIgA.

Ключевые слова: новорожденные, кишечные инфекции, факторы риска, цитокины.

The purpose of this investigation was to study the risk factors and course of acute gastrointestinal infections in newborn infants. Seventy-seven full-term newborns aged less than 28 days with enteric infections caused by opportunistic microflora were examined. Conventional clinical and laboratory studies were used to evaluate the infants' status and the clinical picture and severity of the disease. The performed investigations identified the risk factors contributing to the development of enteric infection of varying etiology. The specific features of production of the cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , TNF- α , and sIg A were found.

Key words: newborn infants, enteric infections, risk factors, cytokines.

В настоящее время не подвергается сомнению, что мать является первичным источником микробной колонизации, а иногда и инфицирования своего ребенка [1, 2]. В современных условиях характер первичной микробной колонизации претерпел изменения, что связано с увеличением контингента женщин с перинатальными факторами риска, осложненным течением беременности (гестозы, угроза прерывания беременности) и нарушением микроэкологического статуса, а также с неполноценностью питания, возрастанием стрессовых воздействий, экологическим неблагополучием и бесконтрольным применением антибиотиков.

К факторам экологического плана следует отнести изменение нормального биоценоза кожных покровов и слизистых оболочек полостных органов, связанное с частым применением антибиотиков и резким возрастанием числа устойчивых к антибиотикам и другим антибактериальным агентам внешней среды микроорганизмов. Следствием этого процесса является учащение смешанных инфекций [3]. Широкое и нерациональное длительное применение различных хи-

миопрепаратов, нарушая эволюционно сложившийся в макроорганизме баланс естественной микрофлоры, изменяет нормальный бактериальный симбиоз, приводит к развитию дисбактериоза, нередко лежащего в основе так называемой эндогенной кишечной инфекции [4]. Возбудителями клинически выраженных и тяжело протекающих кишечных заболеваний чаще являются представители родов *Proteus*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Citrobacter*, реже — *Providentia*, *Serratia* и др. [5].

Неслучайно в последние десятилетия эндогенные инфекции приобретают ведущее значение в инфекционной патологии. Вызываемые различными кокковыми формами (особенно стрепто- и стафилококками), кишечной палочкой, протеем, синегнойной палочкой, отдельными патогенными грибами различные виды дерматитов, гнойничковых поражений кожи, назофарингитов, отитов, конъюнктивитов, колитов, аппендицит, а также многие формы сепсиса бывают обусловлены различными факторами современной техногенной среды [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение факторов риска и течения острых желудочно-кишечных инфекций у новорожденных детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 77 доношенных детей в возрасте до 28 дней, больных кишечными инфекциями, вызванными

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 2:52–56

Адрес для корреспонденции: Бениова Светлана Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии Владивостокского государственного медицинского университета

Абдуллаева Елена Сергеевна — асп. каф.

Руденко Наталья Владимировна — к.м.н., асс. каф.

690002 Владивосток, ул. Острякова, д. 2

условно-патогенной микрофлорой. Средняя масса детей при рождении 3413 ± 486 г, оценка по шкале Апгар $8 \pm 0,4$ балла, все дети были своевременно выписаны домой (на 4–7-е сутки жизни, в зависимости от способа родоразрешения). В инфекционное отделение новорожденных Краевой детской клинической больницы № 1 Владивостока дети поступали из дома в острый период заболевания (в 1–3-й день болезни). Распределение по возрасту было следующим: 0–9 дней жизни — 6 детей, 10–19 дней жизни — 27 детей, 20–28 дней жизни — 44 ребенка.

Для оценки состояния детей были проведены общепринятые клинические и лабораторные методы исследования. Для определения этиологии заболевания осуществлено расширенное бактериологическое исследование кала. Группу контроля составили 30 условно здоровых детей в возрасте от 4 до 28 дней.

Определение цитокинов в копрофильtrate проводили в острый период (1–3-й день) и на 5–7-й день с момента заболевания путем иммуноферментного анализа с использованием реактивов R&D Diagnostics Inc. (США), согласно прилагаемой инструкции на анализаторе Multisan (Финляндия). Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в копрофильtrate определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов Вектор БЕСТ (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. и Microsoft Excel 5.0. Применялись критерий Стьюдента, коэффициент корреляции для непараметрических данных Тау Кенделла (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлена следующая этиология кишечных инфекций: инфекции, вызванные энтеробактериями (*E. cloacae*, *E. fecalii*, *C. koseri*) — у 51 (66,2%) ребенка, стафилококковый энтероколит — у 13 (16,9%) детей, эшерихиоз — у 8 (10,4%) детей, протеез — у 4 (5,2%) и у 1 ребенка был поставлен диагноз клебсиеллезной инфекции.

Нами оценивались факторы риска развития кишечной инфекции у новорожденных детей. Так, среди соматической патологии (табл. 1) у матерей больных детей достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, тогда как хронический пиелонефрит и хронические заболевания верхних дыхательных путей встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Почти у всех матерей основной группы наблюдалось патологическое течение беременности. Такие состояния, как токсикоз беременных различной степени тяжести, преэклампсия 1–2-й степени, ОРВИ у матери в период беременности, достоверно чаще отмечались в группе детей с кишечными инфекциями,

чем у здоровых новорожденных.

Обследованные дети находились преимущественно на грудном вскармливании: $66,2 \pm 5,4$ и $93,3 \pm 4,6\%$ соответственно. Однако в основной группе встречались такие факторы риска развития кишечных инфекций, как погрешности в диете матери и несоблюдение гигиенических норм.

В настоящее время важное значение придается изучению периода ранней адаптации и формированию микробиоценоза кишечника новорожденных детей, рожденных путем кесарева сечения [7]. Тяжелые генитальные и экстрагенитальные заболевания у женщин, особенно в сочетании с отягощенным течением беременности и родов, нарушают внутриутробное развитие плода и нередко создают показания для оперативного родоразрешения. Дети, рожденные в таких условиях, формируют группу повышенного риска по развитию дизадаптации, тяжелых дисбиотических состояний и реализации инфекционно-воспалительных заболеваний [8]. Эти дети не проходят через родовые пути матери, не выкладываются ей на живот, т. е. первая колонизация бактерий происходит от рук медицинского персонала. При оперативном родоразрешении невозможно раннее, в первые 30 мин прикладывание к груди, способствующее заселению нормальной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте новорожденного. В раннем послеоперационном периоде мать нередко получает антибактериальные препараты, которые снижают выработку пробиотико- и лактогенных факторов в грудном молоке.

В проведенном нами исследовании оперативное разрешение беременности с последующим применением у матери антибактериальных препаратов явилось одним из значимых факторов развития кишечной инфекции у новорожденного ребенка. В основной группе таких детей было 24 (31,2%), в группе контроля — 3 (10,0%), $p < 0,01$. При корреляционном анализе установлена наибольшая прогностическая значимость в развитии кишечных инфекций у новорожденных детей таких факторов, как вид вскармливания ($r = -0,41$), осложненное течение родов и послеродового периода, требующее применения антибактериальной терапии у матери ($r = 0,39$), наличие токсикоза и ОРВИ во время беременности ($r = 0,26$).

Заболевание кишечной инфекцией у новорожденных чаще всего начиналось с симптомов интоксикации, проявляющихся вялостью, сонливостью, периодическими приступами беспокойства, мраморностью кожных покровов, а также с появления рвоты, диареи (табл. 2). Гипертермия более $37,5^\circ\text{C}$ наблюдалась у 4 ($5,2 \pm 2,5\%$) детей и продолжалась не более 1–2 дн. С наименьшей частотой встречались такие симптомы, как метеоризм и пенистый стул. Гемоколит диагностировался только у 3 детей. Заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой форме.

Важно отметить, что фактор применения кесарева

Таблица 1. Факторы риска, способствующие развитию кишечных инфекций у новорожденных

Фактор риска	Основная группа (n=77)		Группа контроля (n=30)		p
	абс.	% (p±m)	абс.	% (p±mp)	
Соматическое здоровье матерей:					
хронические заболевания ЖКТ	19	24,7±4,9	3	10,0±5,5	<0,05
хронический пиелонефрит	14	18,2±4,4	5	16,7±6,8	>0,05
хронические заболевания ВДП	9	11,7±3,7	3	10,0±5,5	>0,05
хронический гепатит В и С	1	1,3±1,3	0	0	—
Течение беременности:					
токсикоз	30	39,0±5,8	3	10±5,48	<0,001
ОРВИ	30	39,0±5,824,7±4,9	1	3,3±3,266,7±4,6	<0,001
преэклампсия 1—2-й степени	19	24,7±4,9	2	16,7±6,8	<0,01
угроза прерывания первой половины беременности	19	24,7±4,9	5	16,7±6,8	>0,05
Угроза преждевременных родов второй половины беременности	19	13,0±3,8	5	0	>0,05
ИППП	10	9,1±3,3	0	3,3±3,26	—
анемия	7	7,8±3,1	1	0	>0,05
обострение хронических заболеваний	6	6,5±2,8	0	3,3±3,26	—
ХФПН	5		1		>0,05
Рождение путем кесарева сечения	24	31,2±5,3	3	10,0±5,5	<0,01
Основные заболевания матерей на момент поступления в клинику:					
осложнения послеродового периода	10	13,0±3,8	0	0	—
мастит	9	11,7±3,7	0	0	—
ОРВИ	3	3,9±2,2	0	0	—
ОКИ	1	1,3±1,3	0	0	—
Вид вскармливания:					
естественное	51	66,2±5,4	28	93,3±4,6	<0,001
смешанное	18	23,4±4,8	2	6,7±4,6	<0,05
искусственное	8	10,4±3,5	0	0	—
Несоблюдение гигиенических норм	10	13,0±3,8	0	0	—
Погрешности в диете матери	7	9,1±3,3	0	0	—

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ВДП — верхние дыхательные пути; ИППП — инфекции, передаваемые половым путем; ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; ОКИ — острые кишечные инфекции.

сечения в родах определял также тяжесть течения заболевания у новорожденного ребенка. Дети начинали болеть достоверно ($p<0,05$) в более раннем возрасте, чаще наблюдались такие симптомы, как гипертермия более $37,5^{\circ}\text{C}$, рвота, дольше сохранялась диарея (7 дней и более). Заболевание протекало тяжелее, и только у этих детей наблюдалось осложнение в виде токсикоза с эксикозом 2-й степени.

В последнее время накоплено много фактов о ключевой роли цитокинов в патогенезе различных заболеваний. Особенно важную роль цитокины играют в регуляции иммунного ответа на инфекционный фактор [9]. При анализе цитокинового статуса у обследованных новорожденных было выявлено повышение содержания всех интерлейкинов в копрофильtrate по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей (табл. 3).

В основной группе наблюдали дву-, трехкратное увеличение уровня противовоспалительных иммуноглобулинов (IL-4, TGF-b) в кале в острый

период болезни (в 1—3-й день от начала заболевания) с тенденцией к снижению по мере ликвидации клинических проявлений. В то время как показатели противовоспалительного IL-10, модулирующего целостность барьера кишечника и полноценное антителообразование, повышались на фоне регрессии заболевания. Увеличение уровня провоспалительного IL-1 можно объяснить активацией клеток моноцитарно-макрофагальной природы в ответ на воздействие большого количества антигенов (бактерий, вирусов и т.д.) [10]. Значения секреторного IgA, важной функцией которого является местная защита всех слизистых оболочек от чужеродных агентов и вторжения инфекции, в 2—4 раза увеличались в острый период и достигали нормальных цифр по мере выздоровления. Установлено, что изменение уровня IL-4 ($r = -0,48$), IL-10 ($r = -0,24$), sIgA ($r = -0,21$) имеет с вероятностью 95% статистически значимую связь с имеющейся у детей острой кишечной инфекций бактериальной этиологии.

Таблица 2. Особенности клинической картины кишечной инфекции у наблюдавшихся новорожденных ($n=77$)

Клинический симптом	Количество детей	
	абс.	% ($P \pm m_p$)
Гипертермия	4	$5,2 \pm 2,5$
Рвота:		
в течение 1 дня	7	$9,1 \pm 3,3$
в течение 3 дней	12	$15,6 \pm 4,1$
в течение 7 дней	4	$5,2 \pm 2,5$
Диарея:		
в течение 1—3 дней	40	$51,9 \pm 5,7$
в течение 4—7 дней	12	$16,9 \pm 4,3$
более 7 дней	3	$3,9 \pm 2,2$
Гемоколит	3	$3,9 \pm 2,2$
Степень тяжести:		
легкая	11	$14,3 \pm 4$
средняя	63	$81,8 \pm 4,4$
тяжелая	3	$3,9 \pm 2,2$
Осложнения:		
токсикоз с эксикозом 2-й степени	3	$3,9 \pm 2,2$
Сопутствующие заболевания:		
пневмонии	4	$5,2 \pm 2,5$
ИМВП	3	$3,9 \pm 2,2$
гнойно-воспалительные заболевания кожи и слизистых	5	$6,5 \pm 2,8$

Примечание. ИМВП — инфекции мочевыводящих путей.

Таблица 3. Цитокиновый профиль у новорожденных детей ($P \pm m_p$)

Цитокины	Основная группа ($n=77$)		Контрольная группа ($n=15$)
	острый период	через 5—7 дней лечения	
IL-1, пкг/мл	$3,36 \pm 1,61$	$10,37 \pm 8,49$	$1,49 \pm 0$
IL-4, пкг/мл	$6,07 \pm 2,27$	$2,02 \pm 2,05^*$	$2,55 \pm 0,15$
IL-6, пкг/мл	$0,35 \pm 0,16$	$0,17 \pm 0,12$	0
IL-10, пкг/мл	$3,87 \pm 0,7$	$26,5 \pm 7,57^{**}$	$3,0 \pm 0,15$
TGF- β , пкг/мл	$8,01 \pm 2,47$	$5,67 \pm 3,53$	$2,9 \pm 0$
TNF- α , пкг/мл	$1,56 \pm 0,28$	$1,52 \pm 0,19$	$1,46 \pm 0,14$
sIgA мг/л	$756,43 \pm 119,89$	$293,48 \pm 98,95^*$	$224,6 \pm 66,88$

Примечание. * — Достоверность различий с предыдущим этапом обследования; ** — достоверность различий с контролем. IL — интерлейкин; TGF- β — трансформирующий фактор роста; TNF- α — фактор некроза опухоли; sIg — секреторный иммуноглобулин.

Таким образом, в большинстве случаев у новорожденных детей, госпитализированных в стационар по поводу кишечной инфекции, был диагностирован энтеробактериоз. В развитии кишечных инфекций большую роль играли факторы, препятствующие нормальному становлению кишечной микрофлоры и формированию эффективной колонизационной резистентности, со стороны как матери (хроническая патология, осложнения послеродового периода воспалительного характера, кесарево сечение и другие состояния, требовавшие применения антибактериаль-

ной терапии), так и ребенка (искусственное вскармливание, лечение антибиотиками). Все перечисленные факторы способствовали нарушению становления микробиоценоза у новорожденных детей, что приводило к колонизации кишечной стенки условно-патогенной флорой с развитием инфекционного процесса.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2012 гг.» при поддержке гранта по Госконтракту № 16.512.11.2072.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Копанев Ю.А., Соколов А.Л.* Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микроэкологических нарушений у детей. М: МНИИ педиатрии и детской хирургии 2002; 148. (Kopanov Ju.A., Sokolov A.L. Intestines dysbacteriosis: microbiological, immunological and clinical aspects of microecological violations in children. M.: MNII pediatrii i detskoj khirurgii, 2002; 148.)
2. *Урсова Н.И.* Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника. Consilium medicum. Педиатрия. Электронный журнал 2005; 2. URL: <http://medi.ru/doc/a161117.htm> (дата обращения 15.09.2012 г.) (Ursova N.I., Features of formation of a microbiocenosis in children and intestines dysbacteriosis. Consilium medicum. Pediatrija. Jelektronnyj zhurnal 2005; 2 URL: <http://medi.ru/doc/a161117.htm>.)
3. *Никитенко В.И., Ткаченко Е.И., Стадников А.А. и др.* Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2004; 1—48. (Nikitenko V.I., Tkachenko E.I., Stadnikov A.A. et al. Translocation of bacteria from a gastrointestinal path — the natural protective mechanism. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija 2004; 1—48.)
4. *Самсыгина Г.А.* Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз. Лечащий врач 2003; 5: 3—7. (Samsygina G.A. Features of formation of a biocenosis of intestines and intestinal dysbacteriosis. Lechashhij vrach 2003; 5: 3—7.)
5. *Бочков И.А., Юрко Д.П., Юдицкая Н.М.* Состояние микрофлоры толстой кишки у детей раннего возраста. Инфекционные болезни 2004; 3: 83—85. (Bochkov I.A., Jurko D.P. Judickaja N.M. Condition of microflora of a thick gut in children of early age. Infekcionnye bolezni 2004; 3: 83—85.)
6. *Анганова Е.В.* Острые кишечные инфекции у детей на фоне выделения условно-патогенных микроорганизмов. Казанский медицинский журнал 2009; 1: 111—112. (Anganova E.V. Acute enteric infections in children against allocation of opportunistic microorganisms. Kazanskij medicinskij zhurnal 2009; 1: 111—112.)
7. *Кафарская Л.И., Ефимов В.А., Постникова Е.А. и др.* Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста. Детские инфекции 2006; 1: 6—11. (Kafarskaja L.I., Efimov V.A., Postnikova E.A. et al. Features of formation of microflora in children of early age. Detskie infekcii 2006; 1: 6—11.)
8. *Урсова Н.И.* Формирование кишечного микробиоценоза: состояние проблемы. Вopr соврем педиатрии 2011; 4: 62—69. (Ursova N.I. Formation of an intestinal microbiocenosis: condition of a problem. Voprasy sovremennoj pediatrii 2011; 4: 62—69.)
9. *Сотникова А.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. и др.* Цитокиновый профиль новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией. Фундаментальные исследования 2004; 1: 85—86. (Sotnikova A.V., Sotnikova N.Ju., Kudrjashova A.V. et al. Profile of citokins of newborns with infectious and inflammatory pathology. Fundamental'nye issledovaniya 2004; 1: 85—86.)
10. *Кирсанова Т.А.* Зависимость клинической картины ротавирусной моно- и микстинфекции у детей от исходного уровня интерлейкинов. Annals of Mechnikov Institute 2011; 4: 303—306. (Kirsanova T.A. Dependence of a clinical picture rotavirusny mono — and mikstinfektsii in children from initial level Interleukins. Annals of Mechnikov Institute 2011; 4: 303—306.)

Поступила 30.10.12