

На правах рукописи

В. Г. ИШУТИНОВА

**МИКРОФЛОРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И РОЛЬ ПАТОГЕННЫХ СТАФИЛОКОККОВ
В ЭТИОЛОГИИ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ
У ДЕТЕЙ**

(096 — микробиология)

Диссертация напечатана на русском языке

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Свердловск
1971**

На правах рукописи

В. Г. ИШУТИНОВА

МИКРОФЛОРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И РОЛЬ ПАТОГЕННЫХ СТАФИЛОКОККОВ
В ЭТИОЛОГИИ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ
У ДЕТЕЙ

(096 — микробиология)

Диссертация напечатана на русском языке

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск
1971

Успехи советского здравоохранения за последние десятилетия ознаменовались снижением детской заболеваемости и смертности. Эти успехи связаны с повышением жизненного уровня, улучшением материально-бытовых условий населения, с широким проведением оздоровительных мероприятий и внедрением новых методов лечения и профилактики заболеваний. Достижению этих успехов также способствовало применение антибиотиков, которые оказались исключительно эффективными при лечении большинства инфекционных заболеваний бактериальной этиологии.

Однако в последние годы успешному использованию антибиотиков препятствует возникновение и распространение к ним устойчивых микроорганизмов.

Применение антибактериальных препаратов для лечения пневмоний обусловило изменение этиологической структуры этого заболевания. Если раньше пневмонии вызывались пневмококками или гемолитическими стрептококками, высокочувствительными к сульфаниламидам и антибиотикам, то в настоящее время они часто вызываются условно-патогенными микробами (патогенные стафилококки, кишечные палочки, грибы рода кандиды и др.), устойчивыми к антибиотикам.

Увеличение роли условно-патогенных микроорганизмов в этиологии пневмоний связано с тем, что антибиотики, оказывая губительное действие на патогенных возбудителей, одновременно подавляют жизнедеятельность полезных для организма бактерий. В результате гибели нормальной микрофлоры происходит интенсивное развитие условно-патогенных бактерий, оказавшихся более пластичными и быстрее приспособившимися к действию антибиотиков. Антибиотики, таким образом, нарушают эволюционно сложившиеся биоценотические отношения между микробами и приводят к развитию дисбактериоза. Дисбактериоз, по мнению многих исследователей, сам по себе может быть патогенетическим фактором.

Особенно возросла этиологическая роль патогенных стафилококков, которые могут быть первопричиной пневмоний, но чаще присоединяются к уже развившемуся заболеванию, обусловленному другими микробными агентами, влияя тем самым, на течение и исход основного страдания. Стафилококковые пневмонии у детей протекают крайне тяжело и нередко заканчиваются летальным исходом (В. К. Миронович и А. Д. Вайсберг, 1958; А. Д. Островский, 1959; М. Н. Синюшина с соавт., 1959; Ю. Ф. Домбровская, 1960; 1966, Л. Рачев с соавт., 1961; П. П. Попова, 1964 и др.).

Частота обнаружения патогенных стафилококков при пневмониях у детей по данным различных исследователей колеблется от 22 до 80% (В. Morrison et al., 1957; Л. А. Исаева с соавт., 1960; Г. В. Выгодчиков, 1961.; Н. И. Булатова с соавт., 1964; М. Я. Евтодьева и Н. В. Карницкая, 1965; К. И. Смирнова, 1968; Т. Л. Солодова, 1970 и др.). Разноречивость результатов, вероятно, связана с тем, что бактериологическая диагностика пневмоний, вызванных патогенными стафилококками, представляет определенные трудности, так как эти микробы постоянно вегетируют на слизистых оболочках дыхательных путей у здоровых лиц. Отсюда следует, что только обнаружение патогенных стафилококков в исследуемом материале не может служить доказательством этиологической роли их. Здесь также, по-видимому, нужно исходить из положений, которых придерживаются исследователи при изучении дисбактериоза кишечника и выявления роли условно-патогенной флоры в развитии кишечных заболеваний, а именно, количественного учета, как нормальной, так и условно-патогенной флоры.

Несмотря на большое количество работ, посвященных этиологии пневмоний у детей, нам не удалось найти в литературе сведений по изучению этого вопроса с вышеизложенных позиций. Не обнаружили мы также данных о количественном содержании патогенных стафилококков в зеве больных и данных по выявлению их роли в патогенезе заболеваний в тех случаях, когда пневмонии на основании клинической симптоматики не расцениваются как стафилококковые.

Вместе с тем, известно, что при диагностике заболеваний, наряду с массивностью и повторностью выделения патогенных стафилококков из исследуемого материала.

большое значение имеет нарастание к ним специфических антител в сыворотке больных. Однако, по вопросу о способности детей раннего возраста отвечать иммунологической перестройкой в процессе заболевания в литературе единого мнения нет (Р. И. Эвентова, 1955; К. Ф. Соколова, 1957, 1958; Ю. Ф. Домбровская, 1960; Л. Б. Балаян, 1966; К. И. Смирнова, 1968 и др.).

Выполнением настоящего исследования мы предполагали расширить данные о микрофлоре дыхательных путей больных острыми пневмониями и выявить роль патогенных стафилококков в этиологии этого заболевания.

В связи с этим, в задачу исследования входило:

1. Изучить в динамике видовой и количественный состав бактериальной флоры зева детей, больных острыми пневмониями, в том числе выявить частоту обнаружения и количественное содержание патогенных стафилококков в разные сроки болезни. Результаты исследований сопоставить с данными, полученными при обследовании здоровых детей.

2. Изучить микрофлору носа у здоровых и больных детей с обращением внимания на количественное содержание патогенных стафилококков.

3. Изучить биологические свойства и фаголизабильность стафилококков, выделенных от здоровых и больных детей.

4. Изучить чувствительность выделенных микроорганизмов к наиболее широко используемым в клинике антибиотикам (стрептомицину, пенициллину, тетрациклину, эритромицину, левомецетину, мономицину).

5. Изучить изменение некоторых иммунологических показателей (титр антитоксина и агглютининов, фагоцитоз и комплементарную активность сыворотки крови) в процессе болезни.

Для решения поставленных задач бактериологическому исследованию был подвергнут материал из зева и носа, полученный от 124 детей, страдавших острыми пневмониями. С контрольной целью, аналогичные исследования были проведены у 62 здоровых детей, посещавших детские ясли.

Возраст больных детей колебался от 10 дней до 3 лет, 75 детей были в возрасте до 1 года. У 99 больных была диагностирована мелкоочаговая пневмония, у 18 — крупноочаговая и сегментарная, у 7 — интерстициальная.

У 8 человек сегментарные пневмонии на основании клинических и бактериологических данных были расценены стафилококковыми.

Тяжелое течение заболевания наблюдалось у 40 человек, среднетяжелое — у 67 и легкое — у 17. Тяжелое и среднетяжелое течение выявлялось, в основном, у детей в возрасте до 1 года. У 85 (68,5%) детей воспалению легких предшествовали гипотрофии I—II степени, анемии, рахит, эксудативный диатез, у 68 из них эти заболевания регистрировались в различных сочетаниях друг с другом. Кроме того, у 39 больных к пневмонии присоединились воспалительные процессы со стороны ЛОР-органов (отиты, тонзиллиты, риниты, фарингиты и др.).

- Для лечения больных были применены антибиотики, десенсибилизирующие и общеукрепляющие средства.

Характеристика микрофлоры зева и носа здоровых и больных пневмониями детей

Условно-патогенные микробы (патогенные стафилококки, кишечные палочки, грибы рода кандиды и др.), являющиеся частыми возбудителями современной пневмонии у детей, обнаруживаются не только у больных, но и у значительного числа здоровых.

В связи с этим, для признания этиологической роли за тем или другим микробом этой группы, непременным условием является не только повторность его выделения из исследуемого материала, но и выделение в больших количествах. Для правильного решения вопроса необходимо располагать данными о частоте выделения и количественном содержании условно-патогенных микробов на слизистых оболочках дыхательных путей здоровых детей.

Исходя из этого, мы провели серию исследований по изучению микрофлоры зева и носа не только у больных, но и здоровых детей с обращением особого внимания на частоту выделения и количественное содержание основных микробных видов, в том числе и на патогенный стафилококк, который, по мнению многих исследователей, является наиболее частым возбудителем острых пневмоний у детей (О. И. Базан, 1958, 1965; Н. С. Молчанов, 1965, 1969; А. В. Цинзерлинг, 1970 и др.).

Материалом для исследования служила слизь из зева и носа. Слизь из зева мы забирали стерильным ватным

тампоном, укрепленном на мягкой алюминиевой проволоке. Здоровые дети бактериологическому обследованию подвергались однократно. Больные дети обследовались в динамике: первое исследование проводили в 1—2 день поступления в клинику, второе — через 7—10 дней и третье — перед выпиской из стационара. Исследуемый материал в строго определенном количестве засеивали на кровяной, желточно-солевой агар, среды Эндо, Сабуро, а для выделения пневмококка — вводили внутрибрюшинно белым мышам. Использование такой методики позволило нам ориентировочно по характеру колоний на той или иной селективной питательной среде определить видовой состав микрофлоры, а также получить представление о количественном содержании различных микробных видов в исследуемом материале. В общей сложности от больных было выполнено 512 анализов, а от здоровых — 124.

Полученные результаты показали, что микрофлора зева больных по видовому составу была аналогична микрофлоре зева здоровых, за исключением, пневмококков, которые обнаруживались только у больных. Основными микробными видами были гемолитические и зеленящие стрептококки, патогенные и непатогенные стафилококки, кишечные палочки, грибы рода кандиды, которые выделялись или в чистой культуре или в ассоциации друг с другом. Однако, частота обнаружения и количество указанных микробов в зева здоровых и больных детей были различными. У здоровых детей (табл. 1) преобладающими были зеленящие стрептококки (50,0%) и непатогенные стафилококки (37,0%).

У больных при трехкратном исследовании материала на протяжении болезни отмечены колебания в высеваемости отдельных микробных видов: в начале заболевания у 42 (33,8%) больных в зева обнаружены гемолитические стрептококки, у 41 (33,0%) — патогенные стафилококки и у 26 (21,0%) — пневмококки. Грибы рода кандиды уже в этот период изолированы от 8 (6,4%) человек. При повторном исследовании, несмотря на проводимую антибиотикотерапию, количество больных, выделявших патогенные стафилококки, увеличилось до 40%, гемолитические стрептококки — до 38,5%, грибы рода кандиды — до 11,4%. К концу заболевания высеваемость патогенных стафилококков, гемолитических стрептокок-

ков, пневмококков хотя и снижалась, но они продолжали выявляться еще у значительного числа больных. Кишечная палочка, обнаруженная у 9 (7,2%) человек в начале болезни, в период выздоровления высеяна только от 3 (2,6%) человек. Наряду с этим, увеличилось число больных — носителей непатогенных стафилококков, зеленящих стрептококков, и, что особенно важно, — грибов рода кандиды (19,3).

Таблица 1

Сравнительные данные по обнаружению основных видов микробов у здоровых и больных пневмониями детей

Микробные виды	Частота обнаружения микробов							
	у здоровых детей		у больных в разные сроки болезни					
	абс. (62)	%	в 1—2 день поступления		в течение болезни		в конце болезни	
1	2	3	абс. (124)	%	абс. (122)	%	абс. (114)	%
	2	3	4	5	6	7	8	9
Патогенные стафилококки	11	17,8	41	33,0	49	40,0	24	21,0
Непатогенные стафилококки	23	37,0	38	30,6	27	22,2	50	44,0
Гемолитические стрептококки	11	17,8	42	33,8	47	38,5	35	30,7
Зеленящие стрептококки	31	50,0	28	22,6	24	19,7	28	24,6
Пневмококки	—	—	26	21,0	21	17,2	12	10,5
Кишечные палочки	4	6,4	9	7,2	4	3,2	3	2,6
Грибы рода кандиды	2	3,3	8	6,4	14	11,4	22	19,3

Необходимо отметить, что патогенные стафилококки, выделенные в начале заболевания у 41 человека, при повторном обследовании были обнаружены только у 32 из них. У 17 человек они были выявлены впервые; также впервые эти микробы выявлены у 5 человек при третьем исследовании — в конце заболевания. Следовательно, у 22 детей патогенные стафилококки обнаружены в более поздние сроки болезни. Этот факт можно объяснить или тем, что дети инфицировались патогенными стафилокок-

ками во время пребывания в клинике, или тем, что микробы в небольшом количестве находились у них в зева и в начале заболевания, но применяемый нами метод не позволил их обнаружить. В дальнейшем же под влиянием антибиотикотерапии количество стафилококков увеличилось, в связи с чем они и были выявлены.

Таким образом, в общей сложности патогенные стафилококки выделены из зева 63 (51%) больных, причем, однакратно они обнаружены у 27 человек, двукратно — у 21 и трехкратно — у 15.

Высеваемость патогенного стафилококка значительно возрастала при пневмониях, осложненных воспалительными процессами со стороны ЛОР-органов. Особенно четко это выявлялось у детей в возрасте до 1 года, где высеваемость патогенного стафилококка доходила до 87,5%, а у детей в возрасте старше 1 года — до 33,3%. Грибы рода кандиды выделялись только от больных с осложненной пневмонией.

Многочисленные литературные данные (А. Д. Островский, 1959; Г. В. Выгодчиков, 1960, 1961, 1963; Л. Рачев с соавт., 1961; Е. И. Семенова, 1962; П. П. Попкова, 1964; К. И. Смирнова, 1968; А. П. Сморгчов и Е. К. Миесерова, 1968 и др.) свидетельствуют о том, что стафилококки поражают чаще детей раннего возраста.

Результаты наших исследований подтверждают это положение и показывают, что микрофлора зева больных, независимо от возраста, представлена одинаковыми микробными видами, однако, в группе детей до 1 года чаще обнаруживаются патогенные стафилококки и грибы рода кандиды, а старше 1 года — пневмококки.

При анализе микрофлоры зева в зависимости от тяжести заболевания заслуживает внимания высокая высеваемость патогенных стафилококков (57,5%) у детей, страдавших тяжелой формой пневмонии. При среднетяжелом и легком течении заболевания, наряду с патогенными стафилококками (22,4 — 17,6%), почти в таком же проценте случаев (25,4 — 17,6) обнаруживались пневмококки, последние, также как и стафилококки, не всегда имели выраженную тенденцию к снижению в конце заболевания. Грибы рода кандиды, обнаруженные у большого процента (10,0%) детей с тяжелой формой заболевания, в конце болезни выделялись в 3 раза чаще по сравнению с первоначальным исследованием. Подобное явление

ние наблюдалось у детей со средне-тяжелым течением пневмонии.

Аналогичные результаты получены и в отношении количественного содержания отдельных видов микробов. Так, в посевах материала от здоровых на агаровую среду, содержащую дефибринированную кровь, количество колоний стафилококков колебалось от 25 до 500, а от больных — от 50 до сплошного неучитываемого роста. Гемолитические и лецитиназоположительные стафилококки в большем количестве обнаружены у больных, чем у здоровых.

При тяжелых формах заболевания стафилококки выделялись в большем количестве, чем при среднетяжелых и легких, и что особенно важно, это увеличение происходило на фоне антибиотикотерапии, в процессе болезни.

Колонии кишечной палочки у здоровых вырастали в количестве от 10 до 70, а у больных — от 15 до 300. Патогенные серотипы эшерихий не обнаружены.

Грибы рода кандиды на среде Сабуро у здоровых были обнаружены в количестве от 12 до 50 колоний, а у больных — от 20 до 240 колоний, причем, у многих детей на протяжении болезни наблюдалось увеличение их в 3—4 раза.

Исходя из данных литературы (Г. Н. Чистович, 1961; П. В. Остроумов, 1966; S. Morse, 1968 и др.), что слизистая оболочка носа является постоянным местом обитания патогенных стафилококков у здоровых детей, и что эти стафилококки могут играть роль в развитии пневмоний (Г. В. Выгодчиков, 1963; В. Д. Цинзерлинг, 1963; А. В. Цинзерлинг, 1970 и др.), мы провели исследование отделяемого слизистой носа от 62 здоровых и 120 больных пневмониями детей.

Полученные результаты не позволили нам выявить существенного различия в нахождении стафилококков у здоровых и больных детей. Процент находок стафилококка у здоровых детей составлял 58,0, а у больных — 68,2. Что касается массивности выделения, то соответствующие показатели были значительно выше у больных: если у 72,2% здоровых детей стафилококки вырастали в количестве от 5 до 200 колоний, то у 57,4% больных — от 200 до 1000 и более колоний.

Наряду с этим, следует отметить, что стафилококки, обладающие патогенными свойствами, с одинаковой ча-

стотой выявлялись как у здоровых (40,3%), так и у больных (41,6%). Высеваемость их была высокой, в основном, при тяжелых формах заболевания (52,5%).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что многие микробные виды, в том числе и патогенные стафилококки, обнаруживаются на слизистых оболочках дыхательных путей как больных, так и здоровых детей. Однако, от больных они высеваются чаще и в большем количестве.

Биологические свойства стафилококков, выделенных от здоровых и больных детей

Известно, что стафилококки представляют обширную группу микроорганизмов, с различной степенью биологической активности и патогенности. К числу патогенных стафилококков относят лишь те, которые обладают рядом характерных признаков, таких как плазмокоагулаза, ДНК-аза, фибринолизин, лецитиназа, гиалуронидаза, гемотоксины, дермонекротоксин и др.

Однако, ряд отечественных и зарубежных исследователей (Л. И. Курносова, 1951, Г. Н. Чистович 1951; 1954; I. Blair, 1958; Н. Hlava, E. Marsalek, 1959; Г. В. Выгодчиков, 1963, 1966; М. М. Ладаний и А. А. Волковци, 1963 и др.) указывают, что свойства стафилококков, характеризующие их патогенность, непостоянны, чрезвычайно изменчивы и находятся в тесной зависимости от условий обитания этих микроорганизмов. В связи с этим, патогенность стафилококков рекомендуется оценивать по комплексу признаков.

По мнению Г. В. Выгодчикова, минимальный комплекс должен включать три признака, среди которых реакция коагуляции плазмы и реакция гемолиза являются обязательными.

Обнаружение стафилококков в зеве и носу у значительного числа здоровых и больных пневмониями детей послужило основанием для более детального изучения их свойств.

С этой целью, у 248 штаммов стафилококков, выделенных от здоровых, и у 1113 — выделенных от больных детей, были изучены плазмокоагулирующая, лецитиназная, гиалуронидазная, гемолитическая активность, наличие альфа-гемотоксина, дермонекротоксина и пигментообра-

зование. Кроме того, у 156 штаммов плазмокоагулирующих стафилококков, изолированных от больных детей, была изучена способность к продукции ДНК-азы.

Проведенные исследования показали, что стафилококки, выделенные от здоровых детей, плазмокоагулирующей способностью обладали в 76,3% случаев. Среди плазмокоагулирующих стафилококков 92,5% штаммов вырабатывали золотистый пигмент, 89,3% — вызывали лизис эритроцитов кролика, 78,0% — обладало ферментом гиалуронидазой, 75,0% — лецитиназой, 69,4% — продуцировали альфа-гемотоксин и 55,9% штаммов — дермонекротоксин.

Стафилококки, выделенные от больных, плазмокоагулирующей способностью обладали в 77,5% случаев. Среди плазмокоагулирующих стафилококков 96,2% штаммов продуцировали ДНК-азу, 86,4% — имели золотистый пигмент, 92,1% — вызывали лизис эритроцитов кролика, 89,8% — обладало ферментом гиалуронидазой, 81,0% — лецитиназой, 79,8% — продуцировали альфа-гемотоксин и 69,5% штаммов — дермонекротоксин.

По совокупности изученных свойств стафилококки, выделенные от больных и здоровых детей, в подавляющей своей массе были отнесены к патогенным. Однако стафилококки, обладающие от трех до шести признаков патогенности обнаруживались в несколько большем проценте (91,8 — 71,6) у больных, чем у здоровых детей (88,3 — 62,2).

Фаготипирование и определение чувствительности стафилококков к антибиотикам

Для более полной характеристики стафилококков, помимо изучения ферментативных и токсигенных свойств, многие авторы рекомендуют проводить их фаготипирование (R. Williams, I. Rippon, 1952, I. Blair, M. Carr, 1953, Г. В. Выгодчиков, Л. Б. Балаян и А. К. Акатов, 1965 и др.).

В наших исследованиях с помощью международного набора стафилококковых бактериофагов фаготипированию было подвергнуто 120 плазмокоагулирующих стафилококков, изолированных от здоровых и 724 штамма — от больных детей.

Стафилококки, выделенные от здоровых детей, типировались фагами в $62,5 \pm 4,4\%$ случаев и поровну распределялись среди I, III и смешанных фагогрупп ($30,7 \pm 5,3\%$; $29,3 \pm 5,2\%$; $29,3 \pm 5,2\%$ соответственно).

Стафилококки, выделенные от больных типировались фагами в $70,9 \pm 1,7\%$ случаев, большая часть ($42,8 \pm 2,2\%$) из них принадлежала к III фагогруппе. На втором месте по частоте обнаружения находились стафилококки, относящиеся к смешанным фагогруппам ($35,4 \pm 2,1\%$), из них на долю I + III фагогрупп приходилось $17,3\%$ штаммов.

Испытание чувствительности стафилококков к шести наиболее часто применяемым в клинике антибиотикам (стрептомицину, пенициллину, тетрациклину, эритромицину, левомецетину, мономицину) проводили с помощью метода серийных разведений в жидкой питательной среде у III штаммов, изолированных от здоровых и у 795 штаммов, изолированных от больных детей.

Результаты исследований показали, что среди стафилококков, выделенных со слизистых оболочек зева и носа здоровых детей устойчивых к пенициллину было $41,3\%$ штаммов, к тетрациклину — $38,1\%$, к стрептомицину — $20,2\%$, к левомецетину — $11,5\%$ к эритромицину — $9,5\%$ и к мономицину — $9,0\%$ штаммов. Среди стафилококков, полученных от больных, устойчивых форм было в $1,5$ — 4 раза больше, чем от здоровых.

В процессе болезни и антибиотикотерапии отмечено нарастание устойчивых штаммов стафилококков к пенициллину, тетрациклину и левомецетину, к стрептомицину и эритромицину количество их сохранялось на прежнем уровне.

Большинство стафилококков одновременно обладало устойчивостью к нескольким антибиотикам. Однако, полнорезистентные штаммы чаще ($82,3\%$) обнаруживались среди стафилококков, выделенных от больных, чем от здоровых детей ($51,7\%$).

Из сообщений Г. В. Выгодчикова (1963); Ю. В. Дяченко (1965); Л. К. Вепхадзе (1966) и др. следует, что наибольшее количество антибиотикоустойчивых стафилококков выявляется в смешанных I + III фагогруппах, а антибиотикочувствительных — во II фагогруппе и среди нетипируемых.

К. Matz, H. Chasson, H. Fuchs (1969), Б. А. Шендеров с соавт. (1970) обнаружили, что большинство штаммов стафилококков, принадлежащих к III фагогруппе были одновременно устойчивы к 3—4 антибиотикам, а стафилококки I и II фагогрупп чаще были устойчивы к 1—2 антибиотикам.

Наши данные также выявили статистически достоверную взаимосвязь между отношением стафилококков к антибиотикам и принадлежностью их к определенным фагогруппам. Так, стафилококки, относящиеся к III и смешанным фагогруппам, чаще были устойчивыми к антибиотикам. Стафилококки II фагогруппы и нетипируемые, в основном, были чувствительными.

Специфические и неспецифические реакции иммунитета при острых пневмониях у детей

При диагностике заболеваний, обусловленных условно-патогенными микробами, помимо выделения возбудителя из организма больного, большое значение имеет появление и нарастание титра антител к ним.

Однако, вопрос об иммунологической перестройке у детей при патологических состояниях разными авторами расценивается различно. Некоторые исследователи полагают, что детский организм в силу недифференцированной лимфатической и нервной системы, не в состоянии отвечать иммунологической перестройкой на попадание инфекционных агентов. Другие же указывают на способность организма ребенка к выработке специфических антител при пневмониях (Р. И. Эвентова, 1955; К. Ф. Соколова, 1958; Л. Б. Балаян, 1966, 1969 и др.).

При заболеваниях стафилококковой этиологии большое значение в иммунитете имеет антитоксин, который по мнению ряда исследователей является основным показателем иммунного состояния организма и позволяет решить вопрос, как о роли стафилококка в этиологии заболевания, так и об интенсивности ответных иммунологических реакций при встрече с инфекцией (Г. В. Выгодчиков с соавт., 1936, 1963; L. Smith, 1936; G. Ramon, 1936; A. Downie, 1937; Л. Б. Балаян, 1966, 1969 и др.).

Подобные исследования при пневмониях приобретают еще большее значение, так как патогенные стафилококки обнаруживаются в организме не только больных, но и

здоровых детей. Поэтому, наличие противостафилококковых антител в сыворотке больных детей и, особенно, нарастание их титра в процессе болезни может явиться весьма важным дополнительным доказательством участия патогенных стафилококков в генезе пневмоний.

При выполнении этого раздела работы мы ставили перед собой задачу не только проследить в динамике за состоянием иммунитета, но и выявить его зависимость от возраста детей, от тяжести заболевания и от высеваемости патогенных стафилококков из организма больных.

С этой целью в сыворотке крови больных были изучены титры стафилококковых антитоксинов и агглютининов, а также фагоцитоз и комплементарная активность сыворотки крови.

Титр альфа-антитоксина изучен в 126 пробах сывороток крови больных, из которых 66 были получены в начале заболевания и 60 после выздоровления. При этом использован метод нейтрализации гемолитических свойств стафилококкового токсина с известным Lh (Методические указания по лабораторной диагностике стафилококковых инфекций, 1963).

Результаты исследований показали наименьшее содержание альфа-антитоксина в сыворотках больных младших возрастных групп — от 10 дней до 6 месяцев и от 7 месяцев до 1 года ($0,76 \pm 0,16$; $0,63 \pm 0,16$ АЕ/мл соответственно), в то время как у детей в возрасте от 1 года до 3 лет его титр ($1,8 \pm 0,08$ АЕ/мл) был выше в 2,4 — 3 раза. К моменту выписки больных из клиники наблюдалась тенденция к нарастанию титра антитоксина во всех возрастных группах, однако достоверное повышение его отмечено только у детей в возрасте от 1 до 3 лет ($P < 0,01$).

Выявлена зависимость титра антитоксина от тяжести течения пневмонии. Более низкие титры альфа-антитоксина ($0,82 \pm 0,19$ АЕ/мл) констатированы у детей при тяжелой форме пневмонии и более высокие ($1,58 \pm 0,35$ АЕ/мл) — при легкой. При выздоровлении наблюдалось нарастание титра антител, однако достоверное ($P > 0,02$) увеличение его отмечено только у детей со среднетяжелым течением болезни (с $1,18 \pm 0,23$ АЕ/мл до $2,26 \pm 0,42$ АЕ/мл).

Таким образом, у детей в возрасте от 1 до 3 лет, чаще страдавших легкими и среднетяжелыми формами пневмонии наблюдалось более выраженное нарастание титра антитоксина, чем у детей младших возрастных групп с более тяжелым течением заболевания.

Следует отметить, что нарастание титра антител регистрировалось не у всех детей. У части детей этот показатель оставался без изменений или даже несколько снижался по сравнению с первоначальными данными. В связи с этим, проведено сопоставление содержания альфа-антитоксина в сыворотках больных в зависимости от клинического диагноза и высеваемости патогенных стафилококков из зева. С этой целью все больные были разделены на три группы: в I группу вошли 8 больных с клинически выраженными симптомами стафилококковой пневмонии, из зева, крови и других очагов воспаления которых неоднократно выделялись патогенные стафилококки; во II группу вошли 53 ребенка с «нестафилококковыми» пневмониями (мелко-крупноочаговые и интерстициальные), но из зева и носа у них также выделялись патогенные стафилококки; и, наконец, в III группу было включено 5 больных, у которых пневмония по клиническим проявлениям не расценивалась как стафилококковая, но в отличие от детей предыдущей группы, у них на протяжении всего периода пребывания в клинике патогенные стафилококки не обнаруживались.

При сравнении содержания противостафилококкового антитоксина у перечисленных групп детей (табл. 2) было обнаружено нарастание титра антитоксина у 5 детей I группы от 1,5 до 8 раз (в среднем в 2,7 раза).

Среди детей II группы нарастание титра антител в такое же количество раз зарегистрировано у 28 (57,1%) человек. У детей III группы титр антитоксина не претерпевал никаких изменений и оставался таким же, как и в начале заболевания.

Таким образом, у 57,1% детей II группы с «нестафилококковыми» пневмониями наблюдалось нарастание титра антител в среднем в 2,7 раза, то есть, во столько же раз как и при стафилококковых пневмониях.

При изучении 92 проб сывороток крови больных (50 — в начале заболевания и 42 — после выздоровления) в реакции агглютинации с аутоштаммами стафилококков были выявлены те же закономерности, что и при изуче-

нии титра антитоксина. Наиболее низкий уровень агглютининов ($1:129 \pm 1:25,7$) был обнаружен в сыворотках детей в возрасте от 10 дней до 6 месяцев, увеличение его в процессе болезни было не существенным ($P > 0,1$). У детей в возрасте от 1 года до 3 лет первоначальные титры агглютининов составляли $1:139 \pm 1:22,3$ и к моменту выздоровления наблюдалось отчетливое повышение их ($1:264 \pm 1:39,6$; $P < 0,01$).

Таблица 2

Титры противостафилококкового антитоксина в сыворотках детей, больных острыми пневмониями

Группы больных	M ± m		Без изменений	Изменение титра антител в процессе болезни						
	при поступлении	при выписке		уменьшение	повышение	кратность повышения				
						в 1,5 раза	в 2 раза	в 4 раза	в 8 раз	в среднем
I	n = 8 $0,8 \pm 0,22$	n = 6 $2,0 \pm 0,24$ ($P = 0,02$)	1	—	5	1	1	2	1	2,7
II	n = 53 $0,78 \pm 0,11$	n = 49 $1,42 \pm 0,22$ ($P < 0,01$)	13	8	28	3	16	3	6	2,7
III	n = 5 $0,4 \pm 0,06$	n = 5 $0,45 \pm 0,04$ ($P > 0,1$)	5	—	—	—	—	—	—	—

Содержание агглютининов в сыворотках больных, страдавших различной тяжестью процесса, не имело существенных различий. При тяжелой форме титр агглютининов в среднем был равен $1:140 \pm 1:23,6$; при среднетяжелой — $1:180 \pm 1:27,3$, и при легкой — $1:164 \pm 1:39,2$. В процессе болезни намечалось незначительное увеличение титра антител при тяжелой и среднетяжелой формах ($P > 0,1$) и статистически достоверное нарастание — при легкой форме ($P = 0,05$).

Из 8 детей, страдавших стафилококковой пневмонией повторно сыворотка исследовалась только от 6 человек

(табл. 3) и у всех отмечено нарастание титра агглютининов от 2 до 4 раз (в среднем в 2,6 раза). Из 42 больных с «нестафилококковыми» пневмониями в повторных исследованиях изучена сыворотка от 36 человек, повышение титра зарегистрировано у 25 (69,4%) из них. При этом увеличение титра антител в 2 раза наблюдалось у 15 человек, в 4 раза — у 8, в 8 раз — у 2. В среднем нарастание титра агглютининов отмечено в 2,7 раза, то есть столько же раз, как и при клинически выраженных стафилококковых пневмониях.

Таблица 3

Титры противостафилококковых агглютининов в сыворотках детей больных острыми пневмониями

Группы больных	M + m		Без изменений	Изменение титра антител в процессе болезни					
	при поступлении	при выписке		уменьшение	повышение	кратность повышения			
						в 2 раза	в 4 раза	в 8 раз в среднем	
I	n = 8 1:120 ± 1:20	n = 6 1:320 ± 1:72 (P = 0,02)	—	—	6	2	4	2	2,6
II	n = 42 1:150 ± 1:7,8	n = 36 1:20 ± 1:14,5 (P < 0,001)	7	4	25	15	8	2	2,7

Следует отметить, что нарастание противостафилококковых антител наблюдалось только у тех детей, у которых патогенные стафилококки в процессе болезни выделялись из организма неоднократно.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными других авторов (Г. Н. Чистович, 1961; В. А. Данилова, 1966; К. И. Смирнова, 1968 и др.), которые сообщают, что титр противостафилококкового антитоксина в сыворотках здоровых детей в среднем составляет 0,28 АЕ/мл, а агглютинины могут отсутствовать или уровень их колеблется от 1:10 до 1:80, то у наблюдаемых нами больных детей, оба эти показателя были выше.

Помимо показателей специфического противостафилококкового иммунитета были изучены фагоцитарная активность лейкоцитов и комплементарная активность сыворотки крови больных.

Фагоцитарную активность лейкоцитов изучали по методу Н. И. Латышевой (1955), определяя фагоцитарный индекс (процент фагоцитировавших лейкоцитов на 100 сосчитанных нейтрофилов) и фагоцитарное число (среднее количество микробов, поглощенных одним лейкоцитом). Показатели завершеного фагоцитоза изучены по методу В. М. Бермана и Е. М. Славской (1959).

Комплементарную активность сыворотки крови исследовали по методике W. Veil, B. Buchholz (1932).

Результаты этой серии опытов позволили установить (табл. 4), что в среднем фагоцитарный индекс ($57,0 \pm 2,9$; $61,2 \pm 4,25$; $61,5 \pm 3,1$) и фагоцитарное число ($2,56 \pm 0,4$; $2,0 \pm 0,6$; $3,42 \pm 0,52$) в начале заболевания у всех детей независимо от возраста были почти одинаковыми и не претерпевали существенных изменений в процессе болезни. Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов в зависимости от тяжести заболевания были примерно такими же.

Наряду с этим, изучение завершеного фагоцитоза показало, что если в начале заболевания показатель завершенности фагоцитоза в среднем составлял $37,2 \pm 3,1$, то к моменту выздоровления его уровень повышался до $50,1 \pm 3,1$ ($P < 0,01$), несмотря на то, что фагоцитарный индекс и фагоцитарное число оставались низкими.

Комплементарная активность сыворотки крови, подобно фагоцитозу была снижена (табл. 4) у детей всех возрастных групп (0,1; 0,13; 0,1). Небольшие изменения титра комплемента в сторону повышения или в сторону снижения к концу болезни были не существенны и статистически не достоверны.

Не удалось выявить различий этих показателей у детей страдавших пневмониями различной тяжести.

Таким образом, показатели неспецифического иммунитета у наблюдаемых нами больных детей были значительно снижены по сравнению со здоровыми, а титры антитоксина и агглютининов хотя и повышались у большинства больных, но не достигали высоких цифр.

Наиболее выраженное нарастание антител отмечено у детей в возрасте старше 1 года.

Таблица 4

Фагоцитарная активность лейкоцитов и титр комплемента при пневмониях у детей (средние данные)

Иммунологические показатели	Периоды исследования	Возраст больных		
		10 дней—6 месяцев	7—12 месяцев	1—3 года
Фагоцитарный индекс	При поступлении	n=27 57,0±2,9	n=20 61,2±4,25	n=32 61,5±3,1
	При выписке	n=18 60,0±4,1 (P>0,1)	n=15 59,2±3,5 (P>0,1)	n=21 51,0±3,8 (P>0,05)
Фагоцитарное число	При поступлении	n=27 2,56±0,4	n=20 2,0±0,6	n=32 3,42±0,52
	При выписке	n=18 2,96±0,41 (P>0,1)	n=15 3,66±0,6 (P=0,05)	n=21 2,6±0,41 (P>0,1)
Титр комплемента	При поступлении	n=20 0,1±0,02	n=18 0,13±0,015	n=30 0,1±0,01
	При выписке	n=19 0,09±0,015 (P>0,1)	n=10 0,12±0,02 (P>0,1)	n=25 0,1±0,015 (P>0,1)

Низкие иммунологические показатели, по-видимому, могут быть объяснены, во-первых, преморбидным состоянием больных, которое у многих былоотягощенным за счет рахита, гипотрофии, эксудативного диатеза и других заболеваний и, во-вторых, нельзя исключить и отрицательного влияния антибиотиков на продукцию антител,

фагоцитарную активность лейкоцитов и титр комплемента.

Вместе с тем, способность организма больных отвечать большей продукцией антител к моменту выздоровления свидетельствует о несомненном участии патогенных стафилококков в этиопатогенезе пневмоний, даже тех форм, которые по клинической симптоматологии не могут быть отнесены к стафилококковым, но при которых из зева выделяются патогенные стафилококки.

* * *

ВЫВОДЫ

1. Микрофлора зева больных по видовому составу аналогична микрофлоре зева здоровых детей. Основными микробными видами являются гемолитические и зеленящие стрептококки, патогенные и непатогенные стафилококки, кишечные палочки, грибы рода кандида, обнаруживаемые как в чистых культурах, так и в различных ассоциациях друг с другом. Однако в микрофлоре зева здоровых детей преобладающими являются зеленящие стрептококки и непатогенные стафилококки, а в микрофлоре зева больных — патогенные стафилококки, гемолитические стрептококки, пневмококки и грибы рода кандида.

2. Микрофлора зева больных на протяжении болезни претерпевает изменения; на фоне антибактериальной терапии не только увеличивается количество патогенных стафилококков, грибов рода кандида, кишечных палочек, но и увеличивается частота их обнаружения.

3. Выявлена зависимость микрофлоры зева от возраста больных и тяжести заболевания. У детей в возрасте до 1 года и при тяжелом течении пневмонии отмечена более высокая (57,5%) высеваемость патогенных стафилококков и грибов рода кандида (20,0%). У детей старше одного года и при пневмониях, протекавших в среднетяжелой и легкой формах патогенные стафилококки (22,4 — 17,6%) и пневмококки (25,4 — 17,6%) высеивались почти в одинаковом проценте случаев. Высеваемость патогенных стафилококков значительно возрастала при пневмониях, осложненных воспалительными процессами

со стороны ЛОР-органов, у детей в возрасте до 1 года она достигала 87,5%.

В общей сложности патогенные стафилококки были обнаружены у 51,0% детей, больных пневмониями и у 17,8% — здоровых.

4. В полости носа патогенные стафилококки обнаруживались с одинаковой частотой у здоровых (40,3%) и больных (41,6%) детей. Однако, обсемененность слизистой носа патогенными стафилококками у больных была значительно большей, чем у здоровых.

5. При сопоставлении свойств стафилококков, выделенных от здоровых и больных пневмониями детей, не было выявлено сколько-нибудь существенных отличий в их патогенности, лишь стафилококки, обладающие от трех до шести признаков патогенности в несколько большем проценте (91,8 — 71,6) обнаруживались у больных, чем у здоровых (83,3 — 62,2).

6. Коагулазоположительные стафилококки, выделенные от здоровых детей, лизировались международным набором типовых бактериофагов в $62,5 \pm 4,4\%$ случаев и поровну распределялись среди I, III и смешанных фагогрупп.

Стафилококки, выделенные от больных детей типировались фагами в $70,9 \pm 1,7\%$ случаев, большая часть из них ($42,8 \pm 2,2\%$) принадлежала к III фагогруппе.

7. Антибиотикоустойчивые стафилококки в 1,5 — 4 раза чаще выделялись от больных, чем от здоровых детей и в большем проценте случаев обладали множественной устойчивостью. В процессе болезни выявлено нарастание числа устойчивых штаммов стафилококков ко всем антибиотикам, за исключением стрептомицина и эритромицина.

Отмечена статистически достоверная связь между устойчивостью стафилококков к антибиотикам и фагочувствительностью: антибиотикоустойчивые стафилококки, выделенные от больных, в основном, относились к III фагогруппе.

8. Показатели неспецифического иммунитета (фагоцитоз и титр комплемента) у больных детей были значительно снижены по сравнению со здоровыми и не претерпевали существенных изменений в процессе болезни. Также не удалось выявить зависимости этих показателей от возраста и тяжести пневмонии.

9. Установлено нарастание противостафилококковых антител (антитоксина и агглютининов) в среднем в 2,6 — 2,7 раза в сыворотке не только больных, страдавших стафилококковыми пневмониями, но и у 57,1 — 69,4% больных, из зева которых неоднократно выделялись патогенные стафилококки, но заболевание протекало без симптомов стафилококковой инфекции.

Более выраженное нарастание антител наблюдалось у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет, чаще страдавших легкими и среднетяжелыми формами пневмонии, чем у детей в возрасте до 1 года с более тяжелым течением заболевания.

10. Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии патогенных стафилококков в этнологии и патогенезе пневмоний, протекавших без симптомов стафилококковой инфекции, что необходимо учитывать при диагностике заболевания и при выборе методов лечения.

СПИСОК

научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Микрофлора зева и некоторые иммунологические показатели у детей, больных пневмониями. Материалы XXIX годичной научной сессии Свердловского мед. ин-та, 1966, 97 — 98.

2. К характеристике стафилококков, выделенных из носоглотки детей, больных острыми пневмониями. Материалы к II научной сессии, посвященной проблемам стафилококковых инфекций. Л., 1967, 139 — 140.

3. Некоторые показатели неспецифического иммунитета при пневмониях у детей в связи с антибиотикотерапией. Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского мед. ин-та, Свердловск, 1968, 173 — 175.

4. Клинико-бактериологические параллели при острых пневмониях у детей. Материалы XXXII — XXXIII годичных научных сессий. Свердловск, 1970, 75 — 76.

5. К вопросу о фаготипах стафилококков, выделенных из носоглотки здоровых и больных пневмониями детей. Там же, 76 — 77.

