

A 862

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

АРТЕМЬЕВ

Валентин Алексеевич

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ СТАФИЛОКОККИ У ДОШЕННЫХ НОВО-
РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИО-
ДА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

140009 - ПЕДИАТРИЯ

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной
степени кандидата медицинских
наук

Свердловск,
1978

Работа выполнена в Свердловском ордена Трудового
Красного Знамени научно-исследовательском институте охраны
материнства и младенчества Минздрава РСФСР

Научный руководитель доктор медицинских наук,
профессор ЛЕЕНСОН Р.Е.,
консультант кандидат медицинских наук
КИСЕЛЁВА Л.Ф.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор СИЛИНА Э.М.,
доктор медицинских наук, профессор ЭБЕРТ Л.Я.

Ведущая организация II Московский ордена Ленина ме-
дицинский институт имени П.И. Пирогова.

Защита состоится "23" февраля 1979 г. в 15 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Стафилококковые инфекции у детей являются одной из ведущих проблем современной педиатрии. Особое внимание привлекают желудочно-кишечные формы стафилококковых заболеваний ввиду их чрезвычайной тяжести и склонности поражать детей самого раннего возраста /Г.А.Тимофеева, 1977/. Большое значение в возникновении и распространении стафилококковой инфекции придаётся раннему инфицированию детей стафилококками. Почти 100% обсеменение патогенными стафилококками новорожденных в родильных домах в 5%-25% случаев ведёт к возникновению различных форм стафилококковых заболеваний в отделениях новорожденных, обуславливает заболевание детей в первые месяцы жизни /А.М.Долгопольская, 1964, 1967; Г.М.Гаппаров, 1965; Г.Н.Чистович, 1968; В.А.Таболин, 1970; Zalcwsky, 1965; Крайович, 1966 и др./.

Вместе с тем, некоторые вопросы заселения новорожденных стафилококками, в частности, те из них, которые имеют практическое значение при кишечных заболеваниях, остаются мало изученными. С этих позиций существенное значение могло бы иметь многостороннее изучение закономерностей заселения стафилококками кишечника новорожденных по часам и дням жизни при физиологических состояниях. Однако, имеющиеся публикации /В.А.Крестовникова с соавт.; 1947; К.Г.Гвелесани, З.К.Одинадзе, 1964; Л.М.Закарян, 1966; П.В.Федотов с соавт., 1966; М.Я.Евдотьева с соавт., 1972; Э.П.Козлова с соавт., 1977; *Buttiaux, Piret*, 1949; *Harukawa*, 1956/ х актирируют выделяемость энтеральных стафилококков у новорожденных лишь в отдельные дни раннего посленатального периода. При этом почти отсутствуют данные о количестве стафилококков, заселяющих кишечник, недостаточна информация их биологические свой-

ИНФОРМАЦИОННО-МЕДИЦИНСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ства; остается невыясненным вопрос о специфическом иммунологическом ответе организма новорожденного на заселение его кишечника стафилококками. Без решения этих вопросов, по существу, невозможно правильно оценить клиническое значение стафилококков, выделяемых из кишечника новорожденных при физиологических состояниях и особенно при кишечных заболеваниях. Мы полагаем, что решение этих вопросов будет способствовать также и разработке обоснованных мер профилактики внутрибольничного инфицирования.

Цель и задачи исследования. Основной целью работы явилось изучение закономерностей спонтанного заселения кишечника доношенных новорожденных патогенными стафилококками и определение клинической значимости этого процесса.

Непосредственными задачами работы явилось:

- изучить выделяемость энтеральных стафилококков у здоровых доношенных новорожденных детей по дням жизни в течение раннего неонатального периода;
- изучить биологические свойства выделенных стафилококков;
- изучить количественную характеристику стафилококков, заселяющих кишечник новорожденных в первые дни жизни;
- изучить состояние противостафилококкового иммунитета у здоровых новорожденных детей;
- выяснить роль энтеральных стафилококков при "геморрагических энтероколитах" у детей, заболевших на первой неделе жизни.

Научная новизна. Впервые получены данные, характеризующие ежедневную динамику выделяемости и количества непатогенных и патогенных стафилококков у здоровых доношенных новорожденных на протяжении раннего неонатального периода, установлен факт многократного повторного заселения кишечника этих детей пато-

генными стафилококками и многократного освобождения от них.

Практическая ценность работы. Закономерности заселения стафилококками кишечника детей первой недели жизни, рассматриваемые с позиции адаптационных реакций новорожденных на изменившиеся условия существования могут служить критерием для оценки ответной реакции организма новорожденных на микробное обсеменение и быть индикатором определения полноценности течения у них периода адаптации. Неонатологи, используя результаты наших исследований, смогут более дифференцированно проводить оценку клинической значимости энтеральных стафилококков, выделенных у новорожденных детей. Полученные данные позволили обосновать дополнительные меры профилактики внутрибольничного инфицирования, которые внедрены в клиническую практику отделений новорожденных Свердловского ордена Трудового Красного Знамени НИИ СММ и родильных домов г. Свердловска.

Апробация работы. Основные выводы и положения диссертации явились достоянием широкого круга врачей-неонатологов. Они неоднократно докладывались на секции неонатологов Свердловского отделения Всероссийского общества детских врачей, на научных сессиях Свердловского НИИ СММ, на научной конференции Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, посвященной проблеме стафилококковых инъекций /1972 г./, использовались в лекциях, читаемых на курсах повышения квалификации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 204 страницах. Текст изложен на 151 странице машинописи. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, рекомендаций для внедрения в практику и списка литературы /237 отечественных работ и 131 иностранная/. Иллюстрации 38 таблиц, 16 рисунков.

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач были использованы клинические, микробиологические и иммунологические методы исследования. Обследовано 186 новорожденных раннего неонатального периода /122 доношенных новорожденных, родившихся здоровыми у здоровых матерей при физиологически протекавших беременности и родах и 64 доношенных новорожденных, заболевших в раннем неонатальном периоде "геморрагическим энтероколитом"/. Дети находились в клиниках новорожденных Свердловского НИИ ОММ.

Материалом для бактериологических исследований служили 628 проб меконияльных и фекальных масс, забранных стерильными стеклянными трубочками непосредственно из прямой кишки. Забор материала проводился 1 раз в сутки в одно и то же время: у здоровых детей - от 1 до 8 раз в сутки в течение первых восьми дней жизни, в том числе у 63 новорожденных четырех-восьмикратно в строгой динамике; у больных - ежедневно с момента заболевания до 8 дня жизни. Первичные посевы производились на желточно-солевой агар с последующим выделением всех отличных на ЖСА колоний для изучения в чистой культуре. У 855 выделенных культур стафилококков изучены основные признаки патогенности /способность коагулировать плазму, разрушать лецитовителлины, гемолизировать эритроциты на кровяном агаре/. У штаммов, обладавших одним или несколькими из основных признаков и у части культур этими признаками не обладавших, изучены токсигенность /продукция α -, β -, δ -токсинов/ и ферментация маннита. Все плазмокоагулирующие штаммы подвергнуты фаготипированию Международным и Ленинградским /ЛСГМИ им.И.И.Мечникова/ набором фагов. Методом диффузии в агаре /метод дисков/ изучена чувствительность эпитеральных стафилококков к 9 антибиотикам. Биологические свойства изучались по обычным методам /Г.Н.Чистович, 1961; Г.В. Выгодчиков, 1963; В.В.Воскресенский с соавт., 1963. Количество ан-

теральных стафилококков определялось методом титрованных посевов определенной навески материала и параллельно упрощенным методом /В.В.Рябицкий и В.С.Родоман, 1966/ в нашей модификации /рац.предложение № 126 от 27/IX-1977 г./.

С ориентировочной целью изучалась динамика заселения кишечника здоровых и больных детей бактериями группы кишечной палочки, для чего первичные посевы производились и на среду Эндо.

С целью характеристики состояния специфического противоэпидемиологического иммунитета и выявления возможной связи его с процессом заселения кишечника стафилококками изучены титры стафилококкового альфа-антитоксина в 119 сыворотках крови 64 новорожденных и поставлена реакция агглютинации с аутоштаммом патогенных стафилококков, выделенных у 10 здоровых и 13 больных новорожденных.

Полученные данные обрабатывались с помощью метода вариационной статистики /А.И.Венчиков, 1963; Е.В.Монцеличте-Эрингене, 1963; И.А.Ошвин, 1964/. В работе m - средняя ошибка средней арифметической.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Энтеральные стафилококки у здоровых новорожденных.

При обследовании 122 доношенных новорожденных, родившихся здоровыми у здоровых матерей при физиологически протекавших беременностях и родах, энтеральные стафилококки были выделены у всех детей. Из одной пробы кишечного содержимого выделялось от 1 до 5 различных по биологическим свойствам стафилококков. Всего выделено 697 культур. По сочетаниям признаков патогенности, резистентности к антибиотикам и фаговой принадлежности выделенные культуры были весьма разнообразными. У 434 культур /62,3%/ основные признаки патогенности /плазмокоагулаза, лецитовителла-

за, гемолиз на кровяном агаре/ не выявлены, а 263 штамма /37,7%/ обладали одним-тремя признаками в различных сочетаниях. Коагулазопозитивными были 25,1% культур, лецитовителязу продуцировали 26,3% и 29,5% культур образовывали зоны гемолиза. Наличие трех признаков отмечено у 18% культур стафилококков. Из числа культур, обладавших основными признаками патогенности, 33,4% штаммов продуцировали токсины в бульоне Мартена. Альфа-токсины вырабатывали 92,1% токсигенных штаммов /в половине случаев в сочетании с бета- и дельта-токсинами/, бета-токсины продуцировали 54,5% и дельта-токсины 14% штаммов. В высоких титрах /1:160 и выше/ вырабатывали только альфа-токсины. Всего выявлено 7 типов гемолиза, среди которых преобладали альфа- и альфа-бета сочетания, составившие вместе 77,2%. Наиболее часто токсигенными были штаммы с тремя основными признаками патогенности и штаммы, продуцировавшие плазмокоагулазу в сочетании с лецитовителязой /52,4% и 48%, соответственно/. При отсутствии одного или двух признаков токсигенность обнаруживалась достоверно реже /22,2-1,8%/. Эта закономерность проявлялась и в количестве α -токсина, высокие титры которого выявлялись только у штаммов с тремя признаками патогенности.

Корреляция между признаками патогенности стафилококков была неполной. Наиболее часто /96,6%/ другими признаками обладали плазмокоагулирующие штаммы, 86,3% которых продуцировали лецитовителязу, 78,8% были гемолитическими; 48% вырабатывали α -, β -, δ -токсины в 7 сочетаниях и 59,4% ферментировали маннит. Типуемость плазмокоагулирующих стафилококков была низкой и составляла 20%. Чувствительность к пенициллину, биомицину, левомицетину, трем антибиотикам тетрациклинового ряда выявлена у 9,5-31,5% плазмокоагулирующих стафилококков.

К эритромицину, мономицину, неомицину, испытанных на устойчивость к 7 антибиотикам, 72,5% были устойчивы к 3-6, а 56,2% - к 4-6 антибиотикам. Установлено 12 вариантов сочетанной резистентности.

Непатогенные стафилококки выделялись у всех новорожденных детей, патогенные /коагулазо-положительные/ штаммы у 64% обследованных.

Разнообразие биологических свойств энтеральных стафилококков, выделяемых у новорожденных, по нашему мнению, обусловлено циркуляцией в окружающей среде новорожденных самых различных стафилококков и относительно лёгкой доступностью кишечника новорожденных для этих микроорганизмов.

Изучение динамики выделяемости и количества энтеральных стафилококков у 63 новорожденных в течение раннего неонатального периода выявило определённую зависимость процесса заселения от возраста обследованных детей. Число детей, у которых были выделены стафилококки, увеличивалось по мере пребывания их в родильном доме с 43,5% в первые сутки жизни до 97,6% к 3 суткам; с 4 дня стафилококки выделялись у всех детей. Количество стафилококков вариировало от десятков тысяч до миллиардов в пересчете на 1 г кишечного содержимого. Среднее количество по дням жизни увеличивалось с 6,0 \lg /г в первый день жизни до 8,6 \lg /г на 7 сутки.

При общей тенденции к нарастанию заселенности обследованного контингента новорожденных непатогенными и патогенными стафилококками с возрастом, динамика заселения кишечника указанными разновидностями микробов имела существенные различия, свидетельствующие о "терпимости" организма новорождённых в отношении непатогенных стафилококков и об освобождения - самоочищения его от патогенных. Непатогенные стафилококки за время обследования

выделялись у всех детей, начиная с 5 дня почти с абсолютным постоянством. Патогенные штаммы за весь период обследования выделены только у 74,6% новорожденных. Выделяемость патогенных стафилококков были ниже выделяемости непатогенных стафилококков во все дни обследования и отличалась от неё своеобразной динамикой: непрерывно нарастая до 4 дня жизни, выделяемость патогенных стафилококков снижалась на 5 сутки, увеличивалась почти вдвое на 6 день. Вновь резко снижалась на 7 день, на 8 сутки увеличивалась и почти достигала уровня 6 дня /табл. I/.

Таблица I

Выделяемость и количество патогенных эпидермальных стафилококков у здоровых доношенных новорожденных по дням жизни

Дни жизни	Обследовано детей	Выделяемость		Количество в $\text{г}/\text{г}$ $M \pm m$
		абс.	%	
1	62	6	9,6	$5,2 \pm 0,27$
2	18	4	22,2	$6,3 \pm 0,56$
3	43	12	27,9	$7,5 \pm 0,78$
4	38	20	52,6	$6,5 \pm 0,26$
5	43	15	34,7	$7,0 \pm 0,32$
6	35	24	68,8	$7,0 \pm 0,30$
7	42	15	36,0	$6,9 \pm 0,40$
8	34	22	64,7	$6,4 \pm 0,05$

Различия эти прослеживались и на динамике количества. Среднее количество непатогенных стафилококков увеличивалось непрерывно с 1 до 7 дня жизни с $5,6 \text{ г}/\text{г}$ до $8,6 \text{ г}/\text{г}$. Среднее количество патогенных стафилококков было меньше количества непатогенных и увеличивалось только до 3 дня с $5,2 \text{ г}/\text{г}$ до $7,5 \text{ г}/\text{г}$, затем стабилизировалось на уровне $6,5-7,0 \text{ г}/\text{г}$ /табл. I/. 10

Более чётко тенденцию к освобождению кишечника новорожденных от патогенных стафилококков показала индивидуальная динамика количества. Количество непатогенных стафилококков, достигнув максимума /6-14 $\text{Cf} / \text{г}$ / в один из дней жизни, в 83,5% случаев стабилизировалось на этом уровне. Количество патогенных стафилококков, достигнув максимума /4,3-12,2 $\text{Cf} / \text{г}$ / в один из дней, в дальнейшем в 91,4% случаев снижалось. При этом распределение индивидуальных максимумов патогенных стафилококков по дням жизни коррелировало с динамикой выделяемости: 66,1% индивидуальных максимумов произошло на 3, 6, 8 дни жизни и лишь 10,7% - на 1, 2, 4 сутки.

Вместе с тем, высокая выделяемость, многократная смена штаммов патогенных стафилококков и темп ежедневной динамики их количества даёт основание утверждать, что и в тех 25,4% случаев, в которых патогенные стафилококки не были выделены, они поступали в кишечник, но не развивались до определенных по нашей методике количества /4,3 $\text{Cf} / \text{г}$ / и что увеличение и снижение количества могло происходить и на "субуровнях". М.П.Евдотьева с соавт. /1972/ отмечали снижение патогенных стафилококков к концу первой недели жизни. Нам удалось установить, что освобождение кишечника от патогенных стафилококков происходило во все дни жизни, но было более выраженным на 4, 5, 7 сутки.

Исходя из результатов наших исследований и данных литературы; мы попытались выяснить причины освобождения и генез этого явления. Восстановление динамики заселения кишечника новорожденных стафилококками и изученной у тех же детей динамики заселения кишечника бактериями группы кишечной палочки /рис. I а, б/ позволило исключить, как основную причину освобождения кишечника от патогенных стафилококков, микробный антагонизм между разновидностями стафилококков, антагонистическое влияние на пато-

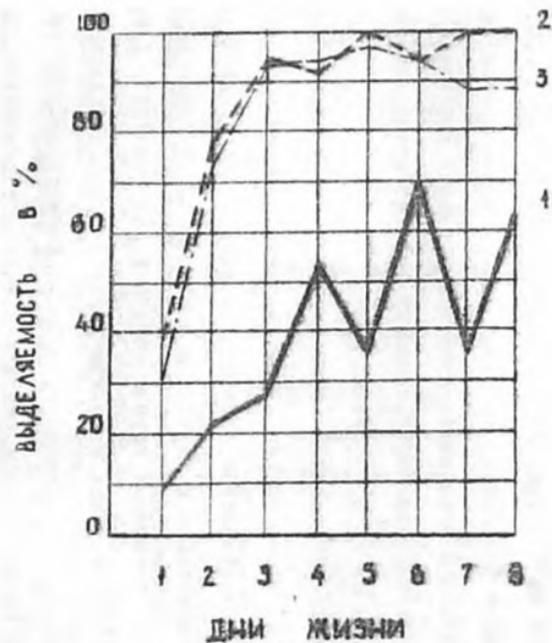


Рис. 1а Выделяемость патогенных (1) и непатогенных (2) стафилококков и колибактерий (3) у здоровых новорожденных детей

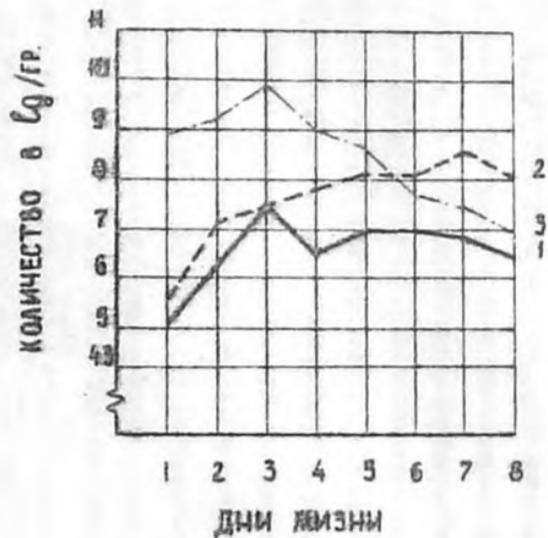


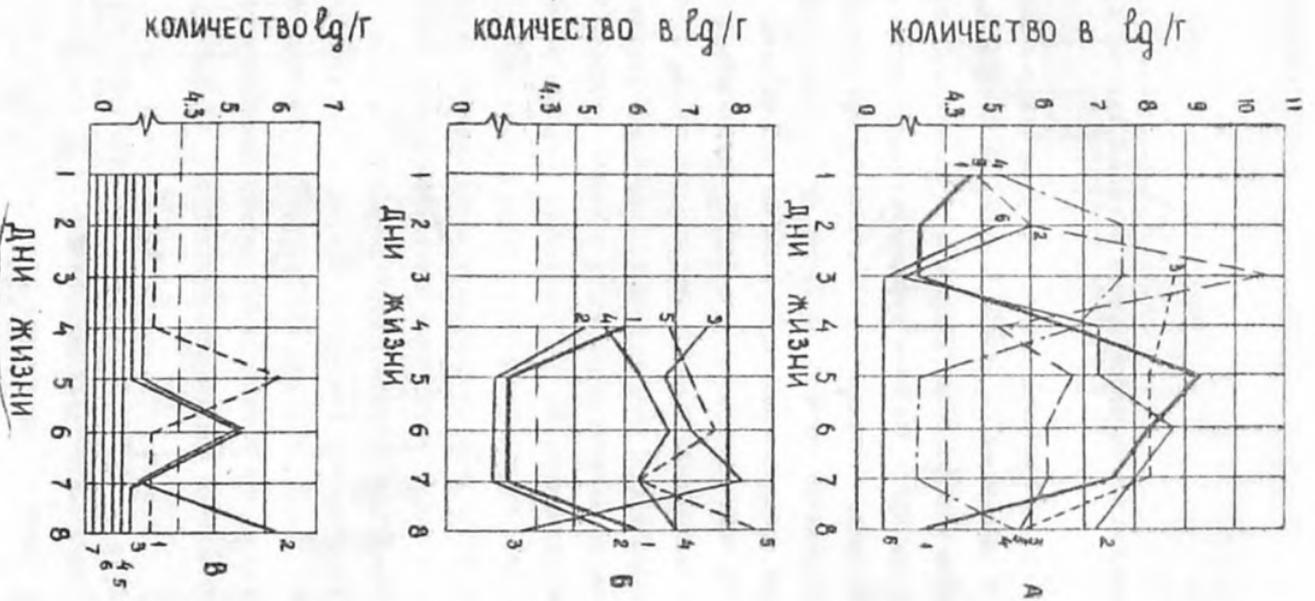
Рис. 1б Количество патогенных (1) и непатогенных (2) стафилококков и колибактерий (3) у здоровых новорожденных детей

генные стафилококки бактерий группы кишечной палочки и бифидобактерий.

Выявлена зависимость между характером вскармливания новорожденных и заселением кишечника патогенными стафилококками: при чисто грудном вскармливании стафилококки выделялись раньше и более часто, чем при длительном докорме стерилизованным донорским молоком. Особенно отчетливо эта зависимость проявилась при анализе индивидуальной динамики заселения кишечника патогенными стафилококками кишечника новорожденных, обследованных восьми ратно /рис.2/. Стафилококки были выделены у всех детей, находившихся полностью на грудном вскармливании, уже в первые 3 дня жизни, до 4-8 раз за время обследования. У новорожденных, получавших длительный докорм, стафилококки выделялись менее чем в половине случаев, 1-2 раза за время обследования, на 5-6 дни жизни. В группе детей, находившихся полностью на грудном вскармливании или получавших докорм до 3 суток, патогенные стафилококки обнаруживались в 55,6% посевов; в группе детей, получавших длительный докорм, положительными оказались лишь 7,1% посевов. Эта зависимость не могла быть объяснена ни стерильностью донорского молока, ни нестерильностью сосков грудных желез, так как обе группы новорожденных прикладывались к груди матери с первого дня жизни. Выявленная зависимость получила объяснение при анализе показателей специфического иммунитета.

Изучение уровней стафилококкового альфа-антитоксина и агглютининов к аутоантаммам стафилококков показало, что исходные титры альфа-антитоксина у здоровых новорожденных составляли 0,125-6,0 АЕ/мл и зависели от иммунизации матерей стафилококковым анатоксинам и, что в течение раннего неонатального периода активной продукции противостафилококковых антител /альфа-антитоксина и

Рис. 2. Индивидуальная динамика заселения патогенными стафилококками кишечника элудонных новорожденных обследованных в-квартале



аутоагглютининов/ не происходило. В 28,5% случаев выявлено снижение титров альфа-антитоксина к 9 дню жизни. Снижение превышало величину естественного катаболизма и могло быть обусловлено только расходом альфа-антитоксина на нейтрализацию альфа-токсина стафилококков. Можно было предполагать высокую заселенность кишечника этих новорожденных токсигенными штаммами патогенных стафилококков, но патогенные стафилококки были выделены только у половины детей этой группы и лишь у одной трети токсигенные штаммы. Ранее было показано, что отрицательные результаты посевов не исключают присутствия патогенных стафилококков в кишечнике в количествах до $4,3 \text{ Ig/g}$. Соответственно не исключалось и наличие стафилококкового альфа-токсина в кишечнике этих детей, так как согласно данным литературы /М.Л.Новогрудский, 1937; Г.Л.Ратгауз, 1970/ стафилококки могут вырабатывать альфа-токсин при любых исходных количествах. Следовательно, снижение альфа-антитоксина могло быть обусловлено расходом его на нейтрализацию альфа-токсина стафилококков, развивающихся в кишечнике на "субуровнях". Возникло, однако, противоречие в том, что у новорожденных с более высокой, чем в предыдущей группе выделяемостью /76,6% против 58,3%, титры альфа-токсина оставались стабильными.

Различия во вскармливании новорожденных, а именно то, что большинство детей /83,3% со стабильными титрами альфа-антитоксина находилось на чисто грудном вскармливании, а в группе со снижением альфа-антитоксина 91,6% получали докорм стерилизованным, т.е. лишенным альфа-антитоксина грудным молоком, позволили заключить, что уровни альфа-антитоксина в группе с высокой выделяемостью патогенных стафилококков оставались стабильными в результате нейтрализации альфа-токсина антитоксином грудного молока непосредственно в кишечнике. Последние данные подтверждали выявленную ранее зависимость выделяемости патогенных стафилококков от способа

вскармливания и указывали на взаимосвязь между тремя параметрами, которая схематически выглядит следующим образом:

чисто грудное вскармливание	- высокая выделяемость патогенных стафилококков	- стабильные титры альфа-антитоксина
длительный докорм	- низкая выделяемость патогенных стафилококков	- снижение титров антитоксина

Выявленная взаимосвязь позволила объяснить причины освобождения от патогенных стафилококков и представить процесс заселения кишечника новорожденных патогенными стафилококками, в целом. При достаточном количестве грудного молока у матери токсины, вырабатываемый поступившими в кишечник стафилококками, нейтрализуется непосредственно в кишечнике α -антитоксином молока матери, после чего патогенные стафилококки не воспринимаются организмом новорожденного и получают возможность развиваться. В случае, когда ребенок находится на докорме стерилизованным, а следовательно, лишенным антитоксина молоком, те малые количества токсины, которые вырабатываются только начавшими развиваться стафилококками, в кишечнике не нейтрализуются, контактируют с иммунорецепторами, которые включают механизмы, направленные на стафилококковую клетку, и дальнейшее развитие стафилококков подавляется. В отдельных случаях часть токсинов, по-видимому, проникает из кишечника в кровь и наблюдается снижение антитоксина сыворотки крови. У детей, находящихся на чисто грудном вскармливании, токсин может вырабатываться в количествах, когда антитоксина молока оказывается недостаточно для его нейтрализации и вновь срабатывает механизм защиты, происходит полное или частичное /снижается количество/ освобождение от стафилококков. Так как продукция противо-стафилококковых антител /альфа-антитоксина и аутоагглютининов/ не происходила, мы склонны считать, что освобождение кишечника от патогенных стафилококков осуществляется средствами неспецифической защиты, что согласуется с мнением Г.Н.Чистовича /1961/.

Engelkranz (1966) о ведущей роли неспецифического иммунитета в формировании носительства стафилококков.

В настоящее время считается доказанной опасность ранней обсемененности новорожденных стафилококками. Результаты наших исследований показали, что для доношенных новорожденных, родившихся здоровыми у здоровых матерей при физиологически протекавших беременности и родах /"жестко" подобранная группа/ заселение кишечника патогенными стафилококками не представляло опасности: дети оставались здоровыми все время наблюдения в течение 3 месяцев жизни. По-видимому, четкое взаимодействие факторов специфической и неспецифической защиты обеспечивало протективный эффект и полноценную адаптацию этих детей к внеутробной жизни даже в условиях высокой заселенности их кишечника патогенными стафилококками. Выявленную нами зависимость выделяемости патогенных стафилококков от способа вскармливания не следует расценивать как обоснование отказа от грудного вскармливания. Наоборот, грудное материнское молоко показано во всех случаях, так как альфа-антитоксин грудного молока нейтрализует α -токсины стафилококков непосредственно в кишечнике и предупреждает расходование собственных специфических и неспецифических факторов противостафилококковой защиты новорожденного.

2. Энтеральные стафилококки у доношенных новорожденных, заболевших "геморрагическим энтероколитом" в раннем неонатальном периоде

Результаты обследования 64 доношенных новорожденных, заболевших "геморрагическим энтероколитом" показали, что заболевали дети матерей, анамнез которых в 89% случаев был отягощен различной экстрагенитальной патологией, осложнениями в течение беременности и родов с преобладанием инфекционных заболеваний /51,5%/ и токсокозов беременности /45,3%. у 38% детей уже в первые сутки

выявлено различная патология.

Клиническая картина заболевания характеризовалась местными /со стороны кишечника/ и общими симптомами: нарушение общего состояния отмечено у 43,2%, температурная реакция в 53,1% случаев, патологическая весовая кривая - 31,2%, срыгивания, рвота - 31,2%, метеоризм - 31,8%. Стул во всех случаях был патологический с примесью крови, примесь слизи была в 99,4% случаев, зелень - в 47,7%, жидкий стул - в 47,4%. Тяжесть течения определялась выраженностью и продолжительностью патологии со стороны кишечника и наличием общих симптомов. В трех случаях заболевание закончилось летальным исходом.

Клиническая картина заболевания, абсолютным симптомом которого было наличие крови в стуле, патоморфологические изменения в кишечнике умерших детей свидетельствовали о наличии в кишечнике деструктивно-воспалительных процессов различной степени выраженности и позволили заподозрить стафилококки в качестве причины "геморрагических энтероколитов", так как эти процессы были патогномоничными известному по литературе /К.П.Киселёв, 1971/ действию α -токсина стафилококков на сосуды и гладкомышечные органы.

Отрицательные результаты многократных посевов на шигеллы, сальмонеллы, колипатогенную и протейную группы позволили исключить участие указанных микроорганизмов в возникновении изучаемого заболевания. Идентичные условия пребывания обследованных нами здоровых и больных новорожденных предполагали сходное по интенсивности поступление стафилококков в кишечник тех и других. Выделяемость энтеральных стафилококков в группе нелеченных антибиотиками больных подтвердила наше предположение: выделяемость патогенных стафилококков у них была даже выше, чем у здоровых, частота положительных посевов составляла 69,9% и 36,1%, соответственно, а динамика выделяемости в некоторой степени повторяла

динамику выделяемости у здоровых новорожденных. В целом по группе больных низкая выделяемость стафилококков была обусловлена антибиотикотерапией /табл.2/.

Таблица 2

Выделяемость и количество патогенных энтеральных стафилококков у новорожденных, больных "геморрагическим энтероколитом" /по дням жизни/

Дни жизни	Обследовано детей	Выделяемость		Количество в ζ /г $M \pm m$
		абс.	%	
3	6	3	50,0	$6,4 \pm 0,81$
4	14	6	42,8	$6,9 \pm 0,65$
5	21	7	33,3	$6,1 \pm 0,65$
6	24	8	33,3	$6,9 \pm 0,47$
7	25	8	32,0	$5,7 \pm 0,34$
8	24	6	25,0	$6,4 \pm 0,62$

Количество патогенных стафилококков у больных как и здоровых было различным и в среднем по дням жизни достаточно высокий /6,4-6,9 ζ /г/. У больных "геморрагическими энтероколитами" спонтанное освобождение кишечника больных от патогенных стафилококков было нарушено: кроме высокой выделяемости в группе нелеченных антибиотиками больных, об этом свидетельствовало отсутствие смены штаммов патогенных стафилококков при повторном выделении.

По биологическим свойствам патогенные стафилококки, выделенные у больных новорожденных были разнообразными, но более однородными, чем у здоровых и более часто /58% против 18%/ обладали набором изучаемых признаков. Патогенные стафилококки, выделенные у больных чаще были токсигенными /86,8% против 48%/, альфа-токсин вырабатывался ими в 79,9% случаев в высоких титрах.

В отличие от детей, у которых выделялись идентичные стафилококки, но, которые оставались здоровыми, "заболевшие" гемор-

"геморрагическим энтероколитом" новорожденные имели отягощенный преморбидный фон, что предполагало у них нарушение неспецифической защиты.

Согласно нашей гипотезе о процессе заселения кишечника патогенными стафилококками у этих детей должен быть и, как показали наши исследования, был нарушен процесс самоочищения. Вскармливание большинства /86%/ заболевших стерилизованным грудным молоком лишало кишечник этих детей местной специфической защиты. Кроме того, в результате общих гемодинамических расстройств при асфиксии и внутричерепной родовой травме, по-видимому, имели место локальные изменения в кишечнике, явившиеся фоном для развития патологического процесса.

Развитие любого инфекционного процесса зависит от степени нарушений защиты к моменту инфицирования. Наибольшая выраженность нарушений в наших случаях, надо полагать, имела место в первые часы и дни жизни новорожденных.

Инфицирование кишечника патогенными стафилококками, как было показано, нарастало с возрастом и как бы повторяя динамику заселения распределялось число случаев заболевания. Начало заболевания "геморрагическим энтероколитом" до 3 дня жизни новорожденных практически совпадало с ростом вероятности заселения кишечника детей патогенными стафилококками /рис.3/. Наибольшее число заболеваний начиналось на 2-4 сутки жизни /65,6%, причем тяжелые и средне-тяжелые формы начинались в основном в 1-3 сутки /80%.

Все изложенное выше свидетельствует в пользу того, что стафилококки являются вероятной причиной "геморрагических энтероколитов". Попытка подтвердить стафилококковую этиологию заболевания серологическими методами оказалась невозможной из-за незрелости иммунологической системы новорожденных раннего неонатального периода и особенностей заболеваний.

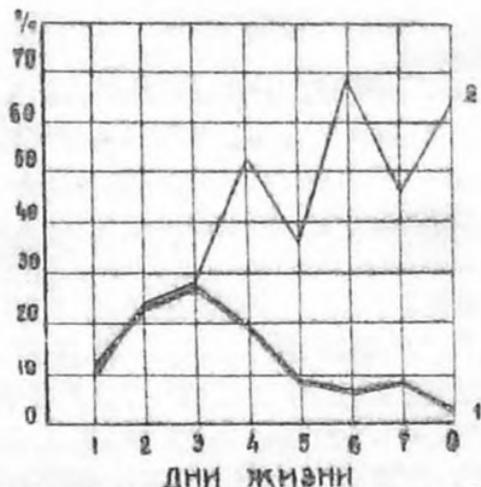


Рис. 3а Сопоставление распределения начала заболевания "гемоколитом" по дням жизни (1) с динамикой выделяемости (2) патогенных стафилококков у здоровых новорожденных

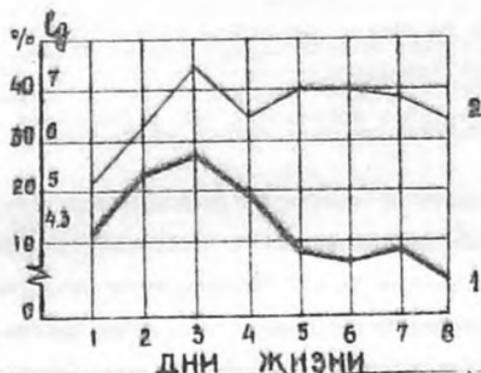


Рис. 3б Сопоставление распределения начала заболевания "гемоколитом" по дням жизни (1) с динамикой количества (2) патогенных стафилококков у здоровых новорожденных

Таким образом, заселение кишечника новорожденных стафилококками начинается с первых часов жизни и нарастает с возрастом. Закономерности заселения обусловлены иммунологическими взаимоотношениями микро- и макроорганизмов, а именно степенью биологической активности поступающих в кишечник новорожденных стафилококков и состоянием иммунологической защиты этих детей. Нормальное состояние специфического и неспецифического иммунитета новорожденных, родившихся в срок здоровыми у здоровых матерей при физиологически протекавших беременности и родах, обеспечивает благополучную адаптацию этих детей даже в условиях высокой заселенности их кишечника патогенными стафилококками. У детей с нарушениями специфической и неспецифической защиты, обусловленными антен-, интра- и постнатальной патологией, заселение кишечника токсигенными штаммами патогенных стафилококков может вызвать заболевание "геморрагическим энтероколитом". Следовательно, реальную угрозу патогенные энтеральные стафилококки представляют для детей группы "риска" и поэтому главным в профилактике "геморрагических энтероколитов" следует считать антенатальную охрану плода. В отношении новорожденных группы "риска" необходимы особые меры профилактики заселения их стафилококками и повышение их противостафилококкового иммунитета.

ВЫВОДЫ:

1. Заселение кишечника здоровых доношенных новорожденных находившихся в условиях физиологического отделения, началось с первых часов жизни и нарастало с возрастом. Поступление стафилококков в кишечник происходило многократно в течение раннего неонатального периода. С 5 дня жизни энтеральные стафилококки обнаруживались у всех детей с абсолютным постоянством.

2. Среди выделенных культур энтеральных стафилококков преобладали непатогенные - 62,3%; признаки патогенности обнаружены

у 37,7% культур, 25,1% стафилококков обладали основным признаком патогенности — плазмокоагулазом. Патогенные стафилококки в 96,6% обладали другими признаками, характеризовались большим разнообразием сочетаний признаков патогенности и полирезистентности.

3. Непатогенные стафилококки выделялись у всех обследованных детей, патогенные — у 74,6%. Динамика выделяемости патогенных стафилококков была неравномерной: выделяемость непрерывно нарастала до 4 дня жизни, с 5 суток отмечались значительные колебания, свидетельствующие об освобождении кишечника от патогенных штаммов и повторном его заселении.

4. Патогенные стафилококки выделялись в количествах 4,3–12,2 10^8 /г. среднее количество по дням жизни увеличивалось с 5,6 10^8 /г в первые сутки до 7,5 10^8 /г на 3 сутки, снижалась на 4 день, и стабилизировалось на уровне 6,0–7,0 10^8 /г. Индивидуальная динамика количества по дням жизни была нестабильной на всем протяжении обследования и согласовывалась с динамикой выделяемости. После достижения максимума в один из дней жизни /чаще 6 и 8/ в 91% случаев начиналось освобождение кишечника от патогенных стафилококков, что выражалось в снижении их количества.

5. Состояние специфического противостафилококкового иммунитета у здоровых доношенных новорожденных представлено стафилококковым α — антитоксином, титры которого находились в прямой зависимости от иммунизации матерей анатоксином. Активной выработки α — антитоксина и агглютининов на заселение кишечника стафилококками не выявлено. Отмечено снижение титров стафилококкового антитоксина у новорожденных с низкой заселенностью кишечника стафилококками, находившихся на длительном докорме стерилизованным донорским молоком.

6. Большое разнообразие заселения кишечника новорожденных патогенными стафилококками в индивидуальных случаях обусловлено многократностью поступления стафилококков в кишечник новорожденных различными дозами инфекта, разнообразием их патогенных свойств, в частности, различной токсигенностью, а также различиями в способе вскармливания новорожденных, индивидуальными особенностями состояния их специфической и неспецифической защиты.

7. Для доношенных детей, родившихся здоровыми у здоровых матерей при физиологически протекавшей беременности и родах, заселение их кишечника патогенными стафилококками не представляло опасности — дети оставались здоровыми на протяжении 3 месяцев наблюдения.

8. Заселение кишечника патогенными стафилококками представляло определенную опасность для доношенных новорожденных, анемез которых был отягощен различной энте-, интра- и постнатальной патологией, так как вероятными возбудителями "геморрагических энтероколитов", возникших в раннем неонатальном периоде, исключительно у этой группы детей, являются токсигенные штаммы патогенных стафилококков.

9. В развитии и течении заболевания важную роль играл возрастной фактор: начало заболевания в 76,5% случаев приходилось на первые 4 дня жизни, 82,6% из числа новорожденных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни заболевали в первые трое суток. Это диктует необходимость особых мер профилактики раннего инфицирования патогенными стафилококками новорожденных группы "риска".

10. Результаты наших исследований являются теоретическим обоснованием ранней выписки новорожденных детей из родильного дома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: С целью предупреждения стафилококковых заболеваний, в частности, "геморрагических энтероколитов" у новорожденных "группы риска" должны быть предприняты особые меры, направленные на предупреждение раннего инфицирования этих детей патогенными стафилококками и повышение их противостафилококковой защиты. Кроме особо тщательного соблюдения известных ранее мер следует рекомендовать изоляцию этих детей от здоровых новорожденных с благополучным анамнезом и максимальное разобщение детей "группы риска" между собой.

Ранняя выписка здоровых детей /не позднее 5 дня жизни/ помимо уменьшения вероятности инфицирования стафилококками детей "группы риска" высвобождает помещения и персонал для размещения и индивидуального обслуживания этих детей. Раннее /с первого кормления/ обеспечение новорожденных "группы риска" нативным грудным молоком будет способствовать повышению местной противостафилококковой защиты новорожденных и сохранению собственных специфических и неспецифических факторов. Здоровые новорожденные, у которых выделяются патогенные энтеральные стафилококки в количествах, не превышающих представленной нами "нормограммы" не требуют антибактериальной санации. Для определения количества стафилококков в кишечном содержимом, в широкой практике может быть использован разработанный нами упрощенный метод.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Сравнительная характеристика клиники, течения и исхода геморрагических энтероколитов у недоношенных и доношенных новорожденных детей. Об. "Реактивность организма недоношенных детей и организация их выхаживания", Свердловск, 1971, 187-189 /соавт. Кузнецова Э.Г., Хаймин В.М./.
2. Антистафилококковый иммунитет у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. Обмен веществ и иммунитет у новорожденных в норме и патологии. /Тезисы Всесоюзной конференции/, М., 1971, 197-172.
3. Выделяемость патогенных стафилококков и антистафилококковый диаплацентарный иммунитет новорожденных детей раннего неонатального периода. Обмен веществ и иммунитет у новорожденных в норме и патологии. /Тезисы Всесоюзной конференции/, М., 1971, 172-173 /соавт. Киселёва Л.Ф./.
4. Выделяемость энтеральных стафилококков у новорожденных детей раннего неонатального периода. Вопросы охраны материнства и детства, М., 1972, 1, 62-64 /соавт. Киселёва Л.Ф./.
5. К вопросу о значении стафилококков при энтероколитах у доношенных новорожденных детей. Стафилококковые инфекции. Материалы III межвузовской научной конференции. Л., 1972, 122-123.
6. Динамика заражения стафилококками кишечника новорожденных детей раннего неонатального периода. Тезисы докладов конференции молодых учёных, посвящ. 50-летию образования СССР, Свердловск, 1972, 16-17.
7. Определение количества стафилококков в кишечном содержимом методом "штрика". Стафилококковые инфекции. Материалы III межвузовской конференции. Л., 1972.

3. К обоснованию ранней выписки новорожденных из родовспомогательных учреждений. Организация медицинской помощи новорожденным детям. Сб. научных работ. М., 1977, 107-112 /сост. Лисенко Р.Э./.

ИС № 61.... Подписано в печать: 15.12.78
Объем 1,0 печ.л. формат 64х84 Тираж экз.
Заказ № 536

Издательство лаборатории «Генетика» Урала Академии наук СССР