

Г.В.Яцык Н.И.Захарова

---

ДИАРЕИ  
НОВОРОЖДЕННЫХ

Г.В.Яцык Н.И.Захарова

---

# ДИАРЕИ НОВОРОЖДЕННЫХ

akusher-lib.ru



Москва  
"Медицина"  
1997

УДК 616.34-008.311.4-053.1.

ББК 57.33

Я94

Р е ц е н з е н т - канд. мед. наук Е.И.Капранова

**Яцык Г.В., Захарова Н.И.**

**Я94 Диареи новорожденных. - М.: Медицина, 1997. - 144 с.: ил.  
ISBN 5-225-02784-9**

В монографии изложены современные данные о различных диареях новорожденных: транзиторных, инфекционных, врожденных и приобретенных синдромах мальабсорбции и мальдигестии и др. Рассматривается влияние перинатальных факторов риска и различных заболеваний на нарушение первичного формирования микробиоценоза, локального иммунитета желудочно-кишечного тракта и пищеварительной функции новорожденных. Освещаются принципы диагностики, особенности клинического течения и терапии диарей. Обсуждается эффективность перинатальных технологий и грудного вскармливания для профилактики диарей новорожденных и формирования здоровья ребенка в младенческом возрасте.

Для неонатологов, педиатров, диетологов, инфекционистов и гастроэнтерологов.

ББК 57.33

ISBN 5-255-02784-9

© Г.В.Яцык, Н.И.Захарова, 1997

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние два десятилетия были достигнуты большие успехи в изучении функционального состояния пищеварительной системы новорожденных благодаря внедрению в неонатальную клиническую практику новых методов исследования. Метод фиброгастроуденоскопии позволяет выявить не только макроскопические, но и структурные особенности строения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта доношенных и недоношенных новорожденных, основанные на проведении морфогистологических исследований прицельно взятых аспирационных биоптатов. Новые объяснения метаболических особенностей при кишечных нарушениях стали возможны вследствие применения метода культуры ткани тонкой кишки.

Изучались особенности формирования микробиоценоза и локального иммунитета пищеварительного тракта, становление моторной, секреторной, ферментативной и гормональной функций.

Тонкости функциональной активности энтероцитов в процессе развития ребенка после рождения выявляются путем исследования механизма всасывания пищевых веществ, воды и электролитов на клеточном уровне.

Для уточнения дискинетических нарушений различных органов пищеварительной системы широко применяется метод ультразвукового сканирования.

Значительным вкладом в представления о развитии пищеварительной системы ребенка в онтогенезе явились исследования в эмбриональном периоде, позволяющие осмыслить формирование разных органов и структур для понимания процессов, в результате которых могут возникать те или иные аномалии развития, врожденные нарушения обмена веществ и адаптационных процессов у детей с различной степенью зрелости после рождения.

Получены новые данные об адаптационных и функциональных особенностях пищеварительного тракта новорожденных в зависимости от условий существования плода в антенатальном периоде. Изучено влияние на становление эндомикроэкологической системы и пищеварительной функции новорожденного заболеваний матери, патологии беременности, родов и условий адаптации ребенка после рождения. Появились работы,

показывающие важность для формирования здоровья ребенка грудного вскармливания и совместного пребывания ребенка с матерью.

В монографии нашли отражение и чисто клинические вопросы: различные виды нарушений функции кишечника и инфекционные диареи новорожденных.

Изложены принципы вскармливания и особенности гидратационной терапии при диарее новорожденных.

Одна глава монографии посвящена вопросам эффективности различных методов лечения диареи новорожденных на основании оценки состояния здоровья этих детей до первого года жизни.

Наиболее важным является формирование здоровья ребенка начиная с периода внутриутробного развития и младенческого возраста.

Авторы сочли важным посвятить этой проблеме книгу, подробнее остановиться на особенностях формирования эндомикробиологической и пищеварительной систем новорожденного и поделиться с читателями результатами собственных исследований.

## **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У НОВОРОЖДЕННЫХ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА НОВОРОЖДЕННЫХ**

Период новорожденности наиболее важен для отнoгенетического развития человека и характеризуется продолжающейся тесной биологической связью матери и ребенка.

Особое значение имеет пищеварительная система, обеспечивающая быстрые темпы роста и развития новорожденных, отличающихся разной степенью дифференцировки тканей, незрелостью функциональных систем и органов, несовершенством обменных процессов и лабильностью иммунитета.

Пищеварительный тракт в основном участвует в формировании эндомикрoэкологической системы и иммунологической реактивности организма ребенка, в процессах переваривания, всасывания пищевых веществ и метаболизме ряда соединений.

Нами подтверждено, что пищеварительная система здоровых новорожденных быстро адаптируется к внеутробному существованию только при определенных условиях выхаживания и грудном вскармливании [Яцык Г.В., 1980, 1991]. Факторы перинатального риска, среди которых особое значение имеют состояние здоровья и характер питания женщины, особенности течения беременности, неблагоприятное влияние вредных факторов окружающей среды и эмоциональный дискомфорт беременной, помогают прогнозировать адаптацию новорожденного. К моменту рождения у детей наблюдается относительная незрелость органов, обеспечивающих полостное пищеварение. Большая длина кишечника, особенности строения и функциональной активности слизистых оболочек различных отделов

кишечника объясняются механизмами адаптации новорожденного преимущественно к пристеночному лактотрофному типу питания. Наблюдается одновременное становление пищеварительной и транспортной функций.

Формирование и созревание отделов кишечника происходит разными темпами. Раньше всего дифференцируются структуры тонкой кишки в краниокаудальном направлении. Созревание внешнесекреторных органов наблюдается значительно позже - после рождения ребенка [Milla P.I., 1984; Tanner M.S. et al., 1984]. Уже к 22-й неделе гестации проксимальный отдел тонкой кишки относительно зрелый, в дистальной части клетки слизистой оболочки остаются незрелыми до рождения ребенка.

Кишечные ферменты синтезируются в эпителиальных клетках тонкой кишки и перемещаются на поверхность щеточной каймы энтероцитов, обращенной в полость кишечника. Структурно они связаны с клеточной мембраной энтероцитов тонкой кишки, где принимают участие в расщеплении димеров (сахаридов, дипептидов) в мономеры (глюкозу, галактозу, фруктозу, аминокислоты) с последующим их всасыванием [Ермолаев М.В. и др., 1983].

Ферментативная активность энтероцитов высока на протяжении всего кишечника. По сравнению с детьми старшего возраста у новорожденных в пищеварении преобладают процессы пиноцитоза. От 30 до 50% энергообмена покрывается за счет углеводов. Основным углеводом в питании новорожденного и основным компонентом грудного молока является лактоза.

Образование дисахаридаз щеточной каймы происходит в краниокаудальном направлении. Их максимальная активность наблюдается в проксимальной части тонкой кишки. К возрасту 32 недель активность мальтазы, сахаразы и изомальтазы достигает 70% активности у доношенных детей. Основной фермент лактаза образуется медленнее и к 30 - 34-й неделе гестации определяется в виде следов. Активность ее повышается к концу нормального гестационного развития плода и увеличивается после рождения [Aragayo L.A., 1982].

Локализация лактазы в дистальной части ворсин отражается на лабильности ее уровня из-за любого повреждающего действия на слизистую оболочку кишечника и коррелирует со степенью поражения ворсинок кишечного эпителия. В.А. Wharton (1987) показал, что две трети поступившей в организм лактозы достигает толстой кишки. И.О.Багирян (1988) выявила 3 периода зрелости ферментных систем кишечника в зависимости от гестацион-

ного возраста ребенка. По нашим данным, недоношенные дети с нарушениями внутриутробного развития способны лишь к ограниченному усвоению лактозы и более успешно утилизируют сахарозу и глюкозу [Захарова Н.И., 1992]. У них наблюдаются также значительная экскреция жира с фекалиями и существенные энергетические потери.

Мембранное пищеварение осуществляется в основном за счет ферментов энтероцитов, но ферменты слюны, желудка и поджелудочной железы также играют в нем активную роль.

У новорожденных при достаточной морфологической зрелости поджелудочной железы наблюдается ее функциональная незрелость. Физиологическое отсутствие панкреатической амилазы не препятствует усвоению полимеров глюкозы. В этом процессе принимают участие мальтаза и глюкозидазная гликоамилаза. Протеазы поджелудочной железы гидролизуют белок с образованием мелких пептидов и свободных аминокислот. Мелкие пептиды расщепляются ферментами щеточной каймы.

Для детей первой недели жизни важное значение имеет аутолитический компонент молока матери, его ферменты частично осуществляют гидролиз полимеров. Моносахариды, осмотическая концентрация которых в просвете кишечника близка к физиологической и соответствует осмолярности грудного молока (до 300 мосм/л), абсорбируются преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки.

Таким образом, у новорожденных проксимальные отделы тонкой кишки по сравнению с дистальными отделами являются функционально более активными в переваривании и всасывании грудного молока. Нарушение переваривания и всасывания лактозы, основного углевода грудного молока, может приводить к нарушению функции кишечника и энергетическому дисбалансу.

В классификации А.М.Уголева (1972) приводятся следующие виды нарушений кишечного всасывания: обусловленные изменениями структуры ворсин, ультраструктуры поверхности кишечных клеток, снижением ферментативной активности щеточной каймы, сорбционных свойств мембранных структур энтероцитов, резорбции и секреции воды и натрия энтероцитами, моторики тонкой кишки. В реальных условиях чаще встречаются комбинации отдельных форм.

Научными исследованиями последних лет доказано активное участие слоя слизистых наложений в пищеварительных процессах [Морозов И.А. и др., 1989]. Скорость активного всасывания веществ контролируется слоем слизистых наложений свя-



занной воды поверхностных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Замедленные процессы всасывания в кишечнике новорожденных обусловлены более толстым слоем связанной воды [Heimann G., 1980].

Активность кишечного всасывания увеличивается вместе с постнатальным возрастом ребенка. В раннем неонатальном периоде максимальный пик всасывания углеводов, определяемый по нагрузочной пробе с D-ксилозой, отмечается на 120-й минуте после кормления. Обнаруживается прямая зависимость активности переваривания и всасывания углеводов от тяжести и характера перинатальной патологии [Князев С.Н., 1986; Захарова Н.И., 1992].

На базально-латеральной мембране энтероцита образуются  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФаза и аденилатциклаза, связанные с процессами секреции и абсорбции. Самое большое количество жидкости поступает в верхние отделы кишечника за счет эндогенной секреции. Основная часть воды и электролитов реабсорбируется в проксимальном отделе тощей кишки.

До настоящего времени не изучена транспортная функция толстой кишки у новорожденных. Отмечается более выраженная абсорбция ионов натрия, чем ионов хлора, по сравнению с обратной картиной у детей старшего возраста. Это свидетельствует о сниженной способности толстой кишки сохранять воду и электролиты у новорожденных и обуславливает быстрое развитие дегидратации при кишечных расстройствах [Milla P.I., 1983].

В нарушении процессов переваривания и всасывания наряду с ферментативной недостаточностью и структурными изменениями слизистой оболочки имеют значение двигательная функция, формирование микробиоценоза и проницаемость слизистой оболочки кишечника.

В желудке пища подвергается воздействию пищеварительных секретов. По нашим данным, у новорожденных значительны колебания кислотности желудочного секрета в зависимости от часов и дней жизни. Кислая реакция желудочного секрета обусловлена не соляной, а молочной кислотой, продуцируемой лактобациллами.

Затем происходит постепенное, ритмичное поступление пищи в тонкую кишку, которая является первым органом, принимающим участие в ее переваривании и всасывании [Яцык Г.В., 1984]. Двигательная активность тонкой кишки гораздо выше, чем толстой, в последней вода и электролиты всасываются против

градиента концентрации. Существует координация между моторной функцией желудка и тонкой кишки.

У недоношенных детей при искусственном вскармливании желудочное содержимое эвакуируется медленнее, чем при естественном - грудном. Замедление эвакуаторной функции желудка наблюдается при различных патологиях новорожденных [Сударова О.А., 1985; Cavel B., 1981].

В создании необходимых условий для морфогенеза и клеточной дифференциации особое место отводится энтероэндокринным клеткам кишечника [Lebenthal E., Lee P.C., 1984].

С первым кормлением ребенка после рождения связано индуцирование физиологических механизмов. Особую роль в постнатальной адаптации играют кишечные гормоны. Гастрин и энтероглюкагон стимулируют рост слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Мотилин способствует усилению моторики кишечника. Постнатальное повышение базального уровня желудочного ингибирующего пептида может быть причиной усиления продукции инсулина и повышения толерантности к глюкозе [Lucas A. et al., 1984, 1986]. Подобные характерные изменения не наблюдаются у детей, которые не получают энтеральное питание. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень секреции кишечных гормонов выше, чем при кормлении грудным молоком. Следовательно, развитие динамичной гормональной реакции на кормление грудным молоком служит важным звеном адаптации ребенка к внеутробной жизни.

В грудном молоке определяется широкий спектр гормонов: стероиды, тироксин, гонадотропин, лютеинизирующий, тиреостимулирующий, адренокортикотропный гормоны, пролактин, простагландины, кальцитонин, эритропоэтин, мелатонин, эпидермальный фактор роста. Попавшие в организм новорожденного гормоны оказывают местное действие в кишечнике и всасываются в кровоток [Grand R.I. et al., 1976; Gaull G. et al., 1984].

Дифференцировка тканей и различных отделов пищеварительного тракта подчинена генетической программе с отдельными индивидуальными особенностями. Дневной ритм клеточной биоэнергетики зависит от внутриутробного онтогенеза, возраста ребенка, состояния здоровья, а также от модулирующего и биотического влияния природных физических факторов. Следует отметить, что первичная лактазная недостаточность встречается у 50 - 90% взрослого населения Африки, Южной Америки и Восточной Азии.

Изменения метеорологических факторов среды оказывают существенное влияние на течение физиологических процессов в организме человека и животных.

Под влиянием высокой температуры окружающей среды замедляются всасывание ионов и воды в тонкой кишке, ферментовыделительная функция тонкой кишки и эвакуация пищи из желудочно-кишечного тракта [Рахимов К.В., 1976].

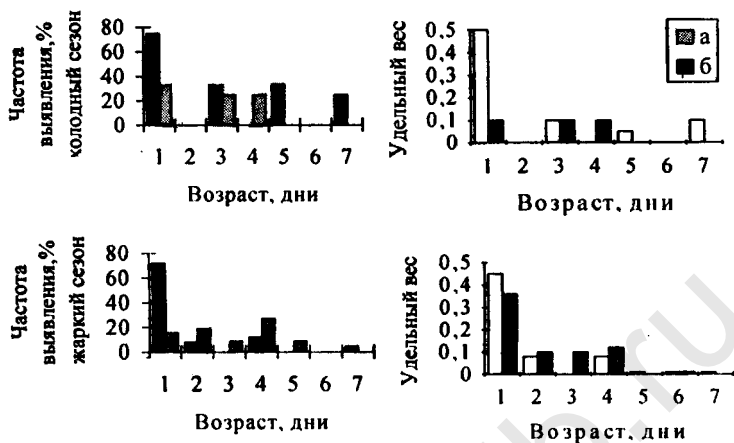
Как показали наши исследования, проведенные совместно с Э.М.Реджеповым, в условиях жаркого климата у здоровых новорожденных отмечается более низкая активность ферментов пищеварительного тракта, в основном лактазы, и всасывания углеводов по сравнению с аналогичными данными, полученными в средней полосе России С.Н. Князевым (1986).

В жаркий сезон только у доношенных новорожденных, имеющих зрелые ферментные системы энтероцитов, проявляется лактазная недостаточность, косвенно установленная нами по экскреции углеводов с фекалиями. Лактазная активность не меняется в зависимости от времени года у недоношенных новорожденных детей (рис.1).

Существует сезонная ритмика тканевого дыхания желудочно-кишечного тракта. Высокая активность отмечается зимой и весной. При высокой температуре организм сохраняет гомеостаз путем уменьшения уровня тканевого дыхания, в том числе в желудке и толстой кишке [Султанов Ф.Ф. и др., 1988].

В результате исследований, проведенных нами в Туркменистане, установлено, что базальная температура тела у новорожденных в жаркое время года снижена. Вероятно, это связано со снижением кровотока и интенсивности окислительных и ферментативных процессов преимущественно в тонкой кишке за счет усиленного кровоснабжения кожи, принимающей участие в теплоотдаче [Мусаев Х.Н. и др., 1988; Султанов Ф.Ф. и др., 1988]. Генетически детерминированная сезонная адаптация наблюдается только у доношенных детей и подтверждается высокими коэффициентами корреляции между показателями подмышечной и ректальной температуры.

Следовательно, пищеварительный тракт, так же как и другие органы и системы новорожденного, участвует в поддержании общего уровня теплопродукции. Микрофлора кишечника - один из важнейших факторов, влияющих на интенсивность теплообразования. Наиболее четко это проявляется в резко континентальных зонах и, вероятно, опосредованно передается из поколения в поколение.



**Рис. 1.** Экскреция углеводов с фекалиями у доношенных (а) и недоношенных (б) новорожденных в различные сезоны.

1 - лактоза; 2 - мальтоза; 3 - фруктоза; 4 - галактоза; 5 - глюкоза; 6 - сахароза; 7 - ксилоза.

Значительным событием является первичная колонизация бактериями организма ребенка при рождении. Формирование нормальной микрофлоры относится к числу важнейших характеристик здоровья новорожденного.

В неонатологии особое значение придается изучению микробиоценоза кишечника, являющегося многокомпонентной биологической системой, в которую входят сложившиеся филогенетически и онтогенетически количественные взаимодействия основных групп микроорганизмов на биологически определенных участках желудочно-кишечного тракта, которые участвуют в защитной, обменной и иммуноиндуцирующих функциях организма [Красноголовец В.Н., 1987].

Плод, находящийся в стерильных условиях, впервые встречается с микробами при прохождении через родовые пути матери. Эволюционно сложилась ситуация, при которой основными обитателями влагалища женщины являются лактобациллы (палочки Додерлейна) и в меньшей степени бифидобактерии. Во многих исследованиях выявлена идентичность условно-патогенной микрофлоры родовых путей матери и желудочно-кишечного тракта

новорожденного [Анكيرская А.С., 1985; Белокрысенко С.С., 1990].

Поэтому микрoэкологическую среду слизистых оболочек полости рта, желудка и тонкой кишки новорожденных формируют в основном лактобациллы [Соловьева И.В., 1986; Дэвис П.А., Готфорс Л.А., 1987].

Физиологическая подготовка матери к рождению ребенка сопровождается усиленной выработкой бифидогенных факторов. Почти у 87 % рожениц в отличие от персонала родильного дома обнаружено преобладание в кишечном содержимом бифидобактерий [Дорофейчук В.Г., 1979], значительная продукция иммуноглобулинов, лизоцима, бифидогенных факторов и лактобацилл на ореоле сосков молочной железы [Степанян Е.Г., 1989]. Это подтверждает предположение о том, что передача бифидогенных факторов от матери к ребенку происходит не только через молоко, но и благодаря близкому контакту матери и ребенка, т.е. при создании условий "биологического кювеза" [Левин А.Н. и др., 1988].

Лактобациллы и бифидобактерии обеспечивают барьерную функцию и колонизационную резистентность пищеварительного тракта. Они непосредственно или через слой слизистых наложений прикрепляются к слизистой оболочке и таким образом создают резидентную флору соответствующего отдела пищеварительного тракта.

Лактобациллы преобладают и в основном участвуют в процессах пищеварения в желудке и проксимальном отделе тонкой кишки. Бифидобактерии встречаются в микрофлоре стенок тонкой кишки, а реализуют свою защитную функцию в просвете толстой кишки, являясь основными представителями флоры этого отдела кишечника [Микельсаар М.Э. и др., 1985].

Бифидобактерии и лактобациллы осуществляют витаминообразующую функцию, способствуют синтезу незаменимых аминокислот, усвоению солей кальция, железа и витамина D. Они активизируют локальные защитные реакции, стимулируют синтез иммуноглобулинов и специфических факторов защиты пищеварительной системы новорожденных.

М.Ф. Дешекина и соавт. (1990) отмечают, что дефицит бифидобактерий сопровождается обязательным дефицитом лактобацилл. В онтогенезе меняется количественное содержание основных групп бактерий [Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г., 1979]. Качественные изменения характеризуются сменой видового состава.

У здоровых новорожденных наблюдается более высокая степень колонизации организма *Lactobacillus-Bifidobacterium* и более низкая степень колонизации *Echerishia coli* и бактероидами. К 3-му дню жизни эта разница становится статистически значимой.

**Состав кишечной микрофлоры новорожденных, находящихся на грудном вскармливании [Мамонова Л.Г. и др., 1985]**

Группа микроорганизмов	Количество Ig ( $M \pm m$ ), КОЕ/г
Анаэробы (общее количество)	$9,3 \pm 0,4$
Бифидобактерии	$9,0 \pm 0,4$
Бактероиды	$7,8 \pm 1,0$
Аэробы (общее количество)	$7,9 \pm 0,5$
Лактобациллы	$6,1 \pm 1,1$
Стрептококки	$7,5 \pm 0,9$
Энтерококки	$6,3 \pm 1,2$
Кишечные палочки (общее количество)	$7,6 \pm 0,5$
Клостридии	Не обнаружены
Стафилококки	$4,3 \pm 0,2$
Дрожжи и дрожжеподобные грибы	$3,9 \pm 1,6$
Протей	Обнаружены
Условно-патогенные энтеробактерии	Не обнаружены
Примечание. Клостридии и условно-патогенные энтеробактерии не обнаружены, частота обнаружения протеев - 15%, остальных микроорганизмов - 100%	

Раннее прикладывание здорового ребенка к груди матери и создание условий, обеспечивающих только грудное вскармливание, исключает патологическую колонизацию микробами и способствует физиологическому формированию микробиоценоза пищеварительного тракта. Микроэкологическая рациональность естественного механизма родов заключается в гарантированном получении ребенком микрофлоры матери. Это достигается созданием перинатальной службы по типу "мать-дитя" и обеспечением ребенка с первых минут жизни нативным молозивом. Грудное молоко имеет множество факторов, биологически значимых для новорожденного. У детей, находящихся на грудном вскармливании, наиболее важные микробные компоненты флоры фекальных масс сохраняются даже в случаях высокой степени загрязнения бактериями окружающей среды.

В микробиоценозе кишечника детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют условно-патогенные энтеробактерии, клостридии, протей. Стафилококки выявляются в небольшом количестве, но среди них *Staphylococcus aureus* не обнаружены.

При недостатке или полном отсутствии грудного вскармливания меняются группы условно-патогенной микрофлоры и направленность биохимических процессов, осуществляемых ими.

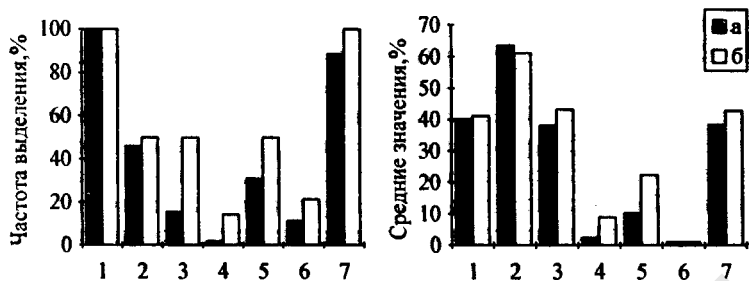
В настоящее время отсутствуют надежные критерии нормы, касающиеся состава микрофлоры кишечника новорожденных детей. Это обусловлено не только условиями перинатального развития плода и адаптации новорожденного, но и климатическими, а также сезонными особенностями региона, где он родился.

Наши исследования показывают, что формирование микрофлоры пищеварительного тракта у здоровых новорожденных в резко континентальном климате Туркменистана отличается от такового в регионах с умеренным климатом высоким удельным весом в толстой кишке неполноценных видов кишечной палочки - важнейшего компонента конечной стадии гидролиза лактозы. В жаркий сезон года, который продолжается почти 6 мес (с мая по октябрь) и сопровождается высокой температурой и интенсивным инфракрасным излучением, выявляются снижение температуры ядра тела, более выраженная колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой и увеличение удельного веса неполноценных видов кишечной палочки, усиливающих транзиторную лактазную недостаточность (рис. 2). Это сопровождается угнетением локального иммунитета пищеварительного тракта. Сезонная адаптация пищеварительного тракта отчетливо проявляется у доношенных детей.

Таким образом, более быстрое и частое возникновение дисфункции кишечника у новорожденных в жаркое время года в регионе Средней Азии объясняется выявленными особенностями функционального состояния пищеварительного тракта.

Генетически детерминирован процесс формирования иммунной системы у новорожденных, а степень зрелости лимфоидных органов соответствует этапам онтогенеза.

В неонатальном периоде З.М.Михайлова и соавт. (1986) выделяют два взаимосвязанных процесса: начало активного функционирования иммунной системы и формирование адаптационной иммунобиологической реакции. Созревание иммунной системы начинается на самых ранних этапах развития без экзогенной стимуляции.



**Рис.2.** Микробиоценоз толстой кишки у здоровых новорожденных в холодный (а) и жаркий (б) период.

1 - кишечная палочка; 2 - слабоферментирующая; 3 - лактозонегативная; 4 - гемолизирующая; 5 - энтерококки; 6 - условно-патогенная микрофлора; 7 - бифидобактерии Ig 7-11.

У здоровых доношенных детей иммунокомпетентные и первичные лимфоидные органы потенциально зрелы для осуществления реакции клеточного и гуморального иммунитета. В то же время незрелость регулирующих систем и нарушение фазных иммунологических механизмов являются причиной низкой антиинфекционной устойчивости новорожденных.

Контакт ребенка с миром микробов и начало энтерального питания приводят к активизации иммунитета.

Локальный иммунный барьер пищеварительного тракта в большинстве случаев способен самостоятельно без существенного включения системного иммунитета уберечь внутреннюю среду организма от чужеродных агентов, нейтрализуя их на уровне входных ворот. Ребенок рождается со зрелой системой синтеза свободного секреторного компонента и иммуноглобулина А (IgA). Секреторный компонент обуславливает селективную локализацию предшественников IgA-продуцирующих клеток в слизистых. Их высокое содержание обеспечивает темпы созревания локальной системы иммунитета по сравнению с общей [Чернышева Л.И., 1986; Mellander L., 1985]. Секреция IgA в тонкой кишке связана с развитием плазматических клеток слизистой оболочки кишечника и зависит от зрелости ребенка.



Для физиологического развития ребенка имеет значение функциональное состояние не только его собственных защитных механизмов, но и защитных механизмов молока матери.

Качественный состав грудного молока меняется в зависимости от состояния здоровья матери, течения беременности и возраста новорожденного. В результате наших исследований, проведенных в Москве и Туркменистане, установлены самые низкие концентрации углеводов в молоке матерей, родивших преждевременно. Повышение удельного веса углеводов происходит по мере увеличения постнатального возраста ребенка и соответственно по мере повышения ферментативной активности кишечника.

В жаркое время года, когда выявляется лактазная недостаточность у доношенных детей, уровень углеводов в молозиве матерей достоверно ниже, чем в холодное время.

Эти результаты еще раз свидетельствуют о необходимости вскармливания новорожденных нативным молоком матери для правильного становления функций пищеварительного тракта и подтверждают тесную прямую и обратную связь матери и ребенка, продолжающуюся после рождения.

Таким образом, функциональное состояние пищеварительного тракта новорожденных генетически детерминировано в различных регионах и климатических зонах и формируется в процессе онтогенетического развития в тесной иммунобиологической взаимосвязи с организмом матери.

## **ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ**

*Транзиторные диареи.* В генезе физиологической транзиторной диареи имеют значение переход на лактотрофное питание и раздражение кишечника пищей. Они относятся к пограничным состояниям новорожденных. Однако пищеварительный тракт выполняет не только пищеварительную и транспортную функции, но и роль защитного селективного барьера на пути пищевых веществ и микроорганизмов [Яцык Г.В., 1980; Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991]. Это самый большой резервуар микробов.

Способность новорожденного к адаптации определяется, во-первых, условиями внутриутробного развития плода или функциональным состоянием биологической системы мать - плацента - плод; во-вторых, она обеспечивается взаимосвязью функ-

циональных, биохимических, морфологических, регуляторных процессов собственного организма и условиями окружающей его внешней среды.

Хорошо известно, что экстрагенитальные и гинекологические заболевания матери, осложненное течение беременности и родов существенно влияют на развитие и состояние плода, адаптацию и заболеваемость новорожденного. Недостаточно сформированные механизмы защиты только что родившегося ребенка нередко приводят к утрате доминирующей роли макроорганизма во взаимодействии с окружающим миром микробов. Это проявляется нарушениями первичного формирования микробиоценоза пищеварительного тракта. Первичная патологическая колонизация микроорганизмами может начаться не только после рождения ребенка, но и в конце беременности, а также в процессе родов.

Более выраженная патологическая микробная колонизация кишечника наблюдается у детей, родившихся преждевременно или с признаками задержки внутриутробного развития, при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитальной системы беременных, а также когда безводный промежуток в родах превышает 6 - 9 ч.

Снижение иммунологической реактивности у новорожденных с различными нарушениями внутриутробного развития и проявлениями хронической гипоксии плода, которые возникают при тяжелой степени анемии, сердечно-сосудистых заболеваниях у матери во время беременности, а также при поздних гестозах, является фоном для первичной патологической микробной колонизации.

Микробиоценоз и локальная защита пищеварительного тракта рассматриваются с позиции эндомикробиологической системы человека, определяющей условия его развития и состояние здоровья [Яцык Г.В., 1980; Уголев А.М., 1984; Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991].

Наши исследования показали, что ведущей причиной транзиторной диареи у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде является первичная патологическая контаминация пищеварительного тракта условно-патогенной микрофлорой.

К наиболее важным факторам, способствующим физиологическому становлению эндомикробиологической системы новорожденного, относятся условия, в которых проходит ранняя неонатальная адаптация детей. Эти условия должны быть направлены на предупреждение колонизации ребенка госпитальными

штаммами микробов и гарантированное получение микрофлоры матери. Асептический режим работы родильных домов и детских больниц ограничивает эту возможность. Помимо этого, на процесс формирования микрофлоры кишечника новорожденных влияют срок работы родильного отделения после текущего ремонта и очередной санитарной обработки, а также длительность пребывания ребенка в родильном стационаре. Количество новорожденных, колонизированных госпитальными штаммами бактерий, резистентными к антибиотикам, к 3-му дню пребывания в родильном стационаре достигает 94 - 98%.

В постнатальный период основным источником инфицирования новорожденных являются в 50 - 70% случаев сотрудники-бактерионосители, ухаживающие за детьми, у которых обнаруживаются госпитальные штаммы стафилококков, кишечной палочки, протей, синегнойной палочки и других микробов, а также новорожденные с ослабленным иммунитетом.

В неонатальных отделениях вирулентные микроорганизмы накапливаются в медицинской технике (катетеры, интубационные трубки, ларингоскопы, системы кювезов), предметах ухода за новорожденными. Через руки персонала и медицинскую аппаратуру ребенку могут передаваться и патогенные микробы.

В раннем неонатальном периоде у детей из группы перинатального риска первичная патологическая микробная контаминация во многих случаях приводит к реализации внутриутробных и неонатальных заболеваний, развивающихся по типу аутоинфекции, за счет активации собственных микробов при несовершенной иммунной защите.

Исследования последних 10 лет убедительно свидетельствуют о целесообразности организации I и II этапов для выхаживания и лечения новорожденных по типу "мать - дитя", ранней выписки из родильного стационара (на 3 - 4-й день) здоровых новорожденных (при условии хирургической обработки пуповинного остатка) и раннем переводе заболевших или детей с нарушенным периодом адаптации в детские больницы.

Физиологическому формированию микробиоценоза способствует прикладывание ребенка к груди матери в первые минуты после рождения [Елизарова И.П. и др., 1984].

Молозиво, обладающее необходимыми иммунобиологическими факторами, значимыми для ребенка, приводит к оптимальной постнатальной адаптации желудочно-кишечного тракта не только здоровых доношенных новорожденных, но и недоношенных, детей с нарушениями внутриутробного развития.

В настоящее время можно считать доказанным участие матери в адаптации ребенка по типу прямой и обратной связи. Антигенная информация, поступающая от ребенка, способствует повышению содержания иммуноглобулинов в молоке матери. Однотипность иммунных и микробиологических изменений ребенка и матери подтвердили В.А.Воробьева и соавт. (1990). До конца вопросы иммунобиологической взаимосвязи матери и ребенка еще не выяснены.

Наши исследования показали, что состав и защитные факторы грудного молока матери очень индивидуальны и переменчивы, они зависят от характера внутриутробного развития плода, адаптационных возможностей пищеварительного тракта новорожденного и его основной патологии. При нарушении адаптации в раннем неонатальном периоде мать с ребенком вовлекаются в этот процесс путем включения механизмов оптимизации лактогенеза.

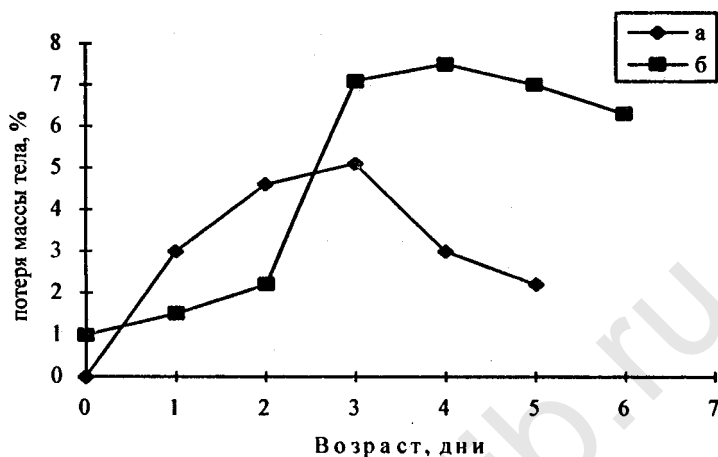
Здоровые новорожденные должны находиться только на грудном вскармливании. Наши данные подтверждают многочисленные наблюдения, свидетельствующие о нецелесообразности смешанного режима у новорожденных, поскольку необходимый объем жидкости они получают с молоком матери. При этом исключается дополнительный источник возможного патологического микробного заселения пищеварительного тракта через соски, бутылочки и смеси.

Наиболее важным условием совместного пребывания матери и ребенка в родильном стационаре является исключительно грудное вскармливание здоровых новорожденных детей, которое проводится по их требованию, без соблюдения определенных часов кормления в дневное и ночное время.

Частое прикладывание к груди новорожденного способствует более быстрому становлению и усилению лактации у матери. Эти мероприятия служат профилактикой ложной гипогалактии. По статистике ВОЗ, лишь у 3% кормящих женщин регистрируется истинная гипогалактия, а остальные случаи обусловлены ранним введением питья и прикорма новорожденным.

Частые прикладывания ребенка к груди, стимулируя лактацию матери, предупреждают развитие патологической потери массы тела.

В отличие от общепринятого режима ведения новорожденных детей в родильных стационарах, применение метода исключительно грудного вскармливания изменяет характер кривой массы тела: в первые 2 дня жизни потеря массы тела более значитель-



**Рис.3.** Динамика массы тела (%) у здоровых новорожденных при различных методах вскармливания.

а - исключительно грудное вскармливание, без питьевого режима;  
 б - 7-разовое кормление у груди матери и питьевой режим.

ная, связанная со становлением лактации матери. Однако к 5-му дню жизни у большего числа детей мы наблюдали восстановление ее до показателей при рождении. При семиразовом режиме вскармливания в 52% случаев даже к 7-му дню жизни наблюдался дефицит массы тела в пределах 5 - 7% (рис.3).

Это свидетельствует, во-первых, о более быстром эффективном становлении лактационной функции женщины при исключительно грудном вскармливании и частом прикладывании ребенка к груди и, во-вторых, развеивает устоявшееся мнение о том, что в первые дни после родов из-за скудного отделения молозива ребенка необходимо докармливать и поить, чтобы предотвратить патологическую потерю массы тела.

Следовательно, методика исключительно грудного вскармливания с рождения здоровых новорожденных обеспечивает быструю адаптацию пищеварительного тракта ребенка к условиям внеутробной жизни, обуславливая более быстрое восстановление массы тела.

В жаркое время года потеря массы тела не превышает средних значений, полученных в зимний сезон.

На ореоле сосков матери содержатся SigA в высоких титрах, отмечается активность лизоцима, бифидогенного фактора и, вероятно, многих других важных для ребенка биологически активных факторов, что свидетельствует о нецелесообразности не только обработки груди перед кормлением дезинфицирующими средствами, но и обмывания ее водой.

Однако в реальной жизни высокий удельный вес составляют женщины из группы высокого перинатального риска по рождению больного ребенка. Поэтому в каждом конкретном случае рождения ребенка из группы перинатального риска по заболеваемости следует индивидуально решать вопрос о введении режима исключительно грудного вскармливания.

В микрофлоре родовых путей, околоплодных водах и строме плаценты у женщин из группы риска преобладают бактериоиды и другие анаэробы в ассоциации с аэробами. У новорожденных при этом отмечается раннее заселение кишечника неспорообразующими анаэробами, играющими ведущую роль в возникновении кишечного дисбактериоза [Володин Н.Н., Коршунов В.М., 1986; Урдабаев Ж.К. и др., 1986; Хан Э.Ф., 1991].

В ряде работ доказана значимость метода биологической санации родовых путей конкурентной флорой, имеющей высокую степень тропности к слизистым оболочкам влагалища женщины и пищеварительного тракта новорожденного. К ним относятся различные штаммы лактобацилл и бифидобактерий. Для профилактики развития дисбактериоза кишечника новорожденным из группы перинатального риска назначают бифидумбактерин и лактобактерин [Гончарова Г.И., 1970; Семенова Л.П. и др., 1983; Чернышева Э.Б., 1989; Яцык Г.В., 1980].

В научных исследованиях, проводимых нами в Туркменистане на протяжении ряда лет, была установлена высокая эффективность *Lactobacillus acidophilum* штамма К<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> (ЛАК<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>), применяемой в виде живой культуры в кисломолочных взвешках с целью биологической санации родовых путей беременных женщин и для первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта у новорожденных из группы перинатального риска.

Разработчиками Л.А. Пуховниковой, И.С. Королевой, В.Л. Денисовой ЛАК<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> рекомендованы для приготовления сухих диетических молочных продуктов. Кислотность штамма составляет 175 - 400 Т, лактобациллы ассимилируют лактозу, глюкозу, ара-

бинозу и оказывают подавляющее влияние на бактерии кишечной палочки.

Показанием к биологической санации во время и вне беременности служит высокая контаминация слизистых оболочек влагалища женщин условно-патогенной и патогенной микрофлорой. Для этой цели рекомендуется 4% взвесь LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>, которой смачивают тампоны и вводят ежедневно во влагалище, оставляя на 2 ч. Применение биологической санации в период беременности позволяет нормализовать микробиоценоз влагалища будущей матери и обеспечивает физиологическую первичную контаминацию кожи и слизистых оболочек пищеварительного тракта новорожденного. Хорошие результаты получены при экстренном проведении биологической санации родовых путей у больных женщин в родах [Радзинский В.Е. и др., 1990].

У новорожденных из группы перинатального риска период ранней адаптации протекает с осложнениями, что вызывает необходимость применения методов реанимации и интенсивной терапии, в связи с чем нарушается принцип раннего прикладывания к груди и вскармливания нативным молоком матери. При этом наблюдается высокая частота внутриутробных и неонатальных инфекционно-воспалительных заболеваний. В этой группе почти в 70 % случаев развиваются нарушения функции кишечника в виде срыгиваний, рвоты, метеоризма, разжиженного и частого стула с примесью слизи, что нередко приводит к патологической потере массы тела и интоксикации. У 30 % детей в копрограммах повышено число лейкоцитов в поле зрения (20 - 30) и значительное количество слизи.

Одновременное нарушение функции кишечника у группы детей является одним из первых признаков эпидемиологического неблагополучия в стационарах для новорожденных.

Дисфункции кишечника, возникающие в раннем неонатальном периоде, неблагоприятно отражаются не только на становлении функции пищеварительной системы, но и на формировании иммунитета, физическом и нервно-психическом развитии ребенка.

К сожалению, число новорожденных, относящихся к группе высокого перинатального риска, не уменьшается. Особое значение для них приобретают методы первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта зубиотическими препаратами, которые содержат бифидобактерии и лактобациллы.

В неонатальной клинической практике с этой целью нами эффективно применяются LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>, которыми заквашивают адап-

тированные смеси в виде 1% кисломолочной взвеси [Ясинская А.Н. и др., 1989]. LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> обладают тропностью к верхним отделам пищеварительного тракта ребенка и активной слизиобразующей функцией, обеспечивают оптимальную кислотность желудочного содержимого за счет молочной кислоты и создают интраеюнальную бактерицидность. Под влиянием гидролитических ферментов, образующихся в процессе жизнедеятельности лактобацилл, улучшается переваривание грудного молока, происходит физиологическое формирование микробиоценоза и локального иммунитета пищеварительного тракта. 1% LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> применяют в качестве зубиотика по 2 - 3 мл во время трех кормлений из ложки, через назогастральный зонд или путем смазывания ею сосков матери перед кормлением ребенка.

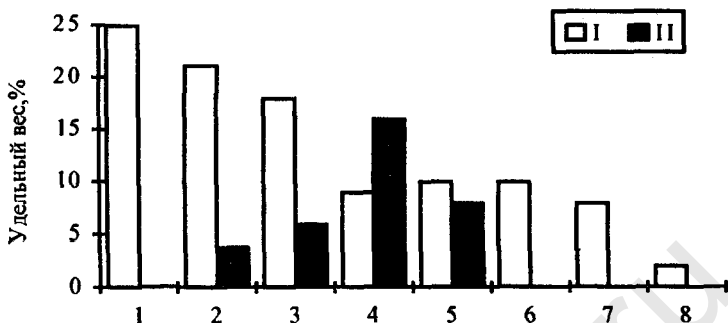
Впервые лактобациллы по показаниям дают в родильном зале, сразу же после проведения первичной реанимации и обработки новорожденного.

Метод первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта у новорожденных из группы перинатального риска позволяет избежать появления диарей и уменьшает потерю массы тела в раннем неонатальном периоде до 3%. У всех детей к 3 - 4 дням жизни меконияльный характер испражнений менялся на гомогенную кашицеобразную желтую массу, не имеющую патологических примесей, непереваренных комочков жира и водянистого пятна на пеленках.

Хорошие результаты получены при внедрении этого метода в клиниках, оказывающих помощь беременным из группы высокого перинатального риска. По сравнению с периодом, когда не применялась первичная управляемая контаминация кишечника LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> (1987), в 1988 и 1989 гг. число инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных уменьшилось в 9,1 раза, а диарей - в 25 раз (рис.4).

Клиническая эффективность первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта новорожденных 1% взвесью LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> подтверждалась улучшением параметров микробиоценоза и локального иммунитета пищеварительного тракта на 3-4-й и 6 - 7-й дни жизни ребенка. В 12 раз увеличивалось число детей, выделяющих из толстого кишечника бифидобактерии в титрах lg 8 - 11. К 7-му дню жизни бифидобактерии обнаруживались в 89,6 % случаев. Вдвое уменьшался процент выделения различной условно-патогенной микрофлоры, в основном она была представлена *Staphilococcus epidermidis* и грибами *Candida albicans*, по сравнению с аналогичной группой, в которой более





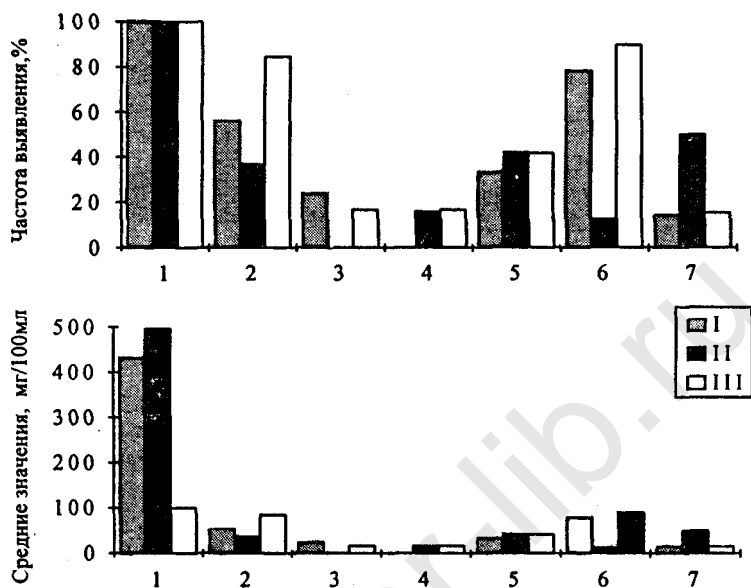
**Рис.4.** Структура и удельный вес инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в зависимости от применения профилактических мероприятий (ПМ) в перинатальном периоде.

I - до применения ПМ; II - после применения ПМ; 1 - энтероколит; 2 - омфалит; 3 - пиодермия; 4 - конъюнктивит; 5 - сепсис; 6 - флегмона; 7 - пузырьчатка; 8 - мастит, остеомиелит.

чем у 85% выделяли грамотрицательную флору. Удельный вес энтерококков был аналогичен такому показателю у здоровых детей. Уменьшалось число кишечных палочек с патогенными свойствами. В динамике к 8-му дню жизни увеличивалось число палочек, обладающих способностью хорошо или слабо ферментировать лактозу, и, наоборот, снижалось число лактозонегативных и гемолизирующих видов коли-флоры (рис.5).

Первичная управляемая контаминация положительно влияла на процесс становления локальной иммунной защиты пищеварительного тракта. В 6,4 раза увеличивалось число новорожденных, у которых в копрофильтрах обнаруживали моноформы IgA, одновременно в 7 раз повышались их титры. Частота выявления IgA и SIgA в копрофильтрах приближалась к аналогичным показателям у здоровых новорожденных. В раннем неонатальном периоде мы наблюдали постепенное повышение титров SIgA и лизоцима в копрофильтрах с увеличением возраста новорожденных из группы перинатального риска, имеющих синдром нарушенной колонизации кишечника.

В случаях, когда первичная управляемая контаминация не применялась, при низких значениях IgA наблюдался резкий



**Рис.5.** Микробиоценоз кишечника у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

I - здоровые; II - группа перинатального риска; III - первичная управляемая контаминация пищеварительного тракта LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> в группе перинатального риска; 1 - кишечная палочка; 2 - слабоферментирующая; 3 - лактозонегативная; 4 - гемолизирующая; 5 - энтерококки; 6 - бифидобактерии (lg7-11), 7 - условно-патогенная микрофлора.

подъем титров SIgA и активности лизоцима (рис.6).

Следовательно, первичная патологическая контаминация кишечника в раннем неонатальном возрасте сопровождается угнетением секреции IgA, продукция которого обусловлена развитием плазматических клеток слизистой оболочки кишечника. Это приводит к компенсаторному резкому увеличению числа функционально неполноценных секреторных клеток. Огромную роль при этом играют специфические и неспецифические гуморальные и клеточные факторы защиты молозива матери.

Однако тяжелое состояние новорожденных в первые дни

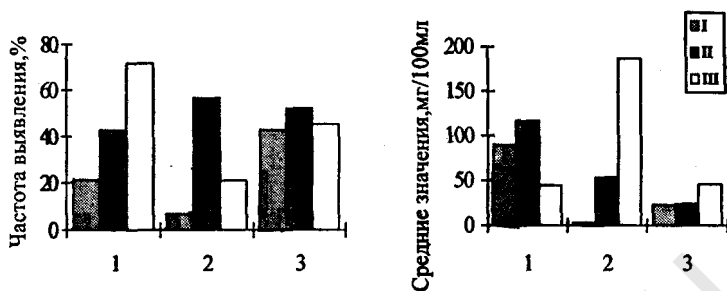


Рис.6. Локальные факторы защиты кишечника в раннем неонатальном периоде.

1 - здоровые; 2 - новорожденные из группы перинатального риска; 3 - применение первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> в группе перинатального риска.

адаптации нередко является показанием к назначению донорского молока, лишенного этих факторов.

Исследования свидетельствуют о быстром становлении пищеварительной функции кишечника у детей из группы перинатального риска под влиянием LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>. Наблюдалось повышение рН кишечного содержимого, улучшалось расщепление дисахаров и всасывание углеводов даже по сравнению со здоровыми новорожденными.

Контаминации кишечника LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> в сочетании с ранней выпиской новорожденных из родильного дома на 3 - 4-й день жизни позволили избежать нарушений функционального состояния пищеварительного тракта у всех детей.

К возрасту 1 мес у этих детей средняя прибавка массы тела была достоверно выше, чем в группе сравнения и у здоровых новорожденных. Меньше было случаев дисфункции кишечника при переводе детей на смешанное и искусственное вскармливание. В раннем неонатальном периоде проводится лечение новорожденных с внутриутробной инфекционной патологией, при высокой степени риска интранатальной и неонатальной инфекции, а также в случаях нарушения адаптации вследствие незрелости и функциональной недостаточности. Ряд препаратов и лечебных процедур может способствовать появлению диареи. Все

антибактериальные препараты независимо от способа применения приводят к нарушениям кишечного зубиоза и дисфункции кишечника.

Энтеральное применение некоторых лекарственных средств у новорожденных способствует раздражению или даже поражению эпителия слизистой оболочки желудка и кишечника, что сопровождается усилением перистальтики и секреции. Подобным действием обладают все гиперосмолярные растворы (осмолярность выше 280 - 290 мосм/л), диакарб, глутаминовая кислота, теофиллин и другие.

Длительное проведение фототерапии (более 6 ч в сутки) у новорожденных с гипербилирубинемией вызывает нарушение водно-электролитного баланса (значительное снижение уровня кальция в крови) и развитие диареи.

*Диареи, обусловленные врожденной и наследственно приобретенной патологией.* По этиологии и характеру функциональных нарушений эти диареи относятся к первичной недостаточности пищеварительной функции тонкой кишки. Они объединяют интестинальные энзимопатии (синдром мальдигестии), обусловленные недостаточностью дисахаридаз, энтерокиназы и пептидаз, а также синдром первичной недостаточности всасывательной функции тонкой кишки (синдром мальабсорбции), связанный с нарушениями всасывания моносахаридов, аминокислот, жиров, витаминов, минеральных веществ и электролитов.

Первичные наследственные нарушения пищеварения и всасывания возникают при патологии отдельных функциональных систем (ферментов и транспортных систем) слизистой оболочки кишечника. Это проявляется нарушением гидролиза и всасывания основных ингредиентов пищи: углеводов, белков, жиров, витаминов, минеральных веществ.

Первичные нарушения всасывания сахаров. Наследственные дефекты в системе дисахаридаз кишечника проявляются симптомами упорных желудочно-кишечных расстройств и развитием дистрофии. Чаще других форм встречается дефицит лактазы. Способность расщеплять лактозу передается по аутосомно-доминантному, а способность всасывания - по аутосомно-рецессивному типу.

Выявление этнических различий в частоте лактозной мальабсорбции доказывает генетическую природу этого вида интестинальной энзимопатии.

В неонатальном периоде диарейный синдром, обусловленный врожденной или наследственной патологией, представлен в классификации M.Ament (1972).

**Диарейный синдром при врожденной  
и наследственной патологии:**

- муковисцидоз;
- непереносимость белка коровьего молока, белка сои;
- врожденная хлоридная диарея;
- врожденная глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- врожденный дефицит лактазы;
- дефицит энтерокиназы;
- энтеропатический акродерматит;
- синдром короткой тонкой кишки;
- первичная гипوماгнеземия;
- синдром Вискотта - Олдрича (первичный иммунный дефицит);
- дефицит транскобаламина-II (витамин В<sub>12</sub>-мальабсорбция).

Наши исследования экскреции углеводов с фекалиями, проведенные более чем у 600 новорожденных детей с диарейным синдромом, показали высокие прямые коэффициенты корреляции уровня лактозы в фекалиях у детей туркмен, армян, азербайджанцев. Имеется географический вариант генетической гипотезы.

У человека и других млекопитающих активность лактазы в кишечнике снижается после периода грудного вскармливания. У части индивидуумов лактазная активность сохраняется всю жизнь. Это связано с возникновением молочного скотоводства и появлением молочных продуктов в определенных географических районах, где население ими питалось.

Существуют различные точки зрения на возникновение первичной лактазной недостаточности. Одна из них - теория мутации генов операторов и регуляторов: тормозящее влияние гормональных веществ обуславливает нарушение синтеза белка, ответственного за образование лактазы [Freiburghaus A.U. et al., 1976]. Возможно, лактазный дефицит является следствием ингибирующего действия пищи на активность лактазы в слизистой оболочке кишечника.

Непереносимость лактозы типа Durand проявляется в первые дни жизни и характеризуется упорной рвотой и диареей после каждого кормления грудью, которые приводят к быстрому обезвоживанию и развитию токсикоза. Кроме лактозурии, в моче таких детей обнаруживается гипераминоацидурия. Существует предположение о недостаточности лактазы II, локализованной в энтероцитах.

**Классификация первичных (врожденных и наследственно обусловленных) нарушений кишечного всасывания [Фролькис А.В., 1989].**

I.	Первичные нарушения всасывания моносахаридов: первичная мальабсорбция глюкозы и галактозы, первичная мальабсорбция фруктозы
II.	Первичные нарушения всасывания аминокислот: болезнь Хартнапа, цистинурия, врожденная лизинурия, первичная мальабсорбция триптофана, иминоглицинурия, синдром Лоу, первичная мальабсорбция метионина
III.	Первичные нарушения всасывания жиров: абеталипопротеинемия, первичная мальабсорбция желчных кислот
IV.	Первичные нарушения всасывания витаминов: первичная мальабсорбция витамина В <sub>12</sub> , первичная мальабсорбция фолиевой кислоты
V.	Первичные нарушения всасывания минеральных веществ: акродерматит энтеропатический, первичная гипомагнеземия, синдром Менкеса, семейный гипофосфатемический рахит, идиопатический первичный гемохроматоз
VI.	Первичные нарушения всасывания электролитов: врожденная хлоридорея, летальная семейная затянувшаяся диарея

Непереносимость моносахаридов обусловлена дефектом активного энергозависимого транспорта глюкозы и галактозы в слизистой оболочке кишечника, протекающего с помощью белкового переносчика, органически связанного с мембранными структурами клеток. Трансмембранный перенос глюкозы обеспечивается энергосистемами натриевого насоса [Яцык Г.В., 1969; Lindquist B., Meluwisse J., 1962].

У новорожденных могут встречаться первичные формы нарушения всасывания глюкозы и галактозы с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерно нарушение транспорта глюкозы в почечных канальцах, проявляющегося транзиторной глюкозурией.

Глюкозо-галактозная мальабсорбция проявляется диареей в первые 2 - 4 дня жизни ребенка. Частота стула увеличивается до 10 - 20 раз в сутки, испражнения приобретают кислый запах. Быстро развиваются симптомы дегидратации, но рвота отсутствует. При прекращении молочного питания и назначении фруктозы диарея быстро исчезает.

При недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы введение в питание соков сопровождается гипогликемией, метаболическим ацидозом, гиперлактатемией, гипофосфатемией и увеличением печени.

Клиническая картина генетически детерминированных и приобретенных синдромов мальдигестии и мальабсорбции сходна и характеризуется рвотой, диареей, вздутием живота с постепенной задержкой физического развития ребенка.

Сахаразно-изомальтазная недостаточность проявляется непереносимостью крахмала (вариант аутосомно-доминантного типа наследования). Она обусловлена снижением изомальтазной и мальтазной активности и отсутствием в слизистой оболочке кишечника инвертазы.

Мальтозная и изомальтозная мальабсорбция обычно сочетается с другими видами дефицита дисахаридаз, чаще с дефицитом сахаразы.

При выраженном дефекте сахаразы (мальтазы-1б) не происходит расщепления сахарозы на фруктозу и глюкозу.

Клинические симптомы сахаразной недостаточности появляются после перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание. Заболевание проявляется рецидивирующим поносом, реже рвотой и дегидратацией. Неабсорбированная в кишечнике сахароза способствует увеличению объема кишечного содержимого и ускорению его транзита по кишечнику.

Дефекты синтеза ферментов приводят к бактериальному разложению нерасщепленных дисахаридов, выходу воды и электролитов в просвет кишечника. В процессе брожения образуются молочная и уксусная кислоты, происходит сдвиг рН в кислотную сторону, что приводит к заселению верхних отделов кишечника микроорганизмами. Токсические состояния детей развиваются при всасывании бактериальных метаболитов из просвета кишечника.

Приобретенные, вторичные формы мальабсорбции моносахаридов встречаются у новорожденных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Они сопровождаются диареей и исчезают по мере лечения основного заболевания.

Наследственные нарушения всасывания аминокислот. В клинической практике дифференцируют наследственные нарушения всасывания и расстройства метаболизма аминокислот. При первичной патологии всасывания аминокислот в большинстве случаев наблюдается нарушение их реабсорбции в почечных канальцах, что указывает на общие механизмы транспорта аминокислот в энтероцитах и клетках почечных канальцев [Уголев А.М., 1985].

Ю.А. Изачик (1991) предполагает наличие четырех или пяти систем транспорта и соответственно переносчиков аминокислот: для всасывания нейтральных (моноаминокарбоновых), основных (диаминокарбоновых) и цистина; кислых (моноаминодикарбоновых); иминокислот и глицина и для абсорбции метионина.

Большинство наследственно обусловленных нарушений кишечной абсорбции обусловлены аномалией гена 22 аутосомы и наследуются по рецессивному типу.

Причиной первичных нарушений всасывательной функции тонкой кишки является генетически обусловленное расстройство молекулярных механизмов интестинального транспорта. Морфологические изменения структурных элементов слизистой оболочки тонкой кишки развиваются вторично при синдроме Лоу, летальной семейной затянувшейся диарее, абеталипопротеинемии, энтеропатическом акродерматите. Большинство транспортных дефектов локализуется на апикальной мембране энтероцитов, препятствуя проникновению веществ внутрь клеток.

Первичные нарушения всасывания жиров. В раннем неонатальном периоде нарушение всасывания жиров проявляется плохим аппетитом, обильными испражнениями, рвотой, быстрым



развитием гипотрофии и в последующем, на первом году жизни, задержкой психомоторного развития.

Клиническая картина при абеталипопротеинемии (синдром Бессена - Корнцвейна) проявляется нарушением кишечного всасывания, анемией и нервно-мышечной патологией.

В основе заболевания лежит нарушение синтеза и секреции апопротеина В, что приводит к аномалии строения хиломикронов липопротеидов очень низкой плотности. Полагают, что это проявляется дефектом клеточных мембран эритроцитов, клеток нервной системы и др.

Стойкие нарушения кишечного всасывания жиров вызывают дефицит витамина Е. Поэтому введение возрастных доз витамина Е одновременно с заменой в пище жирных кислот с длинной молекулой на среднецепочечные триглицериды позволяет добиться положительных результатов в лечении данной патологии.

Первичная мальабсорбция желчных кислот обусловлена наличием дефекта их транспорта в энтероците. Стимуляция системы циклических монофосфатидов невоссавшимися желчными кислотами сопровождается усилением кишечной секреции и диареей. В лечении рекомендуется применять холестирамин [Neu J.E. et al., 1982].

Первичная мальабсорбция витамина В<sub>12</sub> наблюдается при некоторых редких врожденных заболеваниях и обусловлена недостаточной выработкой в желудке специфического мукопротеида, способствующего конъюгации витамина В<sub>12</sub> [Вельтищев Ю.Е. и др., 1983].

Транспорт витамина через стенку кишечника зависит от отсутствия или недостатка транскобаламина-II. Известен вариант изолированной мальабсорбции витамина В<sub>12</sub> в подвздошной кишке, обусловленной нарушением рецепторного аппарата слизистой оболочки.

Первичные нарушения всасывания минеральных веществ. Физиологическая роль микроэлементов многообразна, но в первую очередь связана с функционированием ферментных систем клеток и стимуляцией полиионной белковой молекулы. Полагают, что микроэлементы стабилизируют трехмерную структуру молекулы и важны для синтеза всех белков.

Механизмы всасывания минеральных веществ изучены частично.

В периоде новорожденности врожденные нарушения всасывания минеральных веществ незаметны, по-видимому, из-за ак-

тивного усваивания грудного молока, способного нивелировать эти дефекты.

Клинические симптомы энтеропатического акродерматита (синдром Брандта) появляются в раннем возрасте, после окончания грудного вскармливания.

Первичная гипомagneзиемия проявляется у ребенка в возрасте нескольких недель белоктерющей диареей, судорогами, мышечной гипотонией и сопутствующей гипокальциемической тетанией. Заболевания относятся к аутосомно-рецессивным.

Первичные нарушения всасывания электролитов. Врожденная хлоридная диарея - редко встречающееся аутосомно-рецессивное заболевание. Болезнь проявляется внутриутробно многоводием, однако отсутствуют сообщения об успешной пренатальной диагностике данной патологии [Holmberg C. et al., 1977]. Дефект обусловлен активностью транспорта  $\text{Cl}^- / \text{H}_2\text{CO}_3$  в подвздошной и ободочной кишке.

В неонатальном периоде появляются неукротимая рвота, профузный понос, быстро развиваются дегидратация, желтуха и ацидоз.

Позднее при отсутствии лечения возникают алкалоз, гипохлоремия, гипонатриемия и гипокалиемия. Уровень сывороточного натрия может нормализоваться благодаря развитию вторичного гипоальдостеронизма. После первых месяцев жизни стабильно с фекалиями экскретируется большое количество  $\text{Cl}^-$ , превышающее суммарную концентрацию  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  [Harties J. et al., 1985].

В 1985 г. Ch. Holmberg и I. Perheentupa описали врожденную  $\text{Na}^+$ -диарею, сходную по клинической картине с врожденной хлоридной диареей. При данной патологии наблюдается дефект механизма транспорта  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ , нарушение абсорбции натрия в тонкой и толстой кишке.

Летальная семейная затянувшаяся диарея характеризуется полной мальабсорбцией, которая сразу же после рождения ребенка проявляется тяжелой водянистой диареей, резистентной к терапии. У больных необходимо поддерживать баланс пищевых веществ только парентеральной терапией. В основе данной патологии, по-видимому, лежит дефект регенерации кишечного эпителия. Сводные данные приведены в табл. I.

Таблица 1. Клинические формы первичных нарушений  
кишечного транспорта [Фролькис А.В., 1989]

Вид нарушения	Транспортный дефект		Клиника
	в тонкой кишке	в почках	
Первичная мальабсорбция:			
глюкозы и галактозы	Снижение всасывания	Снижение реабсорбции глюкозы	Диарея, боли, вздутие живота
фруктозы	То же		Диарея, боли в животе
триптофана	То же		Отставание в развитии, склонность к инфекциям, периодическая лихорадка, запоры, окрашивание пеленок в голубой цвет
метионина	То же	Снижение реабсорбции	Психические нарушения, судорожные припадки, отеки, одышка, характерный запах мочи
желчных кислот	То же		Периодическая диарея дефицит массы тела
фолиевой кислоты			Мегалобластическая анемия
витамина В <sub>12</sub>	То же	Протеинурия	Мегалобластическая анемия, рвота, запоры, иногда лихорадка, отставание в развитии

Цистиноурия	Снижение всасывания цистина и основных аминокислот	Снижение реабсорбции этих аминокислот	Бессимптомное течение. Цистиновые мочевые камни, иногда боли в животе
Врожденная лизинурия	Снижение всасывания лизина и основных аминокислот	Снижение реабсорбции этих аминокислот	Непереносимость белков, диарея, рвота отставание в развитии
Иммуноглицинурия	Снижение всасывания глицина, пролина, гидроксипролина	Снижение реабсорбции этих аминокислот	Бессимптомное течение
Абетилипопротеинемия	Снижение синтеза апопротеина В, снижение всасывания липидов		Спруповидные симптомы, акантоцитоз, анемия, неврологические расстройства, скотома и слепота
Синдром Фану	Снижение всасывания многих аминокислот	Снижение реабсорбции этих аминокислот	Врожденная катаракта, глаукома, гипертония, остеопороз, умственная отсталость

Первичная гипомagneземия	Снижение всасывания магния		Судороги, гипотония мышц
Акродерматит эритроцитический	Снижение всасывания цинка		Изменения кожи на конечностях, ягодицах, диарея, склонность к инфекциям, облысение, стоматит, блефарит, конъюнктивит
Синдром Менкеса	Снижение всасывания меди	Протеинурия	Скрученные щетинистые легко ломающиеся волосы, отставание психического развития, тяжелые неврологические нарушения
Болезнь Хартмана	Снижение всасывания нейтральных аминокислот	Повышение клиренса ряда аминокислот	Пеллагроидные изменения кожи, мозжечковая атаксия, другие неврологические нарушения, психические расстройства
Семейный гипофосфатемический рахит	Снижение всасывания фосфора	Снижение реабсорбции фосфора	Деформация черепа, искривление и деформация конечностей, "утиная" походка
Идиопатический первичный гемохроматоз	Повышенное всасывание железа		Характерная окраска кожи, поражение печени, диабет

Врожденная хлоридоррея	Снижение всасывания электролитов, секреция натрия, хлора, воды		Тяжелая водянистая диарея, увеличение размеров живота, алкалоз
Летальная семейная затянувшаяся диарея	Нарушения всасывания электролитов		Холероподобная диарея, дефицит массы тела, отставание в развитии, различные врожденные аномалии

## ДИАРЕИ НОВОРОЖДЕННЫХ

В неонатальном периоде у детей острые нарушения функции кишечника чаще всего бывают инфекционной природы, являются самостоятельной нозологической формой или общей частью клинической картины различных инфекционно-воспалительных заболеваний: сепсиса, менингита, пневмонии и др.

Первый этап предварительной диагностики острых инфекционных диарей основывается на клинических и эпидемиологических данных, позволяющих предположить ее причину еще до получения результатов лабораторного исследования. У новорожденных чаще всего только на этом этапе можно установить топический участок поражения пищеварительного тракта (гастрит, энтерит, энтероколит и колит).

В мировой литературе общепринят термин "диарея", который объединяет симптомы нарушений функции кишечника, вызванных инфекционными агентами. Диарея возникает в результате взаимодействия одного или нескольких факторов:

- изменение осмотического давления в кишечнике,
- изменение структуры, функции клеток и внутриклеточных связей,
- образование токсинов,
- синтез медиаторов воспаления,

- нарушение перистальтики,
- мальабсорбция и мальдигестия.

Комитет экспертов ВОЗ предлагает при развитии диареи у детей сначала установить, к какой патогенетической группе она относится. Различают *инвазивные* диареи (сальмонеллез, шигеллез, кампилобактериоз и др.), *секреторные* диареи (эшерихиоз, ротавирусные, энтеровирусные и др.) и *упорные* диареи, к которым относятся длительно сохраняющиеся кишечные расстройства (более 3 нед). При *инвазивной* диарее основную роль играет проникновение возбудителя в эпителий кишечной стенки с развитием воспалительного процесса. Симптомы интоксикации преобладают над признаками обезвоживания. Отмечаются различные уровни поражения пищеварительного тракта. Часто в процесс вовлекается толстый кишечник. Гемограмма и копрограмма отражают наличие воспалительных изменений.

*Секреторные* диареи характеризуются картиной поражения верхних отделов кишечника. Доминируют нарушения ферментативной и всасывательной функций. Тяжесть диареи в большей степени определяется обезвоживанием. В первые дни развития диареи нет воспалительных изменений по данным копрограммы и гемограммы.

К *упорным* диареем в неонатальном периоде чаще всего относится кишечный дисбактериоз. Эти диареи этиологически не связаны с конкретным возбудителем и развиваются на фоне длительно текущих инфекционно-воспалительных заболеваний и применения у ребенка антибактериальных препаратов. Длительно протекающие дисфункции пищеварительного тракта у больных новорожденных могут быть обусловлены вирусной суперинфекцией. Они сопровождаются нарушением процессов пищеварения и всасывания, нередко приводят к гипотрофии, синдрому мальабсорбции, различным видам аллергической патологии и нарушению психомоторной деятельности ребенка.

Нам не удалось определить четкие клинико-лабораторные особенности дисфункции пищеварительного тракта в зависимости от конкретного вирусного или бактериального возбудителя. Первичные бактериальные диареи начинаются у больных детей в возрасте первых 2 нед жизни. В большей степени они обусловлены тяжестью основной патологии новорожденного, характером вскармливания и состоянием эндомикроэкологической системы пищеварительного тракта.

У новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями наблюдаются более раннее начало и тяжелое течение

дисфункции кишечника, по сравнению с детьми, страдающими перинатальными повреждениями мозга. Наиболее тяжелое и продолжительное течение диареи отмечается при сочетанной патологии. Обнаруживается прямая зависимость тяжести заболевания новорожденного от степени отягощенности факторами риска в ante-, intra- и раннем неонатальном периодах, что обуславливает особенности течения и длительность дисфункции кишечника бактериальной природы. У детей с сочетанной патологией наблюдается самая низкая прибавка массы тела на протяжении 2 нед лечения.

В регионах с жарким климатом у больных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, нарушения функции кишечника встречаются чаще, протекают тяжело и длительно. В жаркий сезон у доношенных детей в 2 раза чаще выявляются воспалительные изменения толстой кишки (в копрограмме число лейкоцитов от 15 до 40 в поле зрения) и регистрируется смешанный тип дисбактериоза кишечника II и III степени. Наблюдается угнетение локального иммунитета пищеварительного тракта. Летняя иммунологическая несостоятельность и выраженный дисбактериоз толстого кишечника, конечно же, способствуют патологической бактериальной контаминации верхних отделов тонкой кишки. В жаркий сезон у детей, находящихся на искусственном вскармливании, увеличивается активность всасывания углеводов на всем протяжении кишечника, по сравнению с детьми, получающими грудное вскармливание. Проведение энтеральной нагрузки D-ксилозой и определение ее уровня в крови через 30, 60 и 120 мин после кормления подтверждает клинические данные о более тяжелом течении дисфункции кишечника у новорожденных при искусственном вскармливании [Захарова Н.И., 1992].

При низкой ферментативной активности кишечного эпителия в жаркое время года происходят выраженные структурно-функциональные изменения пристеночного слоя слизистых оболочек и энтероцитов, снижение абсорбционной способности, полостного, мембранного и внутриклеточного гидролиза пищевых веществ, что сопровождается усиленным всасыванием из химуса кишечника нерасщепленных макромолекул, обладающих антигенными свойствами. У больных детей с диареей, находящихся на искусственном вскармливании, наблюдается функциональная активность энтероцитов дистального отдела тонкой кишки. Подобные результаты были получены в эксперименте на животных L.R.Johnson (1979) и связаны с увеличением популяции клеток



энтероцитов, а не их интенсивным функционированием. Это объясняет высокую частоту аллергических заболеваний пищевой природы у детей грудного возраста, получающих искусственное вскармливание. Поэтому в комплекс лечения у них необходимо включать кисломолочные адаптированные смеси, бифидобактерии и лактобациллы, которые нормализуют микробиоценоз, а также структурную и функциональную активность слизистой оболочки пищеварительного тракта. Крайне осторожно следует относиться к назначению препаратов и биологически активных веществ, усиливающих сенсибилизацию организма.

У больных детей грудное вскармливание обеспечивает сопряженность процессов переваривания и всасывания различных отделов кишечника и восстановление его функции. Следует отметить, что у недоношенных детей в жаркий сезон не всегда грудное вскармливание предупреждает возможные осложнения.

В неонатальном периоде нарушение функции кишечника нередко вызывается энтеропатогенными вирусами. Они поражают эпителий верхних отделов тонкого кишечника и, по мнению многих авторов, у новорожденных чаще вызывают энтерит легкой формы. В наших наблюдениях вирусные диареи легкой формы наблюдались у новорожденных без осложненного течения перинатального периода.

В качестве факторов риска длительного течения дисфункции кишечника у новорожденных рассматриваются многие хронические заболевания матери, которые могут быть обусловлены хронической энтеровирусной инфекцией [Лозовская Л.С., Хелленов Э.А., 1984]. Тяжелые формы дисфункции кишечника чаще встречаются у недоношенных детей с нарушениями внутриутробного развития плода и перинатальными повреждениями мозга, что, возможно, обусловлено иммуносупрессивными свойствами вирусов Коксаки и наличием гипоксии плода и новорожденного.

Наши наблюдения показывают, что у новорожденных с различной патологией вирусная диарея протекает преимущественно тяжело, сопровождается острой патологической потерей массы тела и имеет затяжное течение. В первые 2 нед прибавка массы тела у них значительно меньше по сравнению с детьми, дисфункция кишечника которых обусловлена бактериальными возбудителями. Исследования опровергают данные о том, что вирусные диареи встречаются в основном в холодное время года. В Туркменистане они с одинаковой частотой встречаются в холодный и жаркий сезоны. Однако в жаркий сезон при этом в 5 раз чаще развивается обезвоживание. На фоне лечения масса

тела восстанавливается гораздо медленнее, чем в холодное время года. Только у доношенных новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, отмечается легкое течение вирусной диареи.

При вирусных диареях по сравнению с бактериальными преобладают нарушения переваривания и всасывания углеводов в кишечнике. У доношенных детей отмечаются нарушения утилизации углеводов в проксимальном и дистальном отделах тонкого кишечника, а у недоношенных - лишь в дистальном. Это свидетельствует о проникновении энтеровирусов лишь в зрелые клетки кишечного эпителия, поскольку созревание ферментных систем кишечника происходит в краниокаудальном направлении.

При вирусных диареях грудное вскармливание обеспечивает аутолитическую обработку пищи и иммунную защиту пищеварительного тракта в основном за счет IgA и нейтрализующего действия специфических антител, что обеспечивает легкие клинические формы заболевания. Особое значение в раннем неонатальном периоде имеет аутолитический компонент, при котором гидролиз полимеров осуществляется частично за счет ферментов, содержащихся в грудном молоке.

У больных новорожденных вирусная диарея приводит к дисбактериозу кишечника или усугубляет уже имеющиеся нарушения микробиоценоза более чем в 94% случаев. Смешанный дисбактериоз кишечника III степени встречается почти в 60 % случаев, если ребенок получает адаптированные смеси.

Вероятно, тяжелое течение вирусных диарей у новорожденных детей в жаркое время года обусловлено лактазной недостаточностью и низкой интенсивностью окислительных процессов в эпителиальных клетках тонкой кишки. Лактоза служит рецептором для энтеротропных вирусов, а низкая активность окислительных процессов способствует длительной репликации вирусов в эпителиальных клетках тонкой кишки.

Несмотря на многочисленные работы, освещающие причины возникновения и патогенетические аспекты инфекционно-воспалительных заболеваний и других кишечных дисфункций у новорожденных, не существует классификации, позволяющей дифференцированно подходить к их диагностике. К сожалению, классификация Н.В.Воротынцевой, созданная по принципу А.А.Колтыпина и представленная Р.И.Рудаковой и соавт. (1988), не учитывает ряд функциональных и патологических особенностей, присущих новорожденным. У них лишь в исключительных случаях удается поставить топический диагноз. У умерших

новорожденных с различной патологией и явлениями энтероколита при морфологических и гистологических исследованиях локализованные воспалительные процессы и гемодинамические нарушения в слизистой оболочке кишечника в 90% случаев встречаются одновременно в разных отделах пищеварительного тракта.

Клиническая картина не всегда соответствует топическому участку поражения пищеварительного тракта. Функциональные исследования подтверждают быстро возникающие нарушения сопряженности работы различных отделов кишечника и других органов пищеварения в связи с несовершенством регуляторных механизмов. Вероятно, у новорожденных детей не оправдан топический диагноз, а правильнее говорить о диарее. Авторы предлагают схему формирования диагноза.

<b>Формирование клинического диагноза диареи новорожденных</b>	
1.	<p><b>Причинно значимый фактор диареи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- вирусные, патогенные или условно-патогенные бактериальные возбудители и их ассоциации,</li> <li>- синдром нарушенной колонизации кишечника,</li> <li>- дисбактериоз кишечника,</li> <li>- алиментарные,</li> <li>- медикаментозные,</li> <li>- первичные врожденный и наследственный и вторичный приобретенный синдром мальдигестии и мальабсорбции,</li> <li>- функциональные дискинезии пищеварительного тракта</li> </ul>
2.	<p><b>Вид диареи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- токсическая (или инвазивная),</li> <li>- секреторная,</li> <li>- длительно текущая</li> </ul>
3.	<p><b>Топическое поражение пищеварительного тракта:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- стоматит, эзофагит, гастрит, энтерит, колит</li> </ul>
4.	<p><b>Тяжесть течения:</b> легкое, средней тяжести и тяжелое</p>
5.	<p><b>Осложнения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- язвенно-некротизирующие поражения пищеварительного тракта, перитонит, синдром вторичной мальабсорбции, эксикоз</li> </ul>

Выявленная зависимость клинических особенностей дисфункции кишечника от этиологии, вида вскармливания, степени зрелости новорожденного, а также от сезонной адаптации, вероятно, обусловлена врожденными факторами, передающимися от матери.

Высокая субэкстремальная температура окружающей среды и интенсивная инсоляция, устанавливающаяся в регионе с жарким климатом на протяжении 5 - 6 мес, вызывают значительные изменения деятельности физиологических систем организма, среди которых наиболее значительными являются терморегуляция и состояние периферического кровотока. Они регулируются центральными механизмами. В жаркое и сухое время года температура ядра тела, измеренная в прямой кишке, у взрослых людей поддерживается на более низком уровне, чем зимой. В основе этих изменений лежит снижение кровотока, интенсивности окислительных процессов, в частности в печени, желудке и кишечнике, и ферментативной активности [Султанов Ф.Ф., 1976; Мусаев Х.Н. и др., 1988]. Нами проводилось сравнительное измерение подмышечной и ректальной температуры на протяжении 2 ч в период кормления новорожденных (на 60, 30, 20, 10-й минутах до кормления и в обратном временном порядке - после кормления), содержащихся в одинаковых температурных условиях, в боксах в холодное и жаркое время года. Оптимальная температура и влажность в боксах поддерживались при помощи кондиционеров.

Изменение энергетической активности слизистой оболочки кишечника в жаркое время и ее участие в терморегуляции организма новорожденного подтверждаются высокой корреляцией подмышечной и ректальной температур. У новорожденных ректальная температура в этот сезон ниже, чем зимой, причем у доношенных она выше, чем у недоношенных (рис. 7). Только в жаркий сезон после кормления наблюдались пики повышения ректальной температуры: у доношенных - на 10-й и у недоношенных - на 20-й минуте, что связано с энергетической активностью пищеварительной системы, используемой для утилизации пищи. Эти результаты свидетельствуют о генетически детерминированных особенностях адаптации организма новорожденных детей к различным временам года. Низкая ректальная температура в жаркое время года у больных новорожденных свидетельствует о снижении окислительных и ферментативных процессов пищеварительного тракта, что отражается на клинических особенностях течения дисфункции кишечника.



**Рис. 7.** Ректальная температура у новорожденных с нарушением функции кишечника.

холодный сезон (1 - доношенные, 2 - недоношенные);  
 жаркий сезон (3 - доношенные, 4 - недоношенные).

В неонатальном периоде встречаются диареи, не связанные ни с общей, ни с кишечной инфекциями. В эту группу входят врожденные пороки развития и наследственно обусловленные нарушения пищеварительной системы. Причиной диареи могут быть химические и токсические вещества, в том числе и лекарственной природы, искусственное вскармливание (высокая осмолярность смеси) и "голодная" диета, ятрогенные причины (гипергидратация, фототерапия).

*Диареи, обусловленные нарушением принципов рационального вскармливания новорожденных.* В период новорожденности особое значение имеет правильное вскармливание, обеспечивающее быстрорастущий организм ребенка жизненно необходимым пластическим материалом.

Новорожденные дети ввиду ограниченных возможностей функции пищеварительного тракта способны к утилизации пищевых веществ в доступной для их организма форме. В течение ряда лет ведутся научные дискуссии вокруг различных аспектов вскармливания новорожденных.

Несмотря на широкое распространение во всем мире в 60 - 80-е годы искусственных, адаптированных по составу к женскому

молоку молочных смесей, в настоящее время доказано, что альтернативы грудному вскармливанию нет.

В то время как питательная ценность грудного молока изучена давно, его биологически активные компоненты стали предметом исследований лишь в последние годы. Их наличие обуславливает совершенство женского молока.

В 80-е годы в стране была пересмотрена тактика, касающаяся времени первого прикладывания ребенка к груди. Расширены показания к раннему прикладыванию к груди матери, оно благоприятно отражается как на последующем развитии ребенка, так и на лактационной функции матери.

Эпидемиологические исследования показывают, что около 30 % детей необоснованно переводятся на вскармливание молочными смесями. Чаще всего это происходит из-за отсутствия у медицинских работников знаний и навыков по диагностике истинной гипогалактии, умения дифференцировать временные нарушения секреции молока и восстанавливать лактационную функцию у матери.

Организация совместного пребывания матери и новорожденного в родильном доме и педиатрическом стационаре, раннее прикладывание к груди и эксклюзивное грудное вскармливание (свободный режим вскармливания по требованию ребенка), отказ от дополнительного питания детей до 4 - 6 мес жизни позволяют обеспечить хорошее развитие и состояние здоровья ребенка и оптимальную лактацию у матери.

На протяжении первой недели после родов происходит изменение количества и состава грудного молока. Наблюдается постепенное увеличение концентрации лактозы (от 60 до 200 мМ к 30-му дню лактации), уменьшение концентрации белков и биологических защитных факторов грудного молока, адекватное становлению возрастных функциональных и защитных способностей пищеварительного тракта новорожденного.

Хорошая адаптация, правильное формирование эндомикроэкологической системы и психоэмоциональных реакций у новорожденных могут быть достигнуты, когда максимально используются факторы, составляющие понятие "биологический кювез", или "биологическая пуповина", включающие принципы и закономерности природы.

Использование бутылочек, сосок, "пустышек", добавка в рацион детей воды, настоев, соков увеличивают риск возникновения диареи вследствие возможного их загрязнения. Помимо это-

го, снижение частоты прикладывания младенца к груди уменьшает отток молока и наносит вред лактации матери.

В основе принципов вскармливания новорожденных с низкой массой тела, или маловесных, а также детей с нарушенной адаптацией, перинатальной патологией и инфекционно-воспалительными заболеваниями должен лежать физиологический подход, основанный на знании функционирования пищеварительной системы. Грудное вскармливание новорожденных является основным методом в комплексе выхаживания и лечебных мероприятий. В то же время сниженная активность сосания у этого контингента детей и стрессовые реакции матери уменьшают секрецию молока.

Необходимость сохранения лактации у женщин из группы повышенного риска подтвердили наши исследования, свидетельствующие об индивидуальном изменении пищевых ингредиентов и содержании биологически активных факторов в молоке матери в зависимости от особенностей внутриутробного развития плода, гестационного, постнатального возраста и вида патологии у ее новорожденного. Это служит еще одним доказательством прямой и обратной иммунобиологической связи матери и ребенка.

Вскармливание грудью может быть невозможно при тяжелых соматических и острых психических заболеваниях, в случаях развития эклампсии у матери. Противопоказанием являются активная форма туберкулеза, ряд тяжелых инфекционных заболеваний (гнойный мастит, тяжелые формы острых кишечных инфекций).

Большое значение имеют не только способы стимуляции или сохранения лактации, но и методы хранения грудного молока. Исследования многих авторов показывают, что термическая обработка молока с целью обезвреживания от микроорганизмов снижает его иммунологические свойства [Грибакин С.Г., 1992]. В последние годы в ряде стран широко использовался метод "глубокой заморозки" и создавались сети банков грудного молока для повышения качества медицинского обслуживания младенцев. Однако в связи с распространением тяжелого заболевания, вызываемого ВИЧ, эта методология сбора и хранения грудного молока в настоящее время не используется.

Во всех случаях следует воздерживаться от перевода новорожденных на смешанное или искусственное вскармливание. Раннее искусственное вскармливание может оказывать неблагоприятное воздействие на становление иммунитета, метаболические процессы и психомоторное развитие детей.

При гипогалактии и отсутствии грудного молока ребенок переводится на смешанное или искусственное вскармливание. Следует придерживаться суточного расчета общего количества смеси и числа кормлений по имеющимся рекомендациям для доношенных и недоношенных новорожденных с обязательным изучением толерантности ребенка к выбранной адаптированной смеси.

Необходимо соблюдать правила восстановления сухих смесей, указанные на этикетке, и подогревать смесь перед употреблением до 35 - 40 °С. Нецелесообразно часто менять смеси. В то же время не следует длительно кормить одной из них, если у ребенка недостаточно увеличивается масса тела.

Нарушение принципов смешанного и искусственного вскармливания, бактериальное загрязнение посуды могут быть причиной диареи у новорожденных.

При диарее, развившейся у детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании, необходимо своевременно уменьшить или увеличить количество пищи, а также изменить вид смеси или перейти на лечебное питание.

***Язвенно-некротический энтероколит.*** До настоящего времени одной из основных проблем в заболеваемости и летальности маловесных детей является язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭ). У новорожденных он может быть самостоятельной патологией или осложнением септического процесса. Существуют полиэтиологические теории этого заболевания.

Инфекционная теория объясняет возникновение язв действием микробного или вирусного агента или следствием нарушенного равновесия кишечной флоры, при котором некоторые бактерии размножаются до критического уровня. Необоснованное применение антибактериальных препаратов может приводить к дисбактериозу кишечника и возникновению язвенного поражения кишечной стенки. При патологической колонизации золотистым стафилококком смертность от язвенно-некротического энтероколита составляет 25% [Yadav K., Rao J.P., 1980]. Имеются сообщения о том, что клостридии вызывают некроз эпителия толстой и тонкой кишки. Спорадические случаи этого заболевания наблюдаются при вспышках ротавирусного гастроэнтерита новорожденных [Bryden A.S. et al., 1982; Fouruet J.P. et al., 1985]. Его может вызвать вирусоподобный возбудитель Бреда [Mosouera A.V. et al., 1979].



В 25 % случаев ЯНЭ является осложнением септического процесса [Ивановская Т.Е., Цинзерлинг А.В., 1976; Абраменко Л.И. и др., 1988].

Считают, что к предрасполагающим факторам относятся перинатальная инфекция, гипотермия, ацидоз, синдром дыхательных нарушений и врожденные пороки развития.

Одна из теорий объясняет возникновение ЯНЭ сосудистыми и циркуляторными изменениями в стенке кишечника новорожденных, перенесших хроническую гипоксию плода и родовой стресс. Острая локальная ишемия кишечника может быть вызвана длительной катетеризацией сосудов, операцией заменного переливания крови. В этих случаях возникает локальная аноксия, гибель клеток стенки кишки с образованием язв.

При септических процессах под влиянием токсинов первоначальные изменения появляются в сосудах брыжейки, затем в стенке кишечника. Наблюдаются расширение и полнокровие сосудов, стаз крови в отдельных капиллярах, что обуславливает некротизацию стенки кишки. Немаловажное значение в возникновении ЯНЭ у новорожденных с септическим процессом имеет дисбактериоз кишечника [Яцык Г.В., 1980].

М. Obladen (1986) в патогенезе возникновения ЯНЭ описывает влияние энтерально применяемых препаратов, обладающих гиперосмолярностью (витамины Е, С, нистатин, препараты железа, некоторые антибиотики и теофиллин), и гиповолемию, которая может быть связана с частыми заборами крови с диагностической целью, из-за чего развивается мезентериальная гипоперфузия и ишемия кишечника.

Клиническая картина не всегда имеет четкие специфические симптомы и стадии развития в связи с тем, что ЯНЭ более чем в 80% случаев развивается у недоношенных, детей с внутриутробной гипотрофией, на фоне тяжелого перинатального повреждения мозга и септического процесса. Ребенок становится беспокойным, исчезают аппетит и сон, нарастают интоксикация, вздутие кишечника, учащается стул, появляется гнилостный запах и большое количество слизи и крови в фекалиях. Позже наблюдается задержка стула на 1 - 2 дня. Нарастание метеоризма сопровождается парезом кишечника, вплоть до развития паретической кишечной непроходимости. К типичным признакам относятся отечность нижних отделов передней брюшной стенки, лобка и половых органов, которая в последующем распространяется на боковые отделы передней брюшной стенки. Появляются гиперемия и

выраженный венозный рисунок. Перкуторно нередко определяется реактивный выпот в брюшную полость.

Первоначально при ректороманоскопии выявляется ректосигмоидит, позже - язвенное поражение толстого кишечника. Однако, как показали проведенные нами патоморфологические исследования, более чем у 50% маловесных детей картина эрозивно-некротического и гнойно-некротического энтероколитов наблюдается в различных отделах пищеварительного тракта. Выявляются дефекты на передней стенке и дне желудка, на всем протяжении тонкой кишки, в тощей и поперечной ободочной кишке.

На рентгенограмме органов брюшной полости отмечается увеличенное количество газа в тонкой и толстой кишке, парез петель и пневматоз пораженного участка кишечника. Кишка приобретает двойной контур в боковом изображении или представлена в виде двух концентрических окружностей в прямой проекции.

Из вспомогательных методов диагностики ЯНЭ применяют бензидиновую пробу Грегерсена на наличие скрытой крови в фекалиях, а также определение урохромогена в моче.

Перфорация язв сопровождается клинической картиной перитонита. На рентгенограмме выявляются симптомы прикрытой или открытой перфорации кишки и наличие газа в брюшной полости. Последний признак является показанием к срочному хирургическому вмешательству.

Наши исследования показывают, что самая высокая летальность при ЯНЭ (80,4%) отмечается в раннем неонатальном периоде у детей II и III степени недоношенности, родившихся у многорожавших женщин с тяжелой внутриутробной и сочетанной патологией. ЯНЭ, как правило, развивается у детей с измененной реактивностью. У всех детей с ЯНЭ, по нашим данным, полностью отсутствовала бифидофлора в толстой кишке, преобладали гемолизирующие типы кишечной палочки. Наблюдалось выраженное угнетение показателей локального иммунитета пищеварительного тракта, достоверно отличающихся от средних значений у детей с другими инфекционными диареями.

Наиболее часто ЯНЭ является осложнением основного заболевания и заключительной стадией дисфункции кишечника у новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании. Непосредственной причиной ЯНЭ может быть суперинфицирование вирусами. Суперинфицирование различными вирусами отмечено в 69,2 % случаев. В наших наблюдениях ЯНЭ у 38,2 % новорожденных развивался на фоне длительной дисфункции ки-

шечника в возрасте от 12 до 26 дней. При первичной патологической контаминации, сопровождающейся дисфункцией кишечника, в раннем неонатальном возрасте ЯНЭ диагностирован в 20,6 % случаев и в возрасте от 6 до 12 дней - в 41,2 % случаев.

Следует отметить, что появление следов крови в испражнениях без других клинических данных нередко приводит к ошибочной диагностике ЯНЭ. У новорожденных с различными заболеваниями возникают гемодинамические и/или воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника, сопровождающиеся диапедезным кровотечением, которые нередко принимают за проявления ЯНЭ.

Основные принципы терапии ЯНЭ основаны на этиологических и патогенетических особенностях заболевания.

В комплексном лечении обязательно применяют иммуномодулирующую терапию в сочетании с инфузионной дезинтоксикацией и внутривенным введением препаратов, улучшающих микроциркуляцию, десенсибилизирующих средств и ингибиторов протеолиза.

В зависимости от клинических особенностей и топического поражения различных отделов пищеварительного тракта препараты направленного метаболического и эубиотического действия применяют энтерально, ректально или в сочетании. Хороший эффект наблюдается при применении энтерального иммуноглобулина. Назначаются внутрь аминокaproновая кислота, а также микроклизмы с раствором интерферона, маслом облепихи или шиповника.

Особое значение в успехе лечения ЯНЭ имеет возможность продолжения вскармливания нативным грудным молоком матери. При парезе кишечника количество молока уменьшают до трети необходимого суточного объема. Рекомендуются способ непрерывного капельного введения молока с помощью инфузомата через назогастральный зонд. Полное парентеральное питание проводится при нарастании степени пареза и развитии паретической кишечной непроходимости.

## ДИАГНОСТИКА ДИАРЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Специальные методы исследования при первых признаках диарей новорожденных являются вторым, после клинического, этапом диагностики.

Широко применяются бактериологические, иммунологические, иммунофлюоресцентные и иммуноферментные методы определения вирусов и бактерий в секретах пищеварительного тракта. Обнаружение и нарастание титра специфических антител в крови в динамике заболевания при проведении реакции агглютинации с аутоштаммом позволяет подтвердить этиологию диареи.

Истинная причина диареи бактериальной природы у новорожденных нередко остается невыясненной. Кишечные патогенные микробы, не относящиеся к нормальной флоре кишечника (*Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Campilobacter*, *Iersinia enterocolitica*), могут вызвать острую кишечную инфекцию у новорожденных. По мнению некоторых исследователей, наиболее часто нарушение функции кишечника у новорожденных вызывает *E.coli*, проявляющая энтеропатогенные свойства [Marcy S.M. et al., 1983]. Для идентификации нормальной коли-формной флоры и штаммов *E.coli*, вызывающих диарею, необходимо участие специализированной лаборатории. В качестве этиологической причины диареи у новорожденных могут быть и другие бактерии, которые относятся к нормальной микрофлоре кишечника (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Staphilococcus aureus*, *Candida albicans*).

При диареях новорожденных нам удалось в 44,2% случаев обнаружить различные микроорганизмы в фекалиях в значимых количествах (lg 6 - 10), которые в 92,4% случаев не были чувствительны к 5 и более антибактериальным препаратам, применяемым в клинике. В 72% случаев у доношенных и в 82,6% у

недоношенных обнаружена грамотрицательная флора, и почти в 13% случаев - анаэробные микробы.

Следует признать, что микробиологические аспекты возникновения диарей и в целом инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в настоящее время концептуально не разработаны.

По мнению многих авторов [Белокрысенко С.С., 1990; Левин А.Н., 1991], возникновение диареи и других инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных является следствием нарушения правильной закладки и формирования нормальной микрофлоры организма в процессе адаптации к внеутробной жизни. Поэтому необходимо создать модифицированную неонатальную микробиологическую службу, деятельность которой должна быть направлена на предупреждение патологической микробной колонизации организма новорожденного после рождения.

У новорожденных нормальная кишечная микрофлора стимулирует защитно-приспособительные механизмы и является барьером против проникновения условно-патогенных микробов из кишечника в кровяное русло и внутренние органы. В постоянстве состава микрофлоры и активности пищеварительных процессов каждого отдела пищеварительного тракта трудно переоценить роль слизистых наложений [Морозов И.А. и др., 1988]. Особую значимость в диагностике диарей приобретают исследования микробиоценоза толстого кишечника. В 55,8% случаев причиной диарей у новорожденных является смешанный дисбактериоз кишечника II - III степени.

Микробиологическая система пищеварительного тракта является открытым биоценозом из-за постоянной циркуляции микроорганизмов между окружающей средой и пищеварительным трактом [Чахава О.В. и др., 1982]. Смена микробов, выделяемых из кишечника больных детей, зависит от микрофлоры ухаживающего за ним персонала и окружающих его детей и матерей, а также от конкретной эпидемиологической ситуации в отделении. Особую значимость имеют исследования С.С. Белокрысенко (1986), показывающие необходимость одномоментного бактериологического исследования фекалий всех новорожденных, находящихся в отделении. Эпидемиологическая ситуация в отделении считается неблагополучной, если в 30% случаев у детей обнаруживаются микроорганизмы одного штамма, относящегося к госпитальным.

В патогенезе диарей и других инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных общим звеном является нарушение равновесия кишечной микрофлоры. В одних случаях это может быть причиной диареи и другой инфекции новорожденных, в других - следствием заболевания, которое в свою очередь приводит к нарушению пищеварительной функции кишечника.

На формирование микрофлоры кишечника новорожденного оказывают влияние в первую очередь состояние здоровья матери и особенности внутриутробного существования плода, время первого прикладывания ребенка к груди и постоянное пребывание с матерью, характер последующего вскармливания, особенность патологии в неонатальном периоде, а также ряд других опосредованных факторов. К ним относятся региональные климатогеографические, социальные факторы, время года и др.

Микробиоценоз пищеварительного тракта представляет собой многокомпонентную биологическую систему, которая состоит из сложившихся фило- и онтогенетически количественного и видового симбиоза основных групп микроорганизмов на биологически определенных участках желудочно-кишечного тракта [Красноголовец В.Н., 1987]. У здоровых доношенных детей процесс его формирования завершается к окончанию раннего неонатального периода.

Верхние отделы пищеварительного тракта (полость рта, желудок и тонкая кишка) в большей степени представлены лактобациллами. Нижние отделы кишечника содержат постоянную популяцию энтеробактерий и различные виды бактериоидов; среди этой флоры лактобациллы также занимают значительное место. Концентрация бактерий максимально возрастает в терминальном отделе подвздошной кишки.

Микрофлора толстой кишки здорового ребенка представлена 3 группами: основной (бифидобактерии и бактериоиды), сопутствующей (лактобациллы, кишечные палочки, энтерококки), и остаточной (стафилококки, грибы и прочие).

Группа условно-патогенных микроорганизмов присутствует в фекалиях в редуцированных количествах, не более  $10^2 - 10^3$ . При этом отмечается более высокая степень колонизации лактобациллами и бифидобактериями (96 - 99%) и более низкая - *Escherichia coli* и бактериоидами. Эти соотношения становятся значимыми к концу первой недели жизни.

Формирование защитной популяции *E. coli* в толстом кишечнике ребенка тесно связано с грудным вскармливанием. К ее главным свойствам относится способность гидролизовать лак-

тозу [Куваева И.Б., Ладодо К.С.,1991]. Состав нормальной микрофлоры толстой кишки аналогичен микрофлоре кала.

Нормальная кишечная флора, главным образом бифидобактерии и лактобациллы, участвует в процессах метаболизма и пищеварения, синтезе витаминов и необходимых аминокислот, способствует утилизации биологически активных веществ, регулирует моторно-эвакуаторную функцию.

В кишечнике детей присутствуют три вида бифидобактерий: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infant*. У детей при грудном вскармливании в 72% случаев идентифицируются *B. bifidum*, а при искусственном - в 60% случаев *B. longum* [Куваева И.Б., Ладодо К.С.,1991].

Лактобациллы присутствуют во всех отделах пищеварительного тракта, являются преобладающей флорой генитального тракта, содержатся в молоке животных и человека, выполняют функцию защитного компонента в пищеварительных процессах.

Формирование микробиоценоза изучают в возрастном аспекте в зависимости от вида вскармливания, патологии и места пребывания новорожденного.

Микробиоценоз кишечника при смешанном или искусственном вскармливании отличается от показателей у детей при грудном вскармливании. Несмотря на достаточное количество бифидобактерий в кишечнике, изменяется протеолитическая активность микробных ассоциаций [Haenel H., Grutte F.K., 1966]. В сложной многокомпонентной системе микробиоценоза кишечника изменение количественных соотношений компенсируется повышенной функциональной активностью отдельных представителей флоры. А.Г.Боковой и Н.И.Нисевич (1990) считают, что нарушение биоценоза является микробиологическим понятием.

В развитии дисбактериоза принято выделять несколько фаз (степеней). В начальной стадии дисбактериоза при высоком уровне бифидофлоры увеличивается количество условно-патогенных бактерий [Блохина И.Н.,1979; Смолянская А.З. и др.,1984]. На II стадии происходит увеличение числа условно-патогенных бактерий и угнетение анаэробной флоры. Третья стадия характеризуется преобладанием аэробной флоры при значительном снижении или полном отсутствии бифидобактерий и лактобацилл.

Изменения количественных соотношений и состава нормального микробиоценоза, составляющие понятие дисбактериоза, характеризуются не только уменьшением бифидофлоры, но и снижением количества лактобацилл и бактериоидов

[Дешекина М.Ф. и др., 1990]. При этом преобладают микроорганизмы, относящиеся к остаточной группе или несвойственные для человека (кампилобактерии и др.). Наблюдается снижение антагонистических свойств кишечной палочки (основного симбионта азробной флоры), которая участвует в окончательном процессе утилизации лактозы в толстой кишке новорожденных. Появляются гемолизирующие, токсигенные, высокоустойчивые к антибиотикам штаммы бактерий [Эпштейн-Литвак Р. В., Вильшанская Ф. Л., 1977].

Клинические проявления дисбактериоза в виде диарей возникают при нарушении функциональной активности микрофлоры и составляют сущность этого понятия. Таким образом, дисбактериоз является клинико-микробиологическим понятием.

При выраженном дисбактериозе толстой кишки изменяется биологическая ориентация аутофлоры, происходит бактериальное заселение тонкой кишки, развитие бактериохолии и бактериемии.

Полное представление о степени выраженности дисбактериоза можно составить лишь при бактериологическом исследовании не только фекалий, но и содержимого двенадцатиперстной и тощей кишки, крови и мочи новорожденных. Клинические проявления дисбактериоза кишечника наблюдаются при синдромах нарушенной адаптации, инфекционных и соматических заболеваниях.

У новорожденных с перинатальной патологией дисбактериоз кишечника регистрируется в 53% случаев; у половины из них он сопровождается диареей [Гаврилов А.И., 1983]. У недоношенных детей инфекционно-воспалительные заболевания, развивающиеся на фоне церебральной патологии, сопровождаются выраженными дисбиотическими изменениями не только толстой кишки, но и полости рта, желудка и двенадцатиперстной кишки [Яцык Г. В., 1980; Волкова Ю.В. и др., 1982].

Ложнонегативные результаты бактериологического исследования аспириатов дуоденального сока могут отмечаться в том случае, если бактериальное заселение происходит дистальнее места отбора проб. Непрямыми скрининг методами для выявления дисбиоза тонкой кишки является дыхательный тест с использованием гликохолата и измерением уровня холата и  $H_2$  в сыворотке крови. Повышенное образование  $H_2$  свидетельствует об этом. Этот метод может применяться и у детей более старшего возраста [Лившиц Ф., 1984].



Существуют противоречивые мнения о том, что превентивное и лечебное применение антибиотиков может приводить к бактериемии и развитию инфекционного процесса [Бони Е.Г., 1989; Микельсаар М.Э. и др., 1985; Гаврилова Л.О., Аутеншлюс А.И., 1990; Failot M.E. et al., 1980]. Несомненно, что применение антибактериальных препаратов сдерживает колонизацию бифидобактериями, а *E.coli* замещается *Klebsiella pneumoniae* и другой условно-патогенной микрофлорой.

В раннем неонатальном периоде дисбактериоз кишечника создает значительную нагрузку на развивающийся иммунитет и способствует появлению язвенно-некротического энтероколита. Повышенное содержание условно-патогенной микрофлоры приводит к возникновению и поддержанию воспалительных изменений в стенке кишечника.

Наши многолетние исследования в неонатальной клинике убедительно свидетельствуют о том, что нарушения функции кишечника наблюдаются у детей с соматической и инфекционной патологией, когда происходит массивная первичная колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой, обладающей агрессивными свойствами, или при развитии дисбактериоза кишечника II - III степени. При исследовании фекалий наблюдаются более высокий удельный вес условно-патогенной и энтерококковой микрофлоры, низкие титры и частота выделения бифидобактерий и изменение биологической характеристики кишечной палочки в плане увеличения удельного веса и титров, обладающих лактозонегативными и гемолизирующими свойствами, в сравнении со здоровыми детьми.

У новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сравнению с детьми, имеющими перинатальные повреждения мозга, обнаруживаются более выраженные дисбиотические изменения микрофлоры толстой кишки. Наиболее тяжелая степень дисбактериоза кишечника наблюдается у детей с сочетанной патологией. Смешанный дисбактериоз всегда выражен у преждевременно рожденных детей и новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании. У больных недоношенных детей никогда не удавалось обнаружить нормальные титры бифидобактерий. У больных новорожденных с нарушениями функции кишечника выявляется высокая отрицательная корреляционная зависимость между удельным весом условно-патогенной микрофлоры и появлением патологических видов кишечной палочки ( $r = 0,98$ ). Это свидетельствует об исчезновении популяции кишечной палочки, способной участвовать в за-

щите кишечника и окончательном процессе утилизации лактозы. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, кишечная палочка может быть этиологически значимым фактором в поддержании длительной интоксикации и развитии септического процесса [Самсыгина Г.А., 1990; Яцык Г.В., 1991].

У здоровых и больных новорожденных нами выявлена зависимость изменений микробиоценоза кишечника от времени года. В жаркое время выше титры бифидобактерий и частота их обнаружения при значительном содержании условно-патогенной микрофлоры, энтерококков и гемолизирующих видов кишечной палочки у детей при грудном вскармливании. При искусственном вскармливании удельный вес бифидобактерий очень низкий или вообще отсутствует у недоношенных детей с сочетанной патологией.

Это свидетельствует о важной роли грудного вскармливания в поддержании биологического равновесия микрофлоры толстой кишки и ее участии в пищеварительных процессах, а также о срыве компенсаторных факторов в жаркое время года у больных, особенно недоношенных, получающих адаптированные смеси.

Под влиянием жаркого времени года в резко континентальном климате выявленные дисбиотические нарушения микрофлоры толстой кишки, в частности изменение видового состава колифлоры, высоко коррелируют с показателями экскреции углеводов с фекалиями, длительностью и тяжестью диарей.

В ряде работ в последние годы обсуждаются проблемы развития дисбактериоза кишечника при острых вирусных диареях у новорожденных, иногда речь идет о микст-вирусно-бактериальных диареях.

Одним из наиболее частых возбудителей вирусных диарей в настоящее время считают ротавирусы. Описаны вспышки и групповые заболевания новорожденных [Brooke O.Y. et al., 1982; Dascher F. et al., 1987].

Ротавирусная инфекция высококонтагиозна, имеет различные пути и формы распространения, среди которых главным считается фекально-оральный [Santosham M. et al., 1985]. Она может длительно циркулировать в отделениях для новорожденных и вызывать различное клиническое течение диарей [Анцулова А.С. и др., 1988; Kovacs A. et al., 1987].

Недостаточно изучено сочетание ротавирусной и бактериальной инфекции. С одной стороны, при заражении ротавирусной инфекцией обнаруживают усиление колонизации кишечника *E.coli*, с другой - она не влияет на бактериальную кишеч-

ную флору [Воротынцева Н.В. и др.,1988; Bukholm G.,1988; Herzogl W. et al.,1987].

Диареи возникают при гриппе, парагриппе, риносинтициальной и аденовирусной инфекциях [Ци-тянь Мао,1964; Fourquet J.P.,1985; Richmond S.A.,1988].

В 70-е годы установлена группа вирусов, вызывающих диарею у детей раннего возраста. К ним относятся агенты Norwalk, Montgomer, Conti, Hawaii, астро-, корона-, кальцивирусы и разновидности мелких и крупных вирусоподобных частиц ("Small round virusee - SPV") размером от 20 до 35 нм [Garbarg-Chenon A.,1987].

Значительное место в патологии неонатального периода занимают энтеровирусные инфекции. В 60-е годы широко обсуждалось участие энтеровирусов и ряда ЕСНО-вирусов в возникновении диарей [Ворошилова М.К.,1979; Феклисова Л.В., Ритова Р.В.,1980; Мирзофилова Х.Р. и др.,1985].

В качестве факторов риска диареи новорожденных детей рассматриваются многие заболевания матери, которые могут быть обусловлены хронической энтеровирусной инфекцией. Возможно, это связано с иммуносупрессивными свойствами вирусов Коксаки и наличием хронической гипоксии плода и новорожденного.

В Туркменистане проводили изучение частоты выделения различных вирусов при диарее у новорожденных [Сахетдурдыев Ш.А.,1993]. Данные представлены в табл. 2. В отличие от общеизвестных литературных данных об увеличении удельного веса вирусных диарей в холодное время года, у 50% новорожденных в жаркий сезон диарея была связана с ротавирусной инфекцией. Во многом это обусловлено лактазной недостаточностью и сниженной активностью окислительных процессов в эпителиальных клетках тонкой кишки, что способствует длительной репликации вирусов в кишечнике. Исследования, проведенные нами у этих детей, показали, что при первых признаках вирусной диареи характер изменений микрофлоры толстой кишки зависел от основной патологии ребенка и практически не отличался от микрофлоры детей с бактериальной диареей. Однако на 6 - 7-й день лечения вирусной диареей нарастают дисбиотические изменения кишечника. По сравнению с детьми, диарея у которых была обусловлена бактериальными возбудителями, преобладают условно-патогенная микрофлора, гемолизирующие виды коли-флоры, т.е. вирусная инфекция приводила к развитию более тяжелой степени дисбактериоза кишечника, что отражалось на длительности и

тяжести течения диарей. При вирусных диареях не происходит заметного снижения титров бифидобактерий в толстой кишке, что, вероятно, обусловлено направленным поражением энтеровирусами тонкой кишки.

Таблица 2. Частота выявления различных вирусов у новорожденных детей с нарушением функции кишечника [Сахетдурдыев Ш.А., 1993]

Вирусы, обнаруженные в фекалиях и/или моче	Больные с диареей					Здоровые				
	n	n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n	n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%
Ротавирусы	130	91	65,8	43	58,1	30	2	6,7	-	-
Коксаки А	101	71	70,3	60	84,5	30	4	13,3	1	3,3
Коксаки В	101	49	48,5	42	85,7	30	2	6,7	1	3,3
Энтеро 68-71	101	23	22,8	21	91,3	30	0	0	0	0
Аденовирусы	24	12	50	7	58,3	6	0	0	0	0
Грипп	35	7	20	7	100	6	0	0	0	0
Парагрипп	33	4	12,1	4	100	6	0	0	0	0
РС-вирусы	28	7	25	7	100	6	0	0	0	0
Всего	134	124	92,5	81	65,3	30	7	23,3	1	3,3

Примечание. n - общее количество обследуемых детей;  
n<sub>1</sub> - всего обнаружено антигенов данного вируса;  
n<sub>2</sub> - число данного вируса в вирусо-вирусных ассоциациях

В первую неделю жизни у больных новорожденных чаще всего обнаруживаются антигены вирусов Коксаки, ЕСНО- и энтеровирусов, что, возможно, обусловлено во многих случаях внутриутробным заражением. В анамнезе матери встречались соответствующие факторы риска: ревматизм, хронические заболевания пищеварительной системы, поздние гестозы и др. Антигены вирусов Коксаки А и В исчезали по мере увеличения возраста новорожденного, что еще раз подтверждает передачу их через плаценту.

Однако в отделении наблюдалось увеличение числа детей в возрасте 2 - 4 нед, выделяющих энтеро-68-71, ЕСНО- и Коксаки В различных вирусо-вирусных ассоциациях. Наиболее часто обнаруживались ассоциации 2 (48,6%), 3 (30,2%), реже 4 - 5 вирусов (18,4%) в сочетании с энтеро-, адено-, и респираторными вирусами. Это свидетельствовало о повторном перекрестном заражении вирусами новорожденных. В основном микст-вирусные диа-

реи развивались у новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании.

Таким образом, предпочтение следует отдавать организации отделений с режимом совместного пребывания матери и ребенка, который обеспечивает каждому новорожденному индивидуальный режим вскармливания нативным молоком матери и тесный контакт только с ней.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**

Новорожденные особо восприимчивы к различным инфекциям. При наличии факторов перинатального риска по возникновению и развитию заболеваний механизмы защиты у новорожденных еще более несовершенны. Гуморальный иммунитет относится к системе эффективной противoinфекционной защиты, но у новорожденных он имеет свои особенности. При нарушении плацентарной функции вследствие патологически протекающей беременности и болезни матери во время настоящей беременности, у плода снижается уровень иммуноглобулина G, который составляет около 80% общего числа иммунных факторов и обладает наиболее высокой защитой против микробов, вирусов и их токсинов. К группе высочайшего риска прежде всего относятся дети с низкой массой тела при рождении, недоношенные и доношенные новорожденные с нарушениями внутриутробного развития.

В первую неделю жизни первичная микробная контаминация повышает неспецифические механизмы защиты, но они очень неустойчивы. Иммуноглобулины А играют важную роль в защите организма от респираторных и кишечных инфекций, участвуют в становлении локального иммунитета. Они синтезируются в организме ребенка и отсутствуют в первые дни жизни, поскольку не проходят через плаценту, как и IgM.

Организм новорожденного может синтезировать макроглобулины и антитела, но это не является надежной защитой ввиду отсутствия строго специфического иммунного ответа.

Помимо общей гуморальной иммунной системы организм имеет локальную иммунную систему внешних секретов. Установлено, что во всех внешних секретах, включающих слюну, кишечное содержимое, желчь, панкреатический сок, молозиво и молоко, преобладают иммуноглобулины класса А. Они имеют

особое строение и отличаются от сывороточных IgA. Секреторный иммуноглобулин (SIgA) имеет вдвое большую молекулярную массу, обладает резистентностью к действию протеинов пищеварительных секретов [Pittard W.B., 1979].

В кишечнике IgA продуцируется плазмочитами слизистой оболочки, где их содержание значительно больше, чем в селезенке и лимфатических узлах. Секреция IgA в тонкой кишке связана с развитием плазматических клеток и зависит от зрелости и гестационного возраста ребенка [Бейер Л.В., 1988; Marcucci F. et al., 1979].

Непосредственным стимулятором пролиферации клеток, синтезирующих IgA в слизистой оболочке кишечника, является первичная микробная колонизация организма новорожденного. В эксперименте на животных было показано, что SIgA осуществляют нейтрализацию вирусов, агглютинацию бактерий, торможение бактериальной подвижности, бактерицидное антительное связывание белков, ингибицию бактериальной адгезии к клеткам эпителия и захвата эпителиоцитом антигена [Хазенсон Л.Б. и др., 1984].

Формирование системы секреторных иммуноглобулинов в кишечнике начинается при первом прикладывании к груди матери. Исследования И.Б.Куваевой и соавт. (1978) показали, что до прикладывания ребенка к груди в меконии иммунные белки не выявляются. SIgA синтезируются плазмочитами в молочной железе и в молозиве определяются в концентрациях, значительно превышающих их содержание в зрелом молоке. Они выполняют первичную защитную роль при микробной колонизации пищеварительного тракта после рождения (табл.3).

И.Б.Куваева и К.С.Ладодо (1991) показали уровень содержания иммунных белков в кишечнике у новорожденных и в молоке их матерей с характерными соотношениями SIgA/IgA в пределах коэффициентов 3 - 4.

В пищеварительный тракт ребенка при грудном вскармливании поступает свыше 600 мг SIgA. Это и обуславливает важность раннего прикладывания ребенка к груди матери или целесообразность закапывания молозива на слизистые оболочки полости рта и носа при проведении реанимации после рождения ребенка.

Ребенок рождается со зрелой системой синтеза свободного секреторного компонента (Sc) и иммуноглобулина А. Sc обеспечивает селективную локализацию предшественников IgA-продуцирующих клеток в слизистых оболочках. Их высокое со-

держание определяет более высокие темпы созревания локальной системы по сравнению с общей [Чернышева Л.И., 1989; Mellander L., 1985].

Таблица 3. Концентрация секреторного IgA и других иммунных белков в молоке матерей и в копрофильтратах детей (11 пар мать - ребенок; доношенные дети 6 - 9-дневного возраста) [Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991]

Класс иммуноглобулинов	Концентрация Ig			Частота обнаружения, %
	минимальная	максимальная	M ± m	
Молоко матерей (мг/100 мл)				
SigA	122,0	174,6	152,8 ± 4,9	100
IgA	32,0	44,5	39,2 ± 1,2	100
IgM	0,0	26,3	13,7 ± 1,8	81,8
IgG				
Интактный Fab-фрагменты IgG (условно)	0,0	11,8	5,1 ± 1,2	90,9
	31,4	76,7	41,6 ± 0,8	100
Копрофильтраты детей (мг/100 г)				
SigA	59,1	269,0	212,4 ± 20,2	100
IgA	23,8	134,1	75,7 ± 9,8	100
IgM	0,0	89,4	23,5 ± 6,8	63,6
Fab-фрагменты IgG (условно)	0,0	152,0	73,6 ± 13,2	81,8

Исследования С.Г.Грибакина (1991) показали, что даже у недоношенных детей грудное вскармливание приводит к высокому содержанию IgA в копрофильтратах и в 2-месячном возрасте локальная система IgA на две трети образована иммунными белками материнского молока и лишь на треть - эндогенными IgA, синтезированными в кишечнике ребенка. Продукция SIgA у недоношенных значительно ниже, чем у доношенных. Фаза физиологического дефицита собственных секреторных IgA у большинства детей выявляется в первые 2 - 3 нед жизни.

Общепринятая методика пастеризации донорского молока (3 мин на кипящей водяной бане) приводит к полной инактивации иммуноглобулинов. Поэтому при вскармливании донорским молоком и адаптированными смесями не происходит экзогенного поступления в пищеварительный тракт новорожденного им-

мунных белков, что может служить причиной нарушения формирования микробиоценоза кишечника [Гончарова Г.И., 1982] и способствовать развитию диареи,

При патологических состояниях пищеварительной системы, особенно при дисбактериозе и энтероколитах, уровень IgA изменяется [Таболин В.А. и др., 1988; Moreau M.C. et al., 1982]. Существуют некоторые особенности реакции организма новорожденного на антигенную агрессию. К ним относится компенсация дефицита IgA за счет увеличения числа секреторного компонента (Sc) [Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991].

С действием IgA в пищеварительной системе связывают бактериологическую активность лизоцима, которая довольно высока в слюне в момент рождения ребенка. Инфекционно-воспалительные заболевания приводят к повышению уровня активности лизоцима.

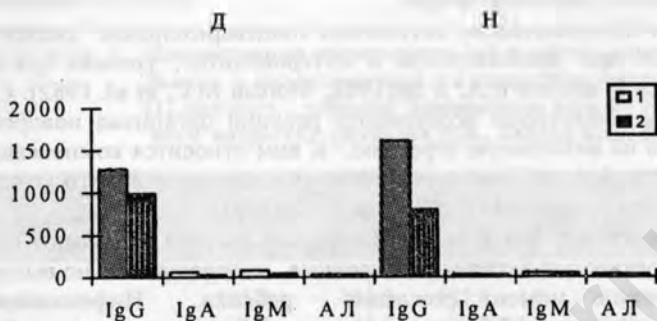
Не вызывает сомнений, что устойчивость пищеварительной системы новорожденных к воздействию инфекционных и аллергенных агентов основана на многофакторном и комплексном механизме, в котором молозиво и молоко матери играют самую значительную роль. Оно содержит специфические и неспецифические гуморальные и клеточные, а также неиммунологические факторы защиты [Тихонова Л.В. и др., 1990; Failot M.E. et al., 1980; Bhaskaram P., Reddy V., 1981]. В молоке обнаруживаются противовирусные и противомикробные антитела, которые преимущественно относятся к IgA-типу, они функционируют *in vitro* и сохраняют свою активность в кишечнике новорожденных [Cruz I.R. et al., 1988].

По мнению некоторых авторов, защитные факторы молока преимущественно действуют локально в кишечнике и не переходят в кровяное русло. Однако на 5-й день жизни сыворотка крови детей, находящихся на грудном вскармливании, содержит более высокий уровень IgA, IgM, IgG, чем у детей при искусственном вскармливании.

Наши исследования подтвердили это положение. У 120 больных новорожденных, которые с рождения получали молоко матери, концентрация IgA, IgG и активность лизоцима в крови были выше, чем у такого же числа детей при вскармливании адаптированными смесями (рис.8).

Следовательно, иммунные факторы грудного молока не только могут служить средством пассивной иммунизации, но и оказывают активное влияние на становление иммунной системы новорожденного путем стимуляции к пролиферативной реакции лим-





**Рис.8.** Содержание иммуноглобулинов А, М, G (мг/100 мл) и активность лизоцима (АЛ,%) в крови больных новорожденных при различных видах вскармливания.

1 - грудное вскармливание; 2 - искусственное вскармливание;  
 Д - доношенные; Н - недоношенные.

фоцитов крови. Супрессорные агенты грудного молока защищают иммунную систему новорожденных от гиперстимуляции и предотвращают аллергические и аутоиммунные заболевания [Городниченко Л.И. и др., 1977; Слуквин И.И., 1987].

Дисфункция кишечника у больных новорожденных приводит к значительному повышению концентрации IgE в крови и копрофильтратах в 50% случаев у доношенных и в 85,7% случаев у недоношенных, по сравнению с детьми при соответствующей патологии, протекающей без нарушений функции кишечника. У больных доношенных детей IgE в крови и копрофильтратах в 15 - 25 раз выше, чем у здоровых. Средние значения этого белка у доношенных в 7 - 8 раз выше, чем у преждевременно рожденных детей (табл.4). Тенденция к более высоким показателям IgE в копрофильтратах наблюдается у детей в жаркое время года и при искусственном вскармливании (табл.5).

У новорожденных, получающих адаптированные смеси, в жаркий сезон выраженная сенсibilизация во многом обусловлена угнетением секреторной функции желудка и тонкой кишки под влиянием летней температуры [Рахимов К.В., 1976], биохимической незрелости пищеварительных процессов и почти полным отсутствием подслизистого слоя в кишечнике [Воло-

дин Н.Н. и др.,1986], что приводит к нарушению образования слоя слизистых наложений.

Таблица 4. Содержание IgE в крови у новорожденных детей с различной патологией

Группа новорожденных	Перинатальные повреждения мозга	Инфекционно-воспалительные заболевания	Сочетанная патология	Различные заболевания с нарушением функции кишечника
	I	II	III	IV
	13	20	34	42
Доношенные	3,26±0,36	5,78±1,25	18,83±7,48	22,21±9,94
	8	12	43	14
Недоношенные	3,95±1,02	18,88±4,96	14,19±5,44	20,98±8,42
Сравнение результатов по группам (I-IV)	I - II:	II - III:	IV - II:	
	Д - Н -0,02	Д - Н - 0,05	Д - Н -0,02	
	I - III:	I - IV:	IV - III:	
	Д - Н -0,05	Д - Н - 0,05	Д - Н -0,05	
Примечание. Д - доношенные; Н - недоношенные.				

В естественных условиях пищевые вещества перед их всасыванием преодолевают слой слизистых наложений эпителия и только потом - плазматическую мембрану энтероцитов. На начальных этапах всасывания важное значение имеют процессы адсорбции, которые осуществляются структурными компонентами и белками слизи. Предполагают, что степень адсорбции субстратов на структурных компонентах слизи снижает скорость их транспорта в слизистом слое и наоборот [Морозов И.А. и др., 1988].

Следовательно, инфекционно-воспалительные заболевания оказывают сенсibiliзирующее воздействие на организм новорожденного, что подтверждается продукцией IgE в крови.

Возникновение диарей у этих детей приводит к массивной сенсibiliзации, проявляющейся соответственно высокими значениями IgE в крови и копрофильтрахах. По-видимому, сенсibiliзация обусловлена не только микробами и продуктами их жизнедеятельности, но и усиленным всасыванием из химуса пи-

щевых макромолекул, проникающих через нарушенный эпителиальный барьер.

Таблица 5. Содержание IgE (КЕ/мл) в копрофильтратах больных новорожденных детей, в зависимости от вида вскармливания, обследованных в различные сезоны

Новорожденные	Вид вскармливания	№ группы	Число исследований	Жаркий сезон		Холодный сезон		
				разгар заболевания	после лечения	разгар заболевания	после лечения	
Доношенные	Грудное	I	46	1	64	64	55,6	38,9
				2	61,93± 21,16	4,36± 1,03	7,32± 2,25	7,53± 4,14
	Искусственное	II	18	1	85,7	50	60	50
				2	110,82 ±37,74	2,28± 0,59	13,49± 4,37	2,23± 0,18
Недоношенные	Грудное	III	25	1	66,7	66,7	57,1	35,7
				2	7,68± 4,37	2,55± 0,74	3,9± 1,39	2,64± 1,23
	Искусственное	IV	17	1	100	83,3	45,5	72,7
				2	15,14± 8,16	7,46± 3,03	10,7± 8,82	2,69± 0,58

Примечание. 1 - процент выделения; 2 - удельный вес.

При клинических проявлениях дисбактериоза кишечника у больных новорожденных наблюдаются изменения в системе локального иммунитета пищеварительного тракта: увеличивается продукция IgA и SIgA в слюне и значительно снижается их уровень в кишечнике. Активность лизоцима (АЛ) в слюне и копрофильтратах увеличивается в 1,5 - 2 раза. В жаркий сезон у детей с дисфункцией кишечника наблюдается более выраженная активация неспецифического звена иммунитета и угнетение продукции SIgA (табл.6).

Морфологическая и функциональная незрелость иммунокомпетентных органов приводит у недоношенных детей при любой патологии к низкой продукции IgA и SIgA в кишечнике и снижает коэффициент SIgA/IgA до 1,2 - 1,5.

Существенное значение для восприимчивости к инфекции и исхода инфекционной патологии имеют особенности внутриутробного развития плода. У доношенных и недоношенных детей,

родившихся с различными типами нарушений внутриутробного развития, даже при грудном вскармливании, когда молоко обогащено IgA и лизоцимом, наблюдаются низкие уровни IgA,

Таблица 6. Показатели локального иммунитета пищеварительного тракта у больных новорожденных с клиническими проявлениями дисбактериоза кишечника ( в сравнении со здоровыми)

Группа	Вскармливание	Число детей	№	Кишечные фильтраты			Слюны		
				IgA	SIgA	АЛ	IgA	SIgA	АЛ
<i>Холодный сезон</i>									
Доношенные	Грудное	33	1	31,4± 1,46	113± 7,4	92,3± 1,32	26,6± 2,6	186± 21,0	555± 23,09
	Искусственное	18	2	34,0± 3,43	97,4± 21,08	113± 5,32	16,5± 0,62	142± 5,55	720± 100,0
Недоношенные	Грудное	20	3	30,4± 1,51	45,3± 4,82	97,7± 3,01	15,4± 3,1	137± 17,1	784± 84,3
	Искусственное	10	4	44,4± 4,44	54,6± 4,44	98,1± 4,17	14,0± 3,5	127± 5,2	672± 98,0
Здоровые	Грудное	25	5	89,2± 23,58	153± 34,36	55,0± 11,1		98,8± 15,24	228± 69,41
<i>Жаркий сезон</i>									
Доношенные	Грудное	33	1	37,9± 3,29	57,7± 7,85	188± 14,0	57,1± 7,2	106± 29,17	921± 56,0
	Искусственное	18	2	40,8± 9,33	106,8± ±8,4	194± 23,3	26,45± ±2,1	227± 27,8	471± 130,0
Недоношенные	Грудное	20	3	30,3± 1,3	49,4± 3,89	148± 16,67	35,2± 4,22	247± 4,18	408± 182,5
	Искусственное	10	4	20,1± 0,35	49,1± 9,75	191± 27,1	23,8± 3,33	278± 38,67	454± 186,0
Здоровые	Грудное	25	5		83,3± 21,09	30,0± 5,34		138± 26,0	372± 81,67
Примечание. IgA, SIgA - мг/100 мл; АЛ - %.									

SigA и активности лизоцима в копрофильтрах по сравнению со здоровыми новорожденными.

В совокупности с морфологической и функциональной незрелостью центральной нервной системы практическое отсутствие локальной иммунной защиты пищеварительного тракта еще раз доказывает легкое возникновение токсико-септических заболеваний, язвенно-некротизирующего энтероколита и замедленные репаративные процессы у этих детей.

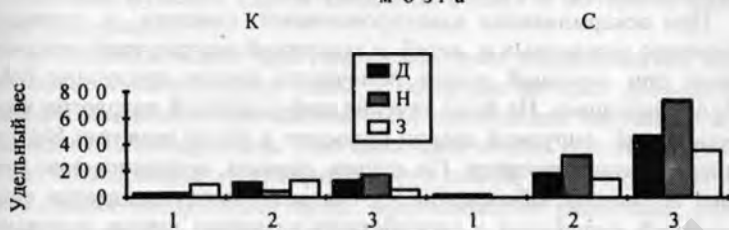
Клинические проявления дисфункции кишечника и особенности локального иммунного ответа определяются основной патологией новорожденного (рис. 9). При перинатальных повреждениях мозга снижение продукции SigA и IgA в кишечнике не приводит к изменению коэффициента их соотношения. Инфекционно-воспалительные заболевания способствуют более существенному угнетению локального иммунитета со снижением коэффициента до 1,7 - 1,9 за счет низкой продукции секреторного иммуноглобулина. Параллельно с низкими значениями SigA и IgA нередко наблюдается увеличение активности лизоцима. При тяжелой сочетанной патологии и высоком риске генерализации инфекционного процесса неспецифические факторы защиты остаются низкими.

По нашим данным, нарушение функции кишечника у новорожденных является причиной затяжного течения основного заболевания, увеличения числа неблагоприятных исходов и развития тяжелой хронической патологии на первом году жизни: вторичного синдрома мальабсорбции, аллергических заболеваний, нарушений физического и нервно-психического развития ребенка. В основе этих нарушений лежит задержка становления собственной иммунной системы и в целом эндомикробиологической системы новорожденного.

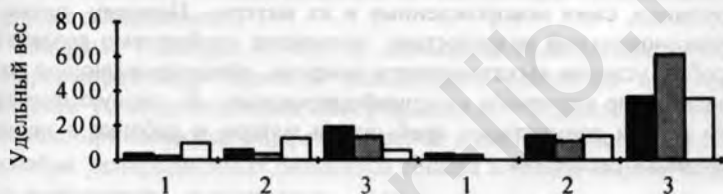
Наши работы подтверждают многочисленные данные о важности грудного вскармливания, особенно больных новорожденных. Грудное молоко матери обеспечивает иммунную защиту пищеварительного тракта даже в жаркое время года, что проявляется хорошей продукцией неспецифических факторов защиты и собственных иммуноглобулинов с адекватными коэффициентами SigA/IgA.

Интересные данные получены при исследовании локального иммунитета пищеварительного тракта у детей при бактериальных дисфункциях, обусловленных первичной патологической микробной колонизацией или развитием дисбактериоза кишечника

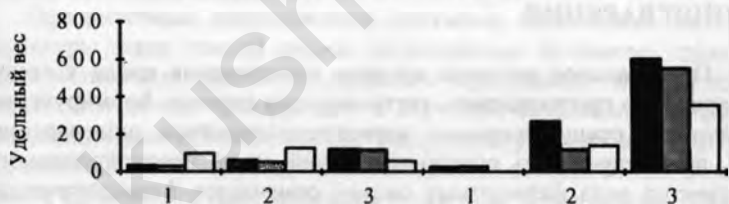
### Перинатальные повреждения мозга



### Инфекционно-воспалительные заболевания



### Сочетанная патология



**Рис.9.** Состояние локального иммунитета пищеварительного тракта у новорожденных при различной патологии.

1 - IgA, мг/100мл; 2 - SIgA, мг/100мл; 3 - активность лизоцима, %;  
 К - копрофильтраты; С - слюна; Д - доношенные; Н - недоношенные;  
 З - здоровые.

при различных заболеваниях, а также при возникновении вирусных диарей.

При вирусной диарее у доношенных и недоношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, происходит более активная продукция SIgA и лизоцима в слюне и кишечнике, обеспечивающая легкое клиническое течение.

При вскармливании адаптированными смесями у преждевременно рожденных и детей с задержкой внутриутробного развития при вирусной диарее отмечается низкая продукция IgA, SIgA и лизоцима. На фоне течения инфекционной патологии возникновение вирусной диареи приводит к риску развития ЯНЭ и генерализации процесса. По нашим данным, возникновение любого вирусного заболевания у этих детей сопровождается дисфункцией кишечника и способствует развитию других осложнений, предвещающих неблагоприятный исход.

Основными источниками инфицирования вирусами больных новорожденных в неонатологических стационарах являются сотрудники, сами новорожденные и их матери. Поэтому детям с функциональной незрелостью организма необходимо создавать особые условия выхаживания и лечения, предупреждающие возникновение вирусного суперинфицирования. В первую очередь это режим совместного пребывания матери и ребенка в неонатальных отделениях.

## **ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ**

Пренатальное развитие органов пищеварения плода к концу нормально протекающего гестационного периода формирует механизмы, осуществляющие адекватные процессы пищеварения. У преждевременно рожденных детей из-за неодновременного развития ряда ферментных систем отмечается физиологическая незрелость транспортных механизмов.

Различают расстройства пищеварения в просвете кишки или в мембране щеточной каймы энтероцитов (мальдигестия) и нарушение транспорта нутриентов через мембрану щеточной каймы в кровеносное русло (собственно мальабсорбция). Патогенез нарушений пищеварительных процессов многогранен. Нарушение мембранного пищеварения обусловлено дефицитом кишечных ферментов. В полостной фазе пищеварения участвуют ферменты поджелудочной железы. В билиарной фазе пищеварения имеют значение гепатобилиарные заболевания с холестазом

и дисбактериоз кишечника. При изменении структуры слизистой оболочки тонкой кишки (атрофия) нарушаются процессы абсорбции и мембранного транспорта. Возможны нарушения эндокринной функции клеток кишечной стенки и моторной функции кишечника.

В педиатрической практике существуют общепринятые клинические и лабораторные тесты, с помощью которых проводится дифференциальная диагностика различных видов нарушения пищеварительной функции. Они включают в себя рентгенологическое исследование пищеварительного тракта, применение провокационных нагрузочных проб, использование различных углеводных нагрузок, оценку процессов всасывания в кишечнике путем применения теста с D-ксилозой, косвенное определение активности дисахаридаз [Таболин В.А. и др., 1988].

В неонатологической практике не все методы обоснованы и находят применение.

Впервые Г.В.Яцык (1980) на основании применения метода фиброгастроскопии описаны особенности слизистой оболочки желудка у недоношенных новорожденных. В последние годы широко применяются морфологическое и гистологическое исследования аспирационных биоптатов тонкой и тощей кишки, метод ультразвукового сканирования для уточнения дискинетических нарушений [Васильева Т.А., Изачик Ю.А., 1988], метод фиброгастроуденоюноскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки тощей кишки.

Приоритетным направлением считается применение метода культуры ткани тонкой кишки, позволяющее по-новому трактовать метаболизм при интестинальных нарушениях. Особое значение этот метод приобретает в изучении механизмов дифференциации слизистой оболочки кишечника у плода и новорожденного. К моменту рождения наблюдается относительная незрелость органов, осуществляющих полостное пищеварение. Адаптация к пристеночному лактотрофному питанию обеспечивается относительно большей длиной, особенностями строения и функциональной активностью слизистой оболочки различных отделов кишечника.

Диагностика дисахаридазной недостаточности проводится при помощи нагрузочных проб с сахарами (сахароза, лактоза и др.). Тесты нагрузки и толерантности к моно- и дисахарам осуществляют при обязательном определении содержания исследуемых сахаров в фекалиях и моче методом тонкослойной хроматографии.



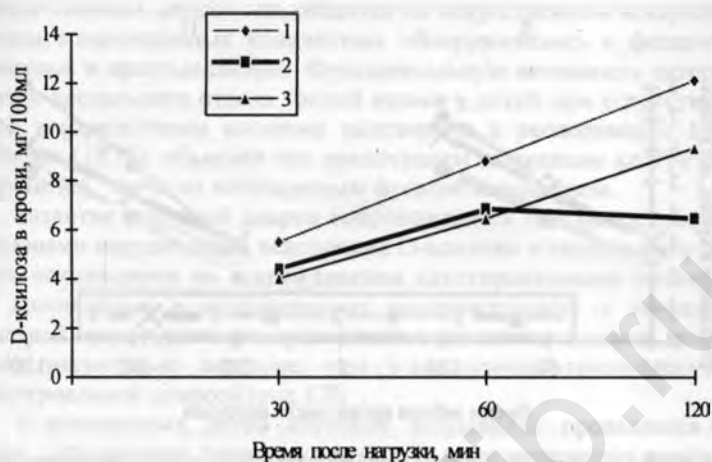
При диагностике наследственной непереносимости моно- и дисахаров, помимо клинических и анамнестических данных, толерантность к соответствующим сахарам определяют одновременно с рентгенологическим исследованием контрастным веществом (кристаллическим сульфатом бария). Выявляют повышенный уровень жидкости в кишечнике, усиление перистальтики и пассажа контрастного вещества по тонкой кишке.

В неонатологической практике широко применяется метод нагрузки D-ксилозой для выявления особенностей переваривания и всасывания углеводов в кишечнике. Он имеет особое значение, поскольку почти 50 % энергообмена у новорожденных покрывается за счет углеводов. В первые 30 мин уровень всасывания D-ксилозы отражает пищеварительные процессы в верхних отделах тонкой кишки, а за 60 мин - общую всасывательную способность тонкой кишки. Одновременное применение метода определения содержания углеводов (ди- и моносахаридов) в фекалиях позволяет оценить состояние процессов расщепления углеводов в кишечнике. С.Н. Князев (1986) показал, что у недоношенных детей максимальный пик всасывания D-ксилозы в первые 10 дней жизни отмечается на 120-й минуте, а в возрасте 20 - 30 дней перемещается на 60-ю минуту. Существует зависимость снижения абсорбции углеводов в кишечнике недоношенных детей от степени церебральных нарушений и выраженности инфекционного процесса.

Однако следует отметить, что суточные ритмы клеточной биоэнергетики зависят не только от особенностей онтогенеза, постнатального возраста ребенка, состояния здоровья, но и от модулирующего и биотического влияния природных физических факторов.

Исследования, проведенные в Туркменистане, позволили нам установить более низкую активность всасывания и утилизации углеводов в кишечнике у здоровых новорожденных первых десяти дней жизни, по сравнению с аналогичными результатами, полученными С.Н.Князевым в Средней части России (рис.10). В главе 1 подробно обсуждался вопрос об активности утилизации и всасывания в кишечнике у здоровых детей в зависимости от гестационного и постнатального возраста.

В жаркое время года, по сравнению с холодным, мы наблюдали увеличение активности всасывания углеводов у больных доношенных и недоношенных новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. У доношенных активность всасывания выше в проксимальном отделе тонкой кишки, а у недоношенных -



**Рис.10.** Всасывание углеводов в кишечнике новорожденных в различных регионах.

- 1 - новорожденные 32-36 нед гестации в возрасте 1-10 дней в центре России;
- 2 - аналогичные исследования в Туркменистане;
- 3 - доношенные в возрасте 1-6 дней в Туркменистане.

в дистальном отделе тонкой и толстой кишки. При искусственном вскармливании активность всасывания D-ксилозы из кишечника была выше, чем у детей при грудном вскармливании (рис.11).

У новорожденных с любой патологией наблюдаются дисбиотические изменения в кишечнике, снижение pH фекалий, изменение гидролиза сложных сахаров и всасывания мономеров.

Более выраженная транзиторная лактазная недостаточность, которая проявляется значительно большим выбросом лактозы, мальтозы и сахарозы с фекалиями, определяется у недоношенных детей, находящихся на искусственном вскармливании. Активность всасывания углеводов в кишечнике значительно ниже у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сравнению с детьми с перинатальной патологией.



**Рис.11.** Всасывание D-ксилозы в кишечнике у больных новорожденных, находящихся на грудном и искусственном вскармливании в различные сезоны года.

жаркий сезон: 1 - грудное вскармливание; 2 - искусственное вскармливание; холодный сезон: 3 - грудное вскармливание; 4 - искусственное вскармливание; Н - недоношенные; Д - доношенные.

мого молока, сохраняется интенсивность пищеварительных процессов в проксимальных отделах тонкой кишки, т.е. там, где проявляется максимальная активность ферментов, участвующих в гидролизе углеводов. При грудном вскармливании сохраняется сопряженность всасывания в проксимальном, дистальном отделах тонкой и в толстой кишки, которая обеспечивает всасывание необходимых компонентов пищи и электролитов на строго отведенных участках пищеварительного тракта.

Наши исследования подтвердили, что у доношенных детей с диареей при грудном вскармливании не происходит изменений коэффициентов и трансмембранных градиентов электролитов - натрия, калия, кальция и магния - в плазме и эритроцитах крови. При вскармливании больных детей с диареей адаптированными смесями наблюдается перемещение пика активности переваривания и всасывания углеводов на дистальные отделы тонкой кишки. В этой ситуации в пищеварении в меньшей степени при-

нимают участие проксимальные отделы кишечника, наиболее функционально активные в неонатальном периоде. У большого числа больных детей, находящихся на искусственном вскармливании, в значительных количествах обнаруживались в фекалиях сложные и простые сахара. Функциональную активность энтероцитов дистального отдела тонкой кишки у детей при искусственном вскармливании косвенно подтвердил в эксперименте L.R. Johnson (1979), объясняя это увеличением популяции клеток энтероцитов, но не их интенсивным функционированием.

Развитие вирусной диареи сопровождается еще более значительными нарушениями всасывания D-ксилозы в кишечнике у детей, находящихся на вскармливании адаптированными смесями. У доношенных и недоношенных новорожденных с вирусной диареей при грудном вскармливании всасывание сахаров протекает значительно активнее, чем в аналогичной группе детей с бактериальной диареей (рис.12).

У доношенных детей активное всасывание проявляется на всем протяжении тонкой кишки, а у преждевременно рожденных - лишь в дистальных его отделах.

У недоношенных детей независимо от вида вскармливания и патологии происходит такая же, как у доношенных, утилизация глюкозы и сахарозы.

Следует отметить, что тест с D-ксилозой отражает состояние наиболее устойчивой транспортной системы для глюкозы, сопряженной с  $\text{Na}^+$  транспортом [Смиян И.С. и др., 1989]. Более точным методом выявления дисахаразной недостаточности является определение активности карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки кишечника по методу A.Dahlgvist (1970).

В водных растворах гомогената из материала биопсии слизистой оболочки тонкой кишки выявляют активность энзимов (мальтазы, лактазы, инвертазы и др.) по отношению к соответствующим субстратам. Метод является опосредованным. По количеству образовавшейся глюкозы, определяемой глюкозооксидазным методом, судят об активности ферментов.

Использование данного метода не пригодно для изучения активности пептидаз или липаз [Линевский Ю.В., 1988]. Нарушение абсорбции липидов диагностируют методом тонкослойной хроматографии в фекалиях.

У новорожденных не применяется липидодоловая проба на переваривание и всасывание жиров.

Широкое применение метода пероральной фиброгастродуоденоэноскопии стало возможным благодаря новому подходу к

Широкое применение метода пероральной фиброгастродуоденоюноскопии стало возможным благодаря новому подходу к



**Рис.12.** Всасывание D-ксилозы в кишечнике у новорожденных с вирусной и бактериальной диарей.

вирусная диарея: 1 - доношенные; 2 - недоношенные

бактериальная диарея: 3 - доношенные; 4 - недоношенные

диагностике и лечению заболеваний пищеварительного тракта у детей, в частности у новорожденных. При этом имеется возможность не только видеть состояние слизистой оболочки, но и проводить прицельную биопсию слизистой оболочки тощей кишки для гистологического, морфометрического, гистохимического и культурального исследований [Долецкий С.Я. и др.,1984; Мазурин А.В.,1984; Исаева Л.А.,Климанская Е.В.,1986].

При помощи метода интраюнального зондирования определяют микробное заселение, интраюнальную бактерицидность, активность лизоцима, иммуноглобулины, ферменты (энтерокиназа, щелочная фосфатаза) в содержимом тонкой кишки, что позволяет диагностировать не только степень тяжести дисбактериоза пищеварительного тракта, но и особенности нарушения пищеварительной функции.

Активность широкого спектра ферментов в клетке можно определять методом субклеточного фракционирования гомогенатов слизистой оболочки тонкой кишки. Метод высокоинформативен и специфичен. Им выявляются области распределения

(лактатдегидрогеназа), лизосомы (N-ацетилглюкозоаминидаза), пероксисомы (каталаза) и щеточная кайма энтероцитов (щелочная фосфатаза). Однако этот метод требует уникальной аппаратуры [Чадвик В.С. и др., 1985].

В щеточной кайме тонкой кишки из свежемороженых срезов биоптата методом гистохимического определения ферментов, предложенным З.Лойдой (1975, 1982), можно путем применения цитофотомеров количественно измерить активные ферменты.

Применение рутинных и специальных окрасок срезов биоптатов тонкой кишки позволяет определить качественный, описательный характер гистопатологических изменений в кишечнике. Морфометрия позволяет дополнительно измерить высоту кишечных ворсинок, глубину крипт и толщину слоя слизистой оболочки [Автандилов Т.Т., 1984, 1987; Новикова А.В., 1984].

Ю.А.Изачик и соавт. (1991) предложили методику комплексного качественно-количественного определения активности гидролитических ферментов в щеточной кайме энтероцитов как способ диагностики нарушений мембранного пищеварения у детей.

Метод культуры ткани тонкой кишки приоритетен. В настоящее время проводятся исследования метаболизма липидов и гликопротеидов. Он позволит разработать новые патогенетические подходы к проведению лечения и реабилитации детей с нарушениями функции пищеварительной системы.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАРЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ**

### **БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ДИАРЕИ**

Широкий спектр клинических проявлений бактериальных диарей новорожденных зависит от многих факторов: массы тела, гестационного и постнатального возраста, климатических условий, дозы инфицирующего микроорганизма, его вирулентности и пути передачи инфекции.

К первым клиническим признакам диареи относятся нарушения аппетита у детей при самостоятельном вскармливании и изменение поведения (угнетение или беспокойство). Отсутствие динамики массы тела появляется позже.

Легкое течение бактериальной диареи может проявляться непостоянными разжиженными испражнениями, появляющимися в каждое кормление или чаще, и умеренным метеоризмом.

При тяжелом течении метеоризм постоянный, временами выражен и может сопровождаться паретическим состоянием кишечных петель, вплоть до развития в исключительных случаях паретической кишечной непроходимости. Помимо признаков недостаточности поступления питательных веществ в организм, развиваются обезвоживание, интоксикация и шок. Возникает угроза распространения инфицирующих микроорганизмов через кровь в другие органы и системы ребенка. Характер испражнений при этом во многом зависит от микроорганизма и поражения отдельных участков пищеварительного тракта. Они бывают разжиженными, чаще отмечаются большие влажные разводы на пеленках вокруг фекальных масс, имеющие примесь слизи или белых комочков непереваренного молока. Цвет испражнений меняется от желтого к зеленому или темно-коричневому. Очень трудно оценить истинные потери жидкости с фекалиями, поскольку чаще их принимают за мочу.

Бактериальные диареи могут возникать со 2-го дня жизни ребенка при условии массивной интранатальной инфекции. Наши исследования, проведенные более чем у 400 новорожденных, показали, что у недоношенных детей диарея развивается в 3 раза чаще в первые 3 дня заболевания, чем у доношенных, у которых симптомы дисфункции кишечника появляются на 4 - 5-й день болезни.

Более быстрое развитие диареи у детей на фоне различных заболеваний наблюдается в жаркое время года при смешанном или искусственном вскармливании. Средняя продолжительность не превышала 5 - 6 дней с более длительным течением в жаркое время. Тогда же была и более выраженная клиническая картина: увеличивалась частота стула и отмечался патологический характер фекалий.

С одинаковой частотой в холодное и жаркое время года встречались явления гемоколита (14 %).

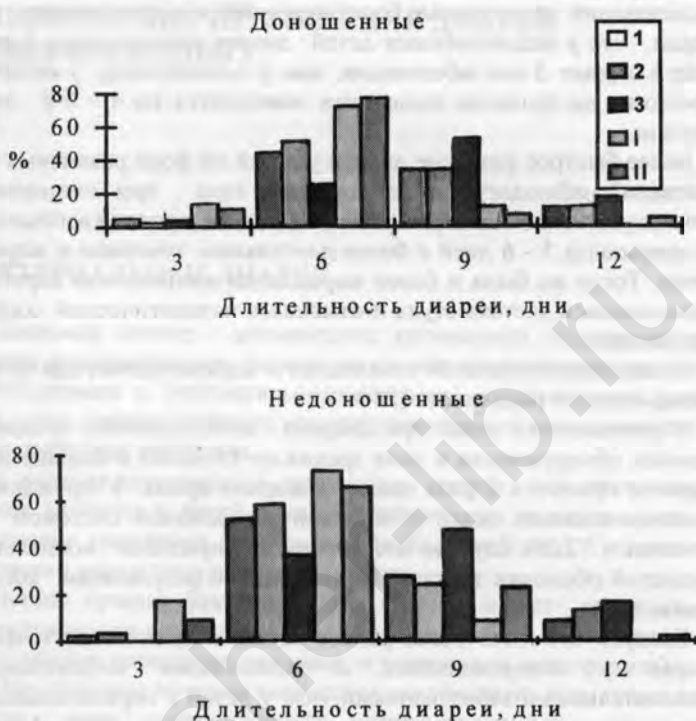
У доношенных детей при диареях в 40% случаев в копрограммах обнаруживали в поле зрения от 15 до 40 и больше лейкоцитов, причем в 2 раза чаще - в жаркое время. У преждевременно рожденных детей с незрелой лимфоидной системой кишечника в 72,2% случаев отсутствовали признаки воспаления слизистой оболочки толстого кишечника по результатам копрограмм.

Следует отметить более раннее начало и длительное течение диареи у новорожденных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями, чем у детей с перинатальными повреждениями мозга (рис. 13).

Ежедневная прибавка массы тела отражает функциональную активность пищеварительной системы ребенка. Наблюдения свидетельствуют о том, что недоношенные дети по сравнению с доношенными больше прибавляли в массе в первые 3 дня и на 7 - 12-й день течения диареи. Во всех случаях в жаркое время года она была выше. Независимо от гестационного возраста и вида патологии у детей, находящихся на искусственном вскармливании, масса тела выше, чем при грудном (рис. 14). На среднюю ежедневную прибавку у детей с диареей влияла тяжесть основной патологии.

В редких случаях (9,6%) диарея принимает затяжной характер, продолжаясь 3 - 4 нед с рецидивами. Подобные случаи наблюдаются у детей с септическим процессом, нередко протекающим в сочетании с тяжелым перинатальным повреждением мозга, или с острыми вирусными диареями на фоне дисбактерио-





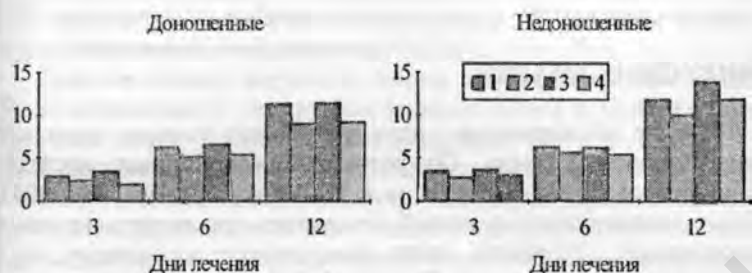
**Рис.13.** Продолжительность диареи в зависимости от времени года и основного заболевания ребенка.

- 1 - инфекционно-воспалительные заболевания;
- 2 - перинатальные повреждения мозга;
- 3 - сочетанная патология;
- I - жаркое время года; II - холодное время года.

за кишечника. В этих случаях целесообразно проводить оценку не только микробиоценоза, но и состояния локального иммунитета пищеварительного тракта.

У недоношенных детей тяжелое течение диареи, сопровождающееся рвотой, провоцирует развитие аспирационной пневмонии.

Среди осложнений диареи мы наблюдали развитие язвенно-



**Рис. 14.** Прибавка массы тела (%) у новорожденных с диареей в различные сезоны.

жаркий сезон: 1 - грудное вскармливание; 3 - искусственное вскармливание; холодный сезон: 2 - грудное вскармливание; 4 - искусственное вскармливание.

некротического энтероколита, кишечные кровотечения, обусловленные гемодинамическими нарушениями в стенке кишечника (подтвержденные патоморфологически и гистологически), перфорацию с последующим развитием перитонита. Наиболее часто при диареях возникают клинические проявления бактериемии, холецистита, остеомиелита, менингита и септического процесса, подтвержденные специальными методами обследования.

Наиболее часто в постановке диагноза язвенно-некротического энтероколита руководствуются наличием гемоколита и не учитывают типичных для этого заболевания клинических признаков, что приводит к диагностическим ошибкам. Патоморфологические и гистологические исследования свидетельствуют, что ошибка может превышать 25%. К начальным признакам развития язвенно-некротического энтероколита относятся непроходящее вздутие живота, повышенный объем остаточного содержимого желудка, чаще с примесью желчи, рвота, отсутствие перистальтики при аускультации живота, явная или скрытая примесь крови в фекалиях, временное уменьшение частоты стула и обильность порций фекалий. Затем увеличивается напряжение передней брюшной стенки, появляется отек лобка, боковых поверхностей живота, половых органов. На фоне нарастания

тающего ухудшения состояния и интоксикации наблюдается блестящий оттенок передней брюшной стенки.

## ВИРУСНЫЕ ДИАРЕИ

Многие исследователи отмечают легкое течение вирусных диарей новорожденных. По результатам совместных исследований, проведенных совместно с Ш.А.Сахетдурдыевым (1993), более тяжелое течение диарей отмечалось при вирусо-вирусных ассоциациях. Наиболее часто обнаруживали ассоциации двух (48,6%) и трех вирусов (30,2%), в 18,4% случаев встречались ассоциации 4 и 5 вирусов.

В основном микст-вирусные диарей встречались у детей с сочетанной патологией, при тяжелых перинатальных повреждениях мозга (87,5%) и находящихся на искусственном вскармливании адаптированными смесями. Наблюдалось перекрестное заражение детей в неонатальном стационаре, о чем свидетельствовало увеличение числа детей, выделяющих различные вирусо-вирусные ассоциации на 2 - 4-й неделе жизни, среди которых преобладали Коксаки В, ЕСНО- и энтеро-68 - 71 (табл.7).

Таблица 7. Частота обнаружения антигенов различных вирусов в зависимости от возраста

Возраст больных, нед	Число ис- следова- ний	Антигены вирусов, %				
		Кокса- ки А	Кокса- ки В	Энтеро 68-71	ЕСНО	Рота- вирусы
1	25	76	8,0	20	40	8
2	54	66,7	11,0	11,1	37	13
3	48	41,7	8,3	18,7	31,2	25
4	29	41,4	17,2	24,1	38	38

Легкое течение острой вирусной диарей, вызванной моно-возбудителем (более чем в 40% случаев - ротавирусами и адено-вирусами), наблюдается у детей, находящихся на грудном вскармливании, с такими инфекционно-воспалительными заболеваниями, как ОРВИ, пневмония, пиодермия, омфалит, а также при интранатальной острой гипоксии. Длительность моновирусной диарей в среднем была на 3,8 дня меньше, чем при вирусных ассоциациях.

Средняя степень тяжести вирусных диарей преобладала у детей с перинатальными повреждениями мозга, причем 70 % из них находились на грудном вскармливании. В половине случаев регистрировались микст-вирусные диареи.

Тяжелое течение вирусной диареи наблюдалось при выделении ассоциации 2 - 5 вирусных возбудителей и в 13,2% случаев при моно адено- и ротавирусной инфекции.

У всех детей с тяжелой сочетанной патологией, находящихся на искусственном вскармливании, выявлена прямая зависимость между тяжестью течения диареи, основным заболеванием и искусственным видом вскармливания, подтвержденная высокими коэффициентами корреляции.

Выявлены некоторые особенности клинического течения вирусных диарей.

Энтеровирусные диареи. ЕСНО- и энтеровирусные (68 - 71) диареи лишь в 9,6% случаев протекали легко в виде моноинфекции. Происходило острое ухудшение состояния в виде угнетения двигательной активности, вялости и снижения рефлекторной деятельности.

У детей с перинатальными повреждениями мозга, протекающими с синдромом нейрорефлекторной возбудимости, появлялись судороги. Развивался метеоризм и происходило разжижение фекалий до 4 - 5 раз в сутки на протяжении 4 - 5 дней. Более чем у половины детей наблюдалось повышение температуры тела и у трети - однократная рвота.

В тяжелых случаях всегда выявлялись вирусо-вирусные ассоциации, температурная реакция была более длительной, рвота - более частой.

Одновременно с диареей у трети детей возникал катар верхних дыхательных путей и транзиторное увеличение печени. Частота стула не превышала 7 - 8 раз в сутки, характер испражнений был каловый, пенистый, с примесью слизи. Следует отметить, что до начала диареи и равномерно на протяжении всего периода обследования у детей с признаками нарушения внутриутробного развития и внутриутробными инфекциями выделялись вирусы Коксаки, которые не являлись причиной диареи.

Ротавирусные диареи встречались в вирусо-вирусных ассоциациях с Коксаки, ЕСНО-, энтеро-, респираторными вирусами и гриппом почти у 60% обследованных новорожденных.

В 15% случаев у детей, выделяющих моно ротавирусные антигены и находящихся на грудном вскармливании, не было клинических проявлений диареи.

В жаркое время года ротавирусы принимали участие в развитии диареи у 50% детей. Диарея всегда начиналась остро: рвотой, явлениями гастроэнтерита, водянистыми испражнениями без примеси каловых масс в последних порциях, обильно впитывающимися в пеленку, частотой до 18 раз в сутки и с повышением температуры тела (более чем в 70% случаев). К 4 - 5-му дню появлялись симптомы энтероколита.

При своевременном проведении оральной или энтеральной (через назогастральный зонд) гидратации глюкозосолевым раствором специального состава, эксикоз I - II степени развился лишь в 50% случаев.

Почти у половины детей с моно ротавирусными инфекциями отмечалось среднетяжелое течение диареи.

Выраженные формы диареи наблюдались у детей с тяжелой основной патологией и при вскармливании адаптированными смесями.

В случаях микст-ротавирусной, риносинтициальной и аденовирусной инфекций, последняя обуславливала развитие ринита, конъюнктивита, трахеобронхита и ларингита.

Аденовирусные диареи встречаются в 41,7% случаев при аденовирусной инфекции. Они начинаются на 2 - 3-й день после повышения температуры тела и катаральных явлений верхних дыхательных путей и глаз и усиливают интоксикацию.

Наблюдается постепенное разжижение каловых масс, затем они приобретают водянистый характер. Срыгивания или предшествуют диарее, или появляются позже. В среднем стул бывает до 2 - 3 раз в сутки на протяжении 7 - 10 дней.

Тяжесть течения аденовирусной диареи также зависит от характера основного заболевания ребенка, вида вскармливания и преобладания вирусных антигенов определенного вида.

Не удалось определить клинических особенностей гриппозных, парагриппозных и риносинтициальных диарей, поскольку при этом всегда обнаруживались вирусно-вирусные ассоциации.

В клиническом течении вирусных диарей по сравнению с бактериальными в первые 3 дня заболевания наблюдается меньшая прибавка массы тела, особенно у недоношенных и детей, находящихся на искусственном вскармливании.

После 6-го дня лечения, наоборот, более значительная прибавка массы тела наблюдалась у доношенных при искусственном вскармливании и у недоношенных независимо от вида вскармливания.

Следует отметить, что у 11,2 % детей с вирусной диареей при первом обследовании обнаруживали различную условно-патогенную микрофлору в незначительных количествах (lg 3).

В половине случаев не происходило изменений основной микрофлоры кишечника. При повторных обследованиях фекалий нарушения микробиоценоза кишечника II - III степени выявлены у такого же числа детей. В 34,3% случаев обнаруживалась условно-патогенная микрофлора в значительном количестве (lg 7 - 10). Это свидетельствует о способности энтеровирусных инфекций вызывать дисбактериоз кишечника, что отражается на длительности течения диареи и изменении испражнений, характерных для энтероколита.

У детей, находящихся на вскармливании адаптированными смесями, наблюдались выраженные дисбиотические изменения.

## ГЛАВА 4

### **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАРЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ**

#### **РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В СТАНОВЛЕНИИ ЭНДОМИКРО- ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ**

В 1979 г. 32-я Ассамблея ВОЗ выдвинула глобальную проблему "Здоровье для всех к 2000 году". Необходимым условием достижения этой цели является сохранение и укрепление здоровья матери и ребенка, так как оно формирует здоровье будущего поколения.

Существенные различия в показателях здоровья популяции определяются взаимообусловленностью состояния здоровья плодов, новорожденных, младенцев, их родителей, экологическими, социально-экономическими и демографическими условиями, что предполагает наличие разных концепций оптимизации здоровья будущего поколения.

Если в развитых странах перинатальная смертность стабильно занимает первое место в структуре младенческой смертности, то в развивающихся она находится на втором месте после кишечных и других инфекций младенческого возраста. Вместе с тем в настоящее время нет более важной проблемы, чем снижение перинатальной заболеваемости, которая напрямую влияет на здоровье популяции в целом.

В странах с невысоким уровнем социально-экономической жизни и санитарной культуры несбалансированное питание и скученность населения относятся к атрибутам повседневной жизни. У женщин с ослабленным здоровьем наблюдается более высокая восприимчивость к различным инфекциям и осложнениям течения беременности, которые способствуют рождению

детей с низкой массой тела, ослабленным иммунитетом и несовершенством биологических регуляторных систем.

Многие исследователи, занимающиеся проблемами перинатологии, приходят к выводу о ежегодном увеличении суммарного влияния неблагоприятных факторов на плод и новорожденного, что приводит к нарастанию частоты задержки внутриутробного развития плода, внутриутробной инфекции, аномалий развития и в целом - высокой заболеваемости новорожденных и младенцев.

Количество детей с выраженными последствиями патологии перинатального периода в виде текущего патологического процесса, остаточных явлений, стойких врожденных структурных дефектов и хронических заболеваний значительно превосходит число диагностированных болезней в периоде новорожденности. Это создает серьезные социально-экономические трудности, так как во многих случаях эти дети нуждаются в помощи на протяжении всей жизни. Все это свидетельствует о приоритетности изучения перинатальной патологии и разработки эффективных методов перинатальных технологий, направленных на формирование здоровья будущих поколений.

Рождение живого ребенка не является критерием акушерского успеха, поскольку в настоящее время речь может идти только о ребенке, имеющем возможность нормального развития. Эта сложная проблема выходит за рамки медицинских аспектов, поскольку определяется большими экономическими затратами на лечение, выхаживание, реабилитацию и социальную адаптацию новорожденных из группы высокого риска по заболеваемости, смертности и инвалидизации.

Переход ребенка из стерильных условий внутриутробной жизни во внешнюю среду обитания микроорганизмов ведет к созданию его собственной микробиологической системы. Формирование микробиологической системы пищеварительного тракта, являющейся по существу эндомикробиологической системой ребенка, определяется его иммунологическими особенностями, разнообразием микробных ассоциаций и их активностью.

По мнению И.Б.Куваевой и К.С.Ладодо (1991), формирование эндомикробиологической системы новорожденного определяется рядом факторов:

- состоянием микробиоценоза родовых путей матери;
- особенностями микробного загрязнения окружающей среды;



- активностью генетически детерминированных неспецифических защитных механизмов (бактерицидность и резистентность кожи и слизистых оболочек, активность макрофагов и ряда ферментов и т.д.);
- наличием и степенью активности пассивного иммунитета (специфического и неспецифического), передаваемого от матери к плоду через кровь и молоко;
- особенностями главной антигенной системы гистосовместимости, так как она определяет химическое строение рецепторных молекул, с которыми адгезивно взаимодействуют бактериальные штаммы, образуя индивидуальные микробные ассоциации слизистых оболочек, а последние определяют колонизационную резистентность пищеварительного канала и других органов, сообщающихся с внешней средой.

В последние годы накоплены научные и практические данные о том, что материнский организм, подвергающийся физическому и психоэмоциональному стрессу, влияет на адаптационные процессы и тяжесть течения инфекционной патологии у ребенка по типу прямой и обратной связи. Лучшая адаптация новорожденного к внеутробной жизни достигается при постоянном общении с матерью [Левин А.Н., 1992].

В перинатологии широко применяются новые научно-технические достижения, позволяющие проводить наблюдение за беременными из группы высокого риска, развитием и состоянием плодов, новорожденных и младенцев в так называемых перинатальных центрах.

Создание региональных перинатальных центров позволяет реально снизить не только показатели перинатальной смертности и заболеваемости, но и улучшить состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста.

По данным Объединенной детской прозекутуры г.Ашхабада в 1990 - 1991 гг. инфекционно-воспалительные заболевания были причиной 68% случаев смерти новорожденных, 75% случаев перинатальной гибели плодов и новорожденных, а также 87% случаев смерти детей первого года жизни.

В анамнезе 86% этих детей имели место заболевания матери, перенесенные во время настоящей беременности или непосредственно перед родами, патологическое течение беременности и родов.

Для патологической первичной контаминации новорожденного ведущее значение имеют хронические и острые инфекционно-воспалительные процессы урогенитальной системы матери и длительный безводный промежуток в родах. В этих случаях плод может быть инфицирован внутриутробно через плаценту и интранатально восходящим путем, а также при прохождении через родовые пути матери.

Обследование женщин из группы риска по перинатальной патологии показывает значительную степень колонизации слизистых оболочек родовых путей матери условно-патогенной микрофлорой, увеличивающейся при выраженности инфекционных заболеваний и патологии беременности.

С проблемой широкого распространения генитального микоплазмоза, хламидиоза, листериоза, энтеровирусной и других инфекций у женщин детородного возраста, в том числе у беременных, связан вопрос возможности развития внутриутробной инфекции. Учитывая многообразие микроорганизмов, потенциально опасных для беременных женщин как возможного этиологического фактора перинатальной инфекции, необходимо учитывать плод-материнские иммунологические взаимодействия, которые являются главным условием формирования эндомикроэкологической системы и становления адаптационных реакций новорожденного.

У беременной женщины активация гуморального и клеточного звеньев иммунитета начинается с поступления бета-гликопротеида трофобласта в ее организм. В-лимфоциты, продуцирующие иммуноглобулины А и М, которые адсорбируются на трофобластической мембране, защищают плаценту и плод от отторжения, а амниотическую жидкость - от бактериальной инвазии. В хориальной оболочке IgА выполняют специфическую защитную функцию - блокируют реакции иммунного распознавания. За счет абсорбции незначительно увеличивается IgА в сыворотке крови беременной. С увеличением срока гестации содержание IgG уменьшается в результате транспорта к плоду и блокирования В-липпротеидов трофобласта. Эти изменения получили название транспортного циркуляторного иммунодефицита.

При осложненном течении беременности выработка блокирующих IgG-антител нарушена, компенсаторно иммунокомпетентные клетки вырабатывают лимфоцитотоксические IgM-

антитела, которые не проникают через плаценту и способны защитить плод и новорожденного от инфекции.

Развитие позднего гестоза также связано с активацией процессов ауто- и изосенсибилизации, переориентации В-лимфоцитов с синтеза IgG на продукцию IgE. Это сопровождается сенсибилизацией матери, плода и новорожденного и особенно выражено при сочетанном гестозе. Сенсибилизация матери приводит к развитию иммунообусловленной плацентарной недостаточности и как следствие - к снижению иммунорезистентности, задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам и реализации инфекции у новорожденного.

Различные микроорганизмы приводят к неоднозначной реакции у матери и ребенка. Патогенные, условно-патогенные бактерии и большинство активных вирусов, вызывающих локальные инфекции у матери, обуславливают продукцию специфических антител класса IgG к ним. Диффундируя через плаценту, антитела обеспечивают толерантность плода и новорожденного к этим микроорганизмам. При достаточной иммунной толерантности, несмотря на перинатальный риск инфекции, у новорожденного не возникает инфекционное заболевание. Если вирулентные бактерии в значительных количествах присутствуют в организме, при низкой концентрации специфических антител к ним возможны "прорывы".

В случаях циркуляции в крови или репликации на слизистых оболочках гениталий беременной микроорганизмов, не вызывающих инфекционного процесса и, следовательно, иммунных реакций, женщина не вырабатывает, а плод не получает готовых антител и не обладает исходной толерантностью к ним. В этих случаях анте-, интра- и раннее неонатальное инфицирование легко реализуется во внутриутробный или неонатальный инфекционно-воспалительный процесс.

Флора, высеваемая из родовых путей, у 75 % женщин устойчива ко многим антибактериальным препаратам и традиционно используемым дезинфектантам (риваноль, перекись водорода, фурациллин). Антибиотикотерапия у беременных усугубляет локальную иммунодепрессию и создает дополнительные условия для развития восходящей инфекции половых органов и внутриутробного плода. Применение хлорсодержащих дезинфектантов (2 - 4% водного раствора хлоргексидина) оказывает быстрый эф-

фект, но через несколько часов усиливается колонизация слизистых оболочек родовых путей госпитальными штаммами микроорганизмов.

Хорошие результаты и исходы для плода и новорожденного были получены при комплексном оздоровлении больных беременных женщин, лечении плацентарной недостаточности диетической коррекцией, медикаментозными и метаболическими немедикаментозными средствами, иммунотерапией в сочетании с обязательной биологической (плановой или экстренной) коррекцией микроэкологии родовых путей LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>. Этот штамм является конкурентоспособным по отношению к разнообразной микрофлоре, позволяет улучшить микробиоценоз и стимулирует локальный иммунный ответ слизистых оболочек родовых путей женщины. Микробный пейзаж влагалища изменяется при воздействии на слизистые оболочки тампонами, пропитанными 4% взвесью LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> в течение 6 - 8 ч [Радзинский В.Е. и др., 1989]. "Экстренную" санацию хлоргексидином целесообразно сочетать с последующим заселением слизистых оболочек LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>.

Нормальный микробиоценоз матери и процесс его формирования у новорожденного зависят от длительности пребывания в родильном стационаре. Хорошо известно, что на 3 - 5-е сутки происходит массивная колонизация родильниц и их детей госпитальными штаммами бактерий, что приводит к реализации внутриутробных и неонатальных инфекционных заболеваний и может иметь отношение к эпидемическим вспышкам [Белокрысенко С.С. и др., 1987; Дэвис П.А., Готефорс Л.А., 1987].

Внедрение комплекса профилактических мероприятий, включающих, помимо биологической санации родовых путей матери LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>, прикладывание здоровых новорожденных к груди или закапывание молозива в первые минуты жизни на слизистые оболочки полости рта и носа недоношенным, детям, родившимся в тяжелом состоянии и путем операции кесарева сечения, а также хирургическую обработку пуповинного остатка через 12 ч жизни по показаниям, создает возможность ранней выписки (на 3 - 4-й день жизни) основного контингента здоровых детей из родильного стационара. Больные и новорожденные с нарушенным периодом адаптации переводятся на II этап выхаживания и лечения. Однако эти мероприятия не влияли на число транзиторных диарей, преимущественно у детей из группы перинатального

риска, что, по нашим данным, было обусловлено первичными нарушениями формирования микробиоценоза и локального иммунитета кишечника, нарушением гидролиза и всасывания углеводов.

Общепризнана необходимость проведения управляемой контаминации кишечника у новорожденных, относящихся к группе перинатального риска, бифидумбактерином [Куваева И.Б., 1988; Яцык Г.В., 1980] или лактобациллами [Чернышева Л.И., 1989]. Бифидофлора проявляет свою активность в дистальном отделе тонкой кишки и в основном в толстой кишке, участвуя в гидролизе 65 - 85% моно- и дисахаридов. Несомненна биологическая активность бифидумбактерина, содержащего живые лиофилизированные микробные тела. Но они способны приживаться в кишечнике только при длительном применении [Феклисова Л.В. и др., 1980; Касаткина Т.Н. и др., 1985].

Эволюционно плод при прохождении через родовые пути матери впервые встречается с флорой, представленной в основном лактобациллами Доделерейна, которые становятся аутофлорой полости рта, желудка и тонкой кишки ребенка после рождения.

Лактобациллы обладают ферментативной активностью и обеспечивают оптимальную кислотность в просвете желудочно-кишечного тракта. По мнению I.A.Pegman (1984), кислотность верхних отделов пищеварительного тракта, обусловленная лактобациллами, нормализует перистальтику и кишечную секрецию, предотвращает избыточную колонизацию условно-патогенными микроорганизмами верхних отделов кишечника. Высокая конкурентоспособность лактобацилл штамма K<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> по отношению к флоре родовых путей, хорошие кислото- и слизиобразующие свойства позволили нам (исследования проведены совместно с О.Ю.Союновой, Е.М.Парцалис, А.Н.Ясинской) выбрать данный штамм для проведения первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта у новорожденных из группы перинатального риска.

Применялась 1% кисломолочная взвесь живых лактобацилл (путем заквашивания адаптированных смесей "Малютка", "Симилак" и др.), расфасованная в стерильные флаконы одноразового применения, по 1 - 2 мл перед кормлением, 3 - 5 раз в сутки, или ею перед кормлением обрабатывали соски молочных желез

матери. Первую порцию взвеси дети получали сразу же после рождения в родильном зале.

Наблюдения в раннем неонатальном периоде показали, что к 3 - 4-му дню жизни меконияльный стул менялся на гомогенные кашицеобразные фекалии желтого цвета без примеси слизи, комочков жира и разжиженного пятна на пеленке.

У 1% детей в 2 - 3-дневном возрасте наблюдался метеоризм, у такого же числа детей - транзиторная диарея на протяжении трех дней. Средняя потеря массы тела составляла 5,81%.

Применение у новорожденных первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта  $LAK_3Ш_{24}$ , вскармливание нативным грудным молоком матери, ранняя выписка (или перевод) из родильного стационара позволили в 9,1 раза снизить число инфекционно-воспалительных заболеваний и в 25 раз - диарей по сравнению с предыдущими годами. Не было ни одного случая энтероколита.

Клиническая эффективность применения  $LAK_3Ш_{24}$  у новорожденных подтверждена исследованиями микробиоценоза и локального иммунитета пищеварительного тракта. Число детей, выделяющих к 3 - 5-му дням жизни бифидобактерии из толстого кишечника в разведениях  $lg 8 - 11$ , увеличивалось более чем в 12 раз, и к 8-му дню жизни они обнаруживались в 89,6% случаев.

В 2 раза реже выделялась условно-патогенная микрофлора, она была преимущественно представлена *Staphilococcus epidermidis* и *Candida albicans*. Достоверно снижалось общее число кишечных палочек; к 8-му дню постепенно увеличивался удельный вес слабоферментирующих и снижалось число лактозонегативных и гемолизирующих видов (табл.8).

Отмечено увеличение в 6,4 раза числа детей, у которых определялись моноформы IgA в копрофильтратах, их титры повышались в 7 раз. Наблюдалось постепенное увеличение титров SIgA и активности лизоцима, приближенное к показателям у здоровых детей (табл.9).

У детей из группы перинатального риска лактобациллы способствовали увеличению кислотности кишечного содержимого, улучшали утилизацию углеводов в кишечнике.

Трудно переоценить значение раннего и постоянного контакта матери и новорожденного для правильного формирования эндомикроэкологической системы ребенка. Исследования

показывают целесообразность совместного пребывания матери и ребенка в родильном и больничном стационарах [Григорьев В.Е. и др., 1986; Левин А.Н. и др., 1988; Дещкина М.Ф. и др., 1990].

Таблица 8. Микробиоценоз кишечника у новорожденных при применении первичной управляемой контаминации кишечника лактобактериями штамма LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>

Группы, возраст	Число детей	Кишечная палочка				Э	УПМ	ББ
		ОК	СФ	ЛН	Г			
I Здоровые, 7 дней	1		56	23,8		33,3	14,3	78,6
	2	498,6± 2,38	62,8± 4,53	13,5± 8,11		34,1± 4,53		N- 45,5
II Дети с нарушенной колонизацией кишечника, 7 дней	1		36,8			15,8	50	12,5
	2	431,7± 3,7	71,6± 13,6			30,6± 12,4	17,2± 4,14	N-25
III Управляемая контаминация LAK <sub>3</sub> Ш <sub>24</sub> 4 дня	1		76,9	38,5	30,8	40	15,38	53,8
	2	331,5± 4,62	23,1± 6,3	16,7± 9,5	57,3± 14,0	38,7± 20,0		N- 100
IV Управляемая контаминация LAK <sub>3</sub> Ш <sub>24</sub> 8 дней	1		84,6	16,7	16,7	41	38,46	89,62
	2	380,1± 19,92	38,7± 9,5		9,5± 5,0	26,9± 18,48		N- 100
II-IV P<		0,001	0,001		0,001			

Примечание. ОК - общее количество; СФ - слабоферментирующая; ЛН - лактозонегативная; Г - гемолизирующая; Э - энтерококки; УПМ - условно-патогенная микрофлора; ББ - бифидобактерии; N - lg 8-11; 1 - процент выделения; 2 - удельный вес

Несомненно огромное значение молока матери с меняющимся составом ингредиентов и защитных факторов. В конце беременности у женщины увеличивается в содержимом кишечника и на ореоле сосков молочных желез число бифидобактерий и других биологически активных факторов. Раннее прикладывание к груди и соблюдение принципа максимального кожного контакта повышают в крови матери уровень пролактина, объем и продолжительность лактации [Аронова Б.Н. и др., 1982; Елизарова И.П., 1984]. Плод и новорожденный первого месяца жизни чутко реагируют на импульсы, поступающие от матери.

Таблица 9. Локальный иммунитет кишечника у новорожденных при проведении первичной управляемой контаминации LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>

Группа	Число детей	Копрофильтраты		
		IgA	SigA	АЛ
I Здоровые	59	1 21,4	42,9	71,4
		2 89,22±24,4	116,72±17,5	44,33±7,0
II Дети с нарушенной микробной колонизацией	54	1 6,7	42,9	71,4
		2 3,05±0,95	53,41±3,53	186,5±39,3
III После применения LAK <sub>3</sub> Ш <sub>24</sub>	32	1 42,9	52,2	100
		2 23,0±1,67	23,64±1,18	45,52±2,17
I-II P<		0,001	0,001	0,001
I-III P<		0,01	0,001	
II-III P<		0,001	0,001	0,001
Примечание: IgA, SigA - мг/100мг; АЛ - %;				
1 - процент выделения; 2 - удельный вес				

Создание экологических условий для правильного формирования или восстановления нарушенного микробиологического равновесия в пищеварительном тракте обеспечивает структурную и функциональную активность пристеночного слоя, скорость обновления эпителиального покрова, ферментативную и метаболическую функции энтероцитов; влияет на формирование ассоциированных с кишечником иммунокомпетентных образований и



клеточных элементов, на активность метаболических процессов пищевых веществ и воды.

Следовательно, в реальных условиях жизни без больших материальных затрат на реконструкцию структуры службы материнства и детства удастся снизить частоту и изменить структуру перинатальной заболеваемости и смертности и, что более важно, улучшить состояние здоровья новорожденных. Это достигается внедрением комплекса превентивных перинатальных технологий, направленных на улучшение состояния плода и создание условий физиологического формирования эндомикроэкологической системы новорожденных.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭУБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДИАРЕЕЙ**

Разноречивы сведения об эффективности применения с профилактической и лечебной целью *Bacterium bifidum* у новорожденных. Так, Р.Ф.Елиневская и соавт.(1990) считают, что они предотвращают колонизацию детей грамположительными бактериями и редуцируют грамположительных и грамотрицательных бактерий, но не всегда оказывают влияние на высеваемость условно-патогенной микрофлоры. По мнению Т.Н.Касаткина и соавт. (1985), целесообразно длительно применять бифидумбактерин для стойкого изменения микробного пейзажа кишечника.

В качестве добавки к основному питанию детей, находящихся на искусственном вскармливании, с целью повышения иммунологической реактивности некоторые авторы рекомендуют сухое лиофилизированное женское молоко [Отт В.Д., Марушко Т.Л., 1987].

Рядом институтов разработаны и применяются биологически активные добавки (БАД), которые готовят на основе сухого обезжиренного стерилизованного молока с введением различных защитных факторов [Щербакова Э.Г. и др., 1986; Ладодо К.С. и др., 1988, 1991]: лизоцима (БАД-1Л), бифидобактерий (БАД-1Б), лизоцимно-бифидной добавки (БАД-2) и специфических иммуноглобулинов (БАД-ИГ). Хорошие результаты получены Е.Г.Тохтуевой (1988) при профилактическом применении БАД у недоношенных детей.

В производстве детских кисломолочных смесей наибольшее применение имеет ацидофильная палочка. При заквашивании продукта в нем накапливается комплекс биологически активных веществ (ферменты, молочная и уксусная кислоты, витамины и др.) и частично расщепляются углеводы и жиры молока, что облегчает их переваривание в организме. Молочнокислые бактерии обладают гипосенсибилизирующим свойством [Федотов П.В., 1986]. Специальные штаммы ацидофильных палочек применяются при производстве группы продуктов для детского питания ("Биолакт", "Крошечка", "Малютка" и др.).

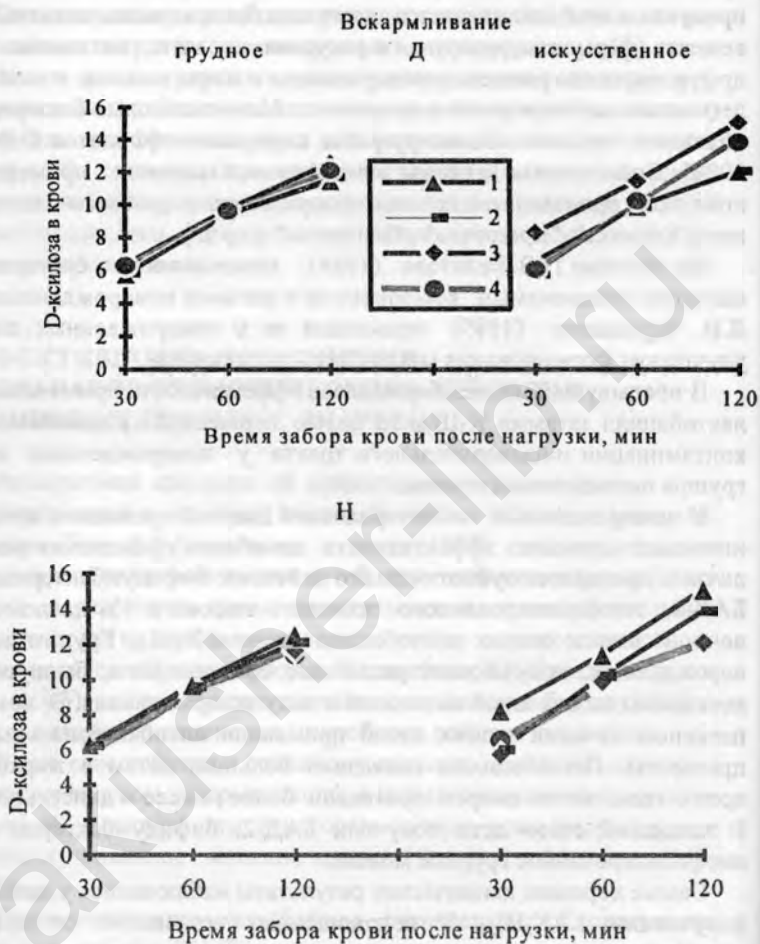
По мнению П.В.Федотова (1986), молочнокислые бактерии являются незаменимым компонентом в питании новорожденных. Л.И. Чернышева (1989) применяла их у новорожденных для улучшения формирования микрофлоры кишечника.

В предыдущей главе обсуждалась эффективность применения лактобацилл штамма  $K_3Ш_{24}$  с целью первичной управляемой контаминации пищеварительного тракта у новорожденных из группы перинатального риска.

У новорожденных с бактериальной диареей проводили сравнительное изучение эффективности лечебного применения различных препаратов зубиотического действия: бифидумбактерина, БАД-2, лиофилизированного женского молока и 1% кисломолочной взвеси живых лактобацилл штамма  $K_3Ш_{24}$ . Группы новорожденных, получающих различные биопрепараты, были сопоставимы по основной патологии и виду вскармливания. В комплексном лечении у всех детей применяли антибактериальные препараты. Лактобациллы назначали больным детям в жаркое время года, когда диареей протекали более тяжело и длительно. В холодный сезон дети получали БАД-2, бифидумбактерин и лиофилизированное грудное молоко.

Самые хорошие клинические результаты наблюдались у детей, получавших  $ЛАК_3Ш_{24}$ . У недоношенных независимо от вида вскармливания и у доношенных, находящихся на искусственном вскармливании, отмечался короткий период дисфункции кишечника. У всех детей средняя прибавка массы тела к 12-му дню лечения была самой высокой по сравнению с детьми, получающими другие биопрепараты.

В этой группе у большего числа детей после лечения обнаруживались высокие титры бифидобактерий ( $Ig\ 7 - 11$ ) в толстой



**Рис.15.** Всасывание D-ксилозы в кишечнике (мг/100 мл) при лечении новорожденных различными препаратами эубиотического действия.

1 - биологически активные добавки (БАД); 2 - LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>;  
 3 - лиофильное молоко; 4 - бифидумбактерин;  
 Д - доношенные; Н - недоношенные.

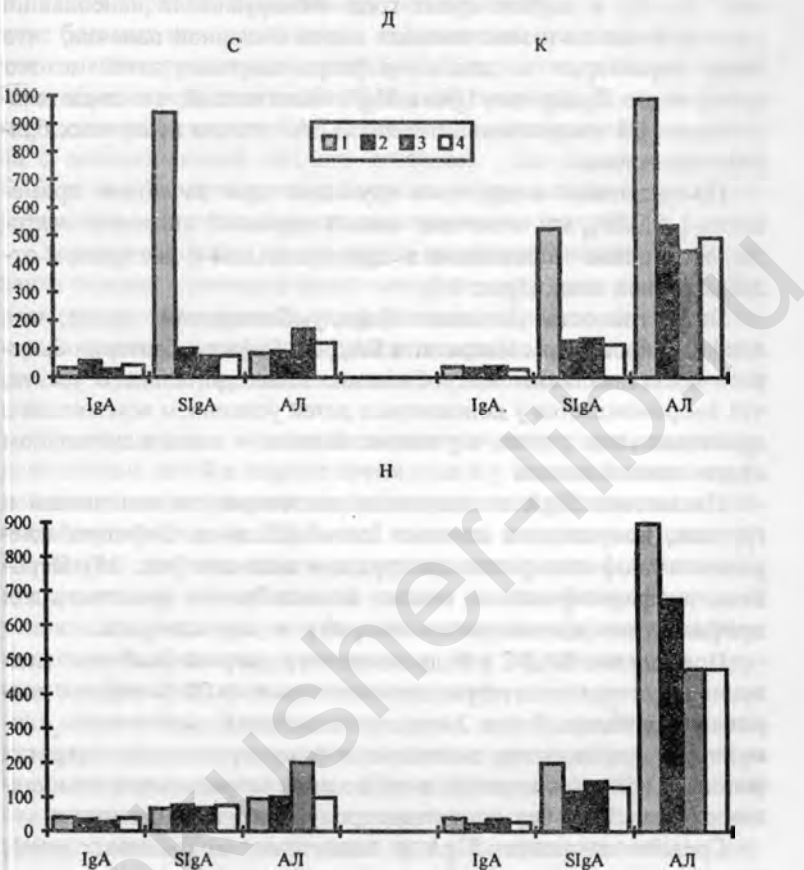


рис.16. Состояние локального иммунитета пищеварительного тракта у новорожденных с диареей после применения различных препаратов зубиотического действия.

1 - биологически активные добавки (БАД); 2 - лиофильное молоко;  
 3 - LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>; 4 - бифидумбактерин; IgA, SIgA - мг/100 мл;  
 активность лизоцима(АЛ) - %; Д - доношенные; Н - недоношенные;  
 С - слона; К - копрóфильтраты.

кишке. Выделенная условно-патогенная микрофлора по частоте и характеру практически не отличалась от показателей у здоровых детей в жаркое время года. Обнаруживали наибольший удельный вес лактозонегативных видов кишечной палочки, что было характерно и для микрофлоры здоровых детей в это время года. Продукция IgA и SIgA была низкой, что свидетельствовало об отсутствии антигенной стимуляции пейеровых бляшек кишечника.

По сравнению с другими группами при лечебном применении ЛАК<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> мы отмечали самый хороший гидролиз лактозы и активное всасывание в проксимальном и дистальном отделах тонкой кишки (рис. 15).

Эффективность лечения бифидумбактерином выше, чем лиофилизированным молоком и БАД-2. Бифидумбактерин быстрее восстанавливает микробиоценоз пищеварительного тракта, что сопровождается у доношенных детей усилением всасывания в проксимальном отделе, а у недоношенных - лишь в дистальном отделе тонкой кишки.

Показатели SIgA в кишечнике достоверно не отличались в группах, получающих лечение лактобациллами, бифидумбактерином и лиофилизированным грудным молоком (рис. 16). Вероятно, лиофилизированное молоко целесообразнее применять для профилактики возникновения диарей у новорожденных.

Применение БАД-2 у больных детей с диареей наиболее медленно восстанавливает функцию кишечника (в 21 % случаев диарея продолжалась более 2 нед с рецидивами), значительно стимулирует продукцию лизоцима в пищеварительных секретах (слюне и копрофильтратах) и приводит к запредельной стимуляции синтеза SIgA без изменения продукции IgA в кишечнике.

Средние показатели SIgA в кишечнике доношенных детей, находящихся на вскармливании адаптированными смесями, составляли  $1232,33 \pm 182,5$  мг/100мл, превышая аналогичные у здоровых детей в 9 - 12 раз. Только при применении БАД-2 отмечалось увеличение титров IgE в кишечнике ( $166,08 \pm 47,95$ ), в 15 - 25 раз превышающее показатели у здоровых детей.

У детей при искусственном вскармливании уровень IgE в кишечнике был в 2,5 раза выше, чем при грудном вскармливании с высоким коэффициентом корреляции между уровнем IgE и видом

вскармливания ( $r = +0,70554$ ), отсутствующие при применении других биопрепаратов.

Таким образом, интенсивная продукция SIgA и IgE в кишечнике больных новорожденных, получающих в комплексе лечения дисбактериоза кишечника БАД-2, вероятно, в большей степени обусловлена антигенами белковой природы, а не микробами, и связана с тем, что БАД-2 готовят на основе коровьего молока с использованием яичного лизоцима. По нашему мнению, БАД не следует применять у больных новорожденных ввиду нарушенного защитного барьера пищеварительного тракта.

Хорошо известно, что в генезе патологии кишечного всасывания основное значение имеет снижение гидролиза лактозы. Нерасщепленный молочный сахар усиливает бродильные процессы и размножение условно-патогенных микробов в толстой кишке, с последующим их проникновением в стерильные отделы тонкой кишки.

Преобладание лактазной недостаточности при диареях у доношенных детей в жаркое время года и у недоношенных круглогодично явилось основанием для применения в качестве лечебного питания смеси "Просоял" с низким содержанием лактозы. По нашим данным, смесь усиливает активность всасывания в проксимальном отделе тонкой кишки и способствует хорошей утилизации углеводов, но оказывается менее эффективной, чем живые лактобациллы, применяемые для восстановления нарушенных функций пищеварительного тракта.

Длительность диарейного синдрома при использовании низколактозной смеси не меняется из-за отсутствия нормализации микробиоценоза кишечника. Применение смеси "Просоял" не оказывало заметного влияния на кишечное всасывание у доношенных детей. У недоношенных при этом всасывание было достоверно лучше в первые 30 и 60 мин (после применения нагрузки D-ксилозой).

По нашему мнению, смеси с низким содержанием лактозы могут применяться при исключительно тяжелых и длительно текущих диареях у недоношенных детей, обязательно в сочетании с препаратами зубиотического действия. Вероятно, более целесообразно применять ферментный препарат, содержащий лактазу.

Наши клинические наблюдения не согласуются с данными М.П.Шейбак (1995), которые свидетельствуют о целесообразности применения низколактозных смесей у детей, находящихся на грудном вскармливании, при условии потери массы тела и плоской весовой кривой.

Следовательно, создание колонизационной резистентности пищеварительного тракта обеспечивает восстановление структуры слизистой оболочки и слоя слизистых наложений, усиливает скорость обновления эпителиального покрова и ферментативную активность энтероцитов, влияет на формирование ассоциированных с кишечником иммунокомпетентных образований, метаболических процессов и всасывания в кишечнике.

В регионах с жарким климатом у новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, целесообразно применять в качестве дотации к питанию 1% кисломолочную взвесь ЛАК<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>.

У новорожденных при дисбактериозе кишечника эффективны кофакторы и субстраты энергетического обмена: пантотенат кальция, липоевая кислота, рибофлавин мононуклеотид и элеутерококк.

В качестве антиоксидантов, оказывающих мембраностабилизирующее действие на энтероциты, М.П.Шейбак (1995) рекомендует применять у новорожденных с диареей витамин Е, реоплиглукин, зуфиллин и кислородные коктейли.

Для коррекции клеточных метаболических нарушений при вирусных диареях у новорожденных Ш.А.Сахетдурдыев (1993) применял ректальные свечи следующего состава: кокарбоксилаза 0,025 г, липоевая кислота 0,012 г, рибофлавин мононуклеотид 0,002 г и масло какао 1,4 г. По мнению Н.В. Дмитриевой и соавт. (1988), применение свечей на масле какао способствует нормализации липидного обмена у детей.

Наши исследования показали, что препараты направленного метаболического действия сокращают длительность диареи, предупреждают рецидивы, обеспечивают лучшую прибавку массы тела и способствуют увеличению титров IgA и SIgA в кишечнике. При вирусных диареях у новорожденных они приводят к элиминации энтеротропных вирусов из организма в 85,7% случаев. Известно, что интенсивность накопления вирусов в организме повышается в условиях гипоксии, а применение кофакторов и

субстратов энергетического обмена способствует улучшению аэробного дыхания и снижает активность вирусов (табл.10).

Таблица 10. Клиническая эффективность применения препаратов направленного метаболического действия у новорожденных с диареей

Клинические показатели	Общепринятая терапия	Применение метаболитов	P <
Продолжительность диареи, сут	9,5±0,4	6,3±0,2	0,001
Прибавка массы тела, г/сут	20,1±0,7	27,8±0,8	0,001
Сроки восстановления исходной массы тела, сут	11,8±0,6	7,3±0,3	0,001
Длительность пребывания в стационаре, сут	19,1±0,6	13,7±0,4	0,001

## ПРИНЦИПЫ ВСКАРМЛИВАНИЯ И ГИДРАТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДИАРЕЕЙ

Новорожденные необычайно чувствительны к недостаточному поступлению пищи и воды, обеспечивающих пластические и адекватные энергетические процессы. Основными моментами комплексного лечения диарей являются рациональное вскармливание и своевременная гидратационная терапия.

Необходимость грудного вскармливания не нуждается в обсуждении. Материнское молоко является идеально усваиваемым пищевым продуктом, обладающим неоценимыми биологическими и защитными свойствами. Новорожденным с диареей при условии сохраненного сосательного рефлекса можно назначать режим свободного грудного вскармливания. Наши исследования свидетельствуют о том, что режим свободного грудного вскармливания, даже без дополнительного назначения питьевых растворов, позволяет за 1 - 2 дня ликвидировать острую суточную потерю массы тела (в пределах 1 - 4% от исходной), возникающую вследствие диареи.



Однако этот режим вскармливания можно применять только у детей с сохраненным и активным сосательным рефлексом, при наблюдении медицинского персонала и взвешивании ребенка через 6 - 12 ч.

Наибольшие сложности связаны с назначением адекватного питания новорожденным, у которых нарушения функции кишечника развиваются на фоне тяжелой перинатальной патологии, и маловесным детям.

При наличии грудного молока у матери следует правильно выбрать лишь способ кормления, подходящий для каждого ребенка: из соски, через назогастральный или назодуоденальный зонды.

В настоящее время полное парентеральное питание новорожденных, находящихся в критическом состоянии, подвергается обоснованной критике. Во-первых, возникает опасность серьезных метаболических нарушений в организме, необходимость постоянного мониторингового наблюдения и риск развития генерализованной инфекции. Во-вторых, парентеральное питание выключает пищеварительную функцию желудочно-кишечного тракта. Это тормозит его адаптацию к внеутробной жизни за счет стимулирующего влияния грудного молока, богатого биологически активными факторами, гормонами, иммунными белками, бифидогенным фактором и др. В эксперименте было доказано, что отсрочка или временное прекращение энтерального питания и даже сокращение необходимых его объемов становится у новорожденных причиной атрофии и функциональной несостоятельности слизистой оболочки пищеварительного тракта и, вероятно, других органов [Lucas A. et al., 1986].

Следовательно, в случаях, когда ребенок сохраняет толерантность и способность усваивать энтеральное питание, оно непременно должно проводиться.

В клинической практике ведения детей с тяжелыми формами диареи применяется концепция "минимального энтерального питания", предложенная А. Lucas и соавт. (1986), которая позволяет сохранить активную функцию пищеварительного тракта. Имеются сообщения о необходимости полного парентерального питания при врожденных аномалиях развития и хирургической патологии органов пищеварительного тракта, а также при необходимости исключить осложнения со стороны желудочно-

кишечного тракта, включающие рвоту и усиление диареи [Штатнов М.К., Байбарина Е.Н., 1981; Sooper W.H., 1981; Zlotkin S.H. et al., 1985].

Интрагастральный, интрадуоденальный и интраеюнальный способы являются методами выбора зондового кормления больных новорожденных. Интраеюнальный метод технически сложен, требует дорогостоящего оборудования, менее физиологичен и чреват осложнениями (перфорация, патологическая бактериальная контаминация и др.). В настоящее время имеются сообщения, что интрадуоденальный способ не имеет преимуществ перед интрагастральным в плане усвоения пищевых веществ, за исключением опасности регургитации желудочного содержимого и возможной аспирации. К несомненным преимуществам интрагастрального метода относится сохраняющееся участие желудка в нормальной последовательности пищеварения.

Наши исследования показали, что интрагастральное питание можно применять в тяжелых случаях диареи новорожденных путем порционного или непрерывного капельного введения грудного молока или питательных смесей через зонд. В зависимости от способности ребенка усваивать пищу непрерывное капельное введение молока заменяется методом порционного кормления.

Независимо от преобладания в начале заболевания поражений определенных отделов пищеварительного тракта и выраженности симптомов диареи, детям необходимо обеспечивать ежедневно суточное количество калорий и, по возможности, объем пищи, соответствующие гестационному и постнатальному возрасту.

Исследования, проведенные у значительного числа больных новорожденных с диареей, показали, что лишь в 6,9 % случаев возникала необходимость ограничения энтерального питания в объеме до 60% от суточных потребностей на протяжении 24-36 ч. Причиной уменьшения объема питания служили упорная рвота, интоксикация и эксикоз II - III степени, при острой потере массы тела, превышающей 16 - 18% от исходной. Подобные состояния мы наблюдали у детей с септическими процессами и при вирусных диареях на фоне сочетанной патологии. В других случаях при рвоте и срыгивании на фоне токсикоза с эксикозом II - III степени в первые сутки лечения является эффективным метод непрерывного капельного введения грудного молока или смесей

через назогастральный зонд при помощи инфузомата. В 20,7 % случаев необходим был режим дробного 8 - 10 - 12-разового кормления. При появлении диареи у больных детей, находящихся на искусственном вскармливании, нецелесообразно менять привычную для него адаптированную смесь.

У новорожденных с диареей, находящихся на искусственном вскармливании, происходят более тяжелые нарушения переваривания и всасывания углеводов в кишечнике, по сравнению с детьми, находящимися на грудном вскармливании. Это обусловлено угнетением пищеварительных процессов на протяжении активного в функциональном отношении проксимального отдела тонкой кишки и более выраженным всасыванием в дистальных ее отделах.

При вскармливании адаптированными смесями новорожденных с диареей мы применяли в качестве лечебного питания 1 % кисломолочную адаптированную смесь, заквашенную живой культурой *Lactobacillus acidophilum* штамма LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>, причем вводили ее постепенно. Количество смеси не должно превышать трети общего объема питания, получаемого новорожденным в сутки.

Применение кисломолочной адаптированной смеси с живыми лактобациллами значительно улучшает процессы пищеварения и быстро нормализует микробиocenоз желудочно-кишечного тракта у новорожденных с диареей.

Кормление материнской грудью - единственный естественный метод выращивания младенцев. Это правило известно давно и не может подвергаться критике. Но в условиях реальной жизни многих стран, особенно развитых, в последние три десятилетия наблюдается отказ от естественного грудного вскармливания. Все более широкое применение для вскармливания младенцев находят адаптированные смеси. Это приведет к ухудшению здоровья настоящего и будущего поколений.

Очень небольшое число женщин имеют неполноценную лактацию. Во всех других случаях ухудшение лактации у матери возникает искусственно. Во-первых, причина этого - сохраняющаяся во многих родильных домах тенденция разделять мать и новорожденного, поить его водой, глюкозой или адаптированной смесью якобы до того периода, когда у матери появится полноценное молоко. Во-вторых, появилось очень много ограничений

со стороны состояния здоровья новорожденного для позднего начала грудного вскармливания. Это свидетельствует о непонимании медицинскими работниками пагубности этих мероприятий для сохранения в последующем грудного вскармливания и профилактики заболеваемости младенцев.

В младенческом возрасте, наиболее важном периоде онтогенетического развития человека, посредством грудного вскармливания поддерживается очень тесная биологическая связь между организмом матери и ребенка, что в последующем отражается как на физическом, так и на нервно-психическом развитии младенца. В ближайшие годы к актуальным и перспективным исследованиям по проблемам здоровья младенцев, а значит, в целом - будущего поколения, относится изучение психосоциальных аспектов грудного вскармливания и совершенствование методов сохранения лактации.

До настоящего времени не уточнены многие вопросы, касающиеся особенностей качественного состава и содержания защитных факторов в грудном молоке в зависимости от состояния здоровья матери, внутриутробного развития плода, времени его появления на свет и от патологии новорожденного.

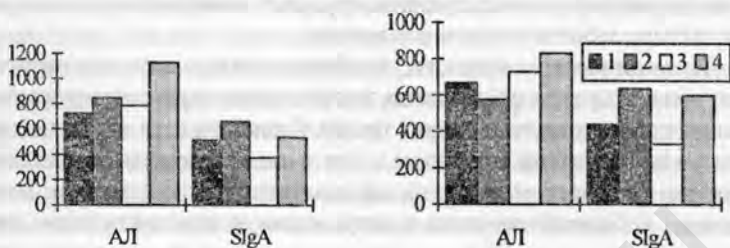
Анализ данных по составу женского молока после срочных и преждевременных родов показывает, что по своей энергетической ценности, аминокислотному и углеводному составу, спектру жирных кислот оно различно. У женщин после преждевременных родов молоко обладает большей энергетической и биологической ценностью. Наиболее часто эти особенности объясняются механизмами лактации и их сложной нейрогуморальной регуляцией. Особый интерес вызывают научные исследования, касающиеся изучения качественного состава и защитных факторов молока матери при внутриутробной или неонатальной патологии у ее ребенка, то есть наличия взаимосвязи состояния здоровья ребенка и матери по типу прямой и обратной связи.

Независимо от гестационного возраста детей, если они появляются на свет с признаками задержки внутриутробного развития плода, в молоке их матерей было более значительное содержание SIgA и высокая активность лизоцима по сравнению со здоровыми (рис.17).

В жаркий период года, в котором отмечается сезонная иммунная недостаточность пищеварительного тракта новорожден-

Холодный сезон

Жаркий сезон

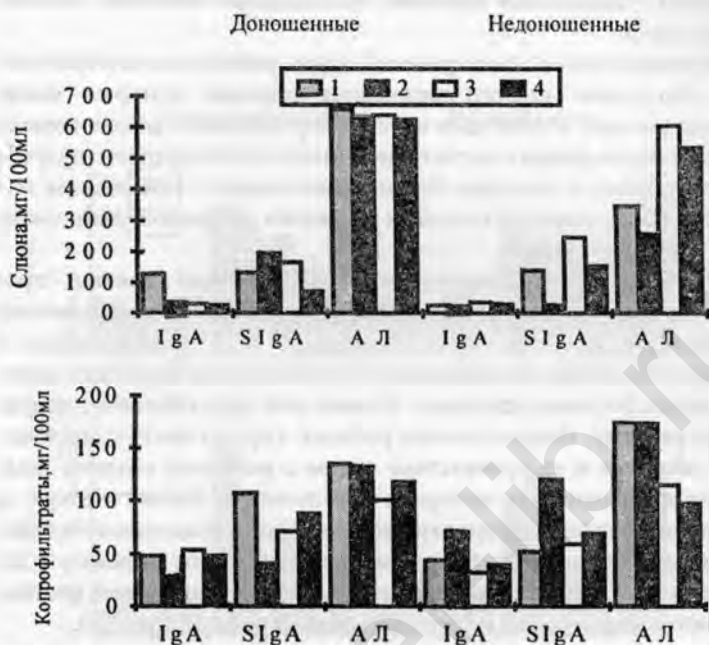


**Рис.17.** Биологические факторы грудного молока больных новорожденных в зависимости от характера внутриутробного развития.

1 - доношенные нормотрофики; 2 - доношенные с задержкой внутриутробного развития (ЗВРП); 3 - недоношенные нормотрофики; 4 - недоношенные с ЗВРП.

ных, в молоке их матерей обнаружено более высокое содержание белков, жиров, SIgA и лизоцима, то есть фактически повышается энергетическая и биологическая ценность молока. В грудном молоке матерей недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития плода в это время года содержание SIgA было самым высоким.

Молозиво обладает большей энергетической и биологической ценностью по сравнению со зрелым молоком. И это не случайно, поскольку ребенок рождается стерильным и становление пищеварительной функции происходит вне отрыва от формирования микробиоценоза и иммунитета пищеварительного тракта. И именно молозиво, получаемое сразу после рождения, участвует и играет основную роль в этих процессах. В жаркое время года, по сравнению с холодным, содержание белков, липидов и иммунных факторов в молозиве выше. Оно отличается от зрелого молока более высокими концентрациями белков, липидов и низкими - углеводов, поскольку в раннем неонатальном периоде ферментные системы слизистых оболочек пищеварительного тракта функционально более активны по мере увеличения возраста ребенка.



**Рис.18.** Состояние локального иммунитета пищеварительного тракта у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. искусственное вскармливание: 1 - дети с ЗВРП; 2 - нормотрофики; грудное вскармливание: 3 - дети с ЗВРП; 4 - нормотрофики.

Эти исследования еще раз показывают особую значимость молозива в формировании собственной иммунной системы и становлении функции пищеварительного тракта новорожденного, даже если он появляется на свет раньше срока, маловесным или больным (рис.18). В любом родильном стационаре целесообразно создавать условия, обеспечивающие ребенку получение молозива в первые минуты после рождения: здоровые новорожденные должны прикладываться к груди матери; детям, родившимся в тяжелом состоянии с низкой оценкой по шкале Апгар или путем операции кесарева сечения, после проведения реанимационных мероприятий сразу же в родильном зале должны за-

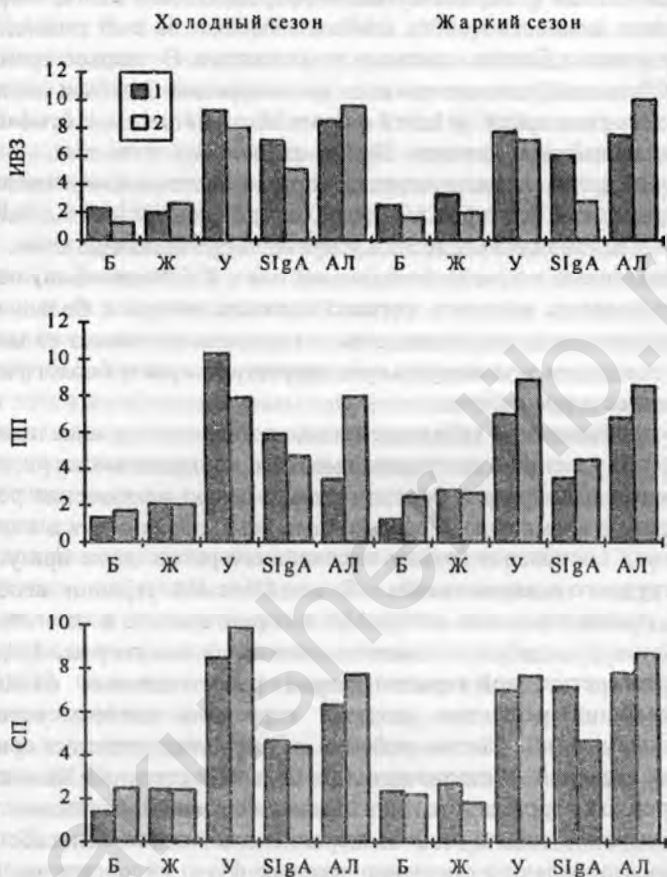
капывать материнское молоко на слизистые оболочки носа и полости рта.

Прикладывание к материнской груди ребенка по его требованию или режим частого сцеживания молока матерью самостоятельно или с помощью персонала родильного дома в первые три дня после родов в достаточной степени обеспечивает потребности ребенка в молоке без дополнительного применения пищи и адаптированных смесей и позволяет сохранить лактационную функцию матери.

Наиболее важным моментом в этой ситуации является правильная ориентация медицинских работников и своевременная психологическая подготовка беременной и ее родственников к родам, объяснение необходимой и трудной роли кормящей матери в некомфортных условиях. Только этот труд обеспечит здоровье ее ребенку. Вскармливание ребенка грудью матери, постоянное общение и ее присутствие рядом с ребенком создают комфортные условия для матери и обеспечивают биологическую и психоэмоциональную защиту ребенка. Нами установлен индивидуальный биологический и энергетический состав молока у каждой матери, который меняется не только с увеличением постнатального возраста, но и при заболевании ребенка (рис.19).

При перинатальных повреждениях мозга у детей в жаркое время года по сравнению с холодным энергетическая ценность грудного молока выше за счет большего содержания липидов, а у недоношенных - за счет углеводов. В молоке всех матерей наблюдается низкая продукция SIgA и компенсаторно в 1,5 - 2 раза увеличивается активность лизоцима. Это свидетельствует о сниженной иммунной защите детей с перинатальными повреждениями мозга, что увеличивает риск возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях новорожденных, по сравнению с перинатальной патологией, энергетическая ценность молока увеличивается за счет белков, что, вероятно, является основой для повышения синтеза SIgA и более значимой активности лизоцима. Независимо от гестационного возраста ребенка при развитии у него инфекционно-воспалительного заболевания включаются механизмы противoinфекционной защиты молока матери, особенно в критическое жаркое время года. Следует отметить, что энергетическая и защитная характеристика



**Рис.19.** Изменения энергетического и биологического состава грудного молока (усл. ед.) в зависимости от заболевания новорожденных. Б - белки; Ж - жиры; У - углеводы; 1 - доношенные; 2 - недоношенные; ИВЗ - инфекционно-воспалительные заболевания; СП - сочетанная патология; ПП - перинатальные повреждения мозга.



молока матерей доношенных новорожденных выше, чем у матерей, родивших преждевременно.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях, протекающих в сочетании с перинатальными повреждениями мозга, энергетическая ценность молока наиболее высокая за счет повышения содержания белков, липидов и углеводов. В жаркое время года наблюдаются максимальные концентрации белков и липидов. В холодное время у детей с сочетанной патологией отмечаются самые высокие значения SIgA и активности лизоцима.

Жаркий сезон характеризуется гораздо более низкими значениями защитных факторов в молоке матерей доношенных детей; у матерей недоношенных детей продукция SIgA была еще ниже.

Проведенные исследования (совместно с Г.Е.Ходжаевой) позволили показать важность тесного контакта матери с большим новорожденным и необходимость вскармливания только ее молоком, имеющим индивидуальную энергетическую и биологическую ценность для ребенка.

Для профилактики заболеваемости, летальности и инвалидизации детей у женщин из группы высокого перинатального риска необходимо планировать беременность с целью исключения родов в жаркое время года. Недоношенные дети, родившиеся в жаркое время, составляют группу высочайшего риска даже при условии грудного вскармливания. В комплексной терапии необходимо применять у них энтерально и парентерально в качестве дотации иммуноглобулин человеческий с высокими титрами IgA.

В патогенетической терапии диарей новорожденных одним из важнейших моментов является коррекция водно-электролитных нарушений. Жизнь ребенка в результате развития критических степеней обезвоживания в большей степени зависит от экстренной коррекции патологических состояний, связанных с гиповолемией. Стабилизация электролитного баланса способствует восстановлению жизненно важных функций организма и благоприятному исходу любого заболевания, сопровождающегося диареей.

Особое значение у больных новорожденных и детей раннего возраста с проявлениями диареи придается раннему проведению оральной (или гастральной - через зонд) гидратации, позволяющей в 96% случаев ликвидировать дефицит массы тела, обусловленный потерей воды.

В мире широко применяют различные по содержанию электролитов и осмолярности растворы для энтеральной гидратации. Многие авторы указывают на важность точности разведения из-за возможных побочных эффектов [Minn Sang K. et al., 1978; Hutching P. et al., 1980; Tanner M.S., 1984; Mansour A. et al., 1985]. Отмечают, что их применение у новорожденных создает угрозу развития задержки воды и солей в организме [Полачек Э., 1980; Kahn A. et al., 1981; Marin L. et al., 1987]. Высокое содержание натрия в растворах для оральной гидратации небезопасно из-за возможности возникновения гипернатриемической дегидратации [John E.G., 1980; Sandhu B.K. et al., 1982; Heire W. et al., 1985].

Критерием обезвоживания у новорожденных считается острый дефицит массы тела. Выделяют I, II и III степени обезвоживания по показателям острой потери, которую вычисляют на основании разницы в массе тела по дням жизни или по разнице между массой тела при рождении и в момент исследования ребенка, а также по общеизвестным клиническим признакам обезвоживания: жажде, сухости кожи и слизистых оболочек, снижению тургора тканей вплоть до появления "стоячей складки" и выраженных нарушений гемодинамики и терморегуляции. Начальные клинические симптомы обезвоживания и острый дефицит массы тела позволяют оценить тяжесть состояния ребенка. Хорошо известно, что при II и III степенях обезвоживания, когда дефицит массы тела составляет 13 - 30 %, состояние ребенка, по современным представлениям, оценивается как шок [Хроника ВОЗ, 1977]. Основные патофизиологические изменения при шоке связаны с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК). Поэтому экстренную терапию направляют на восстановление дефицита ОЦК, центральной и периферической гемодинамики, а затем на коррекцию электролитных нарушений.

В резко континентальном климате Туркменистана нами выявлены некоторые особенности водно-электролитного обмена у новорожденных. В эритроцитах здоровых и больных детей в жаркое время года обнаруживаются более высокие концентрации кальция и магния и низкие - калия, что свидетельствует об особенностях центрального механизма гормональной регуляции и структурно-функционального состояния клеточных мембран в различных климатических регионах. М.Д.Худайбердыевым (1990) у взрослого населения Туркменистана летом установ-

лено повышение концентрации кальция в крови, что обусловлено сезонной гиподинамией, ультрафиолетовой радиацией и является механизмом, обуславливающим регуляцию температуры организма на более низком уровне, т.е. фактором, усиливающим теплоотдачу.

Вероятно, магний в жаркое время года по сравнению с калием играет более значительную роль в осуществлении энергетических процессов клетки.

После коррекции диареи оптимальные значения магния определяются лишь у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Это объясняется тем, что у больных новорожденных активность проксимального отдела тонкой кишки сохраняется лишь при грудном вскармливании, а магний всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки. Клеточный дефицит калия, выявленный после лечения диареи в жаркое время года, обусловлен его поздней абсорбцией в кишечнике, которая происходит только после переваривания пищи. Недостаточное внутриклеточное содержание калия приводит к торможению синтеза белка, гликогена и ферментативных процессов обмена углеводов.

В Туркменистане у новорожденных нами выявлены все виды обезвоживания. По этому поводу существуют противоречивые точки зрения [Гаврюшов В.В. и др.,1982; Goldberg M.,1981; Steiner R. et al.,1984]. Вероятно, разнонаправленным изменениям электролитного состава крови способствуют тяжесть диареи и длительность обезвоживания.

В жаркое время года преобладал гипотонический тип обезвоживания, который является заключительной стадией при длительно текущей дегидратации. В зависимости от степени зрелости новорожденного и типа обезвоживания наблюдали повышение концентрации натрия и кальция в эритроцитах и одновременный дефицит магния и калия.

При инфузионной регидратационной терапии у новорожденных с диареей суточный объем жидкости (включающий объем питания, питьевых растворов и парентеральной инфузии) целесообразно рассчитывать по формуле, предложенной В.М.Балагиным и соавт (1980):

$$V = (N + D + P) - (O_m + O_p),$$

где: V - общий объем жидкости в сутки,  
 N - нормальные суточные потребности в жидкости,  
 D - дефицит массы тела,  
 P - продолжающиеся потери,  
 Om - объем молока,  
 Op - объем питьевых растворов.

Для оценки суточных потребностей в жидкости новорожденного с обезвоживанием можно применять таблицу В.М.Балагина и Г.П.Митрофановой (1980).

По рекомендации авторов, при проведении регидратационной инфузионной терапии у детей в раннем неонатальном возрасте суточная потребность в жидкости составляет физиологическую норму, к которой в зависимости от степени эксикоза прибавляют объем жидкости, дополняемой к норме (табл.11).

Таблица 11. Суточная потребность в жидкости больных новорожденных с обезвоживанием

Степень обезвоживания (дефицит массы тела, %)	Суточная потребность с учетом питания и питья, мл/кг	Дополнительная к норме, мл
I 8-12	160 - 230	40 - 60
II 13-20	230 - 300	90 - 150
III 21-30	350 - 400	150 - 300

У недоношенных детей нет единых подходов и критериев оценки патологической потери массы тела и необходимых объемов жидкости для гидратационной терапии. Рекомендуют использовать меньшие, чем у доношенных, объемы жидкости [Антонов А.Г.,1987]. Однако, учитывая большую степень гидратации организма преждевременно рожденных детей и их высокие энергетические потребности, нами впервые были применены у них для инфузионной гидратационной терапии такие же объемы жидкости, как и у доношенных детей. Клинические наблюдения показывают, что средняя суточная прибавка массы тела у недоношенных составляет 2 - 4 %, как и у доношенных.

При проведении гидратационной терапии у новорожденных с обезвоживанием необходимо как можно быстрее переходить от

инфузионной терапии к различным способам энтеральной гидратации.

Многочисленные экспериментальные работы свидетельствуют о том, что транспорт почти всех веществ из просвета кишки в кровь сопряжен с активным перемещением натрия в присутствии глюкозы, что особенно важно в жаркое время года, когда наблюдается замедленное всасывание воды и ионов [Crome R.R., 1975].

Нами проводилась сравнительная оценка эффективности применения у новорожденных при диарее, сопровождающейся обезвоживанием, трех растворов для оральной гидратации. Раствор №1 рекомендован ВОЗ (1978), широко применялся во всех странах мира на протяжении 10 - 15 лет. Раствор №2 - "Регидрон": хлорид натрия - 3,5 г, цитрат натрия - 2,9 г, хлорид калия - 2,5 г, глюкоза - 10,0 г. Порошок растворяется в 1 л воды. Оба раствора имеют осмолярность 350 - 360 мосм/л, в основном за счет натрия. Раствор №3 - по прописи фирмы N.V. Nutricia Zoetermeer следующего состава: глюкоза - 32,7 г, хлорид калия - 1,9 г, бикарбонат натрия - 2,1 г, хлорид натрия - 0,6 г, он также растворяется в 1 л воды. Осмолярность раствора 285 мосм/л.

Наблюдения свидетельствуют о высоком проценте (62-80%) осложнений при применении растворов №1 и №2, усилении диареи, появлении гипернатриемии и судорог у всех недоношенных и у доношенных с перинатальными повреждениями мозга, что, вероятно, было обусловлено высоким содержанием неабсорбированного натрия и гиперосмолярностью раствора.

Раствор №3 ни у одного ребенка не вызывал осложнений. Это свидетельствует о возможности широкого его применения для оральной гидратации у недоношенных и доношенных детей.

Интересные данные были получены при проведении научных разработок по нормализации электролитного обмена у доношенных и недоношенных детей с диареей. Длительное применение инфузионной гидратационной терапии с дополнительным включением 10% раствора глюконата кальция, 25% раствора сульфата магния, 10% раствора хлорида натрия и 4% или 7,5% раствора хлорида калия для коррекции выявленных электролитных нарушений у детей с наиболее тяжелым гипотоническим типом обезвоживания приводило лишь к кратковременной нормализации их уровня в плазме крови. К исходу 7- 10-х суток после применения

инфузионной корригирующей терапии у доношенных детей признаки обезвоживания были купированы, но появились различные неврологические симптомы в виде гипертензии, повышенной возбудимости, судорог и реже - синдрома угнетения нервной системы. Наблюдалось достоверное отличие уровня натрия, магния в плазме, калия и кальция в эритроцитах по сравнению со здоровыми доношенными детьми. Снижение концентрации магния в плазме, калия и кальция в эритроцитах почти вдвое способствовало увеличению коэффициентов К/СА и снижению К/Мg в плазме крови.

Гидратационная инфузионная терапия на протяжении 1 - 3 сут лишь с применением 5% раствора глюкозы и обязательная энтеральная гидратация глюкозо-солевым раствором в объеме, превышающем треть, а ко 2 - 3-му дню - и две трети общего объема инфузии у больных доношенных новорожденных с гипотоническим типом обезвоживания приводила к более эффективной коррекции электролитного состава крови. Это проявлялось стабилизацией плазменных коэффициентов и трансмембранных градиентов (соотношение содержания натрия, калия, кальция и магния в плазме и эритроцитах) электролитов крови.

Таким образом, только энтеральное применение электролитных растворов адекватно усваивается в кишечнике, создает "депо" и приводит к стабилизации многих нарушенных функций организма, в которых принимают участие электролиты. Парентеральное введение электролитов необходимо применять только для экстренной коррекции водно-электролитных нарушений при критических степенях обезвоживания.

## **ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПЕРЕНЕСШИХ ДИАРЕЮ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Необходимость изучения патогенетических особенностей диарей в неонатальном периоде связана с высоким удельным весом заболеваний пищеварительного тракта, инвалидизацией и летальностью детей первого года жизни.

Острую заболеваемость в неонатальном возрасте следует рассматривать как проявление особенностей становления резистентности в онтогенезе. Затяжные и хронические заболевания

желудочно-кишечного тракта у 70 % детей формируются на первом году жизни, в основном после диарей неонатального периода [Варначаева Л.Н.,1981; Макарова З.С.,1989; Феклисова Л.В. и др.,1989].

После купирования клинических симптомов диареи на протяжении длительного времени остаются морфологические изменения в виде дисбактериоза, нарушений пищеварения, всасывания и моторной функции. Многие исследования показывают, что перенесенная диарея формирует у детей к 3 - 6-месячному возрасту вторичную непереносимость углеводов, пищевую сенсибилизацию и дисбактериоз кишечника [Журавец Э.А., 1988].

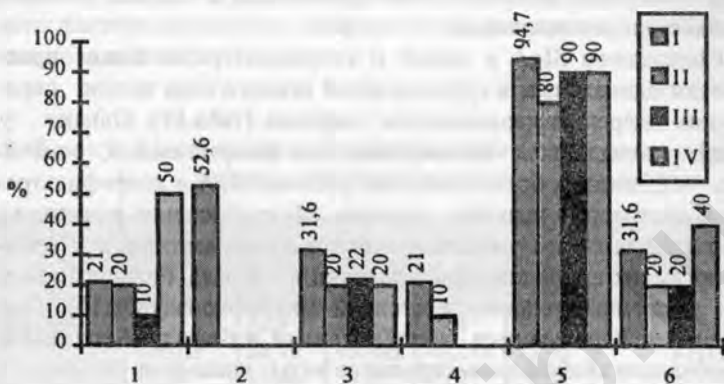
В основе развития токсико-дистрофических состояний у детей лежат также перинатальная патология, разнообразные нарушения питания, аллергия, перенесенные острые кишечные и вирусные заболевания. Степень их тяжести зависит от выраженности патологических изменений микробиоценоза и локального иммунитета кишечника.

Основными перспективами развития детской гастроэнтерологии являются превентивное направление и вторичная профилактика хронических заболеваний при помощи изучения иммунитета и микробиоценоза различных отделов пищеварительного тракта.

Однако в многочисленных рекомендациях по распределению новорожденных в диспансерные группы здоровья и дальнейшему наблюдению не находят отражение наиболее важные заболевания и состояния периода новорожденности, которые способствуют патологии пищеварительной системы в более старшем возрасте.

На протяжении первого года жизни нами проводились наблюдения за детьми, которые в неонатальном возрасте перенесли сочетанные заболевания и диарею. В зависимости от применения в неонатальном периоде в комплексном лечении препаратов эубиотического действия они соответственно были разделены на 4 группы (получали лиофилизированное молоко, бифидумбактерин, БАД-2 и ЛАК<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> в виде 1 % кисломолочных адаптированных смесей). В каждой группе половина из них находилась на искусственном вскармливании, остальные к году жизни были на грудном вскармливании.

У детей, получавших БАД-2 в неонатальном периоде, к году была достоверно отличная от других групп более низкая масса



**Рис.20.** Заболеваемость детей на первом году жизни (%), леченных различными биологическими препаратами.

1 - экссудативный диатез; 2 - анемия; 3 - рахит; 4 - гипотрофия;  
 5 - ОРЗ; 6 - диарея; I - лиофильное молоко; II - LAK<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub>;  
 III - бифидумбактерин; IV - БАД.

тела, высокая суммарная заболеваемость (200 %), у половины из-за повторяющихся (нередко с рецидивами) диарей, во многих случаях обусловленных непереносимостью пищевых продуктов. В 13 % случаев выявлены аллергические заболевания (экссудативный диатез, полипищевая аллергия и т.д.) и частые ОРВИ.

Самые низкие цифры аллергической патологии и приобретенной гипотрофии отмечались у детей, получавших живую культуру лактобацилл. Лишь у 1 ребенка была однократно диарея (рис.20).

Дети, получавшие в неонатальном периоде бифидумбактерин, не отличались по физическому развитию и суммарной заболеваемости от предыдущей группы. Однако у них в 2 раза чаще (20%) наблюдались аллергические заболевания и в 1,5 раза - диареи (31,6%).



Самая высокая суммарная заболеваемость (252%) отмечается в группе детей, получавших в неонатальном периоде лиофилизированное грудное молоко, что еще раз свидетельствовало о нецелесообразности его применения с целью лечения дисбактериоза кишечника.

Содержание SIgA в слюне и копрофильтратах было практически одинаковым в группах детей первого года жизни, перенесших диарею в неонатальном периоде (табл.12). Однако у детей, находящихся на искусственном вскармливании, отмечалась тенденция к более высокому уровню SIgA в копрофильтратах и достоверно низкому в слюне. Микробиоценоз кишечника отличался высоким удельным весом лактозонегативных и гемолизирующих видов кишечной палочки и в 3 раза большим высеvom различной условно-патогенной микрофлоры(табл.13). При лечении новорожденных лактобациллами и бифидумбактерином преобладали слабоферментирующие виды кишечной палочки в микробиоценозе толстой кишки у детей первого года жизни, а при лечении БАД-2 гемолизирующие виды коли-флоры.

Таблица 12. Содержание SIgA (мг/100мл) в пищеварительных секретах у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания

Вскармливание	Число детей	Копрофильтраты	Слюна
Грудное	27	4,88±0,35	0,93±0,27
Искусственное	27	6,22±1,17	0,55±0,08

Таким образом, исследования показывают, что физическое развитие и состояние здоровья детей первого года жизни во многом обусловлено перинатальной патологией и дисбактериозом кишечника и зависит от характера применяемых зубиотических препаратов в комплексном лечении основного и сопутствующих заболеваний.

Грудное вскармливание ребенка первого года жизни, перенесшего диарею в неонатальном периоде, является необходимым условием физиологического формирования локального иммунитета и микробиоценоза кишечника. В работе S.Nom и соавт. (1987) показано участие бактерий при дисбактериозе кишечника в аллергических реакциях путем освобождения гистамина из

базофилов и тучных клеток иммунологическими IgE-зависимыми и неиммунологическими методами. Бактерии являются первично сенсибилизирующими агентами, а применение БАД-2 у новорожденных с диареей играет на определенном этапе роль разрешающего фактора в развитии аллергической патологии у детей первого года жизни.

Таблица 13. Микрофлора толстой кишки детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания

Вскармливание	Кишечная палочка				Э	У П М	ББ	
	ОК	СФ	ЛН	Г				
Грудное	1		52,9	23,5	29,4	58,8	5,9	52,9
	2	600,0± 51,31	56,7± 13,64	48,48± 22,65	40,24± 19,87	55,9± 12,93		N35,3
Искус- ственное	1		35,3	52,9	52,9	23,8	17,6	58,8
	2	356,65± 33,59	41,92± 16,16	63,71± 14,98	41,46± 12,8	33,8± 9,44		

Примечание. ОК - общее количество; СФ - слабоферментирующая; ЛН - лактозонегативная; Г - гемолизующая; Э - этерококки; УПМ - условно-патогенная микрофлора; ББ - бифидобактерии.  
N - Ig 8-11; 1 - процент выделения; 2 - удельный вес

Высокая проницаемость кишечника новорожденных обусловлена физиологически низким уровнем системы секреторных иммунных белков и неразвитым слоем слизистых наложений.

У детей с различной патологией особое значение имеет дисбактериоз кишечника, приводящий к локальной иммунологической недостаточности в неонатальном возрасте.

М.Реггкио (1980) у детей в возрасте от 2 нед до 6 мес с нарушениями кишечного всасывания и непереносимостью белков коровьего молока обнаружил атрофию кишечных ворсин и большое количество клеток, содержащих IgE, что относится к диагностическому тесту пищевой аллергии.

Следовательно, развитие пищевой аллергии, проявляющейся у детей первого года жизни диареей и экссудативным диатезом, часто обусловлено нарушениями функционального состояния пищеварительного тракта, которые сопровождаются снижением

мембранного и внутриклеточного гидролиза пищевых веществ, приводят к накоплению в химусе макромолекул с антигенными свойствами, морфологическим изменениям поверхности эритроцитов, повышенной проницаемости кишечного эпителия и снижению барьерной функции печени [Морозов И.А. и др., 1988].

В неонатальном периоде к причинным факторам развития аллергических заболеваний относятся диареи, сопровождающиеся дисбиотическими изменениями кишечной микрофлоры.

Присутствие в лечебных и пищевых продуктах, применяемых у больных новорожденных, соединений с повышенными антигенными и аллергенными свойствами является разрешающим фактором развития аллергических заболеваний. Научно обосновано положение о том, что применение БАД способствует значительной сенсibilизации больного новорожденного и развитию у него аллергической патологии. Высокая концентрация макромолекул в химусе приводит к повышенной их проницаемости через эпителиальный барьер.

В неонатальном возрасте у детей на мембране эритроцитов имеются FC-рецепторы для абсорбции иммуноглобулинов материнского молока. Непереваренные макромолекулы - это IgG, связанные с FC-рецептором, которые путем экзоцитоза выделяются в межклеточное пространство, где вступают в контакт с лимфоидными клетками, включающими иммунные механизмы [Walker W.A., Isselbacher K.J., 1994].

А.М.Ногаллер (1983) считает, что к наиболее важным предопределяющим моментам аллергических болезней относятся особенности иммунологической реактивности организма, включающие наследственную предрасположенность к аллергии, а также иммунодефицитные состояния звеньев общей и локальной системы иммунитета.

Установлено, что сниженный уровень IgA в сыворотке крови кормящей матери указывает на возможность развития пищевой аллергии у ребенка.

Отягощенный аллергический анамнез у родителей наблюдался в группе детей с аллергией в 25 - 77% случаев.

Широкое применение антианемического и белкового энпита (сухой белковой смеси), приготовленного на основе коровьего молока, у беременных женщин, страдающих пиелонефритом,

анемией и плацентарной недостаточностью (при дефиците белка в рационе), позволяет улучшить белковый обмен и биосинтез белка в плаценте, ликвидировать анемию и внутриутробную гипотрофию плода [Муратова Ш.Д.,1989; Годжаева Г.О.,1991; Моммадов А.М.,1992]. Однако это приводит к значительному увеличению аллергических заболеваний у детей первого года жизни по сравнению с малышами, родившимися у женщин, не получавших белковую диету. До конца не изучены патогенетические механизмы внутриутробной сенсибилизации плода.

В последние годы в общей структуре заболеваний увеличивается рост патологических состояний, связанных с нарушением реактивности иммунной системы. Материнское молоко является носителем пищевых антигенов и гемагглютинирующих антител [Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991, 1995; Воронцов И.М., Маталыгина О.А.,1986].

При исключительно грудном вскармливании сенсибилизация детей может происходить пассивно - передачей антител матери в кровяное русло и активно - путем продукции ребенком собственных антител при поступлении пищевых антигенов в кишечник с молоком матери.

Препараты, применяемые в неонатальной  
практике для лечения диарей

Препараты	Цель применения	Доза, длительность и способ применения
1	2	3
<i>Препараты зубиотического действия:</i>		
Бифидум- бактерин	Профи- лактика	5 доз 1 раз в сутки. Курс - 2 нед
	Лечение	10 - 20 доз в сутки: по 5 доз 2-4 раза за 30 мин до кормления, курс 2 нед - 2 мес
Лактобак- терин	Профи- лактика	3 дозы 1 раз в сутки- 2 нед 6 доз в сутки, за 30 мин до кормления по 3 дозы. Курс- 2 нед - 1 мес
Бификол	Профи- лактика	5 доз 1 раз в день. Курс - 2 нед
	Лечение	5 доз 2 раза в день. Курс - 1 мес
ЛАК, Ш <sub>21</sub> 1% кисломолочная адаптиро- ванная смесь	Первич- ная про- филак- тика	Смазывание сосков матери перед кормле- нием или по 5 мл 2 раза в день
	Лечение	5-10 мл в каждое кормление грудью. Ис- кусственное вскармливание - 1/4, 1/3 от объема питания в сутки

1	2	3
Липофильное молоко	Профилактика	1,5 мл за 20 мин до еды. Курс 3-7 дней
Бактисубтин	Лечение	1/2 капсулы 2-3 раза в сут. Курс 7-12 дней
Хилак, био-синтезированные продукты молочной кислоты	Лечение	15-30 капель 3 раза в день
Линекс, био-филизат молочнокислых бактерий	Лечение	1 капсула в сутки
Козмилат	Лечение (нарушение утилизации лактозы, галактозы, сахарозы)	20 г на кг массы тела в сутки (как основное питание) 1 г порошка на 6-10 мл воды
<i>Препараты направленного метаболического действия:</i>		
Витамины: В 10% раствор	Лечение	В/м 10 мг/кг, 50 мг/кг. Курс - 7 дней

## Продолжение приложения 1

1	2	3
Фолиевая кислота 0,0005 г Пантотенат кальция 0,02 г	Лечение	Курс 1 - 2 нед
Свечи ректальные : Рибофлавина мононуклеотид 0,002 г Кокарбоксилаза 0,025 г Липоевая кислота 0,012 г Твердый жир 1,4 г	Лечение	Курс 7-10 дней
Респози-глиокин	Лечение	15 мл/кг 7-8 дней
Экстракт адеугеро-кокка	Лечение	1-5 капель в день

1	2	3
<i>Симптоматические препараты:</i>		
Церукал	Лечение	1,5 мг 1-3 раза в день, курс - 1-3 дня
Индометацин	Лечение	5 мг однократно
Холестир-амин	Лечение	0,1 г 3 раза в день, 6 дней
<i>Энтеросорбенты:</i>		
Энтеродез	Лечение	1,0 г порошка на 10 мл воды - 4-6 приемов
Активированный уголь	Лечение	0,2 г 4 раза в день, 7 дней
Смекта	Лечение	1/2 пакета на 50 мл воды в сутки
Каонектаг	Лечение	0,5 г в сутки
<i>Препараты, улучшающие функциональное состояние гепатоцитов:</i>		
Зиксорин	Лечение	10 мг на кг массы тела. Курс 5 дней
Эссенциале	Лечение	1/4 капсулы 3 раза в день. Курс 2-4 нед
Ливомин	Лечение	3 капли 3 раза в сутки. Курс 2-4 нед
ЛИВ-52	Лечение	5-10 капель 3 раза в сутки. Курс 2-4 нед
<i>Антибактериальные препараты:</i>		
Фуразолидон	Лечение	0,15- 6 раз в сутки
Полимиксин М	Лечение	100 тыс.ЕД. на кг массы тела в сутки. Курс 5-10 дней



## Продолжение приложения 1

1	2	3
Интестопан	Лечение	1/4 таблетки 3 раза в день. Курс 7 дней
Хлорофиллин	Лечение	5 мл раствора 3 раза внутрь. (1% спиртовой раствор 5 мл растворить в 30 мл воды)
Гентамицина сульфат	Лечение	3-10 мг на кг массы тела внутрь 3 раза в день. Курс 5-10 дней
Метронидазол	Лечение	0,1 г 3 раза в день. Курс 5-7 дней
Интетрикс	Лечение	1/4 капсулы в сутки 3 раза в день. Курс 3-5 дней
Энтеро-Седив	Лечение	Суспензия 0,5 ч.л. 2-3 раза в день (или 1/4 таблетки). Курс 5-7 дней
<i>Противогрибковые препараты:</i>		
Нистатин	Лечение	100 тыс.ЕД. 3 раза в день. Курс 7-14 дней
Леворин	Лечение	100 тыс.ЕД. 3 раза в день. Курс 7-14 дней
Пизорал	Лечение	4-8 мг на кг массы тела в сутки. Курс 3-4 дня
<i>Ферментные препараты:</i>		
Абомин	Лечение	1/4 таблетки 3 раза в день. Курс 3-4 дня
Панкреатин	Лечение	0,05 3 раза в день. Курс 3-4 дня

## Приложение 2

### PRIMADOPHILUS фирмы NATURE'S WAY

для детей от 0 до 5 лет

#### **Состав:**

Специально отобранные виды бактерий, прошедшие обработку по технологии холодного высушивания; лактобактерии casei под-вида rhamnosus, acidophilus на нейтральной основе из мальтодекстрина и бифидобактерии adolescentis, infantis.

#### **Терапевтический эффект:**

Специально разработан для детей до 5 лет. Для удобства употребления выпускается в виде порошка, легко растворяется в жидкости, смешивается с детским питанием. Высококонцентрированный ацидофил, не содержащий молока.

Поддерживает здоровую активность кишечника, улучшает пищеварение и очищение организма, увеличивает количество полезных бактерий в кишечнике. Эффективен против 25 видов вредных бактерий, включая сальмонеллу, стрепто- и стафилококк.

Улучшает кишечную флору и ограничивает развитие бактерий, вызывающих гниение, особенно показан при назначении антибиотиков для предупреждения вызываемых ими побочных эффектов (неполное переваривание пищи, диарея, молочница и др.). Препарат предупреждает колонизацию гнилостными бактериями горла, языка и полости рта и препятствует образованию кишечных газов. Обладает способностью противодействовать развитию простудных заболеваний, вызываемых вирусом герпеса первого типа. Противоаллергенное средство, используемое при аллергии на различные белки.

#### **Дозировка:**

Принимать по 1 чайной ложке (3 г) в день во время еды. Интенсивный курс - после 2 нед обычного приема доза может быть увеличена до 2 чайных ложек в день.

#### **Примечание:**

В 1 чайной ложке содержится 1 миллиард микроорганизмов. Не содержит молока, сои, кукурузы, дрожжей и химических консервантов. Для сохранения максимальной эффективности хранить в холодном месте.

**Противопоказания:** Нет.

## Приложение 3

### Препарат Энтерол фирмы SANOFI-WINTHROP CHINOIN

Содержит лиофилизированную форму дрожжевого грибка, полученного из плодов дерева, произрастающего в Индокитае

Препарат Энтерол в лечебной практике применяется наряду с такими препаратами, как бифидумбактерин, лактобактерин и т.д., то есть биопрепаратами, восстанавливающими нормальный гомеостаз экосистемы кишечника.

Является высокоэффективным при лечении диареи любой этиологии, особенно развивающейся на фоне длительного применения антибактериальной терапии, а также вызываемой патологическими штаммами микроорганизмов - *Clostridium difficile*. Быстро достигает необходимой концентрации в тонком кишечнике и поддерживает ее на постоянном уровне.

Энтерол не обладает токсическими свойствами, а его фармакологическое действие обусловлено:

- выраженным угнетающим действием на размножение разнообразных патогенных микроорганизмов;
- способностью восстанавливать метаболические свойства слизистой оболочки кишечника. При этом происходит увеличение активности кишечных энзимов, особенно дисахаридаз;
- усилением локального гуморального иммунитета;
- прямым разрушающим действием на некоторые бактериальные токсины;
- секретированием антидиарейных субстанций, в частности протеинов, действующих на мембранные рецепторы, связанные с G-протеином.

Клиническое применение препарата у новорожденных детей, включая недоношенных, показало его эффективность как в профилактике диарей у больных, так и при развившемся диарейном синдроме.

Минимально назначаемая доза у недоношенных детей  $1/3$  пакетика (62,5 мг основного препарата), максимальная - половина пакетика (125 мг основного препарата). Для детей грудного возраста - по 200 мг. Препарат разводится водой и дается детям за 10 - 15 мин до кормления 3 раза в сутки в течение 1 - 2 нед.

***Состав и форма выпуска:***

Каждый пакетик или капсула содержит 282,5 мг лиофилизированной сахаромицеты буларди, что соответствует 250 мг дрожжей и 32,5 мг лактозы.

Упаковка - 10 пакетиков или капсул.

***Взаимодействие и побочные эффекты:***

Не назначать вместе с системными или антигрибковыми средствами, принимаемыми перорально. Изредко наблюдаются эпигастральные расстройства, не требующие прекращения лечения.

akusher-lib.ru

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Абраменко Л.И., Щербина Л.Н., Ларина О.А., Канушкина С.О.* Поражения желудочно-кишечного тракта при гнойно-септических заболеваниях у новорожденных // Поражение органов пищеварения у детей. - Томск, 1988. - С.3 - 6.

*Автандилов Т.Т.* Проблема патогенеза и патологической диагностики болезней в аспектах морфометрии. - М., 1984. - С.285.

*Анكيرская А.С.* Условно-патогенные микроорганизмы-возбудители внутриутробной инфекции плода и новорожденного: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1985. - 44 с.

*Антонов А.Г., Бадюк Е.Е., Тьлькиджи Ю.А.* Гомеостаз новорожденного. - М.: Медицина, 1984. - С. 54 - 85, 165 - 175.

*Анцулова А.С., Альтова Е.Е., Земских А.Ф.* Материалы эпидемиологии ротавирусной инфекции // Журн. микробиол. - 1988. - № 5. - С. 34 - 37.

*Багирян И.О.* Особенности энтерального усвоения углеводов у недоношенных детей первых месяцев жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1988. - 21 с.

*Барашнев Ю.И.* Синдром первичного нарушения кишечного всасывания у детей // Нов. пробл. патол. дет. возраста. - М., 1982. - Вып.18. - С.48 - 52.

*Бейер Л.В.* Возрастные особенности всасывательной функции кишечника у здоровых детей // Педиатрия. - 1988. - №1. - С.19 - 23.

*Белокрысенко С.С.* Методика и задачи санитарно - микробиологического контроля за стационаром недоношенных детей. - В кн.: Методы индикации биоценоза патогенных и потенциально патогенных микроорганизмов в объектах окружающей среды. - М., 1985. - С.28 - 36.

*Белокрысенко С.С.* Здоровье новорожденных как микробиологическая проблема // Педиатрия. - 1990. - №1. - С. 8 - 13.

*Белокрысенко С.С., Володин Н.Н., Гераськина В.П., Сидоров А.А.* Динамическое наблюдение за свойствами грамотрицательной флоры и заболеваемостью в стационаре для недоношенных детей // Вопр. охр. мат. - 1987. - №9. - С.46 - 51.

*Блохина И.Н.* Использование защитных факторов в продуктах детского питания // Вопр. питания. - 1984. - №6. - С. 7 - 11.

*Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г.* Дисбактериозы. - Л.: Медицина, 1979. - 176 с.

*Богач Б.В.* Экспериментальные модели хронической формы Коксаки А вирусной инфекции in vivo: Дис. ... канд. мед. наук. - Хабаровск, 1981. - 145 с.

- Боковой А.Г., Нисевич Н.И.* К вопросу о дисбактериозе кишечника у детей // *Вопр. охр. мат.* - 1990. - № 12. - С. 3 - 8.
- Бони Е.Г.* Биоценоз новорожденных детей с пери- и неонатальной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1989. - 21 с.
- Варначаева Л.Н.* Клиническое значение факторов риска и раннее выявление хронических заболеваний кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1981. - 192 с.
- Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А.* Обмен веществ у детей. - М.: Медицина, 1983. - 461 с.
- Волкова Ю.В., Романова Н.А., Чванова Н.П.* Кишечная микрофлора новорожденных детей при гнойно-септических заболеваниях // *Казан. мед. журн.* - 1982. - №4. - С. 68.
- Володин Н.Н., Коршунов В.М.* Влияние микрофлоры родовых путей беременных на течение периода новорожденности недоношенных детей // *Вопр. охр. мат.* - 1986. - №3. - С. 53 - 55.
- Воробьева В.А., Депутатова Л.Д., Даровская Г.Е., Тумакова Н.Б.* Гуморальные показатели гормонально-ферментативного профиля и местная резистентность желудочно-кишечного тракта новорожденных при инфекционно-воспалительных заболеваниях // *Вопр. охр. мат.* - 1990. - № 5. - С. 37 - 40.
- Воронцов И.М., Матальгина А.О.* Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. - М.: Медицина, 1986. - 271 с.
- Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н., Абдулаев С.Х.* О постинфекционном синдроме нарушенного кишечного всасывания у детей раннего возраста // *Педиатрия.* - 1988. - №7. - С. 42 - 44.
- Ворошилова М.К.* Энтеровирусные инфекции человека. - М.: Медицина, 1979. - 358 с.
- Гаврилов А.И.* Состояние микробиоценоза кишечника у новорожденных с перинатальной патологией // *Вопр. охр. мат.* - 1983. - № 4. - С. 46 - 47.
- Гаврилова Л.О., Аутеншилюс А.И.* О сенсibilизации лимфоцитов новорожденных и детей раннего возраста к патогенной и условно-патогенной микрофлоре // *Педиатрия.* - 1990. - № 6. - С. 33 - 38.
- Гаврюшов В.В., Балагин В.М., Митрофанова Г.П.* Диагностика и лечение дегидратации у новорожденных // *Тез. докл. II Всесоюз. об-ва дет. врачей.* - М., 1982. - С. 120.
- Гончарова Г.И.* Изучение бифидобактерий, разработка препарата "сухой бифидумбактерин" и его эффективность при кишечных заболеваниях детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1970. - 22 с.
- Городниченко Л.И., Прозоровская К.Н., Артеменко Л.В.* Роль материнского молока в формировании микрофлоры кишечника у новорожденных детей // *Журн. микробиол.* - 1977. - №2. - С. 100 - 104.

*Грибакин С.Г., Байбарина Е.Н., Садырбаева З.С.* Пищеварение и питание новорожденных детей: Науч. обзор. - М., 1983. - 53 с.

*Григорьев В.Е., Хасамутдинова А.Г., Мухамедова Р.Ц. и др.* Опыт организации палат "мать-дитя" для профилактики гнойно-септических заболеваний среди новорожденных и родильниц // *Вопр. охр.мат.* - 1986. - № 10. - С. 72.

*Дещекина М.Ф., Коршунов В.М., Демин В.Ф. и др.* Изучение формирования микрофлоры кишечника у новорожденных детей при совместном и раздельном пребывании с матерью // *Педиатрия.* - 1990. - № 1. - С. 13 - 18.

*Дмитриева Н.В., Голубева Г.А., Тананова Г.Б. и др.* К вопросу о всасывании жиров масла какао у новорожденных при ректальном введении. - Рязань, 1988. - С.5.

*Дорофейчук В.Г.* Кишечные дисбактериозы и их роль на современном этапе в патогенезе ряда заболеваний у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1979. - 40 с.

*Дэвис П.А., Готефорс Л.А.* Бактериальные инфекции плода и новорожденного: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1987. - 494 с.

*Елизарова И.П.* Результаты раннего грудного вскармливания новорожденных // *Педиатрия.* - 1984. - №12. - С.10 - 13.

*Елиневская Р.Ф., Левицкая С.К., Ткаченко А.К.* Профилактическое лечение новорожденных с риском внутриутробного инфицирования // *Перинатальные инфекции: Тезисы симпозиума.* - Вильнюс, 1990. - С.163 - 165.

*Ермолаев М.В., Князев Ю.А., Вельтищев Ю.Е.* Обмен углеводов // *Обмен веществ у детей.* - М.: Медицина, 1983. - С.120 - 147.

*Журавец Э.А.* Поликлинический этап реабилитации детей, перенесших острые кишечные инфекции // *Тезисы докл. 12-го Всесоюз. съезда дет.врачей.* - М., 1988. - С. 197 - 198.

*Захарова Н.И.* Синдром обезвоживания у недоношенных детей // *Материалы VIII Республик. съезда дет. врач. УССР.* - Тернополь, 1986. - С. 12.

*Захарова Н.И.* Диарей новорожденных детей: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1992. - 328 с.

*Захарова Н.И., Язык Г.В., Бондарев В.Н.* Опыт применения глюкозо-солевых растворов для оральной гидратации у новорожденных детей в условиях жаркого климата // *Педиатрия.* - 1986. - №7. - С.36 - 39.

*Захарова Н.И., Радзинский В.Е., Муратова Ш.Д., Шаджиев К.Ш.* Перинатальные аспекты родоразрешения женщин с акушерской и экстрагенитальной патологией // *Сб. научн. трудов.* - Ашхабад, 1994. - С. 36 - 39.

*Ивановская Т.Е., Покровская Л.Я.* Основная патология перинатального периода по современным патологоанатомическим данным // *Педиатрия.* - 1987. - № 4. - С. 11 - 17.

*Изачик Ю.А.* Синдром мальабсорбции у детей. - М.: Риф "Коронапринт", 1991. - 303 с.

*Исаева Л.А., Климанская Е.В.* Эндоскопия в педиатрии // Педиатрия. - 1986. - № 3. - С. 20 - 24.

*Касаткина Т.Н., Калининичева В.И., Степанова Э.А., Хазанов А.И.* Состояние аутофлоры кишечника недоношенных детей при гнойно-септических заболеваниях // Вопросы адаптации новорожденных и детей груд. возраста. - М., 1985. - С.108 - 114.

*Князев С.Н.* Особенности всасывания углеводов у недоношенных детей в периоде новорожденности: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1986. - 144 с.

*Козлова Э.П., Гончарова Г.И., Семенова Л.П.* Динамика становления микрофлоры кишечника здоровых доношенных новорожденных детей // Журн. микробиол. - 1977. - № 2. - С. 73 - 79.

*Красноноговец В.Н.* Дисбактериоз кишечника. - М.: Медицина, 1987. - 207 с.

*Кувалева И.Б., Ладодо К.С.* Микробиологические и иммунные нарушения у детей. - М.: Медицина, 1991. - 240 с.

*Кудинова Т.И., Воронаева С.Д., Елизарова И.П.* К вопросу о микробной колонизации новорожденных первой недели жизни в акушерском стационаре при раздельном и совместном пребывании с матерью. - В кн.: Тезисы докл. 4-го съезда акушеров-гинекологов Белоруссии. - Минск, 1985. - С. 124 - 126.

*Ладодо К.С., Отт В.Д., Фатеева Е.М.* Основы рационального питания детей. - Киев: Здоровье, 1987. - 256 с.

*Ладодо К.С., Щербакоева Э.Г., Гаврюшов В.В., Шамомова Г.Л.* Биологически активные добавки и возможности их использования // Педиатрия. - 1988. - № 9. - С. 42 - 46.

*Левин А.Н., Потапова А.Я., Раттасен Э.Ю. и др.* Формирование биоценоза у недоношенных и новорожденных детей // Педиатрия. - 1988. - № 8. - С. 14 - 18.

*Лозовская Л.С.* Диагностика энтеровирусной инфекции методом кариологическо-иммунофлюоресцентного анализа: Метод. рекомендации. - М., 1981. - 14 с.

*Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т.* Гистохимия ферментов: лабораторные методы: Пер. с англ. - М., 1982. - 272 с.

*Мазурин А.В.* Особенности органов пищеварения у детей: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1984. - С. 8 - 61.

*Макарова З.С.* Значение данных наследственного анамнеза в прогнозировании частой заболеваемости у детей раннего возраста // Педиатрия - 1989. - №8. - С.48 - 51.

*Микельсаар М.Э., Кудрявцева Г.П., Сепп Э.В., Ленцнер А.А.* Обсемененность новорожденных аэробными и анаэробными микроорга-



низмами в течение первой недели жизни // Совр. аспекты антенат. охр. плода: Тезисы научн. конф. - Тарту, 1985. - С. 43 - 44.

*Мирзофилова Х.Р., Расули Ф.И., Клочко К.Н.* Особенности клинического течения энтеровирусных диарей у детей // Актуальные вопр. профил. ОКЗ: Тезисы Всесоюзн. Конф. - Таллин, 1985. - С. 86 - 88.

*Митрофанова Г.П., Балагин В.М.* Диагностика обезвоживания у новорожденных // Вопр. охр. мат. - 1980. - № 6. - С. 11 - 15.

*Михайлова З.М., Андриеш Л.П., Афонина Л.Г., Стратулат П.М.* Иммуитет новорожденных детей. - Кишинев, 1986. - 263 с.

*Морозов И.А., Лысиков Ю.А., Питран Б.В., Хвёлл С.И.* Всасывание и секреция в тонкой кишке (субмикроскопические аспекты). - М.: Медицина, 1988. - 224 с.

*Муратова Ш.Д., Балыева С.З., Захарова Н.И. и др.* Перинатальная медицина Туркменистана /Ред. В.Е.Радзинский - Киев: Здоровье, 1994. - 219 с.

*Муратова Ш.Д., Захарова Н.И., Парцалис Е.М. и др.* Профилактика перинатальной инфекции в акушерском стационаре: Метод. рекомендации. - Ашхабад, 1993. - 12 с.

*Мусаев Х.Н., Алматов К.Т.* Особенности энергетики органов пищеварения при адаптации организма к высокой температуре. - Ташкент: Медицина, 1988. - 64 с.

*Новикова А.В., Шершевская А.Я., Климанская Е.В., Мусаев С.Н.* Диагностическое значение морфометрических исследований биоптатов слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта в детской гастроэнтерологии // Новые приложения морфометрии и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях: Тезисы докл. науч.-практ. конф. - Харьков, 1990. - С. 151.

*Отт В.Д., Марушко Т.Л.* Иммунология естественного вскармливания. - В кн.: Осн. рац. питания детей. - Киев: Здоровье, 1987. - С. 63 - 70.

*Полачек Э.* Нефрология детского возраста. - Прага: Авиценум, 1980. - С. 46 - 56, 94 - 98.

*Радзинский В.Е., Захарова Н.И., Парцалис Е.М.* Особенности внутриутробного инфицирования новорожденных в Туркмении // Здрав-оохр. Туркм. - 1990. - № 3. - С. 16 - 22.

*Радзинский В.Е., Балыева Ж.З., Муратова Ш.Д. и др.* Профилактика и лечение осложненного течения беременности и родов у женщин с региональными экстрагенитальными заболеваниями в Туркменской ССР: Метод. рекомендации. - Ашхабад, 1990. - 20 с.

*Рахимов К.В.* Кишечное пищеварение в условиях высокой температуры. - Ташкент: ФАН, 1976. - 129 с.

*Рудакова Р.И., Фоменко В.В.* О классификации желудочно-кишечных заболеваний и желудочно-кишечных инфекций у детей // Вопр. охр. мат. - 1988. - № 5. - С. 58-59.

*Рудакова Р.И., Фоменко В.В., Бударина Н.А.* Особенности клинического течения кишечной инфекции у детей периода новорожденности: Тезисы докл. 11-го Всесоюзн. об-ва дет. врачей. - М., 1982. - С. 221.

*Самсыгина Г.А.* Проблемы перинатологии и неонатологии на современном этапе развития педиатрии // Педиатрия. - 1990. - № 10. - С.5-8.

*Сахетдурдыев Ш.А., Лозовская Л.С., Радзинский В.Е. и др.* Дифференциальная этиологическая диагностика ротавирусной кишечной инфекции у новорожденных детей с диарейным синдромом // Вопр. вирусол. - 1993. - № 2. - С. 162 - 164.

*Семенова Л.П., Шаманова Т.П., Гончарова Т.И. и др.* Микробиологические и технологические аспекты разработки продуктов детского питания // Биол. препараты для профилактики терапии и диагностики инфекц. забол. - М., 1983. - С. 77 - 82.

*Слуквин И.И.* Роль местного иммунитета в системе "мать - новорожденный" // Иммунология репродукции: Тезисы докл. 3-го Всес. симп. с междунар. участием. - Киев, 1987. - С. 202 - 203.

*Смян И.С.* Клинико-патогенетические подходы к проблеме расстройства пищеварения у детей раннего возраста // Педиатрия. - 1989. - № 3. - С. 73 - 76.

*Смолянская А.З., Островский А.Д., Фаньковская Э.К.* Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике // Антибиотики и химиотерапия. - 1990. - Т. 35, № 1. - С. 52 - 54.

*Соловьева И.В.* О лакто- и бифидофлоре гениталий больных и здоровых женщин // Бифидобактерии и их исполыз. в клинике, мед. пром. и сельск. хоз-ве. - М., 1986. - С. 29 - 32.

*Сударова О.А.* Моторно-эвакуаторная функция желудка у недоношенных детей при различных видах вскармливания: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1985. - 175 с.

*Султанов Ф.Ф., Ткаченко Б.И., Султанов Г.Ф.* Кровообращение при гипертермии. - Ашхабад, 1988. - С. 206 - 217, 268 - 283.

*Табалин В.А., Виноградов В.А., Бельмер С.В., Мухина Ю.Г.* Роль регуляторных пептидов в развитии патологии желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. - 1988. - № 11. - С. 94 - 97.

*Тихонова Л.В., Мухамедиева О.М., Ожигова О.Е.* Защитные факторы грудного молока // Вопр. охр. мат. - 1990. - № 2. - С. 76.

*Тохтуева Е.Г.* Применение биологически активных добавок в питании недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 1988. - 20 с.

*Уголев А.М.* Физиология пищеварения (новые аспекты) // Вестник АН СССР. - 1984. - № 6. - С. 34 - 46.

*Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М.* Физиология (пристеночного) пищеварения // Физиол. пищеварения: Руководство по физиологии. - Л., 1974. - С. 542 - 570.

*Уголев А.М., Тимофеева Н.М., Иезуитова Н.Н.* Функциональная топография ферментативных и транспортных процессов в тонкой кишке // Физиол. всасывания: Руководство по физиологии. - Л., 1977. - С. 524 - 565.

*Урдабаев Ж.К., Ахунов З.Х., Нурнеспесова Д.Ш. и др.* Анаэробная неспорообразующая микрофлора родовых путей и у новорожденных // Вопр. охр. мат. - 1988. - № 2. - С. 73 - 74.

*Федотов П.В.* Молочнокислые бактерии - незаменимые компоненты в питании новорожденного ребенка // Педиатрия - 1986. - № 10. - С. 16 - 19.

*Феклисова Л.В., Ритова В.В.* Вирусные и вирусно-бактериальные диареи у детей. - Л., 1980. - С. 60 - 64, 193.

*Феклисова Л.В., Шебекова В.М., Новохионова В.А., Шекоян Л.А.* Тяжелая форма ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости // Педиатрия. - 1989. - № 7. - С. 35 - 40.

*Фролькис А.В., Федотова О.И.* О фармакологии мембранного пищеварения // Пробл. клин. и эксперим. энтерологии: Сб. научн. тр. - Л., 1981. - С. 45 - 59.

*Хазанов А.И.* Недоношенные дети. - Л.: Медицина, 1987. - 239 с.

*Хазенсон Л.Б., Чайка Н.А.* Иммунологические основы диагностики и эпидемиологического анализа кишечных инфекций. - Л., 1987. - 351 с.

*Хелленов Э.А., Лозовская Л.С., Захарова Н.И. и др.* Значение врожденной энтеровирусной инфекции в перинатальной патологии человека // Педиатрия. - 1991. - № 5. - С. 9 - 13.

*Худайбердыев М.Д.* Терморегуляция организма в жарком климате. - Ашхабад: Ылым, 1990. - 183 с.

*Ци-тянь Мао.* Роль респираторных и энтеральных вирусов в этиологии диарей и катаров дыхательных путей у детей младшего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1964. - 23 с.

*Чахава О.В.* Гнотобиология. - М.: Медицина, 1972. - 199 с.

*Чернышева Л.И.* Местный иммунитет и микрофлора пищевого канала новорожденных в раннем неонатальном периоде // Педиатрия. - 1986. - № 12. - С. 9 - 12.

*Чернышева Л.И.* Влияние дисбактериоза и нарушения становления иммунитета в раннем неонатальном периоде на заболеваемость детей первого года жизни и пути ее снижения // Педиатрия. - 1989. - № 6. - С. 24 - 29.

*Шейбак М.П.* Кишечные токсикозы у детей раннего возраста. - Минск: Беларусь, 1980. - 128 с.

*Щербакова Э.Т., Раздунова Т.А., Шурапова Т.П. и др.* Детские молочные продукты, обогащенные лизоцимом: Обзорная информация ЦНИИ ТЭИ. - М., 1986. - 39 с.

*Штатнов М.К., Байбарина Е.Н.* Парентеральное питание в интенсивной терапии новорожденных // Совр. пробл. хирург. помощи детям раннего возраста: Тезисы докл. - М., 1981. - С. 167 - 168.

*Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей / Под ред. С.Я. Долецкого и др.* - М.: Медицина, 1984. - 278 с.

*Эштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л.* Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. - М., 1977. - 13 с.

*Яцык Г.В.* Особенности пищеварительной системы у недоношенных детей: Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1980. - 320 с.

*Яцык Г.В., Антонов А.Г.* Принципы вскармливания и питьевого режима новорожденных. Особенности вскармливания недоношенных новорожденных // Неонатология. - Л.: Медицина, 1985. - С. 159 - 165.

*Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Михайлова З.М., Студеникин В.М.* Банк грудного молока для недоношенных детей // Вопр. охр. мат. - 1990. - № 1. - С. 31-34.

*Яцык Г.В.* Современные проблемы выхаживания маловесных детей // Педиатрия. - 1991. - № 5. - С. 5 - 9.

*Aramayo L.A., Desilva D.J.H., Huges C.A. et al.* Disaccharidase activity in jejunal fluid // Arch.Dis.Childh. - 1983. - V. 58. - P. 686 - 691.

*Bhaskaram P., Reddy V.* Bacterial activity of human milk leukocytes // Acta Paediat.Scand. - 1981. - V. 70, № 1. - P. 87 - 90.

*Brooke O.Y.* Low-birth-weight-babies nutrition and feeding // Brit.J.Hosp.Med. - 1982. - V. 28. - P. 462 - 469.

*Bryden A.S., Jhouless M.E., Hall C.G. et al.* Rotavirus infections in a special-care baby unit // Infect. Dis. - 1982. - V. 4. - P. 43 - 48.

*Bukholm G.* Human rotavirus infection enhances invasiveness of enterobacteria in MA-104 cells // Acta Path. Microbiol. Scand. Sec A. - 1988. - V. 96, № 12. - P. 1118 - 1124.

*Cruz I.R., Gill L., Cano F. et al.* Breast milk antiescherichia coli heat-labile toxin IgA antibodies protect against toxin-induced infantile diarrhea // Acta Paediat. Scand. - 1988. - V. 77, № 5. - P. 658 - 662.

*Daschner F., Frank U., Just H.M.* Proven and unproven methods in hospital infection control in intensive care unit // Chemio.Therapie. - 1987. - V. 6, № 3. - P. 184 - 189.

*Failot M.E., Boyd I.L., Osky F.A.* Breast-feeding reduces incidence of Hospital admissions for infection in infants // Pediatrics. - 1980. - V. 65, № 6. - P. 1121 - 1124.

*Fouruet J.P., Menguy C.* Diarrhea du nourrisson: conduite tenir dans les premieres heures // U1.Med. - 1985. - V. 66, № 1. - P. 25 - 29.

*Garbarg-Chenon A.* Les virus des gastroenterites infantiles // Sem. Hop.Paris. - 1987. - V. 23, № 47-48. - P. 3685 - 3689.

Goldberg M. Hyponatremia // Med.Clin.North Amer.- 1981.- V.65, № 2. - P. 251 - 269.

Grand R.I., Watkins J.B., Jorti F. Development of the human gastrointestinal tract: a review // Gastroenterol. - 1976. - V. 70. - P. 790 - 810.

Haenel H., Grutte F.K. Stoffwechselprozesse die Warm-flora // Nahrung. - 1984. - Bd. 28, H. 6/7. - S. 647 - 657.

Heire W., Adomssent L., Wigger M. et al. Schurre hypernatremische dehydratationen nach prolongierter Oralyt-Behandlung einer Sänglingsenterites // Kinder.Prax. - 1985. - H. 12. - S. 593 - 596.

Heineman H.S. Corticosteroids for septic shock // New Engl. J. Med. - 1985. - V. 312, № 8. - P. 509 - 510.

Herzogl W., Bithoney W.G., Grand R.J. High sodium rehydration solutions in well-nourished outpatients // Acta Paediat. Scand. - 1987. - V. 76, № 2. - P. 306 - 310.

John E.G. Management of fluid and electrolyte therapy in the newborn // Int.J.Pediat. - 1988. - V. 55, № 6. - P. 841 - 860.

Kahn A., Blum D., Casimir G. et al. Controlled fall in natremia in hypertonic dehydration: possible avoidance of rehydration seizure // Europ.J.Pediat. - 1981. - V. 135, № 3. - P. 293 - 296.

Kham M.R. et al. Acute diarrhea // In: Essence of pediatrics.- Dhaka, 1989. - P. 62 - 79.

Kovacs A., Chan I., Hotrakitya Ch. et al. Rotavirus gastroenteritis clinical and laboratory features and use of the rotazyme test // Amer.J. Dis.Child. -1987. - V.141, № 2. - P. 161 - 166.

Lebenthal E., Lee P.C. Alternative pathway of digestion and absorption in early infancy // J.Pediat.Gastroenterol. Nutr. - 1984. - V. 3. - P. 1 - 3.

Lifshitz F. Breast Feeding, Diarrheal Disease and Malnutrition // Pediatric. Nutrition. - 1988. - P. 355 - 396.

Lucas A. Hormones nutrition and the gut // Neonatal gastroenterology / Eds. M.S.Janner, R.S.Stocks. - Newcastle upon Tyne: Intersept, 1984. - P. 53 - 67.

Lucas A., Bloom S.R., Aynsley-Green A. Gut hormones and mineral enteral feeding // Acta paediat. Scand. - 1986. - V.75. - P. 719 - 723.

Mansour A., Achour A., Chabchoub S. et al. Effects compares de la solution de lomset d'une soution simplifiee chez le nourrisson presentant une diarrhee aigue //Ann. Pediat. - 1985. - V. 32, № 3. - P. 315 - 320.

Marcucci F., Sensi L., Grupi S. et al. Le IgA secretoric intestinale nell unmaturo // Minerva Pediat. - 1979. - V. 31, № 19. - P. 1379 - 1386.

Marcy S.M., Guerrant R.L. Microorganism responsible for neonatal diarrhea // Infections Dis. of the Fetus and Newborn Infants / Eds.

J.S.Remington, J.O.Klein. - 2nd ed. - Philadelphia: WB Saunders Company, 1983. - P. 917 - 1013.

*Marin L., Sner G., Sokuci S. et al.* Oral rehydration therapy in neonates and young infants with infections diarrhea // *Acta Scand.* - 1987. - V. 76, № 3. - P. 431 - 437.

*Marin L., Sokuci S., Gunoz H. et al.* Salt and water homeostasis during oral rehydration therapy in neonates and young infants with acute diarrhea. Rehydration with a solution containing 90 mmool sodium per litre (ORS) // *Acta Paediat. Scand.* - 1988. - V. 77, № 1. - P. 37 - 41.

*Mellander L.* The development of mucosal immunity in relation to natural exposure and vaccination // *Depart. Paediat. Clin. Immunol.* - University of Goteberg, Sweden, 1985. - P. 103.

*Milla P.I.* Development of intestinal structure and function // *Neonatal gastroenterol* /Eds.M.S.Janner, P.S.Stocks.- Newcastle upon Tyne: Intersept, Ltd., 1984. - P. 1 - 19.

*Minn Sang K., Harnchonforth Rwanruen, Mandel Ewanuel E.* Combined effect of dextrose and sodium chloride on red cell osmotic fragility // *Amer.J.Hematol.* - 1978. - V. 5, № 1. - P. 33 - 42.

*Moreau M.C., Raibaun P., Muller M.C.* Relation entre le developement du systeme immnitaire intestinal a IgA et l'etablissement de la flore microbienne dans le tube digestil du souriceau le tube holoxenique // *Ann. Immunol.* - 1982. - V. 133D, № 1. - P. 29 - 39.

*Mosouera A.V., Borrás E.C., Moya A.R. et al.* Enterocolitica necrotizanteen el recien nacido. Revision de 31 cases // *Ann. Esp. Paediat.* - 1979. - V. 12, № 8-9. - P. 575 - 582.

*Norh S., Stahlskow P., Jenson C. et al.* Histamine release induced by bacteria. A new mechanism in asthma // *Agents and actions.* - 1987. - V.20, № 1/2, P. 29 - 34.

*Obladen M.* Necrotisierende Enterokolitis Patogenese and jatrogene factoren // *Mschr. Kinderheilk.* - 1986. - Bd.134, H. 8. - S. 515 - 519.

*Pittard W.B.* Brest milk immunology // *Amer. J. Dis. Child.* - 1979. - V. 133, № 1. - P. 83 - 87.

*Poskil E.* Gastrointestinal disorders acute diarrhoea // *Practical Paediatric Nutrition.* - London, 1988. - P. 191 - 217.

*Rejepov E.M., Zakharova H.J., Glushenkova E.V., Karlieva M.F.* Primaty intestine contamination in new borns out of Perinatal infection risk group. // *Int. J. of Gynaec. Obstet.* - 1994. - S. 1, V. 46. - P. 27.

*Sandhu B.K., Jones B.J.M., Brook G.G.D. et al.* Oral rehydration in acute infantile diarrhea with a glucosepolymer electrolyte solution // *Arch. Dis. Child.* - 1982. - V. 57, № 2. - P. 152 - 154.

*Santosham M., Burns B., Nad Karin U. et al.* Oral rehydration therapy for acute diarrhea in ambulatory children in the United states: a double-blind comparison of four different solution // *Pediatrics.* - 1985. - V. 76, № 2. - P. 159 - 166.

*Steinherz R., Nitzan M., Jancu J.C.* Hyponatremic dehydration as a sign leading to the diagnosis of glucose-galactose malabsorption in breast-fed neonates // *Helv. Paediat. Acta.* - 1984. - V. 39, № 3. - P. 275 - 277.

*Suray Gupte M.D.* Diarrhea // *Differential diagnosis in pediatrics.* - India, 1988. - P. 68 - 76.

*Tanner M.S., Stocks R.J., McNeish A.S.* Adaptation to extrauterine life: a commentary // *Neonatal gastroenterol* /Eds. M.S.Janner, R.I.Stocks.- Newcastle upon Tyne: Intersept Ltd., 1984. - P. 203 - 218.

*Walker S.H., Gahol V.P., Quintero B.A.* Sodium and water content of feeding for use in infants with diarrhea // *J. Clin. Pediat.* - 1981. - V. 20, № 3. - P. 199 - 204.

*Wharton B.A.* Nutrition and feeding of preterm infants // *Blachwell Scientific Publications.* - 1987. - 238 p.

*William Taeusch M.I., Roberto A.Ballard, Mary Ellen Avery.* Diseases of the newborn. - 6th ed. - USA, 1988. - P. 359 - 366, 657.

*Yadav K., Rao J.P.* Small bowel perforation in a neonate due to staphylococcal septicemia // *Ind.J.Pediat.* - 1980. - V. 47, № 385. - P. 169 - 170.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие		3
<b>Глава 1</b>	<b>Функциональное состояние пищеварительного тракта у новорожденных в норме и при патологии</b>	<b>5</b>
	Современные представления о функциональном состоянии пищеварительного тракта новорожденных	5
	Причины нарушений функции кишечника в раннем неонатальном возрасте	16
	Диареи новорожденных	37
<b>Глава 2</b>	<b>Диагностика диарей новорожденных</b>	<b>51</b>
	Микробиологические исследования	51
	Характеристика локального иммунитета пищеварительного тракта	60
	Диагностика нарушений кишечного пищеварения	70
<b>Глава 3</b>	<b>Клинические проявления диарей новорожденных</b>	<b>78</b>
	Бактериальные диареи	78
	Вирусные диареи	82
<b>Глава 4</b>	<b>Профилактика и лечение диарей новорожденных</b>	<b>86</b>
	Роль перинатальных технологий и грудного вскармливания в становлении эндомикробиологической системы новорожденных	86
	Эффективность применения препаратов зубиотического действия у новорожденных с диарей	96
	Принципы вскармливания и гидратации новорожденных с диарей	103
	Оценка состояния здоровья детей первого года жизни, перенесших диарею в неонатальном периоде	117
Приложение		124
Список литературы		132



Монография

ГАЛИНА ВИКТОРОВНА ЯЦЫК,  
НИНА ИВАНОВНА ЗАХАРОВА

**Диареи новорожденных**

Зав. редакцией *Т. П. Осокина*

Научный редактор *И. Н. Кононова*

Редактор *Н. Д. Карцева*

Художественный редактор *Е. В. Павлова*

Художник *А. В. Ботвич*

Корректор *И. И. Жданюк*

ЛР № 010215 от 11.03.92.

Сдано в набор 20.01.97.

Подписано к печати 04.07.97.

Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>.

Бумага офсетн. № 1. Гарнитура таймс.

Печать высокая. Усл. печ. л. 7,56.

Усл. кр.-отг. 7,77. Уч.-изд. л. 7,58.

Тираж 10 000 экз. Заказ № 577.

Ордена Трудового Красного Знамени  
издательство «Медицина»

101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Оригинал-макет изготовлен автором

Отпечатано с оригинал-макета  
в ОАО «Ярославский полиграфкомбинат».  
150049, Ярославль, ул. Свободы, 97.