

Особенности течения язвенно-некротического энтероколита у недоношенных детей с внутриутробной инфекцией

Е.Г.Новопольцева¹, В.А.Воробьева¹,
О.Б.Овсянникова¹, Н.Б.Тумакова²,
Н.А.Плохорский², В.Е.Пивиков²,
Е.А.Новопольцев², Л.Б.Бурмистрова¹

¹Нижегородская государственная
медицинская академия

²Нижегородская областная детская
клиническая больница

С целью оптимизации терапии представлена клиническая характеристика течения гастроинтестинального синдрома у недоношенных детей. Включение Кипферона® в комплексную терапию приводит к более быстрой нормализации функций желудочно-кишечного тракта, уменьшению выраженности

патологических синдромов, сокращает сроки выздоровления. Назначение препарата приводит к нормализации показателей локального иммунитета ЖКТ, нормализации соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса (ИРИ), и оказывает положительное влияние на восстановление нарушенной микрофлоры у этих детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, гастроинтестинальный синдром, язвенно-некротический энтероколит, внутриутробное инфицирование, Кипферон®.

Patterns of course of necrotizing ulcerative enterocolitis in prematurely born infants with prenatal infection

E.G.Novopaltseva¹, V.A.Vorobyova¹,
O.B.Ovsiannikova¹, N.B.Tumakova²,
N.A.Plohorskij², V.E.Pivikov², E.A.Novopaltsev²,
L.B.Burmistrova¹

¹State Medical Academy of Nijni Novgorod,

²Regional Children's Clinical Hospital
of Nijni Novgorod

Clinical characteristics of course of gastrointestinal syndrome in prematurely born infants are presented. Inclusion of Cipferon® in complex therapy resulted in

Воробьева Валентина Андреевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ИПО Ниж. ГМА

Овсянникова Ольга Борисовна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ИПО Ниж. ГМА

Новопольцева Екатерина Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ИПО Ниж. ГМА

Бурмистрова Людмила Борисовна – аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ИПО Ниж. ГМА

Пивиков Виктор Евгеньевич – зав.отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГУ НОДКБ

Новопольцев Евгений Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГУ НОДКБ

Тумакова Нина Борисовна – врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГУ НОДКБ

Плохорский Н.А. – врач-хирург отделения хирургии новорожденных ГУ НОДКБ

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

Примечание. n – число наблюдений, p – достоверность различий между группами, p<0,05.

Группы	Уровень иммуноглобулинов		
	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
Основная группа (n=132)	0,42±0,09	0,86±0,12	10,65±0,78
Группа сравнения (n=20)	0,21±0,03	0,51±0,04	6,62±0,23
p	<0,05	<0,05	<0,001

Примечание. n – число наблюдений, p – достоверность различий между группами.

faster normalization of intestinal tract function, decrease of severity of pathological syndromes and shortening period of recovery. This medication use lead to normalization of indicators of local immunity in gastrointestinal tract, normalization of balance of main subpopulation of T-lymphocytes and immunoregulatory index, promote recovery of microflora.

Keywords: prematurely born infants, gastrointestinal syndrome, necrotizing ulcerative enterocolitis, Ciproferon®.

Маловесные, в том числе недоношенные дети, вносят существенный вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности в период новорожденности и раннего возраста. По данным зарубежных и отечественных исследований, до 40% преждевременных родов обусловлены внутриутробной инфекцией [1–6]. Инфекционно-воспалительные заболевания, возникшие внутриутробно, являются одной из ведущих причин высокой заболеваемости и смертности недоношенных детей. Они занимают второе место после гипоксии и асфиксии в родах, что во многом связано с особенностями иммунологического ответа этой категории детей. Разработка стратегии профилактики тяжелых болезней у маловесных детей предусматривает назначение иммуностимулирующих препаратов детям с инфекционно-воспалительными заболеваниями и детям с высоким риском внутриутробного инфицирования. Однако заболеваемость, связанная с инфекцией, особенно язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК) нередко регистрируется в постнатальном и раннем неонатальном периоде у детей без ярких симптомов внутриутробного инфицирования (ВУИ). Отсутствие иммуностимулирующей терапии в лечении этой группы детей нередко приводит к летальным исходам [7–11].

Вышеизложенное определило цель исследования: дать клиническую характеристику течения гастроинтестинального синдрома у недоношенных детей с целью оптимизации терапии.

Всего под наблюдением находились 162 недоношенных новорожденных. Первую группу составили 132 ребенка с ВУИ (основная группа), у которых имело место проявление гастроинтестинального синдрома. Во вторую группу (сравнения) включено

30 недоношенных детей (без ВУИ). У детей с ВУИ клинические симптомы инфицирования манифестировали в первые трое суток.

У трети детей ВУИ носила генерализованный характер, с вовлечением двух и более систем, а в очень тяжелых случаях сопровождалось симптомами полиорганной недостаточности (33%), о чем свидетельствовала высокая (более 20 и 30 баллов) оценка состояния по NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, Неонатальная Шкала Инвазивности Терапии, Gray J.E. и соавт., 1992). Из локализованных форм преобладали: пневмония – у 39 (29,5%), менингит / менингоэнцефалит – у 4 (3,0%), гепатит – у 14 (10,6%), кардит – у 1 (0,8%), поражения кожи и омфалит – у 3 (2,3%).

Ведущими патологическими синдромами у детей основной группы были: синдром дыхательных расстройств (47%), гипо- или гипертермия (60,6%), гипербилирубинемия (65,4%), которая появлялась в 1–2-е сутки жизни, сохранялась более 2-х недель и сопровождалась гепатоспленомегалией. Наиболее часто у детей с ВУИ развивался отечный синдром (31,8%) и геморрагический синдром (31,8%).

У всех недоношенных детей основной группы и у трети детей группы сравнения, в той или иной степени имели место симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта. Преобладающими патологическими синдромами со стороны ЖКТ у детей с ВУИ в первые дни жизни были нарушения моторики желудка и кишечника. У большинства детей клинические проявления поражения ЖКТ возникали в 1–3-и сутки жизни в виде пареза кишечника (43,2%), желудочных кровотечений (22,7%), застойных явлений в желудке (59,1%), синдрома срыгиваний и рвоты (62,9%). Перечисленные симптомы у детей группы сравнения регистрировались существенно реже (табл. 1).

Примечательно, что у детей с ВУИ в первые дни жизни достоверно чаще имел место синдром динамической кишечной непроходимости, который нередко сменялся в дальнейшем диарейным синдромом, синдромом срыгивания и рвоты, метеоризмом, недостаточной прибавкой массы тела. В последующем на 3–4-й неделе жизни диарейный синдром сменялся задержкой стула. Обстипация у детей основной группы встречалась достоверно чаще по сравнению с детьми группы сравнения (67,4% и 16,6% соответственно, p<0,05). У 2/3 детей с ВУИ отмечались вы-

раженные 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 ЯНЭК. У 10 младенцев – 1-я стадия, у 4 – 2-я стадия, согласно классификации M.Walsh, R.Kleigman, 1986 [12]. Трое детей были прооперированы в связи с развитием перфорационной стадии ЯНЭК. При развитии ЯНЭК 3-й стадии 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, резкого вздутия 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 3-й стадии 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 инфек-

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
CD3		
%	35,29±3,74	48,11±2,35**
abs	1,35±0,25	2,13±0,44
CD4		
%	24,69±3,04	32,89±2,31**
abs	1,1±0,15	1,31±0,17
CD8		
%	12,0±1,01	17,4±1,64**
abs	0,52±0,08	0,74±0,08
CD16		
%	13,23±0,7	14,3±2,16
abs	0,46±0,07	0,60±0,11
CD20		
%	7,67±1,41	10,04±2,67
abs	0,28±0,06	0,25±0,05
ИРИ	1,98±0,20	2,01±0,10
Примечание. ** – достоверность различий между группами, $p < 0,05$.		

циями обнаружилось статистически достоверное повышение уровня IgM в сыворотке крови по сравнению с показателями у недоношенных детей группы сравнения ($p < 0,05$). Концентрация IgG была в пределах допустимых значений для данного гестационного возраста, хотя у недоношенных детей основной группы этот показатель в среднем был достоверно выше ($p < 0,05$). Высокие показатели IgG у

Разработчик: ФГУН «МОСКОВСКИЙ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Г. Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» РОСПОТРЕБНАДЗОРА

кипферон®

Суппозитории для вагинального или ректального введения

СОСТАВ

- иммуноглобулины классов G, A, M
- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2
- наполнители

ДЕЙСТВИЕ

- противовирусное
- антибактериальное
- антихламидийное

ПОКАЗАНИЯ

- острые респираторные заболевания
- ангины
- воспалительные заболевания ротоглотки вирусной и бактериальной этиологии
- кишечные инфекции (ротавирусные, дизентерия, сальмонеллез, коли-инфекции)
- дисбактериоз кишечника
- комплексное лечение острых пневмоний

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА



механизм иммуномодулирующего действия

- усиливает местный иммунитет слизистой оболочки кишечника и других открытых локусов
- повышает системный иммунитет
- предупреждает нарушение состава нормальной микрофлоры
- подавляет рост условно патогенной микрофлоры



КИПФЕРОН® – ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИИ

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»
125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а
Тел. /факс (495) 786-21-17
E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru
Консультация специалиста: 8-905-590-21-81

Производитель: ООО «Алфарм»
Россия

Регистрационное удостоверение: № P N 000126/01 от 28.02.2011

Группы детей	Уровень sIgA в молоке матерей, г/л	Уровень sIgA в желудочном аспирате, г/л	Уровень sIgA в копрофильtrate, г/л
Основная группа	2,82±0,13 (n=19)	0,60±0,08 (n=12)	0,15±0,06 (n=22)
Группа сравнения	1,17±0,24 (n=12)	0,29±0,06 (n=22)	0,26±0,08 (n=12)
p	<0,001	<0,05	<0,05

Примечание. n – число наблюдений, p – достоверность различий у детей между группами.

Клинико-лабораторные показатели	Первая группа (n=22)		Вторая группа (n=16)	
	абс.	%	абс.	%
Общее состояние				
Улучшение	22	100	13	81,3
первые 24 ч	2	9,1	0	0
1–3-и сутки	16*	72,7	2	12,5
4–6-е сутки	2	9,1	6	37,5
7–10-е 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-и сутки	18	81,8	6	37,5
4–6-е сутки	0*	0	5	31,3
Нормализация стула				
1–3-и сутки	15*	68,2	2	12,5
4–6-е сутки	5	22,7	2	12,5
7–10-е сутки	1*	4,5	9	56,3
без изменений	1	4,5	3	18,8
Бактериологические показатели				
Улучшение				
на 4–6-и сутки	3	13,6	2	12,5
на 10–14-е 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. * – достоверность различий, p<0,05.

новорожденных основной группы могут быть расценены как результат перенесенной внутриутробно антигенной стимуляции или усиленного синтеза собственного IgG в случаях развития инфекционно-воспалительного заболевания (табл. 2). Среди детей с ВУИ было 11 недоношенных ребенка с низкими показателями IgG (менее 4,0 г/л). Установлено, что уровень IgM и IgA был тем ниже, чем меньше гестационный возраст обследуемых детей.

При исследовании клеточного иммунитета у недоношенных детей с ВУИ было установлено значительное снижение относительных показателей субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3, CD4, CD8 (табл. 3).

Показатели секреторного IgA (sIgA) анализировали в аспирате желудочного секрета, копрофильтрах и грудном молоке матерей. Следует отметить, что в желудочном аспирате sIgA обнаруживался у 86,4% детей основной группы и у 100% детей группы сравнения (p<0,05). При этом у детей основной группы уровень sIgA был в два раза выше, чем у недоношенных группы сравнения (0,60±0,08 г/л и 0,29±0,06 г/л соответственно, p<0,01). Концентрация sIgA в молоке матерей, имевших детей с ВУИ, достоверно выше (2,82±0,13 г/л), по сравнению с показателями

группы сравнения – 1,17±0,24 г/л (p<0,001) (табл. 4).

Выявлена обратная корреляция между уровнем sIgA в желудочном содержимом и выраженностью основных патологических синдромов: синдромом срыгивания и рвоты (r=-0,449, p=0,000), нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка (r=-0,426, p=0,001). S IgA в копрофильтрах детей основной группы выявлялись у 59,1% и у 70% детей группы сравнения. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, sIgA в кале не определялся. Концентрация sIgA в копрофильтрах детей основной группы была в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения (0,15±0,06 г/л и 0,26±0,08 г/л соответственно, p<0,05). Уровень sIgA у недоношенных детей был существенно ниже, чем у доношенных. У детей с гестационным возрастом менее 32 нед уровень sIgA практически в 2 раза ниже, чем у детей со сроком гестации более 32 нед (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).

Показатели	Первая группа		Вторая группа	
	до лечения (n=18)	после лечения (n=18)	до лечения (n=12)	после лечения (n=12)
Уровень sIgA в ж/с, г/л	0,15±0,04	0,45±0,08 (<i>p</i> <0,01)	0,20±0,06	0,31±0,05 (<i>p</i> >0,05)
Уровень sIgA в к/ф, г/л	0,12±0,04	0,28±0,05 (<i>p</i> <0,05)	0,14±0,06	0,18±0,08 (<i>p</i> >0,05)

Примечание. n – число наблюдений, *p* – достоверность отличий в группах до и после лечения.

Показатель	Первая группа (n=19)		Вторая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения (n=14)	после лечения (n=13)
CD3				
%	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
CD4				
%	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
CD8				
%	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
CD16				
%	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
CD20				
%	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, * – достоверность различий между группами, *p*<0,05.

Выявленные патологические изменения, а также дефицит поступления с молоком матери иммуноглобулинов усугубляют течение внутриутробных инфекций.

Учитывая значительные сдвиги в иммунном статусе недоношенных детей, было решено включить в состав терапии детей с ВУИ комплексный иммунобиологический препарат. Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии у недоношенных детей были сформированы две группы. В первую вошли 22 ребенка из основной группы, во вторую – 16 детей. Группы были сопоставимы по характеру лечения. Терапия отличалась единственной составляющей. Дети первой группы дополнительно к стандартной терапии получали препарат Кипферон® суппозитории для вагинального или ректального введения (Кипферон®). На фоне проводимого лечения у них отмечалось раннее улучшение общего состояния (*p*<0,05), более быстрое исчезновение симптомов интоксикации (*p*<0,05), сокращалась длительность стационарного лечения. Характерно, что у детей первой группы значительно раньше происходила нормализация стула – на 1–3-е сутки от начала лечения (68,2%, *p*<0,05). В то время как у детей второй группы положительная динамика регистрировалась через 7–10 дней.

Выраженная положительная динамика гастроинтестинальных нарушений на фоне комплексной терапии сопровождалась нормализацией состава кишечной микрофлоры. Так, у недоношенных детей 1-й группы (81,8%) положительные изменения в составе кишечной микрофлоры происходили к 10–14 дням терапии, у детей 2-й группы – в более поздние сроки (14–21-е дни) (табл. 5). Характер динамики клинических и бактериологических параметров

полностью отражает изменения sIgA в копрофильтратах детей сравниваемых групп (табл. 6).

Кроме того выявлена отчетливая положительная динамика показателей клеточного иммунитета (табл. 7). Так, отмечено достоверное увеличение относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3, CD4), нормализация иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

В отличие от 1-й группы, где в комплексную терапию был включен Кипферон®, у 1/4 новорожденных 2-й группы на фоне стандартной терапии дисбиотические проявления сохранялись, у 2-х недоношенных отмечалось нарастание симптомов поражения ЖКТ, что вероятно обусловлено сменой основного этиологически значимого возбудителя, негативно влияющего на течение и исход гастроинтестинальных симптомов.

Выводы

1. Гастроинтестинальный синдром является одним из основных клинических синдромов у недоношенных детей с ВУИ и усугубляет течение основного заболевания, нередко определяет его исход при развитии ЯНЭК.
2. Установлено, что представители внутриклеточных и вирусных возбудителей ВУИ регистрируются тем чаще, чем ниже гестационный возраст младенцев.
3. Выявленные изменения в системном и местном иммунитете у детей с ВУИ могут быть основанием для включения иммунотропных препаратов в алгоритм терапии гастроинтестинального синдрома при ВУИ.
4. Включение Кипферона® в алгоритм комплексной терапии приводит к более быстрой нормализации функций ЖКТ, уменьшению выраженности пато-

логических синдромов, сокращает сроки выздоровления. Назначение Кипферона® приводит к нормализации показателей локального иммунитета ЖКТ, нормализации соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов и ИРИ, и оказывает положительное влияние на восстановление нарушенной микрофлоры у этих детей.

5. Комплексная оценка эффективности лечения маловесных детей свидетельствует о том, что включение Кипферона® в 1,6 раза повышает эффективность стандартной терапии.
6. Нежелательных эффектов на применение препарата Кипферон® не зарегистрировано.

Литература

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Пер. с англ. М.: Медицина, 2000; 288.
2. Корнева М. Ю., Коровина Н. А., Заплатников А. Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005; 2: 48–52.
3. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2001; 46: 2: 4–7.

4. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; 992.

5. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005; 2: 48–52.

6. Неонатология в 2 т./ Под редакцией Н.П.Шабалова. Спб.: 2004.

7. Актуальные проблемы неонатологии /Под ред. Н.Н. Володина. М.: 2004.

8. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003 Aug; 70 (4): 628–632.

9. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant/Remington J.S., Klein J.O., eds., 5th ed., Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001: 389–424.

10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Руководство для врачей. СПб.: Элби–СПб, 2002.

11. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002; 100.

12. Неонатология: национальное руководство /Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007.