

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

П. А. ДЭВИС
Л. А. ГОТЕФОРС



**БАКТЕРИАЛЬНЫЕ
ИНФЕКЦИИ
ПЛОДА
И НОВОРОЖДЕННОГО**

akusher-lib.ru

П. А. ДЭВИС, Л. А. ГОТЕФОРС

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Перевод с английского
докт. мед. наук

А. Г. Румянцева



МОСКВА · МЕДИЦИНА ·
1987

ОГЛАВЛЕНИЕ

	<u>Глава 1</u>
9	Меняющиеся перспективы
	<u>Глава 2</u>
27	Защитные механизмы организма-хозяина
	<u>Глава 3</u>
60	Инфицирующие микроорганизмы
	<u>Глава 4</u>
105	Бактериальная колонизация
	<u>Глава 5</u>
147	Диагностические процедуры
	<u>Глава 6</u>
188	Пренатальная инфекция
	<u>Глава 7</u>
214	Характерные признаки интранатальной и постнатальной инфекции
	<u>Глава 8</u>
234	Бактериемия. Инфекции ЦНС и дыхательной системы
	<u>Глава 9</u>
274	Инфекции желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем
	<u>Глава 10</u>
322	Инфекции мочевыделительной системы и опорно-двигательного аппарата
	<u>Глава 11</u>
351	Инфекции органов зрения, слуха, лимфатических узлов, кожи, подкожных тканей и мускулатуры
	<u>Глава 12</u>
378	Антибактериальные препараты
	<u>Глава 13</u>
423	Лечение
	<u>Глава 14</u>
446	Предупреждение пренатальной и неонатальной инфекции
490	Предметный указатель
495	Указатель возбудителей инфекции

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Возросший в последние годы интерес к неонатологии в медицине связан с признанием роли информации о развитии плода и новорожденного для раскрытия общих закономерностей развития и течения основных патологических процессов у детей раннего и старшего возраста, подростков и взрослых. Помимо влияния, оказываемого на разработку эффективных медико-социальных проблем, неонатология в настоящее время способствует прогрессу педиатрии как науки. Прямым доказательством этого является монография P. Devies и L. Gothefors, посвященная анализу бактериальной инфекции перинатального периода и ее исходов у детей.

Бактериальная инфекция играет значительную роль в структуре неонатальной заболеваемости. При экстрагенитальных очагах инфекции у женщин во время беременности и родов, хориоамнионите, преждевременных и осложненных длительным безводным периодом родах, оперативном лечении истмоцервикальной недостаточности риск развития внутриутробных (анти- и интранатальных) инфекций возрастает. Эти инфекции, проявляющиеся в раннем неонатальном периоде или позже, иногда не связывают с указанными выше причинами вследствие малочисленности квалифицированных микробиологических исследований. Именно этот пробел восполнили авторы, представив обобщенные материалы о топической бактериальной диагностике и оценке общего биоценоза (колонизации) у детей с разнообразными формами гнойно-воспалительных и септических заболеваний.

Авторы излагают тему с общебиологической точки зрения и по существу творчески развивают позицию И. В. Давыдовского, хорошо известную советским педиатрам. Суть ее сводится к тому, что проблема бактериальных инфекций — проблема микробиологическая, а основным вопросом патогенеза их является вопрос о взаимоотношении макро- и микроорганизмов. Авторы не пытались дать определение сепсиса и дифференцировать его с локализованными гнойно-воспалительными инфекциями, а приняли за основу постановки диагноза бактериальных инфекций бактериемию и клинические признаки поражения органов и тканей. Системная микробиологическая оценка здоровых и страдающих различными заболеваниями новорожденных поз-

волила авторам определить важную последовательность условий, при которых возникают бактериальные инфекции плода и новорожденного: нарушение санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима; необычайно высокий уровень колонизации широко распространенными микроорганизмами или изменение биоценоза за счет колонизации условно-патогенными макроорганизмами, грибами и простейшими; измененная реактивность или незрелость ребенка; гипоксия и асфиксия плода и новорожденного.

Особый интерес для врачей-педиатров представляют материалы по «стартовым» воздействиям разнообразных микроорганизмов в ante- и интранатальный периоды жизни плода и новорожденного и реализации их воздействий во «вторичную болезнь». Книга содержит много ярких примеров этого, но наиболее интересным из них является формирование синдрома дыхательных расстройств у новорожденных вследствие массивной интранатальной контаминации β -гемолитическим стрептококком.

К сожалению, авторы не ссылаются на исследования бактериальных инфекций у новорожденных, выполненные в СССР. Между тем в исследованиях В. А. Таболина, К. А. Сотниковой, Н. П. Шабалова, Г. А. Самсыгиной и др. рассматривается ряд вопросов, недостаточно полно представленных в предлагаемой книге, а именно: дифференциальный диагноз и дифференцированная терапия локализованных и генерализованных гнойно-воспалительных заболеваний новорожденного, а также их первичная и вторичная профилактика. Этот недостаток может быть восполнен изучением материалов, представленных в «Справочнике неонатолога» (Л., 1984), «Руководстве для врачей по неонатологии» (Л., 1985) и других источниках, опубликованных в нашей стране. Монография P. Devies и L. Gothefors, предназначенная в первую очередь для педиатров широкого профиля, безусловно, будет полезна не только неонатологам, хотя и для них будут интересны совместные наблюдения клинициста-неонатолога и клинического микробиолога по проблеме бактериальных инфекций плода и новорожденного.

Доктор медицинских наук, профессор
А. Г. Румянцев

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая книга предназначена для врачей, чьей повседневной обязанностью является лечение новорожденных. Мы стремились подчеркнуть важность ранней диагностики и, особенно, мероприятий по предупреждению заболеваний, так как развившаяся инфекция может быть опасной для жизни новорожденного. Согласно названию книги, речь в ней пойдет исключительно о бактериальных инфекциях, в то же время в ней кратко описаны заболевания новорожденных, вызываемые грибами и простейшими микроорганизмами. Приступая к написанию книги, мы были хорошо осведомлены о достижениях последних лет в смежных областях медицины, имеющих важное значение для неонатологии. В связи с этим мы включили в книгу главы, посвященные проблемам иммунной защиты и природе инфицирующих микроорганизмов, и надеемся, что информация по этим вопросам окажется полезной для клиницистов, особенно относительно новейших работ в области взаимодействия организма хозяина и микроорганизмов. Естественно, невозможно было сделать полный обзор литературы, поэтому мы приносим извинения авторам, не цитируемым в книге. Кроме того, мы были вынуждены опустить изложение исторических аспектов данной проблемы и многие детали лабораторной диагностики. Эти данные читатель может найти в других источниках, в частности в Руководстве по инфекционным болезням плода и новорожденного под редакцией Remington и Klein. Мы не можем не оценить помощь, полученную нами при пользовании этим источником информации.

**Памела А. Дэвис,
Лиф Готефорс**

Меняющиеся перспективы

Природа инфекционных заболеваний постоянно меняется и поэтому для лучшего понимания настоящего нередко полезно ознакомиться с традициями недавнего прошлого. В этой вводной главе сделана попытка осветить основные изменения в характере бактериальной инфекции периода новорожденности в целом, имевшие место за последние пятьдесят лет. Мы также постараемся дать оценку важности этой проблемы на современном этапе и ее значение для будущего здоровья индивидуума. В то же время мы должны подчеркнуть, что в настоящее время в экономически развитых странах мира подавляющее большинство здоровых детей, рожденных здоровыми матерями, в неонатальном периоде и в последующие недели, как правило, не сталкиваются с серьезной и даже тривиальной бактериальной инфекцией.

Наибольший интерес, следовательно, представляют изменения бактериальных инфекций, происшедшие во второй половине двадцатого столетия, но даже и при их изучении нельзя обрисовать точной перспективы без хотя бы поверхностного обзора исследований предшествующих трехсот лет. Серьезные работы в научной микробиологии берут свое начало со времени создания микроскопа. Имя Антона Ливенгука, работавшего в конце XVII и в начале XVIII веков в этой области, хорошо известно. Ливенгук оставил множество рисунков различных бактерий. После его смерти другие исследователи, применяя микроскоп, выявили характерные черты многих других микроорганизмов. Однако лишь в XIX столетии были сделаны дальнейшие гигантские шаги вперед. Луи Пастер опроверг ранее принятое представление о том, что микроорганизмы способны развиваться самостоятельно из разлагающегося органического вещества. Он также показал, что микроорганизмы могут переноситься воздушным путем, и выдвинул идею биогенеза или зарождения их из живой материи. Роберт Кох, кроме многих других триумфальных открытий, ввел применение твердых культуральных сред, создав солидный фундамент для современных лабораторных исследований.

Приблизительно в этот же период эпидемиологический путь распространения инфекции, способствовавший созданию гермен-

тативной теории заболевания, был предложен Oliver Wendell Holmes и Ignatz Semmelweis независимо друг от друга. Они считали, что руки акушера играют важнейшую роль в пространстве послеродового сепсиса среди родильниц. Когда John Snow обнаружил, что колодец на Брод стрит являлся источником распространения холеры среди жителей Лондона, было также установлено, что инфекция может распространяться водным путем. Хирург Joseph Lister, быстро осознав ценность работ Пастера, ввел правила антисептики в своей операционной, широкое представление об асептике возникло несколько позже. В начале XX столетия в результате классических исследований Мечникова, Райта и Дугласа была установлена роль клеточного и гуморального иммунитета, что легло в основу последующих работ по иммунологии. Несколько ранее Пауль Эрлих выдвинул идею лечения инфекционных больных определенными лекарствами, оказывающими селективное воздействие на микроорганизм, и предпринял попытку подавления спирохет производными мышьяка. Однако эра антибактериальных препаратов берет начало с разработки в 1935 г. сульфаниламидных препаратов и последующего выделения пенициллина в чистом виде [1—3].

Открытия XIX столетия постепенно привели к распознаванию таких заболеваний, как холера, дифтерия, туберкулез, брюшной и сыпной тиф, и контролю над ними, по крайней мере в городах Европы и Северной Америки. Таким образом, несмотря на имеющиеся отдельные сообщения о брюшном тифе у матери и у плода [4], пупочной форме дифтерии [5], врожденном туберкулезе [6], инфекции новорожденных, вызванной вибрионом холеры [7], и даже неонатальной форме бубонной чумы [8], на этих континентах как в начале, так и в конце XX столетия значение этих инфекций для населения в целом кардинально снизилось, а массовые эпидемии предыдущих столетий ликвидированы. К сожалению, до сих пор в мире сохранились обширные районы, где низкие социальные условия и связанные с ними недоедания, скученность населения и невысокий санитарный уровень являются признаками повседневной жизни, а холера все еще является ведущей из инфекций, ответственных за гибель плодов [9]. В этих странах у матерей с ослабленным здоровьем наблюдается более высокая восприимчивость к инфекциям, что в свою очередь создает дополнительный риск для плода, имеющего при рождении пониженную массу тела и ослабленный иммунитет [10—11] и входящего в более опасный, относительно наличия микроорганизмов, мир. Кроме этого, масштабы и скорости международных воздушных сообщений способствуют распространению нетипичных для данных районов инфекций.

Изменяющаяся природа бактериемии

Появление серьезных работ по изучению бактериальной инфекции у новорожденных, несомненно, совпадает с началом исследования культур крови у детей [12—14]. Упррö, установивший, что *Escherichia coli* может вызывать летальную инфекцию кровяного русла, рассматривал желудочно-кишечный тракт в качестве основного источника микроорганизмов [14]. Через 14 лет, но еще до появления антибиотиков, Dunham [15] сообщил о первых значительных наблюдениях бактериемии у новорожденных. Эта работа была первой из множества наблюдений, проведенных в медицинских центрах Yale—New Haven за почти непрерывный 50-летний период с 1928 по 1978 г., и результаты их, опубликованные в литературе [15—18], в значительной степени отражают ситуацию во многих частях света в этот период.

Рассматриваемая половина столетия была разбита на неравные временные периоды: 1) 1928—1932 гг. [15]; 2) 1933—1957 гг. [16] (в свою очередь этот период разделен на 1933—1943 гг. и 1944—1957 гг.); 1958—1965 гг. [17]; 3) 1966—1978 гг. [18]. Критерии отбора новорожденных с бактериемией в эти периоды были не всегда одинаковыми. Так, в 1-м наблюдении в группу больных были включены дети в возрасте до 6 нед после рождения, а во 2-м, 4-м и, возможно, в 3-м наблюдениях (точно не указано) учитывались новорожденные в возрасте до 30 дней. До 1957 г. дети с врожденными аномалиями, по-видимому, исключались из наблюдений. С 1958 г. и далее таких детей стали описывать так же, как и новорожденных, подвергшихся хирургическим операциям, а также как поступивших из других больниц. В 1962 г. в Yale было создано отделение интенсивной терапии, в которое госпитализировали недоношенных детей, а также других новорожденных в возрасте до 1 мес с различными соматическими и хирургическими заболеваниями. В течение 3-го периода произошли важные изменения в контингенте женщин, обслуживаемых акушерскими стационарами. Отмечалось повышение числа беременностей среди подростков, увеличение рождаемости у небелого населения и повышение числа матерей с повышенным риском, направляемых на роды.

Распределение по частоте встречаемости грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и основных видов выделяемых в этот период бактерий показано на рис. 1,2. До конца 2-го периода в 1943 г. грамположительные организмы встречались в 2 раза чаще, чем грамотрицательные; β -гемолитический стрептококк (по-видимому, группы А, — система групп Лансфилда была введена только со 2-го периода) превалировал над *Staphylococcus aureus*. Хотя различия в частоте выделения *E. coli* на протяжении 50 лет невелики, рост частоты *Pseudomonas aeruginosa*, достигший высшей точки в 1944—1957 гг., и *Klebsiella* — *Enterobacter* с 1958 г. и далее, привел

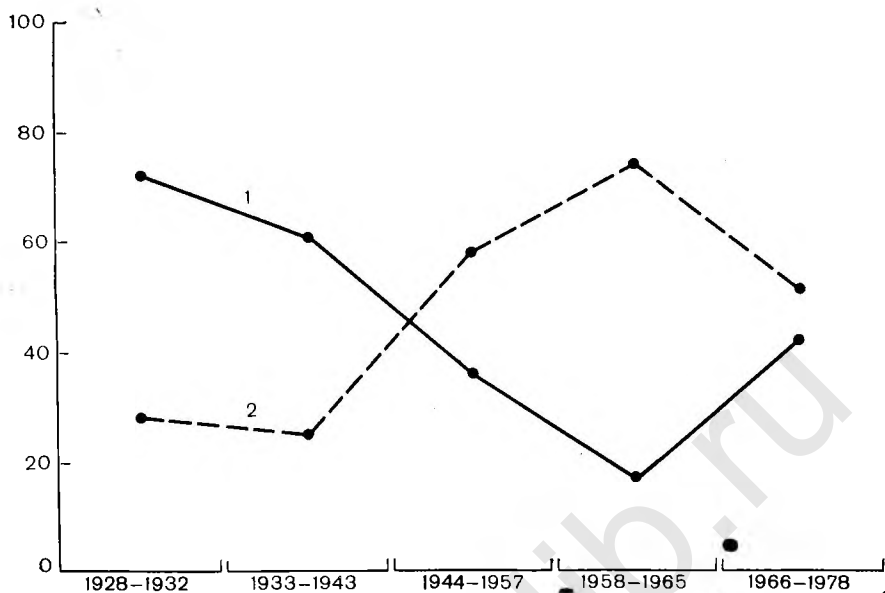


Рис. 1.

Распределение грамположительных (1) и грамотрицательных (2) бактериемий (по данным Yale — New Haven Medical Center, 1928—1978) (R. M. Freedman et al. — Am. J. Dis. Child., 135: 140—144, 1981).

Фигурной скобкой показана распространенность заболеваемости у детей, родившихся в условиях больницы. На абсциссе — периоды заболеваемости (в годах); на ординате — процент больных.

к повышению общей доли грамотрицательных микроорганизмов в последней половине этого периода. Так, в период с 1958 по 1965 г. грамотрицательная флора составила более $\frac{3}{4}$ всех микроорганизмов, а с 1966 по 1978 г. — лишь немногим более половины. В этот период большое внимание уделяется β -гемолитическому стрептококку группы В, как важной и часто летальной инфекции новорожденных. С этой инфекцией связан рост частоты бактериемии, вызванной грамположительными микроорганизмами.

Изменения затрагивали и другие важные моменты на протяжении всего 50-летнего периода. Частота диагноза инфекций в качестве ранних (т. е. диагностированных в первые 48 ч жизни ребенка и обычно, хотя и не всегда, переданных матерью) постоянно росла на протяжении всех 50 лет относительно общего числа случаев (табл. 1). Лишь 15% бактериемий в период с 1928 по 1933 г. [15] зарегистрированы как ранние, в то время как с 1966 по 1978 г. [18] эта цифра достигает 57%. Это соответствовало быстрому росту числа посевов крови новорожденных; так, в 1965 г. было сделано в 4 раза больше посевов, чем в 1957 г. [17]. Частота бактериемий на 1000 живых новорожденных в Yale — New Haven Medical Center приводится лишь за 3-й период. С 1958 по 1965 г. она составила 2,1 (ис-

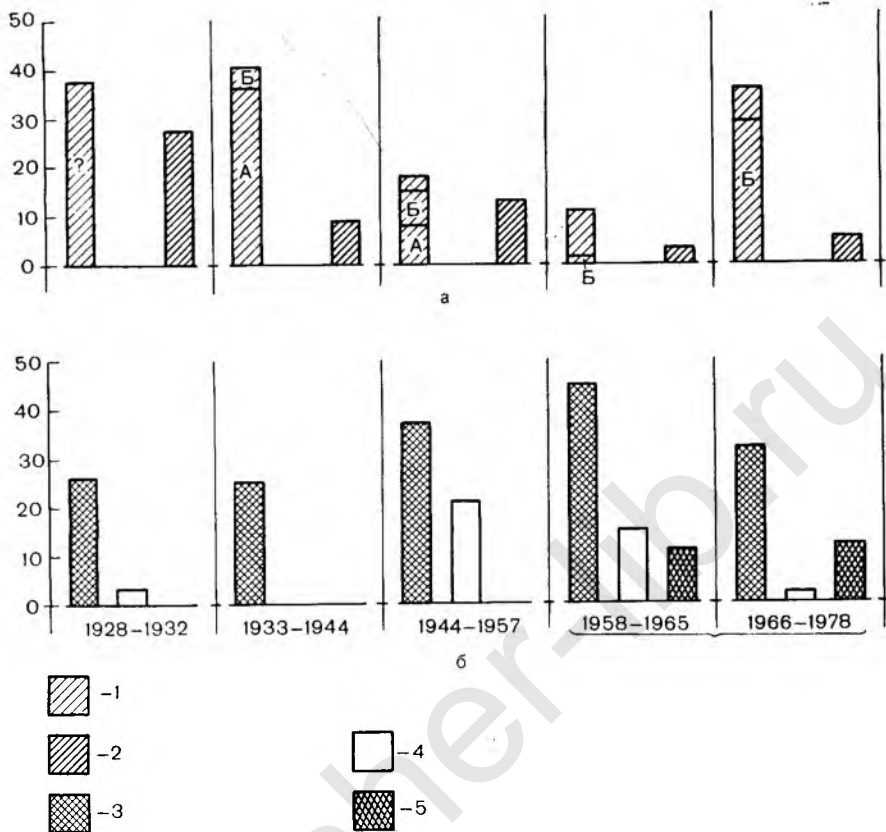


Рис. 2.

Основные виды бактерий, выделенных из крови новорожденных при грамположительных (а) и грамотрицательных (б) бактериемиях (по данным Yale-New Haven Medical Center, 1928—1978 г.). Фигурной скобкой показана распространенность инфекций у детей, родившихся в условиях больницы. На абсциссе — периоды заболеваемости (в годах); на ординате — процент больных.

1 — β-hemolytic streptococci; 2 — S. aureus; 3 — E. coli; 4 — P. aeruginosa; 5 — Klebsiella-Enterobacter.

ключая хирургические случаи) [17]. Отрадно отметить рост выживаемости. До эры антибиотиков выживало лишь 13% новорожденных [15], в то время как в 1966—1978 гг. выжило 74% [18].

Другие данные по бактериемии новорожденных, полученные в основном не из Соединенных Штатов, перекрывают на различных стадиях этот 50-летний временной отрезок и в целом находятся в согласии с описываемыми тенденциями [19—24]. Последняя работа Yale [18] и недавние сообщения из Hammersmith Hospital, Лондон [25—26], указывают на снижение частоты инфекции, вызванной стрептококком группы В, с другой стороны, показатели, полученные в Лондонской больнице,

Таблица 1

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ БАКТЕРИЕМИИ ПО ДАННЫМ
YALE — NEW HAVEN MEDICAL CENTER (1928—1978)*

Периоды	Ранние (<48 ч) инфекции, %	Поздние (>48 ч) инфекции, %	Общая летальность, %
1928—1932	15	85	87
1933—1957**	24	76	72
1958—1965	56	44	44
1966—1978	57	43	26

* Приведенные данные отражают лишь общие тенденции. Точных сравнений между четырьмя временными периодами провести невозможно в связи с различиями в подбore клинического материала и изменяющейся характеристики контингента новорожденных (см. текст). Показатели для ранних и поздних инфекций за 1966—1978 гг. базируются на данных бактериальных посевов, в то время как показатели для 3 предыдущих периодов отражают число новорожденных с инфекциями.

** В показатели не включены данные за последние 5 мес 1957 г., что, однако, вряд ли существенно изменяет показатели [17].

подчеркивают рост частоты инфекции, вызванной *Staphylococcus epidermidis*. Даже поверхностный обзор литературы XX века обнаруживает, что в сообщениях за тот или иной период приводятся почти все виды бактерий, способные вызывать пренатальную и неонатальную инфекции. Таким образом, представление о некоторых видах бактерий как о непатогенных недопустимо, когда речь идет о плоде или новорожденном.

Изменение тенденции развития других инфекций

Важные изменения в распространении инфекций были связаны с развитием мер профилактики. Введение в клинику в 40-х годах пенициллина и повышение эффективности антенатальной серологической диагностики привели к существенному спаду врожденного сифилиса. Эффективное влияние на снижение случаев слепоты, вызванной гонококковой инфекцией, оказало внедрение в профилактику гонококковой офтальмии, яписса Креде около 60-ти лет тому назад. Улучшение гигиенического ухода за пупочной ранкой существенно снизило частоту явного амфолита и, следовательно, связанных с ним более серьезных видов инфекции, таких как септический пупочный артериит, пупочный и порталный флебит, абсцессы печени, эндокардит и перитонит [27]; во всех этих случаях входными воротами для инфицирующих организмов служила пупочная ранка. В странах, где уход за пупочной ранкой не осуществляется на должном уровне, до сих пор, к сожалению, наблюдается столбняк новорожденных, приводящий к высокой летальности.

В детском отделении Эдинбурга в 1940—1942 гг. гастроэнтерит рассматривался как наиболее серьезная из основных инфекций новорожденных и диагностировался более часто, чем бактериемия, менингит или пневмония [28]. В конце 40-х, на-

чале 50-х годов большинство случаев кожного сепсиса в отделениях новорожденных было связано с превалирующим в то время *S. aureus*; абсцессы, пневмония, остеомиелит и септический артрит, вызванные этим микроорганизмом, встречались нередко. По мере роста значения грамотрицательных организмов в развитии бактериемии в 60-е годы, они вытеснили стафилококк как причину и других видов инфекции, в частности, *Pseudomonas aeruginosa* как причину пневмонии. Серьезное и в начале летальное заболевание — некротический энтероколит — приблизительно в это время стало отмечаться у недоношенных новорожденных, в 70-е годы постепенно охватывая все большее число детей [29]. Спорадические случаи были описаны в начале XX века, но за относительно короткий период это заболевание достигло почти эпидемического распространения во вновь созданных отделениях интенсивной терапии новорожденных. До сих пор нет убедительных доказательств, что некротический энтероколит является первичной бактериальной инфекцией, но имеется ряд оснований полагать (см. гл. 9), что инфекционный фактор играет, по крайней мере, определенную роль в развитии этого заболевания.

По мере более широкого внедрения мониторингового контроля за состоянием плода в последние годы была признана возможность развития вторичных абсцессов кожи головы после имплантации электродов. Считают, что степень риска таких манипуляций невелика, но подобная оценка может быть неправильной, так как абсцессы часто появляются после выписки ребенка из стационара [30].

И, наконец, достижения лабораторной диагностики и целеустремленность в исследованиях, казалось бы необъяснимых причин заболевания у маленьких детей, могут обеспечить выявление совершенно новых состояний. Так, в последние годы были выявлены инфекции, вызванные такими организмами, как *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* [31—32]. В настоящее время доказано, что *Ureaplasma urealyticum* способна колонизировать определенную часть недоношенных новорожденных [33], хотя роль этого микроорганизма в развитии инфекции до сих пор не выяснена. Более точную оценку получила роль анаэробных бактерий в развитии заболевания в пренатальном периоде [34]; недавно было показано, что токсин одного из подобных анаэробов, *Clostridium botulinum*, способен обусловить ботулизм у ребенка в первые недели жизни, так же как и в любом другом возрасте [35]. Некоторые из изменений в тенденциях, приведенных на рис. 1, возможно, связаны с усовершенствованной лабораторной диагностикой, позволяющей выделять определенные микроорганизмы.

Изменения вирулентности бактерий или изменения возможностей для их проникновения

Произошли ли какие-либо изменения со стороны организма матерей и новорожденных, изменения в пренатальной медицине или же в самих бактериях, которые вызвали тенденции, показанные в обзоре, проведенном в Yale за 50 лет? Что касается женщин, можно с уверенностью сказать, что за этот период они стали более эмансипированы в сексуальном отношении, причем половые отношения устанавливаются в более раннем возрасте, чем раньше, и часто с большим числом партнеров [36]. Гораздо более часто применяются противозачаточные средства, а также внутриматочные контрацептивные средства. Отношение к искусственному прерыванию беременности стало более терпимым, но вместе с тем увеличилось число матерей-подростков. В наши дни влагалищный тампон вытеснил гигиенические подкладки, используемые во время менструального периода, колготки заменили пояс и чулки, юбки уступили место всевозможным брюкам, которые, как это представляется беспристрастному наблюдателю в наше время, слишком плотно обтягивают область промежности. В условиях отсутствия детальных количественных и качественных бактериологических обследований как беременных, так и небеременных женщин нам остается лишь предполагать — оказывают ли эти новшества какое-либо влияние на влагалищную флору? Дальнейшие исследования в этом направлении, некоторые из которых уже проводятся, несомненно, будут благотворными. Требования личной гигиены и особенно гигиены области промежности могут широко варьировать и, несомненно, трудно соблюдать их в плохих социально-экономических условиях.

Акушерство, в развитии которого в начале XX столетия были сделаны важнейшие шаги в обеспечении безопасности матери и плода, в последние годы, несомненно, претерпело изменения по трем направлениям, в каждом из которых имеется потенциальный риск инфицирования. Широкое внедрение амниоцентеза, хирургическая индукция родов, стимуляция беременности, мониторинное наблюдение за состоянием плода нарушили традиционную неприкосновенность плода. Трансвагинальное мониторинное наблюдение за состоянием плода может способствовать проникновению бактерий во амниотическую жидкость, хотя скрупулезная техника установки катетера и другие меры, направленные на снижение инфекционной заболеваемости, должны свести такую возможность к минимуму [37]. При недостаточной стерилизации с датчиками внутриматочного давления могут быть внесены бактерии, что способствует колонизации амниотической жидкости [38]. В настоящее время метод амниоцентеза очень широко практикуется, но несмотря на то, что при его применении наблюдаются различные осложнения, при

его выполнении между 16 и 20 неделями внутриутробного развития плода не было получено серьезных данных о том, что амниоцентез существенно повышает инфекционную заболеваемость плода [39]. Хирургическая индукция родов применяется более широко в тех странах, где акушерская практика является прерогативой врачей-акушеров, работающих без помощи среднего акушерского персонала, что обуславливает более высокую планируемость беременности и родов.

В развитых странах мира за последние 50 лет отмечалось значительное развитие медицинской педиатрической помощи. Вначале ее стали оказывать в отделениях новорожденных, но объем ее был в них весьма ограничен. В последние 20 лет возрос не имеющий себе равных интерес к неонатальной медицине. В настоящее время новорожденных обследуют на очень высоком уровне. Смертность в пренатальном периоде продолжает постоянно снижаться, а выживание все большего числа детей с низкой массой тела при рождении и недоношенных детей стало повседневным явлением. Более того, смерть новорожденных от любых причин в настоящее время не всегда наступает в первые 24 ч жизни. Повышение выживаемости новорожденных с низкой массой тела при рождении и недоношенных детей обеспечивается применением сложнейшей технической аппаратуры, поддерживающей их дыхательную функцию, следящей за температурой и обеспечивающей питание, что было невозможно 50 лет тому назад. Для обеспечения интенсивной терапии были созданы отделения новорожденных. Кроме того, отмечается постепенное районирование службы. Большую часть времени отделения интенсивной терапии уделяют уходу за беспрецедентным числом тяжело больных новорожденных и недоношенных детей. У последних в настоящее время отмечается повышенный риск инфицирования. Так, средняя масса тела при рождении у новорожденных с бактериемией в Yale в период с 1928 по 1932 г. был 3,6 кг [15], в то время как в Hammersmith Hospital в период с 1967 по 1975 г. средняя масса тела при рождении детей с бактериемией составила 1,6 кг, а за период с 1976 по 1979 г. — 1,3 кг [25].

Кроме того, за прошедшие годы попытки диагностировать инфекционные заболевания у новорожденных стали более интенсивными. Обычной процедурой стал забор крови на посев у новорожденного перед началом антибактериальной терапии, хотя нет уверенности, что такая практика имела место во всех странах, особенно в период, когда антибиотики применялись с целью профилактики инфекции у новорожденных. По данным Dunham, положительные посевы крови в первые 48 ч составили лишь 15% от всех положительных посевов, но в период с 1966 по 1977 г. эта цифра повысилась до 57% (см. табл. 1). Это может быть связано и с тем, что в первые 2 сут забиралось меньшее число проб, хотя точной уверенности в этом нет.

По-видимому, вирулентность бактерий подвержена цикличе-

ским изменениям, хотя доказать этот факт трудно. За отдельным исключением, бактерии, вызывающие большинство пренатальных инфекций, могут в то же время существовать в качестве обычной безвредной флоры в организме здорового человека. Более вероятным представляется то что флюктуации в характере флоры связаны с тесно взаимосвязанными изменениями методов терапии и организма хозяина. В период, когда педиатрическая служба распространилась на уход за новорожденными, преобладала стафилококковая инфекция. Новорожденные контактировали в этот период с посторонними лицами, кроме матерей, более часто, большее число персонала стало появляться в детских. Почти всех новорожденных выписывали из родильного дома колонизированными *Staphylococcus aureus*.

Врачебный и сестринский персонал, имеющий дело с такими незащищенными пациентами, постепенно повысил требования к соблюдению правил асептики. Однако, как оказалось, применение бактерицидных веществ для обработки кожи новорожденного, пупочной ранки и рук персонала, сопровождавшееся существенным снижением частоты стафилококковой инфекции (см. гл. 14), имело второстепенное значение. Последующий рост роли грамотрицательной флоры имеет, по-видимому, множество объяснений. По времени эта тенденция совпала с началом применения более интенсивной терапии, увеличением диапазона хирургического лечения всевозможных врожденных аномалий, многие из которых затрагивают желудочно-кишечный тракт, и расширенным применением оборудования, такого как реанимационная аппаратура, инкубаторы и аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Аналогичный рост частоты заболевания, вызванный грамотрицательными бактериями, наблюдаемый среди взрослых, по данным больниц, связывают в основном с расширенным применением антибактериальных препаратов [40], что справедливо и в отношении отделений интенсивной терапии новорожденных. Защитный баланс, поддерживаемый нормальной бактериальной флорой, неминуемо нарушается при лечении такими лекарствами. Рост таких микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, в увлажнителях новой аппаратуры, а также появление многих других видов грамотрицательных микроорганизмов нередко вызывали эпидемии летальных заболеваний среди новорожденных, до тех пор пока в педиатрии не стали применять текущую стерилизацию оборудования.

Относительный рост заболеваемости, вызванной стрептококками группы В, передаваемых матерью, обусловлен несколькими причинами. Во время разработки классификации групп стрептококка в 30-х годах Lancefield относила стрептококк группы В к нормальной флоре влагалища. Относительно небольшое число диагностических посевов крови, производимых вплоть до 60-х годов в первые 48 ч, и широко распространенная

тогда практика лечения респираторного дистресс-синдрома с помощью «профилактического» применения антибиотиков могли привести к заниженному выявлению при патологоанатомическом исследовании инфекции, вызванной стрептококками группы В [63]. Кроме того, расширенное применение хирургической индукции родов¹ и трансвагинального мониторингового наблюдения за состоянием плода могли обуславливать искусственное внедрение микроорганизмов в амниотическую жидкость колонизированных женщин, в которой микроорганизмы могли расти и размножаться, вызывая последующую инвазию плода. Частые ректальные и влагалищные исследования во время родов могут также обуславливать аналогичные явления [42], хотя данные о повышении частоты таких манипуляций в последние годы отсутствуют. Кроме того, риск инфицирования не ограничен только инфекцией, вызванной стрептококком группы В [43]. Нельзя не учитывать, что большее, чем раньше, число женщин колонизировано, кроме стрептококков группы В, другими микроорганизмами вследствие тенденции к большей сексуальной раскованности и того факта, что беременность в наши дни отмечается в более раннем возрасте (см. гл. 4). Труднее объяснить резкое повышение частоты некротизирующего энтероколита, но оно аналогично весьма сходному состоянию, известному под названием индуцированного антибиотиками колита или псевдомембранозного колита, заболевания, все чаще поражающего группу престарелых тяжелобольных в последние годы, особенно после хирургических вмешательств на кишечнике. В то время как у взрослых весьма возможна этиологическая роль микроорганизма *Clostridium difficile*, до сих пор ни один микроорганизм не был выявлен в качестве причины этого состояния у новорожденных, правда, нельзя исключить того, что меняющиеся правила вскармливания также могут играть важную этиологическую роль при этом заболевании [29]. Вряд ли можно ожидать в ближайшем будущем подтверждения правильности рассмотренных причин наблюдаемых изменений, однако это лишь подчеркивает необходимость тщательной документации любых изменений в практике клинической пре- и неонатологии, независимо от их важности или второстепенности.

Значение пренатальной, неонатальной и интранатальной инфекции на современном этапе

Точная оценка в численном измерении влияния бактериальной инфекции на организм плода и новорожденного всегда была практически невозможной. Показатели заболеваемости варьируют в зависимости от социально-экономических условий той или иной группы населения, показателей пренатальной смертности и существенно зависят от различия частоты опреде-

¹ Имеется в виду амниотомия. — *Примеч. пер.*

лений посевов крови, диагностических методов и частоты производимых патологоанатомических исследований. Кроме того, для получения представления об отдаленных последствиях среди выживших новорожденных необходимо последующее наблюдение, которое обязательно должно быть полным и длительным. Наибольшие неточности существуют в отношении различий между пренатальной, интранатальной и постнатальной инфекцией. Klein и соавт. [44] указывают, что «разнообразные микроорганизмы могут инфицировать женщину в первые недели беременности и вызывать смерть или резорбцию эмбриона». Хотя в работе этих авторов не приводятся подтверждающие факты, они признают, что трудно оценить частоту подобного исхода при инфицировании любого отдельно взятого микроорганизма. Кроме гибели эмбриона, единственным другим исходом заболевания в первые 8—10 нед внутриутробного развития являются врожденные аномалии плода [45]. Насколько нам известно, нет данных, подтверждающих, что бактерии способны вызывать врожденные аномалии, хотя существуют предположения, допускающие подобную возможность [46], а причина многих врожденных аномалий до сих пор неизвестна. Слишком большое число видов бактерий, каждый со множеством индивидуальных серотипов, теоретически способны обуславливать подобные аномалии или гибель плода, что препятствует проведению исследований по серологическим линиям в отличие от таковых при вирусных инфекциях.

На основании данных, полученных в результате собственных наблюдений при проведении 249 вскрытий в Белфасте, и обобщенных данных нескольких работ из Чикаго о результатах 511 патологоанатомических исследований мертворожденных Morison [47] показал, что пренатальная инфекция встречается в 1% случаев антенатальной гибели плода (не подразделяя инфекции на бактериальные, другие невирусные и вирусные, а также исключая сифилис). Дальнейшие представления о распространенности основных летальных бактериальных инфекций могут быть получены при исследовании перинатальной смертности в широких масштабах. Некоторые различия в интерпретации при этом будут незначительными при условии, что определения ее являются абсолютно точными и оговорены заранее. По данным обследования, проведенного в Англии в 1958 г., перинатальная смертность, включая мертворождения и смертельные исходы в первой неделе жизни, составила 33 на 1000 новорожденных. В 4,4% случаев всех смертей законнорожденных одноплодных новорожденных причиной смерти была инфекция у детей, у которых масса тела при рождении была ниже 1,8 кг. Уже в то время подобные случаи классифицировались как недоношенность [48]. При проведении второго обследования в 1970 г. данные были соответственно 24 на 1000 живорожденных и 1,2%. Отмечено значительное снижение смертности от пневмонии с 1,3 случая на 1000 родов в 1958 г. (включая одноплодные и

двуплодные беременности) до 0,1 на 1000 живорожденных в 1970 г. [49]. Обобщенное исследование пренатальной смертности, проведенное в США в Национальном институте неврологии в период с 1959 по 1965 г. на основании данных 12 городских больниц различных районов, включавших 53 518 беременностей, включало в показатель перинатальной смертности гибель плода в возрасте от 20 нед внутриутробного развития до 28-го дня после рождения. Общая перинатальная смертность составила 39 случаев на 1000 родов. Выборочные данные патологоанатомических исследований показали, что смерть от сепсиса и пневмонии (оба эти диагноза необязательно взаимно исключали друг друга) отмечалась соответственно в 1,5 и 11,3% случаев у новорожденных среди белого населения и в 3,3 и 18,2% случаев среди новорожденных с темным цветом кожи. Смерть от пневмонии наблюдалась более часто у новорожденных с массой тела при рождении, превышающей 2,5 кг, тогда как смертность от сепсиса отмечалась в приблизительно одинаковых пропорциях у детей с низкой и нормальной массой тела при рождении. Такое же распределение отмечалось у мертворожденных и в отдельно рассматриваемых случаях неонатальной смерти [50]. Naeye и соавт. в ряде статей, используя данные собственных наблюдений из Нью-Йорка, а также данные Collaborative Perinatal Project, пришли к выводу, что инфекция (выражающаяся в виде синдрома инфицированной амниотической жидкости и врожденной пневмонии) является главной причиной гибели плода и новорожденного, и подчеркнули тесную связь этих явлений с неблагоприятными социальными условиями [51—54].

О специфических видах инфекции, таких как бактериемия, менингит, остеомиелит, более часто сообщают из отдельных учреждений, не давая определения характера населения, которое они обслуживают. В понятия «заболеваемость» (prevalence) и «частота заболеваний» (incidence) нередко вкладывают разный смысл, и применение этих терминов в литературе по неонатологии не может удовлетворять эпидемиологов. Под термином «заболеваемость» мы понимаем число заболеваний на 1000 живых новорожденных обследуемого населения (обычно данной больницы или целого ряда больниц) за 28 дней жизни. Поскольку доношенных новорожденных обычно выписывают из родильного дома через неделю после рождения или ранее и после этого с диагнозом бактериальной инфекции они могут поступить в больницу, сведения о чем в родильный дом не поступают, то истинная заболеваемость многими такими инфекциями неизвестна. Под термином «частота заболевания» неонатальной инфекцией мы понимаем число случаев заболевания на 1000 живых новорожденных в данной географической местности на момент обследования. Такие данные редко могут быть точными. Различные авторы по-разному используют эти термины, и мы можем приводить их лишь в том смысле, в котором они приво-

дятся в цитируемых работах. Считается, что общая частота заболевания системной бактериальной инфекцией среди новорожденных мало изменилась за последние 40 лет [27]. Трудно получить точные данные для подтверждения или опровержения этого утверждения, хотя результаты многих работ, проведенных по данным патологоанатомических исследований и проанализированных Nelson в 1960 г., дают основание полагать, что инфекция в качестве причины смерти новорожденных [55] имеет тенденцию к снижению по мере превращения некоторых институтов в региональные центры интенсивной терапии новорожденных и кардинального изменения их неонатальных служб за последнее десятилетие. В некоторых из этих учреждений частота бактериемии в действительности возрастает [17, 18, 25, 56], возможно, в связи с тем, что все большее число недоношенных новорожденных получают лечение. Кроме того, менингит у новорожденных встречается реже, чем раньше. До начала применения антибиотиков показатели частоты и смертности от этого заболевания были практически идентичными. Cruickshank выявил 33 случая менингита новорожденных в 800 последовательных патологоанатомических исследованиях новорожденных в период 1925—1927 гг. Приводимый им показатель смертности составляет 2,4 на 1000 живых новорожденных [57]. Используя данные Collaborative Perinatal Project, Overall отмечает, что частота заболевания в период 1959—1965 гг. составила 0,46 на 1000 живых новорожденных [58], а Goldacre для определенного населения (северо-западный район Темзы, Лондон) в период 1969—1973 гг. приводит показатель, равный 0,26 на 1000 живых новорожденных, исключая случаи, связанные с нейроанатомическими дефектами [59]. Изменившийся подход к проведению медицинского аборта в таких случаях может также влиять на данные последних лет.

Обследование, проводившееся периодически в Utah в течение 41 месяца в период с 1970 по 1974 г. в местном отделении новорожденных, показало, что показатель частоты госпитальной бактериальной инфекции в этом отделении существенно превышал таковой в других отделениях больницы. У $\frac{1}{4}$ новорожденных, госпитализированных на срок более 48 ч, развивались инфекционные заболевания, причем кожные инфекции составляли около 40% от общего числа случаев. Пневмония отмечалась в 29% случаев, бактериемия — в 14%, менингит — в 4% случаев [60]. Серьезные инфекции отмечены у 5% больных и более на 1000 новорожденных в больнице Мельбурна, при этом повторные влагалищные обследования и инструментальные методы, способствующие родоразрешению, несомненно, являлись предрасполагающими факторами [43]. В результате обследования, проведенного в штате Yowa в течение 2 лет, приобретенные инфекции отмечены у 0,6% новорожденных, поступивших в здоровую детскую, и у 16,9% новорожденных, поступивших в отделение интенсивной терапии [61]. В проспективном исследовании, про-

водившемся в Hammersmith Hospital в течение 6 мес, тяжелые инфекции наблюдались у 13,8% новорожденных, поступивших в районное отделение интенсивной терапии, у которых средняя масса тела при рождении была 1,4 кг. У 32% детей инфекционные заболевания, наиболее частым из которых была бактериемия, развились в течение первых 48 ч жизни. Некротизирующий энтероколит и пневмония занимали, соответственно 2-е и 3-е место по степени важности, но оба эти заболевания встречались гораздо реже [26]. Результаты пятилетнего обследования, проведенного в Бостоне, показали стойкую зависимость между госпитальными инфекциями у новорожденных и повышенным риском летального исхода [64]. В одном из детских отделений интенсивной терапии приобретенные бактериальные инфекции вызвали необходимость продления госпитализации почти у трети новорожденных [65]. Подобные сообщения, однако, связаны со все большей концентрацией в таких отделениях детей с низкой массой тела.

Как уже было сказано, большинство новорожденных от здоровых матерей не страдают бактериальными инфекциями. Для относительно небольшого числа новорожденных, которые приобретают инфекционные заболевания либо во время пренатального периода, либо в родах или после них, существует определенный риск смертельного исхода или инвалидизации в случае, если инфекция носит тяжелый характер. Структура органов, которые должны на этой стадии быстро развиваться, может быть необратимо нарушена, а потенциал для их роста может быть ограничен. Когда таким органом оказывается головной мозг или почка, качество жизни для ребенка и его семьи может быть серьезно снижено и продолжительность жизни может быть уменьшена. Ограниченная функция органов, вызванная иногда перенесенным в неонатальном периоде остеомиелитом и септическим артритом, может приводить к необходимости применения корригирующей хирургии и повторной госпитализации на протяжении ряда лет. Хотя и медленно, но накапливаются убедительные данные, дающие основание полагать, что перенесенные на ранних этапах жизни респираторные инфекции могут обуславливать впоследствии развитие обструктивных заболеваний органов дыхания [62]. Отсюда следует, что вопрос об инфекциях новорожденных является весьма важным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bulloch W.* The History of Bacteriology. London, Oxford University Press, 1975.
2. *Wilson G. S., Miles A. A. (eds.)* Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. 6th Ed. Vols I and II. London, Edward Arnold, 1975.
3. *Freeman B. A., Burrows.* Textbook of Microbiology. 22nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1984.
4. *Hicks H. T., French H.* Typhoid fever and pregnancy with special reference to foetal infection. — *Lancet*, 1905, 1, 1491—1493.

5. *Signi A. G., Bruce R. D.* Umbilical diphtheria. — Arch. Dis. Child., 1932, 7, 43—46.
6. *Hageman J., Shulman S., Schreiber M., Luck S., Yogev R.* Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. — Pediatrics, 1980, 66, 980—984.
7. *Rubin L. G., Altman J., Epple L. K., Yolken R. H.* Vibrio cholerae meningitis in a neonate. — J. Pediatr., 1981, 98, 940—942.
8. *White M. E., Rosenbaum R. J., Canfield T. M., Poland J. D.* Plague in a neonate. — Am. J. Dis. Child., 1981, 135, 418—419.
9. *Hirschhorn N., Chowdhury A. K. M. A., Lindenbaum J.* Cholera in pregnant women. — Lancet, 1969, 1, 1230—1232.
10. *Chandra R. K.* Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. — Am. J. Dis. Child., 1975, 129, 450—454.
11. *Chandra R. K., Matsumura T.* Ontogenetic development of the immune system and effects of fetal growth retardation. — J. Perinat. Med., 1979, 7, 279—290.
12. *Henschen F., Reenstierna J.* Zur Pathogenese der sogenannten Weilschen Krankheit: Ein fall von Proteusinfektion beim Saugling. — Z. Kinderheilkd., 1916, 14, 185—196.
13. *Condat.* Sur une petite épidémie de pneumococcie chez le nouveau-né. — Arch. Med. Enf., 1917, 20, 88—91.
14. *Yllpö A.* Pathologisch-anatomische Studien bei Frühgeborenen. — Z. Kinderheilkd., 1919, 20, 213—431.
15. *Dunham E. C.* Septicemia in the newborn. — Am. J. Dis. Child., 1933, 45, 229—253.
16. *Nyhan W. L., Fousek M. D.* Septicemia of the newborn. — Pediatrics, 1958, 22, 268—278.
17. *Gluck L., Wood H. F., Fousek M. D.* Septicemia of the newborn. — Pediatr. Clin. North Am., 1966, 13, 1131—1148.
18. *Freedman R. M., Ingram D. L., Gross I., Ehrenkrantz R. A., Warshaw J. B., Baltimore R. S.* A half century of neonatal sepsis at Yale. 1928—1978. — Am. J. Dis. Child., 1981, 135, 140—144.
19. *Silverman W. A., Homan W. E.* Sepsis of obscure origin in the newborn. — Pediatrics, 1949, 3, 157—176.
20. *Smith R. T., Platou E. S., Good R. A.* Septicemia of the newborn. Current status of the problem. — Pediatrics, 1956, 17, 549—575.
21. *Moorman R. S. Jr., Sell S. H.* Neonatal septicemia. — South Med. J., 1961, 54, 137—141.
22. *Buetow K. C., Klein S. W., Lane R. B.* Septicemia in premature infants. The characteristics, treatments and prevention of septicemia in premature infants. — Am. J. Dis. Child., 1965, 110, 29—41.
23. *McCracken G. H. Jr., Shinefield H. R.* Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. — Am. J. Dis. Child., 1966, 112, 33—39.
24. *Jeffery H., Mitchison R., Wigglesworth J. S., Davies P. A.* Early neonatal bacteraemia. Comparison of Group B Streptococcal, other Gram-positive and Gram-negative infections. — Arch. Dis. Child., 1977, 52, 683—686.
25. *Battisti O., Mitchison R., Davies P. A.* Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. — Arch. Dis. Child., 1981, 56, 775—778.
26. *Oto A.* Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — J. Infect., 1982, 5, 117—126.
27. *Klein J. O., Marcy S. M.* Bacterial sepsis and meningitis. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 679—735.
28. *Henderson J. L.* Infection in the newborn. — Edinb. Med. J., 1943, 50, 535—553.
29. *Brown E. G., Sweet A. Y. (eds.)* Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Monographs in Neonatology. New York, Grune and Stratton, 1980.
30. *Ledger W. J.* Complications associated with invasive monitoring. — Semin. Perinatol., 1978, 2, 187—194.
31. *Sagy M., Barzilay Z., Yahav J.* Severe neonatal chlamydial pneumonitis. — Am. J. Dis. Child., 1980, 134, 89—91.

32. *Gewitz M., Dinwiddie R., Rees L., Volikas O., Yuille T., O'Connell B., Marshall W. C.* Mycoplasma Hominis. A cause of neonatal meningitis. — Arch. Dis. Child., 1979, 54, 231—233.
33. *Shurin P. A., Alpert S., Rosner B., Driscoll S. G., Lee Y.-H., McCormack W. M., Santamarina B. A. G., Kass E. H.* Chorioamnionitis and colonization of the newborn infant with genital mycoplasmas. — N. Engl. J. Med., 1975, 293, 5—8.
34. *Chow A. W., Leake R. D., Yamauchi T., Anthony B. F., Guze L. B.* The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: analysis of 23 cases and review of the literature. — Pediatrics, 1974, 54, 736—745.
35. *Polin R. A., Brown L. W.* Infant botulism. — Pediatr. Clin. North Am., 1979, 26, 345—354.
36. *Montgomery T. L.* Adolescent sexuality and paramarriage. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 818—824.
37. *Roberts A. M., Steer P. J.* Bacterial motility and intrauterine catheter-borne infection. — Br. J. Obstet. Gynaecol., 1977, 84, 336—338.
38. *Davis J. P., Gutman L. T., Higgins M. V., Katz S. L., Welt S. I., Wilfert C. M.* Nasal colonization of infants with Group B Streptococcus associated with intrauterine pressure transducers. — J. Infect. Dis., 1978, 138, 804—810.
39. *Medical Research Council.* An assessment of the hazards of amniocentesis. — Br. J. Obstet. Gynaecol., 1978, 85 (Suppl. 2), 1—41.
40. *McGowan J. E. Jr., Barnes M. W., Finland M.* Bacteremia at Boston City Hospital: occurrence and mortality during 12 selected years (1935—1972), with special reference to hospital—acquired cases. — J. Infect. Dis., 1975, 132, 316—335.
41. *Lancefield R. C.* A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. — J. Exp. Med., 1933, 57, 571—595.
42. *Franciosi R. A.* Hypothesis to explain the emergence of early onset Group B streptococcal infection in newborns. — Minn. Med., 1980, 63, 267—269.
43. *Cockington R. A., Drew J. H.* Neonatal infection in a maternity hospital. — Aust. Paediatr. J., 1977, 13, 105—109.
44. *Klein J. O., Remington J. S., Marcy S. M.* Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 1—26.
45. *Potter E. L., Craig J. M.* Pathology of the Fetus and the Infant. 3rd Ed. London, Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., 1976.
46. *Dungal N.* Listeriosis in four sibling. — Lancet, 1961, 2, 513—516.
47. *Morison J. E.* Foetal and Neonatal Pathology. 3rd Ed. London, Butterworths, 1970.
48. *Baird D., Thomson A. M.* The survey perinatal deaths re-classified by special clinico-pathological assessment. — In: Butler N. R., Alberman E. D. (eds.) Perinatal Problems. Edinburgh, Livingstone, 1969, pp. 200—210.
49. *Claireaux A.* Stillbirths and first week deaths. — In: Chamberlain R., Chamberlain G., Howlett B., Claireaux A. (eds.) British Births 1970. Vol. 1. The first week of life. London, Heineman Medical, 1975, pp. 235—253.
50. *Niswander K. R., Gordon M.* The Women and Their Pregnancies. Philadelphia, WB Saunders Company, 1972.
51. *Naeye R. L., Blanc W. A.* Relation of poverty and race to antenatal infection. — N. Engl. J. Med., 1970, 283, 555—560.
52. *Naeye R. L., Blanc W. A.* Unfavorable outcome of pregnancy: repeated losses. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1973, 116, 1133—1137.
53. *Naeye R. L., Dellinger W. S., Blanc W. A.* Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections. — J. Pediatr., 1971, 79, 733—739.
54. *Naeye R. L., Peters E. C.* Amniotic fluid infections with intact membranes leading to perinatal death: a prospective study. — Pediatrics, 1978, 61, 171—177.
55. *Nelson W. E.* On the role of infections in neonatal mortality. — J. Pediatr., 1960, 56, 274—284.

56. *Bennet R., Eriksson M., Zetterstrom R.* Increasing incidence of neonatal septicemia: causative organism and predisposing risk factors. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 207—210.
57. *Cruickshank J. N.* The causes of neo-natal death. A study based on the post-mortem examination of 800 infants who died during the first weeks of life. Special Report Series, Medical Research Council No. 145. London, His Majesty's Stationery Office 1930, pp. 1—87.
58. *Overall J. C. Jr.* Neonatal bacterial meningitis. Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. — *J. Pediatr.*, 1970, 76, 499—511.
59. *Goldacre M. J.* Acute bacterial meningitis in childhood. Incidence and mortality in a defined population. — *Lancet*, 1976, 1, 28—31.
60. *Hemming W. G., Overall J. C. Jr., Britt M. R.* Nosocomial infections in a newborn intensive — care unit. Results of forty-one months of surveillance. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1310—1316.
61. *Maguire G. C., Nordin J., Myers M. G., Koontz F. P., Hierholzer W., Nassif E.* Infections acquired by young infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 693—698.
62. *Burrows B., Knudson R. J., Lebowitz M. D.* The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, 115, 751—760.
63. *Hamoudi A. C., Hamoudi A. B.* Fatal Group B streptococcal pneumonia in neonates. Effects of antibiotics. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1981, 76, 823—826.
64. *Goldman D. A., Freeman J., Durbin W. A. Jr.* Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 635—641.
65. *Hoogkamp-Korstanje J. A. A., Cats B., Senders R. Ch., van Ertbruggen I.* Analysis of bacterial infections in a neonatal intensive care unit. — *J. Hosp. Infect.*, 1982, 3, 275—284.

Защитные механизмы организма-хозяина

Подавляющее большинство новорожденных от здоровых родителей рождаются «бактериологически» стерильными и «иммунологически» незрелыми в потенциально враждебную, полную микроорганизмов окружающую среду. Это дает основание полагать, что, указывают Smith и Eitzman, иммунные механизмы, способные противодействовать подобной угрозе, формируются в период внутриутробной жизни [1]. В этой главе мы приведем лишь схематичное описание наиболее важных положений по защитным механизмам организма новорожденного. Заинтересованный читатель может обратиться к глубоким исследованиям исторического развития и детальным описаниям этого огромного и постоянно усложняющегося вопроса [2—9], [10].

Среда, окружающая плод в матке

Иммунная система матери до рождения выполняет двойную нагрузку: как иммунная система матери и как иммунная система плода, которые невозможно рассматривать отдельно. Несмотря на то что иммунокомпетентные лимфоциты матери циркулируют в тесном контакте с трофобластом, фетоплацентарная единица не отторгается в качестве аллотрансплантата, т. е. ткани имеют один и тот же вид, но отличаются по генетической конституции [10]. В задачу настоящей работы не входит обсуждение причин этого явления, многие из которых до сих пор носят спорный характер, но исследования, проведенные в последнее время, предполагают необходимость многих тонких изменений в иммунном статусе матери, которые необходимы для нормального развития беременности и опосредуются гормонами, среди которых важнейшую роль играют эстрогены [11—12]. Еще более важным может быть угнетение Т-клеток плода, опосредованное простагландинами [13].

Существует немного убедительных фактов, свидетельствующих в пользу того, что вследствие измененного иммунитета беременные женщины обладают повышенной чувствительностью к бактериальной инфекции, хотя в отношении вирусной инфекции у беременных отмечается повышенная чувствительность [14]. Охогп сообщает о целом ряде случаев пневмонии, наблюдав-

шихся у женщин на разных сроках беременности в период 1926—1953 гг.; инфекции были наиболее частой неакушерской причиной материнской смертности [15]. Исследования этого автора часто приводятся в качестве аргумента в пользу повышенной чувствительности беременных к бактериальной инфекции, но поскольку нет точных данных для сопоставления распространенности инфекции и смертности среди небеременных женщин сравнимого возраста, в особенности в период до применения антибиотиков, то это предположение трудно считать убедительным.

В ряде работ, выполненных *in vitro*, были описаны некоторые изменения функции нейтрофильных лейкоцитов матери. Так, была показана сниженная активность гексозомонофосфатного шунта нейтрофилов [16], но, с другой стороны, отмечено повышение их бактерицидной активности, связанной с повышенной активностью миелопероксидазы во время фагоцитоза [17]. В других работах показано, что *E. coli* более интенсивно размножается в моче беременных, чем небеременных [18]. Изменения, происходящие в лимфоидной ткани и со стороны гуморального ответа во время беременности, обсуждаются в работе Stirrat [19].

Маточные (фаллопиевы) трубы и полость матки в норме стерильны, таким образом, для оплодотворенной яйцеклетки обеспечивается свободный от бактерий путь к эндометрию. Позднее развивающийся плод, подобно кокону, окружается оболочкой, состоящей из спаянных амниона и хориона, в свою очередь заключенных в материнскую децидуальную оболочку, и кнаружи защищается ворсинками хориона. Для развития инфекции микроорганизмами необходимо пройти через все эти защитные слои [20]. Крупные рассеянные кровеносные сосуды и отсутствие капилляров в субамниотических тканях хориона также делают проникновение бактерий или их токсинов в кровоток плода маловероятным [20]. В цервикальной слизи присутствуют бактерицидные факторы [21], хотя, как было показано экспериментально, во время ангуляторной фазы микроорганизмы могут мигрировать в цервикальную слизь вместе с продвигающимися сперматозоидами [22]. Есть основания полагать, что в бактериальной флоре родового канала происходят тонкие изменения во время беременности, чтобы сделать родовые пути менее опасными для плода во время родов [23] (см. гл. 4).

Роль плаценты в защите организма хозяина от инфекций до сих пор выяснена недостаточно. Плацента может быть инфицирована микроорганизмами, либо восходящими из родовых путей, либо проникшими по материнским кровеносным сосудам; в редких случаях инфицирование плаценты может происходить путем прямого распространения инфекции с инфицированной стенки матки. При трансплацентарном распространении инфекции вовлечение плаценты может быть обширным, как это имеет

место в случае туберкулеза или малярии [24], в то время как плод может оставаться незатронутым инфекцией. Таким образом, плацента явно может выполнять роль неспецифического физического барьера [25]. Кроме того, возможно, что плацента представляет некоторые защитные механизмы плода, так как известно, что она продуцирует интерферон [26]. Исследования последних лет дают основания полагать, что плаценту можно рассматривать как важный орган мононуклеарной фагоцитарной системы, так как на протяжении всей беременности в плаценте обнаруживаются обширные популяции мононуклеарных фагоцитов [27].

Основной функцией околоплодной жидкости является обеспечение плоду пространства для роста и движения, а также роль амортизатора [28]; в случае, если околоплодная жидкость обладает какой-либо антибактериальной активностью, то это является дополнительным преимуществом. Околоплодная жидкость по составу подобна внеклеточной жидкости плода в первую половину беременности, и их можно рассматривать как единую среду, так как на этой стадии развития кожа плода обладает сильно выраженной проницаемостью [28]. По мере созревания кожи плода, приблизительно к середине беременности, эта неразрывность нарушается, околоплодная жидкость перестает быть идентичной внеклеточной жидкости плода или матери и в последнем триместре беременности объем этой жидкости колеблется в пределах 500—1500 мл [28]. Как и следовало ожидать, в околоплодной жидкости обнаруживаются разнообразные противoinфекционные вещества, такие как иммуноглобулины, нейтрофильные лейкоциты, β -лизин, лизоцим, трансферрин и пероксидаза, что подтверждает роль защитной функции околоплодной жидкости по отношению к плоду [29—30]. Первоначально высказывались спорные мнения относительно способности околоплодной жидкости подавлять рост бактерий. В некоторых ранних работах высказывались предположения о такой ограниченной способности [31—32], в то время как в других работах, возможно по методологическим причинам, приводились противоположные результаты [33—36]. Работы, проведенные *in vitro*, с убедительностью показывают, что меконий, добавленный к околоплодной жидкости, представляет собой хорошую среду для роста микроорганизмов, особенно *E. coli*, *Listeria monocytogenes* [34]. Фагоциты, помещенные в меконий, подвергались дегенеративным изменениям [37].

В исследованиях последних лет обнаружено, что околоплодная жидкость содержит фракцию из целого ряда полипептидов с низкой молекулярной массой, обладающих бактериостатической активностью благодаря присутствию цинка [38, 40]. β -Лизин околоплодной жидкости в конце беременности, как было показано, обладает бактериостатической активностью, связанной с присутствием цинка, против кишечных бактерий, анаэробных грамотрицательных палочек и грамположительных аэроб-

ных и анаэробных кокков; в отношении аэробных и анаэробных грамположительных бактерий активность носит бактерицидный характер и не зависит от концентрации ионов цинка [41—42]. В околоплодной жидкости были обнаружены специфические опсонизирующие факторы для *E. coli* и стрептококка группы В типа III; максимальная опсоническая активность обнаруживалась в начале III триместра, но не в конце беременности [43]. Считается, что в период с 25-й недели до конца беременности бактериолитическая активность увеличивается в 3 раза [44], кроме того, Evaldson и Nord, изучая антибактериальную способность по другой методике, в I, II и III триместрах беременности обнаружили во всех случаях выраженный рост стрептококка группы В [45]. Рост *Bacteroides fragilis* первоначально подавлялся на период 8 ч в пробах всех 3 триместров, после чего способность к росту восстанавливалась во всех пробах I триместра и в большинстве проб II и III триместров. Временное подавление *E. coli* в течение 8 ч присутствовало только в пробах последнего триместра [45].

Результаты этих наблюдений небольшого числа женщин и с использованием весьма различных методов исследования трудно поддаются сравнению. Однако, несмотря на индивидуальные особенности, несомненно, что околоплодная жидкость обладает защитным свойством [29]. У женщин из районов с низким уровнем жизни антимикробная активность околоплодной жидкости снижена [46—47]. Но даже у женщин с высоким социально-экономическим статусом при превышении определенных пределов бактериальной нагрузки или вирулентности бактерий, особенно на начальной стадии беременности, защитный барьер в виде околоплодной жидкости может быть преодолен.

Хотя околоплодная жидкость в норме стерильна, отдельные авторы отмечают рост бактерий при наличии целого околоплодного пузыря [48—50]. Биопсийное исследование оболочек околоплодного пузыря, сделанное около его внутренней оси в конце беременности, показывает дегенеративные процессы и некроз [37], а с момента разрыва оболочек околоплодного пузыря уровень бактериального загрязнения постоянно растет вплоть до момента родоразрешения [51].

Принципы защиты организма-хозяина

Человеческий организм обладает большой разновидностью взаимосвязанных способов самозащиты от инфекции. Передней линией защиты являются неповрежденные слои кожи и слизистые оболочки. Покровы внутренних поверхностей тела покрыты слизью, реснитчатый эпителий слизистой оболочки респираторной системы еще более усиливает защиту организма. Наличие лизоцима в различных жидкостях тела, таких как слезы, отделяемое слизистой оболочкой носа, слюна и моча, вместе с омывающим действием этих жидкостей создают дополнитель-

ную безопасность. При нарушении этих первичных барьеров формируется следующая линия защиты в виде других неспецифических механизмов, наиболее важное значение из которых имеет фагоцитоз. Эффективность этих механизмов существенно усиливается с помощью адаптивного иммунитета (например, в виде антител и Т-лимфоцитов), важными характеристиками которого являются специфичность, память и способность распознавать чужеродные антигена [10]. Повторный контакт с антигеном вызывает быстрый ответ в виде образования антител, более интенсивный, чем первый контакт, так как данный антиген узнается малочисленными клонами клеток, обладающих памятью, что влечет за собой быструю усиленную реакцию. В этом заключается принципиальная основа возникновения защитного эффекта после перенесенных первичных инфекций [10].

Гуморальные и клеточные компоненты специфического или адаптивного ответа, возникающего как реакция на проникновение антигена в тело организма, берут свое начало от В- и Т-лимфоцитов соответственно, в свою очередь происходящих из примитивных лимфоидных клеток костного мозга (рис. 3). Бактерии в первую очередь вызывают гуморальный иммунный ответ; он выражается в синтезе и выделении плазматическими клетками свободных антител, которые в свою очередь нейтрализуют токсины микроорганизмов и усиливают фагоцитоз. Клеточный иммунный ответ имеет более важное значение в отношении небольшого числа размножающихся внутриклеточно бактерий, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Bruceella abortus*, а также в отношении грибковой инфекции и паразитов, таких как *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii* и *Plasmodia*, а также развивающихся внутриклеточно вирусов. Этот вид иммунного ответа зависит от Т-лимфоцитов, обладающих специфическими поверхностными рецепторами, реагирующими с моноцитарными клетками-макрофагами и с синтезирующими медиаторы определенными Т-клетками, в то время как другие Т-клетки становятся цитотоксическими по отношению к клеткам-мишеням, несущим антиген [10]. Дифференцирование В- и Т-клеток осуществляется лабораторными методами в зависимости от их поверхностных маркеров. Т-клетки обладают способностью образовывать розетки с эритроцитами барана, а продуцирующие антитела В-клетки могут быть идентифицированы с помощью иммунофлюоресцентного метода [10]. В настоящее время лаборатории располагают моноклональными антителами для всех подклассов как Т-, так и В-клеток.

Имуноглобулины

Имуноглобулины — молекулы, функционирующие в качестве антител, представляют собой неоднородную группу, в которой каждая молекула принципиально состоит из двух тяжелых и двух легких пептидных цепей. Общепринято обозначать пять основных классов иммуноглобулинов человека, как IgG, IgM,

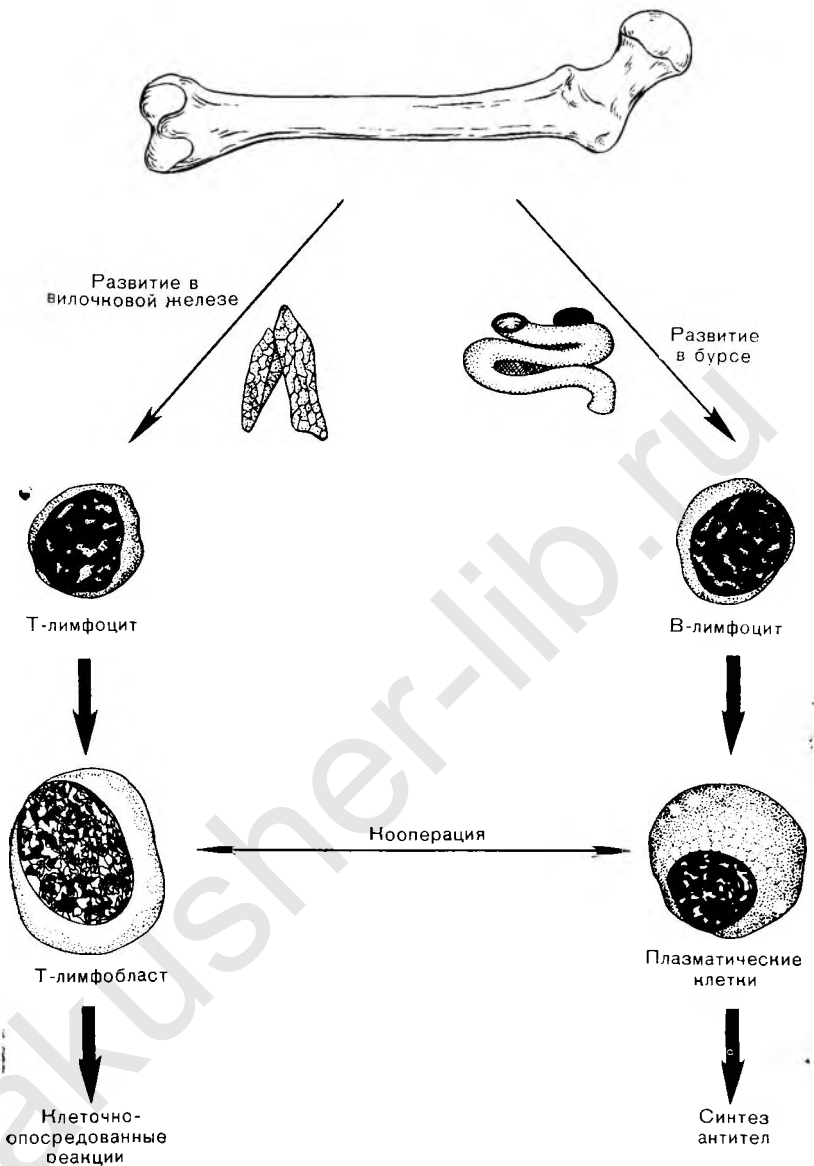


Рис. 3.

Процесс превращения клеток костного мозга в вилочковой железе (тимусе) и ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани в Т- и В-лимфоциты соответственно. При появлении антигенного стимула происходит пролиферация и трансформация клеток в лимфобласты и плазматические клетки (по Roitt I. M.: Essential Immunology. 4-th Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1980).

IgA, IgD, IgE. При обработке протеолитическими ферментами молекулы иммуноглобулина распадаются на три фрагмента. Два из них, которые связываются с антигеном и несут специфичность данного иммуноглобулина, формируют комплекс, известный под названием «фрагмент, связывающий антиген» (antigen binding fragment), или сокращенно Fab.

Третий, так называемый кристаллизирующийся фрагмент (crystallizable fragment), или Fc, не способен связываться с антигеном, но вместе с тем определяет биологическую активность молекулы. В составе IgG выделяют четыре подкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 и именно только этот иммуноглобулин и все его подклассы способны пересекать плацентарный барьер [10]. Класс IgG и до некоторой степени IgM и IgA содержат антитела к бактериальным токсинам, полисахаридам клеточной стенки, капсулам грамположительных (таких как пневмококк и стафилококк) и грамотрицательных бактерий (таких как Haemophilus и Neisseria), к типоспецифичному M-протеину стрептококка и внеклеточным продуктам этих бактерий [52]. Подклассы IgG1 и IgG3 могут индуцировать фагоцитоз непосредственно вследствие того, что рецептор на фагоцитах способен распознавать их Fc-фрагмент. Иммуноглобулины G1, G2 и G3 способны фиксировать комплемент. Наиболее сильное действие IgG отмечается во внесосудистой жидкости.

Действие IgM, наоборот, отмечается в основном внутри сосудов; этот иммуноглобулин играет наиболее важную роль при бактериемии; кроме того, он способен фиксировать комплемент. Антитела к антигенам липополисахаридных эндотоксинов, грамотрицательным бактериям относятся к классам IgM и IgG. Антитела, связанные с местным иммунитетом, секреторные IgA, присутствующие в материнском молоке, слюне, слезах, отделяемом слизистой оболочки носа, легких, кишечника, отличаются от IgA в сыворотке тем, что первые связаны с другим протеином, синтезируемым местными эпителиальными клетками и известным под названием «секреторной компонент». Процесс циркуляции и рециркуляции В-лимфоцитов представлен на рис. 4. Значение секреторного IgA, возможно, заключается в его свойстве подавлять способность бактерии прикрепляться к поверхностям слизистых оболочек. Иммуноглобулин D присутствует в основном на отдельных лимфоцитах и, по-видимому, не выполняет роль рецептора антигенов. Иммуноглобулин E, содержащий сенсibiliзирующие кожу анафилактические реагены, связан с тучными клетками и базофилами. При контакте с антигенами эти клетки в процессе дегрануляции являются медиаторами воспаления [10].

Комплемент

Попытки детально объяснить структуру комплемента нередко в прошлом вызывали у клиницистов ощущение беспомощности. Этот комплекс протеинов сыворотки, относящихся к гло-

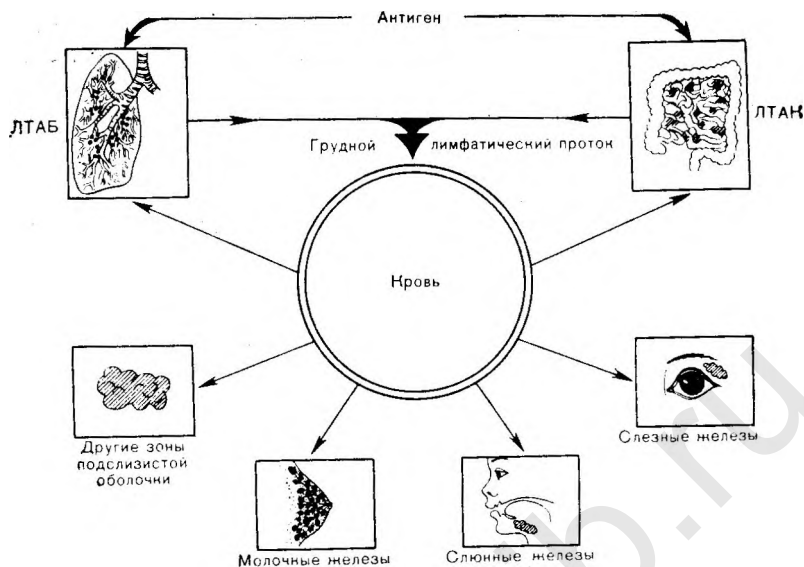


Рис. 4.

Гипотетическая модель распределения клеток, продуцирующих IgA. Клетки в результате антигенной стимуляции, по-видимому, перемещаются из центральных лимфоидных органов [лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (ЛТАК), или групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки)]; и лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (ЛТАБ)]. Селективными точками направления движения клеток могут быть экзокринные железы, например, в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте, но, кроме того, клетки могут поступать в слезные, слюнные и молочные железы, экзокринные секреты которых в конечном итоге поступают на слизистые оболочки. (Приводится в адаптированной форме с разрешения L. A. Hanson).

булиновой фракции, содержит девять компонентов: их обозначают С1—С9, причем С1 имеет три основных подкомпонента С1q, С1g и С1s. Фрагменты компонентов, получаемые в результате ферментного расщепления, обозначаются строчными буквами (например, С5a и С5b). Активированная форма компонента обозначается с помощью штриха, располагаемого над символом. Общая активность комплемента сокращенно обозначается СН50. Когда С1 активируется иммунным комплексом, например, таким, как антитело, связанное с бактериальным антигеном, он становится способным с помощью разнообразных ферментов активировать несколько молекул следующего компонента, каждая из которых затем активирует в свою очередь несколько молекул последующего компонента, и так далее, так называемый «эффект каскада» (рис. 5). (Поскольку компоненты были обозначены номерами до того, как последовательность событий в каскаде была окончательно установлена, каскад идет не в логической последовательности от С1 к С9, как этого следовало ожидать, а в следующем порядке: С1, С4, С2, С3, С5,

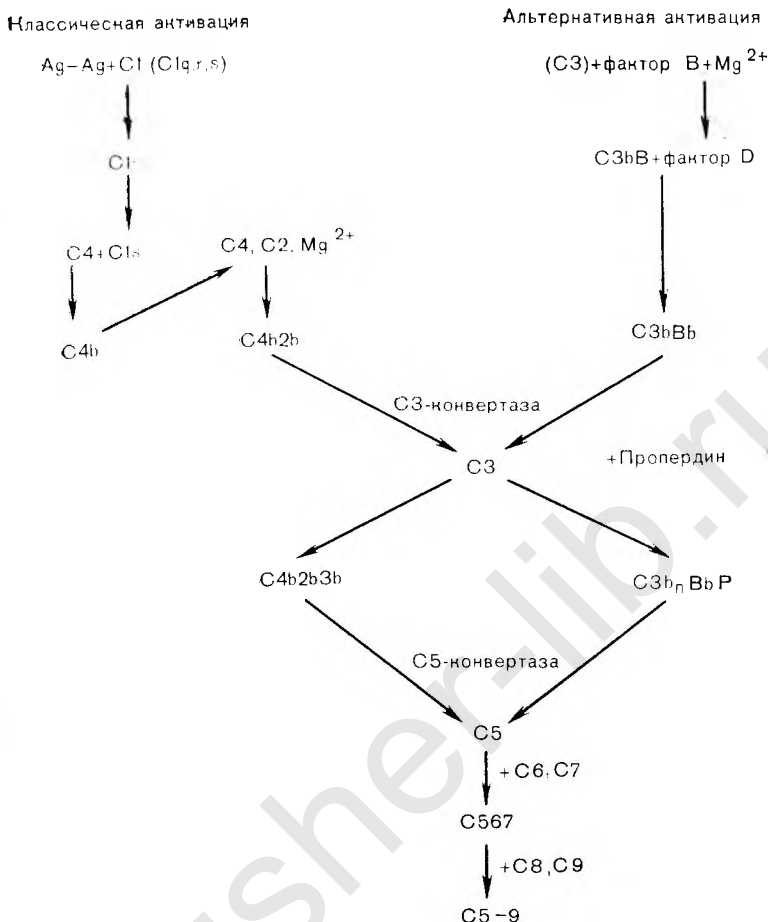


Рис. 5.

Классический и альтернативный пути активации комплемента. Активация по классическому пути начинается со взаимодействия C1 и комплексов антиген—антитело или С-реактивного белка; затем происходит расщепление C4 и C2. Альтернативный путь регулируется путем взаимодействия иницирующего фактора, фактора В, фактора пропердина и C3. Активация обоих путей приводит к расщеплению C3, образованию C5-конвертаз и взаимодействию последних компонентов комплемента (по Adinolfе M. Ontogeny of complement, lysozyme and lactoferrin in men. — In: Lampert H. P., Wood C. B. S. (eds.), Immunological Aspects of Infection in the Fetus and Newborn. London Academic Press, 1981, p. 19—52).

C6, C7, C8, C9.) Последние компоненты каскада C8 и C9 способны вызывать смерть клетки, нарушая целостность клеточной мембраны. Помимо этого «классического пути», комплемент может быть также активирован эндотоксином, IgA или по механизму обратной связи классического пути — так называемому

«альтернативному пути» или пропердиновой системе, в которой компоненты обозначаются буквами (например, В, D, Р) [10]. Активированный пропердин в свою очередь активирует С3, который, таким образом, занимает ключевую позицию между двумя путями и, кроме того, доминирует в количественном отношении. Из других веществ, участвующих в продолжении этой последовательности, можно отметить С3-конвертазу и фактор В [9, 10, 53].

Независимо от того, как задействован комплемент: с помощью IgM при классическом пути или эндотоксина при альтернативном пути, результатом его активации является бактериальный лизис некоторых грамотрицательных бактерий вследствие того, что комплемент позволяет лизоциму в присутствии антител IgA проникать сквозь клеточную стенку. Кроме того, очень важную роль комплемент играет в усилении фагоцитоза либо благодаря способности привлекать нейтрофильные лейкоциты, либо способствуя их прикреплению к микроорганизмам с помощью специальных поверхностных рецепторов [10].

Фагоцитоз

К наиболее важным из неспецифических защитных механизмов организма хозяина, очевидно, относится фагоцитарная функция нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов-макрофагов. Нейтрофильные лейкоциты, имеющие гораздо более короткую продолжительность жизни, проявляют свою активность в основном в кровяном русле, а моноциты-макрофаги, живущие дольше, обнаруживаются в основном в соединительной ткани, особенно в легких, печени, лимфатических узлах и селезенке. Запасной пул нейтрофилов организма — резерв, препятствующий истощению запасов нейтрофилов, — содержит во много раз больше клеток, чем число, циркулирующее в кровотоке. Среди циркулирующих в крови моноцитов различают клетки трех различных размеров, причем наиболее крупный моноцит обладает наибольшей хемотаксической способностью, чем моноциты двух других, меньших, размеров [54]. К разнообразным последовательным ступеням фагоцитоза относятся передвижения клеток, зависящие от направления (хемотаксис), скорости и частоты (хемокинез); распознавание клеток; заглатывание; внутриклеточное уничтожение и иммунная реактивность [6]. Распознавание фагоцитарной клеткой микроорганизма и ее прикрепление к нему осуществляются с помощью гуморальных факторов. Эти факторы покрывают и изменяют поверхность микроба, делая его более «привлекательным» для фагоцитоза и подготавливая микроорганизм для быстрого переваривания. Этот процесс известен под названием «опсонизация». Компонент комплемента С3, активированный по классическому или альтернативному пути, IgG1 и IgG3 являются основными опсонинами крови, хотя существуют и другие. Так, с помощью альтернативного пути две

подгруппы фрагментов С—С3 и С5а (последний имеет наибольшее значение) [10] — вместе с С-реактивным белком (глобулин, часто, хотя и непостоянно, присутствующий в крови во время острой стадии воспалительного процесса) [55] могут играть роль хемотаксических и привлекающих факторов [10, 56]. Другой подкомпонент комплемента — С3b прикрепляется к поверхности бактерий, тем самым обеспечивая возможность прикрепления С3b-рецепторов нейтрофильных лейкоцитов. В случае, если физический и химический состав бактерий позволяет ей избежать этой атаки, начатой по альтернативному пути, может быть активирован классический путь комплемента с помощью соответствующего иммуноглобулина; полученный комплекс бактерий и IgG или IgM затем способен привлекать нейтрофильные лейкоциты, которые прикрепляются к поверхности микроорганизма с помощью Fc-фрагмента иммуноглобулинов, G1 и G3 и своего собственного поверхностного рецептора для С3b.

После прикрепления бактерий к поверхности нейтрофильного лейкоцита или макрофага они заглатываются клетками и включаются в вакуоль [57—58]. На рис. 6 показан процесс прилипания грибковых частиц и их заглатывание гранулоцитом. Лизосомы клетки, содержащие различные катаболические ферменты [59], сливаются с вакуолью и бактерия уничтожается с помощью лизосомального содержимого и затем переваривается [61]. Метаболические изменения в лейкоците, предшествующие этим событиям, включают усиленный гликолиз и продукцию молочной кислоты и, что наиболее важно, усиленную продукцию окисленных радикалов (анион супероксида, перекись водорода и гидроксильный радикал), а также активацию гексозомонофосфатного шунта [62]. Окислительный метаболизм высвобождает энергию в виде света, что проявляется процессом хемилюминесценции, а не выделения тепла [63].

Развитие иммунной компетентности у плода и новорожденного

Малые лимфоциты, от которых происходят В- и Т-лимфоциты, появляются в периферической крови плода на 7—8-й неделе беременности [64], причем вилочковая железа (тимус) заселяются малыми лимфоцитами приблизительно на 10-й неделе, а розеткообразование лимфоцитов выявляется к 12 неделям внутриутробного развития. Признаки реакции трансплантат против хозяина как следствие плацентарного перехода материнских иммунокомпетентных клеток отмечаются редко, что предполагает функционирование клеточного иммунитета за время фетального периода жизни. Тем не менее неспособность некоторых плодов защитить себя от воздействия определенных видов вирусов указывает на ослабленную цитотоксическую способность Т-клеток. По-видимому, у новорожденного снижена Т-хелперная функция лимфоцитов при наличии активной супрессорной

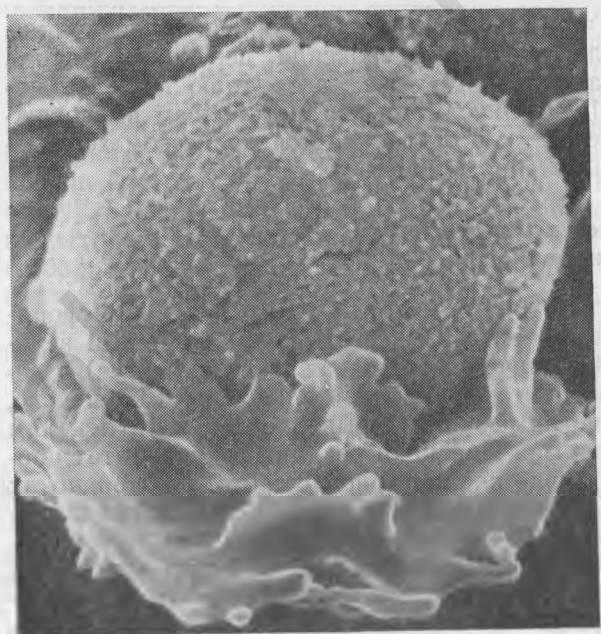
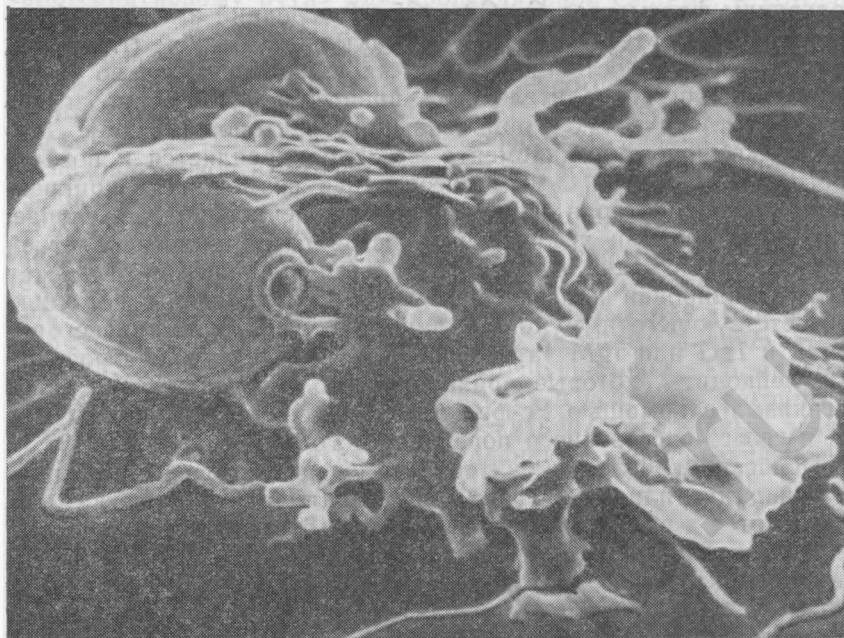


Рис. 6.

Взаимодействие грибковых частиц гранулоцитов.

а — прилипание грибковых частиц к гранулоциту; б — заглатывание грибковых частиц гранулоцитом. $\times 40\ 000$ (С разрешения J. Löbberg, H. Gnärpe and J. Belsheim).

функции. Однако, с другой стороны, у большинства клеток-мишеней новорожденного отмечается относительная нечувствительность к этим супрессивным сигналам. Эффективная супрессорная система, действующая во время внутриутробного развития, безусловно, играет важную роль в предупреждении угрожающей жизни реакции трансплантат против хозяина. Вместе с тем в этот весьма критический период роста сами клетки-мишени плода и новорожденного не должны подвергаться какому-либо подавлению роста [65].

Синтез IgM отмечается при 10-недельном развитии плода, IgG и IgE — при 12-недельном, IgA — 30-недельном развитии [66]. Тем не менее продукция всех видов иммуноглобулинов у здорового плода вплоть до рождения носит весьма ограниченный характер и в пуповинной крови IgA, IgM, IgD и IgE присутствуют лишь в следовых количествах [6]. Однако секреторный IgA наблюдается уже в слюне, вырабатываемой околоушными железами [66], в моче [68] и в «ведьмином» молочке, вырабатываемом некоторыми новорожденными [69—70]. Иммуноглобулин G матери благодаря специфической структурной конфигурации, которая соответствует структуре плацентарных рецепторов, активно проникает через плаценту вскоре после 16-й недели внутриутробного развития и далее [71], что ведет к тому, что при доношенной беременности его уровень в пуповинной крови может на 5—10% превышать количество иммуноглобулина G в крови матери [72]. Несмотря на это, встречаются ситуации, при которых антигены бактерий вызывают лишь слабый гуморально-иммунный ответ при рождении. Это явление связывают с антигенной блокадой материнским IgG.

Однако слабая реакция на антигены, с которыми организм ни матери, ни ребенка ранее не встречался, свидетельствует против этого предположения, кроме того, слабый иммунный ответ может также отмечаться у детей, рожденных от матерей с гипогаммаглобулинемией. Кроме того, возможна некоторая функциональная незрелость системы В-клеток.

Кроме случаев гипогаммаглобулинемии у матери, недостаточная передача материнского IgG отмечается в сочетании с отеком плаценты, и именно в такой комбинации дефицит IgG наблюдался у близнеца-донора при фетафетальной трансфузии в случае синдрома общей водянки плода и при врожденном заболевании печени [73]. Снижение количества IgG, переданного от матери, в сыворотке крови, медленный рост уровней IgG и IgA в сыворотке крови новорожденного и более быстрое увеличение содержания IgM в сыворотке новорожденного после рождения показаны на рис. 7. Необходимо отметить, что для различных подклассов IgG и время начала синтеза, и скорость синтетического процесса весьма различны [74]. Так, количество IgG1, IgG3 к концу первого года жизни ребенка достигает 50% от уровня взрослого человека, тогда как IgG2 и IgG4 достигают соответствующего уровня лишь с трехмесячного возраста.

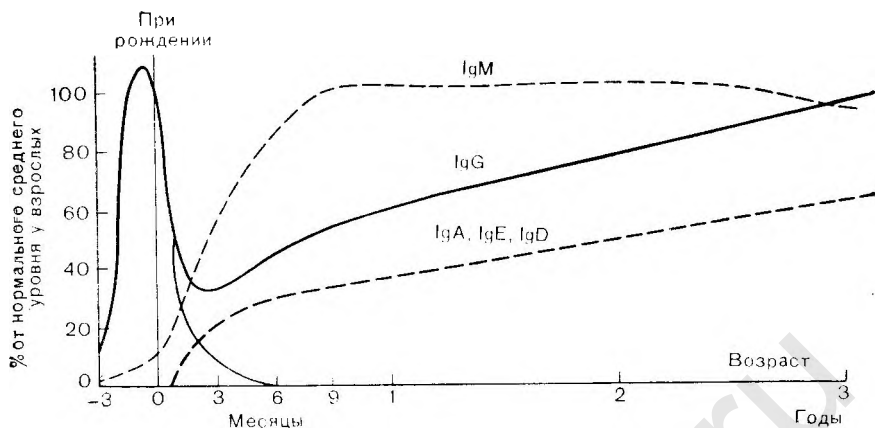


Рис. 7.

Изменение уровней содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови в норме по мере развития плода и в постнатальном периоде (по Hobbs J. R. Primary immune paresis. — In: Adinolfi M. (ed.). Immunology and Development, Clinics in Developmental Medical, N 34, London, spastics International Medical Publications, in association with William Heinemann Medical Books Ltd., 1969, p. 114—158).

ста ребенка. Последнее обстоятельство объясняет чувствительность маленьких детей к инфекции *Haemophilus influenzae* типа b, так как антитела к капсулярному антигену этого микроорганизма представлены в основном IgG2.

Молекулы комплемента также синтезируются начиная с раннего фетального периода. В частности, было обнаружено, что синтез C3 предшествует синтезу IgM. Тем не менее многие работы, представленные в обзоре Miller [6], показывают, что к моменту рождения уровни большинства отдельных компонентов комплемента, а также общая гемолитическая активность CH50 снижены по сравнению с уровнями взрослого человека. В одинаковой степени недостаточно выражена активация как альтернативного, так и классического путей комплемента, что предполагает развитие этих систем как единого целого [75]. Уровни различных компонентов комплемента, наблюдаемые при рождении ребенка и в возрасте 6 мес, в виде процентного отношения к уровню взрослых показаны на рис. 8. На ранних сроках внутриутробного развития, кроме иммуноглобулинов и комплемента, в сыворотке крови плода может быть обнаружен в небольших количествах лизоцим. У доношенного зрелого новорожденного уровень лизоцима в сыворотке при рождении слегка превышает таковой у матери [76]; кроме того, это вещество обнаруживается в различных тканях плода [77]. Начиная с 13-недельного внутриутробного развития в мононуклеарах и, возможно, в гранулоцитах выявлялся лактоферрин, железосвязывающий гликопротеин, способный оказывать бактериостатическое

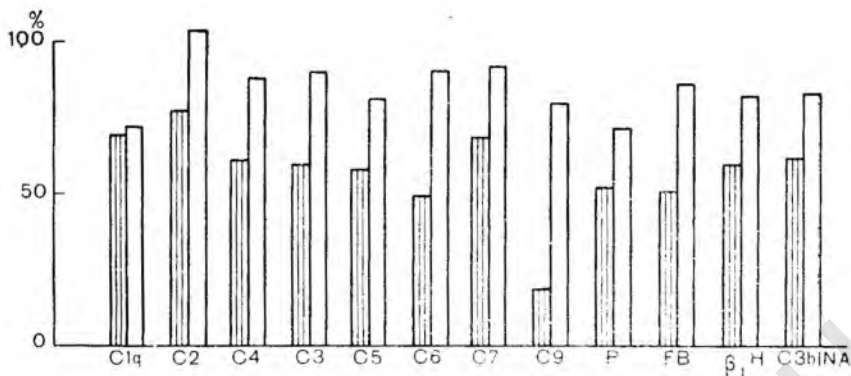


Рис. 8.

Эволюция компонентов комплемента сыворотки. Показаны средние уровни компонентов в сыворотке новорожденных (заштрихованные столбики) и в возрасте 6 мес (незаштрихованные столбики); и те и другие представлены в виде процентного отношения от нормальных уровней взрослых (по Adinolfi M., Stern C. Ontogeny of acquired immunity and maternal-fetal immunological interactions. — In: Beard R. W., Nathanielsz P. (eds.). *Fetal Medicine and Physiology*, New York, Marcel Dekker Inc. 1984, pp. 81—126).

действие вследствие своей способности лишать бактерии свободного железа, необходимого для их роста. Подобные лактоферринположительные клетки широко распространены и встречаются в печени, селезенке, кишечнике, легких, надпочечниках, вилочковой железе и около стенки сосудов развивающейся поджелудочной железы [78].

Прежде чем перейти к обсуждению возрастных функциональных особенностей лейкоцитов, необходимо отметить, что большинство исследований проводилось *in vitro* и что методы изоляции лейкоцитов могут вызывать повреждения клетки и приводить к артефактам [79]. В обзоре, включающем в большом объеме его собственные оригинальные работы, Miller рассматривает этот вопрос в отношении периода новорожденности [6, 80]. Имеются данные, что хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов пуповинной крови снижен по сравнению с таковым во взрослой контрольной группе, хотя этого нельзя сказать в отношении макрофагов. Что касается распознавания, то рецепторы клеточной мембраны, по-видимому, индуцируют иммунозависимый фагоцитоз; пропорции нейтрофильных лейкоцитов, несущих Fc-рецепторы комплемента, аналогичны как в пуповинной крови, так и в крови взрослого. Более выраженная эффективность фагоцитоза и заглатывание бактерий у новорожденного по сравнению со взрослым, по-видимому, связаны с концентрацией используемой сыворотки взрослого; при концентрации менее 10% фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов новорожденного снижена, тогда как она находится на нормальных уровнях при концентрации более 10%. Исследования по внутриклеточному перевариванию микроорганизмов также дают спорные ре-

зультаты, и Miller делает заключение, что в фагоцитозе нейтрофильных лейкоцитов у новорожденного может отмечаться В-недостаточность при стрессовых ситуациях. В пользу этого свидетельствует и то, что некоторые аспекты окислительного метаболизма нейтрофильных лейкоцитов новорожденного при родоразрешении путем планового проведения кесарева сечения отличаются от таковых при родах в результате экстренной операции или влагалищным путем [81]. Xanthou и соавт. обнаружили сниженную способность к уничтожению при нормальном фагоцитозе *Candida albicans* у доношенных и недоношенных детей по сравнению с таковой у взрослых. Добавление сыворотки взрослого не повышало способности к уничтожению [155]. Запасные пулы нейтрофилов, базирующиеся в костном мозге, печени, селезенке, легко истощимы у новорожденного. Аналогичную картину наблюдали в экспериментальной группе новорожденных крыс при инфицировании стрептококком группы В [156].

По данным некоторых исследователей, способность моноцитов к уничтожению микроорганизмов снижена, тогда как другие авторы сообщают о нормальной функции уничтожения. Свободно циркулируют в крови в основном большие моноциты, и их численность у новорожденного не отличается от таковой у взрослого [82]. Макрофаги новорожденного обладают сниженной иммунологической реактивностью. Нейтрофильные лейкоциты новорожденного характеризуются большей жесткостью, чем нейтрофильные лейкоциты взрослых в контрольных группах, и Miller считает, что подобная устойчивость к деформации может быть одной из причин ослабленного хемотаксиса, а также более тонких нарушений фагоцитоза. Исследования в этой области в настоящее время интенсивно развиваются, что, несомненно, приведет к выяснению этих и многих других вопросов в ближайшем будущем. При использовании целого набора тестов иммунная компетентность лимфоцитов новорожденного была расценена как практически нормальная по сравнению с таковой у старших детей и взрослых [83]. Однако у новорожденных наблюдалась сниженная продукция лимфоцитов [157]. К последним относятся такие вещества, как интерферон и моноцитарный хемотаксический фактор, продуцируемые лимфоцитами.

Супрессия Т-клеток у новорожденного медируется простагландинами (PGE). Лимфоциты новорожденного и плода несут малое число рецепторов для этого вещества, тогда как лимфоциты матери снабжены целым рядом рецепторов, что приводит к эффективной супрессии.

Местный иммунитет

Считается, что гематоэнцефалический барьер в период новорожденности отличается необычайно легкой проницаемостью [84], хотя это может также оказаться справедливым и в отноше-

нии слизистого барьера желудочно-кишечного тракта [85]. Вскоре после рождения ребенка IgA начинает выделяться в таких продуктах секреции, как слезы, слюна и отделяемое носоглотки [86—89]. Приблизительно на 12-й день жизни ребенка при биопсии тощей и прямой кишки в слизистой оболочке кишечника выявляются клетки, содержащие IgA. Число таких клеток увеличивается до 6-месячного возраста ребенка, тогда как число клеток, содержащих IgM, после достижения возраста одного месяца становится стабильным [90—91]. Следовательно, и бактерии, и токсины могут проникать с эпителиальной поверхности кишечника в интерстициальные ткани и в кровь. Для получения объективных данных о развитии слизистого барьера кишечника у новорожденных использовали экспериментальную модель (кролик) с применением усиленного пассажа антигенов в систему кровообращения; было показано, что молоко кролика ограничивает такое проникновение антигенов, оказывая тем самым защитный эффект [92—93]. У искусственно вскармливаемых новорожденных уровень IgG растет быстрее, чем у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании грудным молоком [95]. Однако, по-видимому, функциональное созревание иммунной системы слизистых оболочек предшествует созреванию иммунной системы сыворотки, так как уровень секреторного IgA в слюне и отделяемом носоглотки у ребенка достигает уровня взрослого в возрасте 2—4 лет, тогда как количество IgA в сывотке у ребенка меньше такого у взрослых вплоть до десятилетнего возраста [96]. По результатам измерения содержания антител секреторного IgA в фекальных массах можно судить, что недоношенные новорожденные обладают способностью к развитию местного (в кишечнике) иммунного ответа в первые недели жизни [97].

В работе Murphy, Florman обсуждаются вопросы защитных механизмов против инфекций в легких [158]. До настоящего времени о созревании этой системы у новорожденного нет достаточной информации.

Грудное молоко

Грудное молоко человека обладает антибактериальными свойствами благодаря действию гуморальных и клеточных факторов. Молозиво и молоко первых дней наиболее разнообразны по содержанию разнообразных антибактериальных факторов [98—99]. К этим факторам относятся иммуноглобулины, наибольшее значение из которых имеет секреторный IgA, но также обнаруженные в небольших количествах IgG, IgM, IgD, лизоцим, лактоферрин и лейкоциты [100]. Высокое содержание лактозы в сочетании с низким количеством фосфатов и недостаточной буферной способностью могут также быть причинами эффекта, оказываемого молоком на фекальную флору [101]. Некоторые различия в содержании антибактериальных факторов в человеческом и коровьем молоке показаны в табл. 2.

Таблица 2

ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА В МОЛОКЕ

	Женское молоко, г/л	Коровье молоко, г/л
Лактоза	71	47
Казеин	4	28
α -Лактальбумин	2,6	0,9
β -Лактальбумин	—	3,0
Фосфор	0,15	0,95
Лактоферрин	1,5	следы
Лизоцим	0,5	0,0001
IgA	1,0	0,03
IgG	0,01	0,6
IgM	0,01	0,03

В верхней части табл. 2 представлены факторы, обуславливающие специфические физико-химические свойства молока. Высокое содержание лактозы в женском молоке в сочетании с низким содержанием белка и фосфора и слабо выраженной буферной способностью может приводить к доминированию лактобактериальной флоры и низкому pH фекальных масс новорожденных, вскармливаемых грудным молоком.

Во второй части представлены факторы, которые в большей степени традиционно рассматривают в качестве антиинфекционных.

Третья группа, не представленная в таблице, включает вещества, содержание которых определить очень трудно. К ним относятся: клетки, комплемент, лактопероксидаза, интерферон, бифидус-фактор, антистафилококковый фактор и протеин, связывающий витамин B₁₂.

Антитела к O- и K-антигенам нескольких распространенных серотипов *E. coli* (этот вид практически доминирует во флоре кишечника матери) часто присутствуют в высоких титрах в человеческом молоке, что, однако, не препятствует колонизации кишечника новорожденного микроорганизмами *E. coli* аналогичных O- и K-групп при естественном вскармливании [102—105]. Штаммы *E. coli*, выделяемые из фекалий новорожденных, вскармливаемых грудным молоком, обладают большей чувствительностью к бактерицидному действию сыворотки человека и чаще способны к спонтанной агглютинации, чем соответствующие штаммы у искусственно вскармливаемых детей. Эти свойства спонтанной агглютинации находятся в зависимости от целостности полисахаридной и липополисахаридной частей стенки бактериальной клетки, что в свою очередь тесно связано с вирулентностью. Выделенные из других зон, помимо кишечника новорожденного, вскармливаемого грудным молоком, например из препуциального мешка у мальчиков и периуретральной области у девочек, идентичные штаммы не отличались подобной повышенной чувствительностью, что свидетельствует о наличии защитного фактора в грудном молоке [106]. IgA, содержащийся в женском молоке, с помощью свободного эндогенного секреторного компонента связывается с клетками слизистых оболочек щек новорожденного; как предполагают, аналогичное связывание происходит и внутри кишечника [107]. Для успешного функционирования местных иммунных механизмов число грам-отрицательных бактерий не должно быть высоким [98]. Обыч-

но, хотя и не всегда, именно такая ситуация наблюдается у полноценно вскармливаемого грудным молоком новорожденного [108] (см. гл. 4, рис. 19).

Высокое содержание железосвязывающих белков в женском молоке, главным образом лактоферрина, также оказывает бактериостатическое действие, которое при насыщении молока железом исчезает. Первоначально считалось, что наличие такого бактериостатического эффекта должно быть обязательно обусловлено специфическими по серотипу антителами секреторного IgA. Однако молоко сохраняет бактериостатическую активность, зависящую от лактоферрина, против штаммов, для которых не удается продемонстрировать наличие антител [159]. Накопление уксусной кислоты (присутствующей в виде ацетатного буфера) сочетается с низким рН фекальных масс, небольшим числом гнилостных бактерий и большим количеством ферментирующих бактерий (см. гл. 4). Первичным фактором, необходимым для обеспечения кислотности фекальных масс, является низкая буферная способность пищи, но даже так называемые гуманизированные виды молочных смесей обладают повышенной буферной способностью по сравнению с таковой в женском молоке [109].

Во многих работах была показана цитотоксичность фагоцитов женского молозива (нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов), зависящая от антител. Моноциты молозива обладают меньшей цитотоксичностью, чем моноциты периферической крови новорожденного, возможно, в результате ингибирующего действия поглощаемого ими жира [160].

Исследования стимулированных фитогемагглютинином лимфоцитов, культивируемых в присутствии женского молока, показывают значительное снижение пролиферации лимфоцитов [110]. Лимфоцитарный ответ на воздействие фитогемагглютина *in vivo* в значительно большей степени выражен у новорожденных, получавших коровье молоко, чем у детей, находящихся полностью или частично на грудном вскармливании [110].

Выводы

Таким образом, можно сделать заключение, что у плода к моменту рождения имеются довольно сильные защитные механизмы против относительно невысокой опасности инфицирования при неосложненном продвижении через родовые пути, при условии, что последние не колонизированы необычно большим числом бактерий. В случае, если после рождения соблюдается чистота окружающей новорожденного среды, его контакты с микроорганизмами в первые недели жизни ограничены. Если лица, осуществляющие уход за новорожденным, содержат руки в чистоте, то обеспечивается дальнейшая защита новорожденного, способствующая дальнейшему усилению его собствен-

ных защитных механизмов. Благоприятные условия грудного вскармливания создают дополнительную защиту от бактериальной инфекции.

Однако в некоторых необычных, стрессовых ситуациях защитные механизмы новорожденного могут не выполнять своей функции. Так, бактерии могут в большом количестве проникать в организм ребенка при родовом излитии околоплодной жидкости. Родовые пути у некоторых матерей иногда заражены обычно большим количеством потенциально вирулентных бактерий, а при некоторых обстоятельствах и целые оболочки околоплодного пузыря не способны выполнять роль надежного барьера.

Факторы, влияющие на иммунитет плода и новорожденного. Преждевременные роды

Несомненно, наибольшая опасность инфицирования связана с преждевременными родами. В такой ситуации отмечается более низкий, чем в норме, уровень таких компонентов, как комплемент, лизоцим и антитела, содержащиеся в пассивно приобретенной фракции материнского IgG, вследствие чего у преждевременно родившихся нарушена функция фагоцитоза. Кроме того, в результате связанных с недоношенностью новорожденного сопутствующих заболеваний, например респираторного дистресс-синдрома, его могут окружать большое число выхаживающих людей. Защитное действие слизи и реснитчатого эпителия дыхательных путей может быть нарушено в результате длительной интубации трахеи; кроме того, применение внутривенных и интраартериальных канюлей и катетеров способствует проникновению инфекции в кровяное русло. Концентрация секреторного компонента в слюне у недоношенных ниже, чем у доношенных новорожденных, и у недоношенных детей менее выражено защитное действие, оказываемое IgA женского молока, от желудочно-кишечной инфекции [107].

Замедление внутриутробного роста

Замедленный рост плода отмечается в сочетании с нарушениями клеточного иммунитета [112—114]. Более того, нарушение клеточного иммунитета сохраняется у плодов с замедленным ростом¹ на протяжении длительного периода после рождения [115—116] в отличие от недоношенных детей, развитых соответственно сроку беременности, у которых клеточный иммунитет также нарушен при рождении, но обычно созревает к трехмесячному возрасту [116]. Chandra в своей работе показал снижение активности гормона вилочковой железы у детей с замедленным внутриутробным ростом и предположил, что это может

¹ У плодов с внутриутробной гипотрофией. — *Примеч. пер.*

являться одним из механизмов патогенеза замедленного внутриутробного роста [116]. Кроме того, гуморальный иммунитет, судя по значительному ухудшению функции системы комплемента и концентрациям иммуноглобулина в сыворотке, у новорожденных, маленьких для данного срока беременности, существенно не отличается от такового у детей контрольной группы с массой тела, соответствующей данному сроку беременности, хотя уровень компонента С3 комплемента у детей с недостаточной массой тела был значительно ниже [117, 161]. Однако среди более многочисленной группы детей со сниженной массой тела при рождении уровень IgG был значительно ниже ожидаемого для нормально развитых новорожденных с таким же сроком внутриутробного развития [118].

Пол новорожденного

В обзоре мировой литературы Washburn и соавт. подчеркивают значительно большую подверженность бактериальному менингиту новорожденных и септицемии у мальчиков [119]. Эти авторы также подчеркивают, что инфекции, развившиеся в период внутриутробного развития, такие как инфекции, вызванные *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, не преобладают у новорожденных мужского пола. Вместе с тем листериозный менингит, приобретенный после рождения, встречался у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек. У мальчиков отмечается повышенный риск смерти от любых причин. По данным 2735 последовательных патологоанатомических исследований новорожденных, приведенным Naeye и соавт., отношение числа смертельных исходов у мальчиков к таковому у девочек составляет 1,28:1 соответственно, что существенно отличается от этого показателя в США в целом для живорожденных (1,05:1). Среди мертворожденных отмечается практически одинаковое соотношение мальчиков и девочек, однако случаи смерти от всех причин в неонатальном периоде чаще отмечаются у мальчиков. Различие в соотношении мальчиков и девочек среди мертворожденных, как инфицированных, так и неинфицированных, было незначительным, так же как и у инфицированных и неинфицированных детей, умерших после рождения. Соотношение детей, инфицированных в пренатальном периоде и умерших вскоре после рождения (1,15:1), гораздо ниже, чем соотношение в соответствующей группе неинфицированных новорожденных (1,56:1) [120].

Частота бактериемии у детей с массой тела 1001—2500 г преобладала у мальчиков по сравнению с девочками только в пределах массы тела 1500—2500 г. Было высказано предположение, что более высокая смертность среди мальчиков в первые 48 ч жизни от любых причин обуславливает статистическое преобладание девочек с массой тела 1500 г с риском развития поздней инфекции. Отсутствие данных в пользу выживаемости

мальчиков из сильно недоношенных детей с бактериемией было отмечено Oto [122].

Washburn и соавт. считают, что подверженность мальчиков бактериальным и другим инфекциям, которая не ограничивается неонатальным периодом согласуется с гипотезой, согласно которой один из генетических локусов на X-хромосоме связан с синтезом иммуноглобулинов [119]. Putilo, Sullivan отмечают пять иммунодефицитных синдромов, встречающихся исключительно у лиц мужского пола, что еще больше подтверждает эту гипотезу, и высказывают предположение о том, что более выраженная иммунокомпетентность женщин может до определенной степени компенсировать иммунодефицитное состояние, сопровождающее беременность [123]. Vernier отметил зависимость между риском смерти в неонатальном периоде и полом предыдущих детей, рожденных матерью данного ребенка; риск снижался в случае, если предыдущий ребенок был такого же пола, и повышался в случае противоположного пола. Vernier считает, что это явление может быть объяснено с иммунологической точки зрения и что зависимость выживания во время пренатального периода от пола ребенка может быть обусловлена различиями в характере иммунологических взаимодействий организмов матери и плода [124]. При изучении продукции антител отдельными клетками селезенки мыши после стимуляции антигенами *E. coli* Kenney, Gray, обнаружив половые различия в характере иммунного ответа, пришли к заключению, что продукция большего числа клеток, вырабатывающих антитела у девочек, является следствием действия женского полового гормона. Они также высказывали предположение, что эстрогены способны усиливать пролиферацию иммунокомпетентных клеток и что более выраженная способность женского организма к иммунному ответу может быть объяснена секрецией эстрогенов [125].

Генетические факторы

Имеются сообщения о значительно более выраженной распространенности антигенов основного комплекса гистосовместимости у детей с дефектами, обусловленными врожденной краснухой [126]. Кроме того, отмечено, что разнояйцевые близнецы могут в весьма различной степени подвергаться воздействию инфекции, вызванной краснухой, а также другим вирусным инфекциям, переданным организмом матери. Это свидетельствует о том, что уже в фетальном периоде жизни генетические различия в чувствительности к инфекции играют определенную роль. Относительно бактериальных и других невирусных инфекций в исследованиях отмечается различная степень подверженности разнояйцевых близнецов таким врожденным заболеваниям, как токсоплазмоз [127], малярия [128], листериоз [162] и туберкулез [129].

Penrose описывает однополых близнецов, один из которых был поражен врожденным сифилисом, а второй был здоров.

Автор рассматривал этих близнецов как однояйцовых на основании внешнего вида, характера волос и данных дерматографического обследования, однако детальное изучение факторов крови, являющееся в настоящее время решающим при выяснении зиготности, в то время не проводилось, таким образом, монозиготность в данном клиническом случае нельзя считать доказанной [130]. Даже в случае монозиготных (однойцовых) близнецов внутриутробно окружающую их среду нельзя считать идентичной [163], поэтому и в такой ситуации возможна различная степень поражения плодов инфекцией. Врожденная пневмония может наблюдаться у первого ребенка из двойни при отсутствии заболевания у второго, однако не является убедительным доказательством наличия различий обусловленной генетически чувствительности к инфекции, так как первый ребенок из двойни находится более близко к источнику бактерий, т. е. влагалищу [131]. Это, по-видимому, является причиной частых сообщений о поражении именно первого ребенка из двойни листериозом [162] и, возможно, другими инфекциями, трансплацентарная передача которых традиционно общепринята.

Географические и социально-экономические факторы

Становится все более очевидным, что при низком социально-экономическом уровне жизни наблюдается более высокая тенденция к развитию некоторых инфекций во время беременности, таких, например, как бактериурия и хориоамнионит. В таких условиях более часто, чем при высоком экономическом статусе, у женщин отмечается наличие в родовых путях микроорганизмов, передаваемых половым путем, таких как *Chlamydia trachomatis* [132], *Neisseria gonorrhoeae* и стрептококк группы В [133], хотя причины могут быть не всегда иммунологическими. В некоторых районах мира такие заболевания, как малярия, столбняк, холера и сифилис, сохраняют свой удельный вес как причины пренатальной смертности и заболеваемости. Недоедание матери ослабляет защитные иммунные механизмы. Так, антибактериальная активность амниотической жидкости по отношению к определенным микроорганизмам практически отсутствовала у 75% эфиопок, обследованных при доношенной беременности, и отмечалась лишь у половины такого же числа обследованных женщин других регионов Африки [46—47]. У многих женщин с низким социально-экономическим статусом рождаются дети со сниженной массой тела. Такое замедление внутриутробного роста, как уже отмечалось, также может ухудшать характер иммунного ответа новорожденного.

Сахарный диабет у матери

В предварительных сообщениях отмечаются нарушения иммунитета у новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом. Было проведено сравнение 12 таких детей, рожденных

в срок и клинически здоровых, и 12 новорожденных контрольной группы, родившихся от здоровых матерей. У детей, рожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, отмечалось нарушение хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов [134]. Кроме того, у матерей, страдающих диабетом, более вероятно развитие молочницы влагалища и других инфекций мочевыводящих путей.

Кортикостероидная терапия

При угрозе преждевременных родов, а также при необходимости преждевременного родоразрешения по всевозможным медицинским показаниям для ускорения функционального созревания легких плода матери можно провести краткий курс стероидной терапии, что теоретически может повлиять на иммунное состояние новорожденного. Однако после такого курса лечения дексаметазоном каких-либо изменений со стороны клеточного иммунитета у ребенка не отмечалось [135]. Недоношенные дети, получавшие две дозы гидрокортизона (15 мг/кг) с интервалом в 12 ч в первый день жизни при изучении возможности использования этого препарата при респираторном дистресс-синдроме, были повторно обследованы в возрасте 5 лет. При сравнении их с детьми контрольной группы, получивших плацебо, было отмечено значительное снижение процентного отношения Т-лимфоцитов и высокое процентное отношение клеток с С3-рецепторами [136]. Никаких ближайших побочных явлений в период новорожденности, однако, не наблюдалось [137]. По результатам этой работы (в которой не указан пол детей) весьма трудно судить о наличии строгого соответствия внутриутробного роста и развития детей, представленных в двух группах. Поэтому нельзя исключить, что большее число выживших в группе детей с замедленным внутриутробным ростом, получавших лечение, может быть объяснено простым количественным преобладанием таких детей в этой группе. В группе экспериментального лечения дексаметазоном с применением двойного слепого метода обследования инфекции отмечались у значительного числа детей с бронхолегочной дисплазией, находившихся на искусственной вентиляции легких [164]. Для достоверного подтверждения непосредственной связи этих инфекций с применением стероидной терапии у таких весьма подверженных инфекциям детей необходимо провести сравнение с детьми в аналогичном состоянии и соответствующей массой тела при рождении, но не получавших стероидную терапию.

Парентеральное введение железосодержащих препаратов

Значительный рост инфекций у новорожденных, вызванных *E. coli* — менингита и бактериемии или обоих этих заболеваний, развившихся вскоре после внутримышечного введения железа,

отмечали Farmer (Новая Зеландия) [138], Barry, Reeve (Полинезия) [139]. Vescof, Dix показали, что сыворотка крови у новорожденных, получавших железо, оказывала значительно менее выраженное бактериостатическое действие на *E. coli*, чем сыворотка этих же детей до лечения, а также контрольные сыворотки [140]. Точный механизм этого выраженного изменения иммунного состояния до сих пор не выяснен. Это, наиболее вероятно, можно объяснить сниженными возможностями насыщения трансферрина новорожденного железом, а также повышенным его использованием в обмене микроорганизмов [139]. Однако, железосодержащий декстран, как считают, не связывается с трансферрином и не приводит к образованию в значительных количествах доступного микроорганизмам свободного железа [141].

Внутривенное введение жировых эмульсий

Работы, выполненные *in vitro* с использованием животных моделей, результаты которых представлены к настоящему времени лишь в виде предварительных сообщений, дают основание полагать, что внутривенные введения жировых эмульсий (интралипид) могут угнетать функции ретикулоэндотелиальной и фагоцитарной систем [142—144]. В последние годы применение интралипида получает все большее распространение в неонатологии с целью поддержания значительно недоношенных новорожденных, а также новорожденных после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Имеющиеся до настоящего времени данные не позволяют прийти к окончательным выводам. Вместе с тем авторы одной из работ, учитывая влияние ингибиторов на функцию клеток, тем не менее высказывают предположение, что в применяемых в настоящее время концентрациях интралипид вряд ли оказывает нежелательное действие на защитные механизмы организма [145]. Кроме того, имеются данные о наличии близкой корреляции между степенью угнетения миграции вследствие хемотаксиса и отмечаемого уровня гипертриглицеридемии [146—147]. Таким образом, тщательный контроль за количеством вводимых жировых эмульсий со всех точек зрения является обоснованным [148].

Билирубин

Некоторые работы, выполненные *in vitro*, показывают, что билирубин оказывает угнетающее действие на иммунную реактивность клеток [150—151]. Двенадцать новорожденных, у которых уровень билирубина превышал 255 ммоль/л (15 мг%), находились под наблюдением в течение одного года после рождения и их состояние сравнивалось с таковым у контрольной группы здоровых детей, а также у новорожденных, которым было проведено заменное переливание крови. У новорожденных

с гипербилирубинемией отмечалось значительное снижение уровня антител к дифтерии, столбняку и коклюшу [151]. Необходимо отметить, что новорожденных, у которых было выполнено заменное переливание крови, нельзя рассматривать в качестве подходящей группы для контроля.

Синдром приобретенного иммунодефицитного состояния

В настоящее время в литературе имеются сообщения о предварительных результатах исследований, свидетельствующих о возможности передачи от матери или при переливании препаратов крови синдрома приобретенного иммунодефицитного состояния. Распознать это состояние возможно после периода новорожденности, хотя и не во всех случаях [152—154, 165].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Smith R. T., Eitzman D. V.* The development of the immune response. Characterization of the response of the human infant and adult to immunization with *Salmonella* vaccines. — *Pediatrics*, 1964, 33, 163—183.
2. *Solomon J. B.* Foetal and Neonatal Immunology. Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1971.
3. *Porter R., Knight J. (eds.)* Ontogeny of Acquired Immunity. A Ciba Foundation Symposium. Amsterdam. Elsevier, Excerpta Medica North-Holland, 1972.
4. *Scott J. S., Jones W. R. (eds.)* Immunology of Human Reproduction. London, Academic Press; New York, Grune and Stratton, 1976.
5. *Bellantini J. A. (ed.)* Immunology II. Philadelphia, WB Saunders Company, 1978.
6. *Miller M. E.* Host Defenses in the Human Neonate, Monographs in Neonatology. New York, Grune and Stratton, 1978.
7. *Nahmias A. J., O'Reilly B. J. (eds.)* Immunology of Human Infection. Part I. Bacteria, Mycoplasmae, Chlamydiae, and Fungi. New York, Plenum Medical Book Company, 1981.
8. *Adinolfi M.* Ontogeny of complement, lysozyme and lactoferrin in man. — In: Lambert H. P., Wood C. B. S. (eds.) Immunological Aspects of Infection in the Fetus and Newborn. London, Academic Press, 1981, pp. 19—52.
9. *Adinolfi M., Stern C.* Ontogeny of acquired immunity and maternofetal immunological interactions. — In: Beard R. W., Nathanielsz P. (eds.) Fetal Medicine and Physiology, 2nd ed. New York, Marcel Dekker Inc., 1984, pp. 81—126.
10. *Roitt I. M.* Essential Immunology, 4th Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980.
11. *Rocklin R. E., Kitzmiller J. L., Kaye M. D.* Immunobiology of the maternal-fetal relationship. — *Annu. Rev. Med.*, 1979, 30, 375—404.
12. *Harkness R. A.* Oestrogens and host resistance. — *J. R. Soc. Med.*, 1980, 73, 161—164.
13. *Johnsen S. A.* Prostaglandin associated immunosuppression focusing on human neonatal and maternal mononuclear leukocyte interactions. Thesis, University of Goteborg, Sweden, 1983.
14. *Hanshaw J. B., Dudgeon J. A.* Viral Diseases of the Fetus and Newborn. Major Problems in Clinical Pediatrics. Vol. 17. Philadelphia, WB Saunders Company, 1978.
15. *Oxorn H.* The changing aspects of pneumonia complicating pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, 70, 1057—1063.
16. *Bodel P., Dillard G. M. Jr., Kaplan S. S., Malawista S. E.* Anti-inflammatory effects of estradiol on human blood leucocytes. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1972, 80, 373—384.

17. *Jacobs A. A., Selvaraj R. J., Strauss R. R., Paul B. B., Mitchell G. W. Jr., Sbarra A. J.* The role of the phagocyte in host-parasite interactions. XXXIX. Stimulation of bactericidal activity of myeloperoxidase-containing leukocytic fractions by estrogens. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 671—678.
18. *Roberts A. P., Beard R. W.* Some factors affecting bacterial invasion of bladder during pregnancy. — *Lancet*, 1965, 1, 1133—1136.
19. *Stirrat G. M.* The immunological system. — In: Hytten F., Chamberlain G. (eds.) *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980, pp. 101—144.
20. *Morison J. E.* *Foetal and Neonatal Pathology*. 3rd Ed. London, Butterworths, 1970.
21. *Zuckerman H., Kahana A., Carmel S.* Antibacterial activity of human cervical mucus. — *Gynecol. Invest.*, 1975, 6, 265—271.
22. *Toth A., O'Leary W. M., Ledger W.* Evidence for microbial transfer by spermatozoa. — *Obstet. Gynecol.*, 1982, 59, 556—559.
23. *Larsen B., Galask R. P.* Vaginal microbial flora: practical and theoretic relevance. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 100(S)—113(S).
24. *Covell G.* Congenital malaria. — *Trop. Dis. Bull.*, 1950, 47, 1147—1167.
25. *Fox H.* Placental involvement in maternal systemic infection. — *Pediatr. Pathol.*, 1981, 6, 63—81.
26. *Banatvala J. E., Potter J. E., Best J. M.* Interferon response to Sendai and rubella viruses in human foetal cultures, leucocytes and placental cultures. — *J. Gen. Virol.*, 1971, 13, 193—201.
27. *Wood G. W.* Mononuclear phagocytes in the human placenta. — *Placenta*, 1980, 1, 113—123.
28. *Hytten F. E.* Weight gain in pregnancy. — In: Hytten F., Chamberlain G. (eds.) *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980, pp. 193—233.
29. *Larsen B., Galask R. P.* Host resistance to intraamniotic infection. — *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1975, 30, 675—691.
30. *Cherry S. H., Filler M., Harvey H.* Lysozyme content of amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 116, 639—642.
31. *Walsh H., Hildebrandt R. J., Prytowsky H.* Growth inhibition factors in amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 93, 590—591.
32. *Sarkany I., Gaylarde C. C.* The effect of amniotic fluid on bacterial growth. — *Br. J. Dermatol.*, 1968, 80, 241—243.
33. *Cattaneo P.* Polere lisozimico del liquido amniotico e polere antilisoizimico del meconio. Ricerche sperimentali. — *Clin. Ostet. Gynecol.*, 1949, 51, 60—66.
34. *Galask R. P., Snyder I. S.* Bacterial inhibition by amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 102, 949—955.
35. *Florman A. L., Teubner D.* Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. — *J. Pediatr.*, 1969, 74, 111—114.
36. *Miller J., Michel J., Bercovici B., Argaman M., Sacks T.* Studies on the antimicrobial activity of amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 125, 212—214.
37. *Bourne G.* *The Human Amnion and Chorion*. London, Lloyd-Luke, 1962.
38. *Schlievert P., Johnson W., Galask R. P.* Isolation of a low-molecular-weight antibacterial system from human amniotic fluid. — *Infect. Immun.*, 1976, 14, 1156—1166.
39. *Schlievert P., Johnson W., Galask R. P.* Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. VI. Evidence for a zinc-peptide antibacterial system. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 125, 906—910.
40. *Sachs B. P., Stern C. M.* Activity and characterization of a low molecular fraction present in human amniotic fluid with broad spectrum antibacterial activity. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1979, 86, 81—86.
41. *Ford L. C., Kasha W., Heins Y., DeLange R. J., Wright J. D., Alexander G., Leberz T. B.* Identification of β -lysin as a zinc-dependent antibacterial protein in amniotic fluid. — *J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 2, 79—84.

42. Ford L. C., Kasha W., Singer K. L., De Lange R. J., Lebherz T. B., Alexander G. Anti-microbial activity of amniotic fluid β -lysin and the influence of zinc ion. — J. Obstet. Gynaecol., 1982, 3, 1—5.
43. Cone M. J., Steele R. W., Marmer D. J., Hill D. E. Functional bacterial opsonic activity of human amniotic fluid. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 142, 282—287.
44. Bratlid D., Lindback T. Bacteriolytic activity of amniotic fluid. — Obstet. Gynecol., 1978, 51, 63—66.
45. Evaldson G., Nord C. E. Amniotic fluid activity against *Bacteroides fragilis* and Group B streptococci. — Med. Microbiol. Immunol. (Berl.), 1981, 170, 11—17.
46. Tafari N., Ross S. M., Naeye R. L., Galask R. P., Zaar B. Failure of bacterial growth inhibition by amniotic fluid. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 128, 187—189.
47. Appelbaum P. C., Holloway Y., Ross S. M., Dhupelia L. The effect of amniotic fluid on bacterial growth in three population groups. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 128, 868—871.
48. Gosselin O. Etude de l'invasion microbienne de l'oeuf au cours du travail par la ponction abdominale du liquide amniotique. — Brux. Med., 1937, 17, 1600—1603.
49. Prevedourakis C. N., Strigou-Charalambis E., Michalas S. T., Alvanou-Lakovakis M. Intrauterine bacterial growth during labor. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1972, 113, 33—36.
50. Miller J. M. Jr., Pupkin M. J., Hill G. B. Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 136, 796—804.
51. Blanc W. A. Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. — J. Pediatr., 1961, 59, 473—496.
52. Rosen F. S. Neonatal immunity. — In: Smith C. A., Nelson N. M. (eds.) The Physiology of the Newborn Infant. 4th Ed. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1976, pp. 736—752.
53. Johnston R. B. Jr., Stroud R. M. Complement and host defense against infection. — J. Pediatr., 1977, 90, 169—179.
54. Arenson E. B., Epstein M. B., Seeger R. C. Monocyte subsets in neonates and children. — Pediatrics, 1979, 64, 740—744.
55. Tillett W. S., Francis T. Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. — J. Exp. Med., 1930, 52, 561—571.
56. Ganrot P. O., Kindmark C.-O. C-reactive protein — A phagocytosis-promoting factor. — Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1969, 24, 215—219.
57. Goodman J. R., Moore R. E. Electron microscopic study of phagocytosis of *Staphylococcus* by human leukocytes. — J. Bacteriol., 1956, 71, 547—556.
58. Brewer D. B. Electron microscopy of phagocytosis of staphylococci. — J. Pathol., 1963, 86, 299—303.
59. Cohn Z. A., Hirsch J. G. The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leucocytes. — J. Exp. Med., 1960, 112, 983—1004.
60. Hirsch J. G., Cohn Z. A. Degranulation of polymorphonuclear leucocytes following phagocytosis of microorganisms. — J. Exp. Med., 1960, 112, 1005—1014.
61. Lockwood W. R., Allison F. Electron micrographic studies of phagocytic cells. I. Morphological changes of the cytoplasm and granules of rabbit granulocytes associated with ingestion of rough *Pneumococcus*. — Br. J. Exp. Pathol., 1963, 44, 593—600.
62. Johnston R. B. Jr. Defects of neutrophil function. — N. Engl. J. Med., 1982, 307, 434—436.
63. Allen R. C., Stjernholm R. L., Steele R. H. Evidence for the generation of an electronic excitation state(s) in human polymorphonuclear leukocytes and its participation in bacterial activity. — Biochem. Biophys. Res. Commun., 1971, 47, 679—684.

64. *Playfair J. H., Wolfendale M. R., Kay H. M.* The leucocytes of peripheral blood in the human foetus. — *Br. J. Haematol.*, 1963, 9, 336—344.
65. *Andersson U.* Ontogenetic development of human lymphocyte functions. Thesis, Karolinska Institute, Stockholm, 1982.
66. *Gitlin D., Biasucci A.* Development of γ G, γ A, γ M, β 1c, β 1A C'1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, α 1-antitrypsin, orosomucoid, β -liprotein, α -2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. — *J. Clin. Invest.*, 1969, 48, 1433—1446.
67. *South M. A., Cooper M. D., Wollheim F. A., Good R. A.* The IgA system. II. The clinical significance of IgA deficiency: studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia-telangiectasia. — *Am. J. Med.*, 1968, 44, 168—178.
68. *Remington J. S., Schafer I. A.* Transport piece in the urines of premature infants. — *Nature*, 1968, 217, 364—365.
69. *Yap P. L., Mirtle C. L., Harvie A., McClelland D. B. L.* Milk protein concentrations in neonatal milk (witch's milk). — *Clin. Exp. Immunol.*, 1980, 39, 695—597.
70. *Hanson L. A.* Personal communication, 1983.
71. *Gitlin D., Kumate J., Urrusti J., Morales C.* The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. — *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 1938—1951.
72. *Kohler P. F., Farr R. S.* Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. — *Nature*, 1966, 210, 1070—1071.
73. *Bryan E. M.* IgG deficiency in association with placental oedema. — *Early Hum. Dev.* 1, 1977, 1, 133—143.
74. *Morell A., Skvaril F., Hitzig W. H., Barandun S.* IgG subclasses: development of the serum concentrations in «normal» infants and children. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 960—964.
75. *Strunk R. C., Fenton L. J., Gaines J. A.* Alternative pathway of complement activation in full term and premature infants. — *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 641—643.
76. *Glynn A. A., Martin W., Adinolfi M.* Levels of lysozyme in human foetuses and newborns. — *Nature*, 1970, 225, 77—78.
77. *Klockars M., Reitamo A., Adinolfi M.* Ontogeny of human lysozyme. Distribution in fetal tissues. — *Biol. Neonate*, 1977, 32, 243—249.
78. *Reitamo S., Konttinen Y. T., Dodd S., Adinolfi M.* Distribution of lactoferrin in human fetal tissues. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 395—398.
79. *Cline M. J.* Metabolism of the circulating leukocyte. — *Physiol. Rev.*, 1965, 45, 674—720.
80. *Miller M. E.* Phagocyte function in the neonate: selected aspects. — *Pediatrics*, 1979, 64, 709—712.
81. *Frazier J. P., Cleary T. G., Pickering L. K., Kohl S., Ross P. J.* Leukocyte function in healthy neonates following vaginal and cesarean section deliveries. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 269—272.
82. *Arenson E. B. Jr., Epstein M. B., Seeger R. C.* Volumetric and functional heterogeneity of human monocytes. — *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 613—618.
83. *Handzel Z. T., Levin S., Dolphin Z., Schlesinger M., Hahn T., Altman Y., Schechter B., Shneyour A., Trainin N.* Immune competence of newborn lymphocytes. — *Pediatrics*, 1980, 65, 491—496.
84. *Otila E.* Studies on the cerebrospinal fluid in premature infants. *Acta Paediatr. Scand.* (Suppl. 8), 1948, 35, 1—100.
85. *Walker W. A.* Antigen handling by the gut. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 527—531.
86. *Haworth J. C., Dilling L.* Concentrations of γ A-globulin in serum, saliva, and nasopharyngeal secretions of infants and children. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1966, 67, 922—933.
87. *Selner J. C., Merrill D. A., Claman H. N.* Salivary immunoglobulin and albumin: development during the newborn period. — *J. Pediatr.*, 1968, 72, 685—689.
88. *McKay E., Thom H.* Observations on neonatal tears. — *J. Pediatr.*, 1969, 75, 1245—1256.

89. *Hanson L. A., Ahlstedt S., Andersson B., Carlsson B., Cole M. F., Cruz J. R., Dahlgren U., Ericsson T. H., Jalil F., Khan S. R., Mellander L., Schneerson R., Svanborg-Eden C., Soderstrom T., Wadsworth C.* Mucosal immunity. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1983, 409, 1—21.
90. *Savilahti E.* Immunoglobulin-containing cells in the intestinal mucosa and immunoglobulins in the intestinal juice in children. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, 11, 415—525.
91. *Perkkio M., Savilahti E.* Time of appearance of immunoglobulin-containing cells in the mucosa of the neonatal intestine. — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 953—955.
92. *Udall J. N., Pang K., Fritze L., Kleiman R., Walker W. A.* Development of gastrointestinal mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules. — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 241—244.
93. *Udall J. N., Colony P., Fritze L., Pang K., Trier J. S., Walker W. A.* Development of gastrointestinal mucosal barrier. II. The effect of natural versus artificial feeding on intestinal permeability to macromolecules. — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 245—249.
94. *Saarinen U. M., Pelkonen P., Siimes M. A.* Serum immunoglobulin A in healthy infants: an accelerated postnatal increase in formula-fed compared to breast-fed infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 410—412.
95. *Yap P. L., Pryde A., Latham P. J., McLelland D. B. L.* Serum IgA in the neonate. Molecular size, concentration and effect of breast feeding. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 695—700.
96. *Cohen A. B., Goldberg S., London R. L.* Immunoglobulins in nasal secretions of infants. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1970, 6, 753—760.
97. *Gothefors L. A., Carlsson B., Davies P. A.* Neonatal colonization and antibody response (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1984, 18, 98.
98. *Gothefors L.* Studies of antimicrobial factors in human milk and bacterial colonization of the newborn. Thesis, University of Umea, Sweden, 1975.
99. *McClelland D. B. L., McGrath J., Samson R. R.* Antimicrobial factors in human milk. Studies of concentration and transfer to the infant during the early stages of lactation. — *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)*, 1978, 271, 1—20.
100. *Hanson L. A., Winberg J.* Breast milk and defence against infection in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 845—848.
101. *Bullen C. L., Willis A. T.* Resistance of the breast-fed infant to gastroenteritis. — *Br. Med. J.*, 1971, 3, 338—343.
102. *Gindrat J.-J., Gothefors L., Hanson L. A., Winberg J.* Antibodies in human milk against *E. coli* of the serogroups most commonly found in neonatal infections. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1972, 61, 587—590.
103. *Carlsson B., Gothefors L., Ahlstedt S., Hanson L. A., Winberg J.* Studies of *Escherichia coli* O antigen specific antibodies in human milk, maternal serum and cord blood. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1976, 65, 216—224.
104. *Gothefors L., Carlsson B., Ahlstedt S., Hanson L. A., Winberg J.* Influence of maternal gut flora and colostrum and cord serum antibodies on presence of *Escherichia coli* in faeces of the newborn infant. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1976, 65, 225—232.
105. *Carlsson B., Kaijser B., Ahlstedt S., Gothefors L., Hanson L. A.* Antibodies against *Escherichia coli* capsular (K) antigens in human milk and serum. Their relation to the *E. coli* gut flora of the mother and neonate. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 313—318.
106. *Gothefors L., Olling S., Winberg J.* Breast feeding and biological properties of faecal *E. coli* strains. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, 64, 807—812.
107. *Roberts S. A., Wincup G., Harries D. A.* Mucosal receptor for IgA in the breast-fed neonate. — *Early Hum. Dev.*, 1980, 4, 161—166.
108. *Simhon A., Douglas J. R., Drasar B. S., Soothill J. F.* Effect of feeding on infants' faecal flora. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 54—58.
109. *Bullen C. L., Tearle P. V., Stewart M. G.* The effect of «humanised» milks and supplemented breast feeding on the faecal flora of infants. — *J. Med. Microbiol.*, 1977, 10, 403—413.

110. *Ogra S. S., Ogra P. L.* Immunologic aspects of human colostrum and milk. II. Characteristics of lymphocyte reactivity and distribution of E-rosette forming cells at different times after the onset of lactation. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 550—555.
111. *Juto P., Moller C., Engberg S., Bjorksten B.* Influence of type of feeding on lymphocyte function and development of infantile allergy. — *Clin. Allergy*, 1982, 12, 409—416.
112. *Ferguson A. C., Lawlor G. J. Jr., Neumann C. G., Oh W., Steihm E. R.* Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 717—723.
113. *Chandra R. K.* Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 450—454.
114. *Chandra R. K., Matsumura T.* Ontogenetic development of the immune system and effects of fetal growth retardation. — *J. Perinat. Med.*, 1979, 7, 279—290.
115. *Ferguson A. C.* Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 52—56.
116. *Chandra R. K.* Serum thymic hormone activity and cell-mediated immunity in healthy neonates, preterm infants, and small-for-gestational age infants. — *Pediatrics*, 1981, 67, 407—411.
117. *Shapiro R., Beatty D. W., Woods D. L., Malan A. F.* Serum complement and immunoglobulin values in small-for-gestational age infants. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 139—141.
118. *Papadatos C., Papaevangelou G. J., Alexiou D., Mendris J.* Serum immunoglobulin G levels in small-for-dates newborn babies. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 570—572.
119. *Washburn T. C., Medearis D. N. Jr., Childs B.* Sex differences in susceptibility to infections. — *Pediatrics*, 1965, 35, 57—64.
120. *Naeye R. L., Burt L. S., Wright D. L., Blanc W. A., Tatter D.* Neonatal mortality, the male disadvantage. — *Pediatrics*, 1971, 48, 902—906.
121. *Buetow K. C., Klein S. W., Lane R. B.* Septicemia in premature infants. The characteristics, treatment, and prevention of septicemia in premature infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 29—41.
122. *Oto A.* Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — *J. Infect.*, 1982, 5, 117—126.
123. *Purtilo D. T., Sullivan J. L.* Immunological bases for superior survival of females. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 1251—1253.
124. *Vernier M. C.* Sex differential of survival during perinatal period: an immunologic phenomenon? — *Pediatr. Res.*, 1975, 9, 176—180.
125. *Kenny J. F., Gray J. A.* Sex differences in immunologic response: studies of antibody production by individual spleen cells after stimulus with *Escherichia coli* antigen. — *Pediatr. Res.*, 1971, 5, 246—255.
126. *Honeyman M. C., Dorman D. C., Menser M. A., Forrest J. M., Guinan J. J., Clark P.* HL-A antigens in congenital rubella and the role of antigens 1 and 8 in the epidemiology of natural rubella. — *Tissue Antigens*, 1975, 5, 12—18.
127. *Couvreur J., Desmonts G., Girre J. Y.* Congenital toxoplasmosis in twins. A series of 14 pairs of twins: absence of infection in one twin in two pairs. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 235—240.
128. *Bradbury A. J.* Congenital malaria in one non-identical twin. — *Br. Med. J.*, 1977, 2, 613.
129. *Dische M. R., Krishnan C., Andreychuk R., Fujiwara M. W.* Congenital tuberculosis in a twin of immigrant parentage. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1978, 119, 1068—1070.
130. *Penrose L. S.* Congenital syphilis in a monozygotic twin. — *Lancet*, 1937, 1, 322.
131. *Benirschke K., Driscoll S. G.* The Pathology of the Human Placenta. Berlin, Springer-Verlag, 1967.
132. *Frommell G. T., Rothenberg R., Wang S.-P., McIntosh K.* Chlamydial infection of mothers and their infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 28—32.

133. *Finch R. G., French G. L., Philips J.* Group B streptococci in the female genital tract. — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1245—1247.
134. *Khan A. J., Rosenfeld M., Jhaveri R., Varghese M., Khan P., Evans H. E.* Chemotactic migration of neutrophils (PMN) in postpartum diabetic mothers and their newborns (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 294A.
135. *Ryhänen P., Kauppila A., Koivisto M.* Unaltered neonatal cell-mediated immunity after prenatal dexamethasone treatment. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 56, 182—185.
136. *Gunn T., Reece E. R., Metrakos K., Colle E.* Depressed T cells following neonatal steroid treatment. — *Pediatrics*, 1981, 67, 61—67.
137. *Baden M., Bauer C. R., Colle E., Klein G., Tausch H. W., Stern L.* A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1972, 50, 526—534.
138. *Farmer K.* The disadvantages of routine administration of intramuscular iron to neonates (abstract). — *NZ Med. J.*, 1976, 84, 286—287.
139. *Barry D. M. J., Reeve A. W.* Increased incidence of Gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. — *Pediatrics*, 1977, 60, 908—912.
140. *Becroft D. M. O., Dix M. R.* Intramuscular iron-dextran in infancy and increased susceptibility to bacterial infection (abstract). — *NZ Med. J.*, 1976, 84, 248.
141. *Henderson P. A., Hillman R. S.* Characteristics of iron dextran utilization in man. — *Blood*, 1969, 34, 357—375.
142. *Fischer G. W., Hunter K. W., Wilson S. R., Mease A. D.* Inhibitory effect of Intralipid on reticuloendothelial function and neutrophil bactericidal activity (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 494.
143. *Kolski G. B., Strunk R. C.* Effect of Intralipid (IL) on humin mononuclear phagocyte function in vitro (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 548.
144. *Cleary T. G., Getz S. L., Pickering L. K.* Effect of Intralipid on oxidative metabolic and functional activities of polymorphonuclear leukocytes (PMNL) (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 529.
145. *English D., Roloff J. S., Lukens J. N., Parker P., Greene H. L., Ghishan F. K.* Intravenous lipid emulsions and human neutrophil function. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 913—916.
146. *Jarstrand C., Berghem L., Lahnborg G.* Human granulocyte and reticuloendothelial system function during Intralipid infusion. — *JPEN*, 1978, 2, 663—670.
147. *Nordenstrom J., Jarstrand C., Wiernik A.* Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. — *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979, 32, 2416—2422.
148. *Levene M. I., Wigglesworth J. S., Desai R.* Pulmonary fat accumulation after Intralipid infusion in the preterm infant. — *Lancet*, 1980, 2, 815—819.
149. *Hobbs J. R.* Primary immune paresis. In: Adinolfi M. (ed.) *Immunology and Development. Clinics in Developmental Medicine*, No 34. London, Spastics International Medical Publications, in association with William Heinemann Medical Books Ltd., 1969, pp. 114—158.
150. *Rola-Pleszczyński M., Hensen S. A., Vincent M. M., Bellanti J. A.* Inhibitory effects of bilirubin on cellular immune responses in man. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 690—696.
151. *Nejedla Z.* The development of immunological factors in infants with hyperbilirubinemia. — *Pediatrics*, 1970, 45, 102—104.
152. *Centers for Disease Control.* Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) — California. *MMWR*, 1982, 31, 652—654.
153. *Centers for Disease Control.* Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants — New York, New Jersey, California. *MMWR*, 1982, 31, 665—667.
154. *Joncas J. H., Delage G., Chad Z., Lapointe N.* Acquired (or congenital) immunodeficiency syndrome in infants born of Haitian mothers (letter). — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 842.

155. *Xanthou M., Valassi-Adam E., Kintzonidou E., Matsaniotis N.* Phagocytosis and killing ability of *Candida albicans* by blood leucocytes of healthy term and preterm babies. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 72—75.
156. *Christensen R. D., Shigeoka A. O., Hill H. R., Rothstein G.* Circulating and storage neutrophil changes in experimental type II Group B streptococcal sepsis. — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 806—808.
157. *Winter H. S., Gard S. E., Fischer T. J., Bryson Y. J., Stiehm E. R.* Deficient lymphokine production of newborn lymphocytes. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 573—578.
158. *Murphy S., Florman A. L.* Lung defenses against infection: A clinical correlation. — *Pediatrics*, 1983, 72, 1—15.
159. *Dolby J. M., Stephens S.* Antibodies to *Escherichia coli* O antigens and the in-vitro bacteriostatic properties of human milk and its IgA. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1983, 72, 577—582.
160. *Mandyla H., Xanthou M., Maravelias C., Baum D., Matsaniotis N.* Antibody-dependent cytotoxicity of human colostrum phagocytes. — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 995—999.
161. *Addy D. P.* Cord serum IgG levels «small-for-dates» babies. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 809—810.
162. *Guillermin R., Terracina D., Schindler A.-M.* Listeriose au cours d'une grossesse/gemellaire. Reflexions sur la pathogenie. — *J. Gynecol. Obstet. Biol. Repr.*, 1979, 8, 737—738.
163. *Strong S. J., Corney G.* *The Placenta in Twin Pregnancy.* Oxford, Pergamon Press, 1967, p. 93.
164. *Mammel M. C., Green T. P., Johnson D. E., Thompson T. R.* Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. — *Lancet*, 1983, 1, 1356—1358.
165. *Scott G. B., Buck B. E., Leterman J. G., Bloom F. L., Parks W. P.* Acquired immunodeficiency syndrome in infants. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 76—81.

Инфицирующие микроорганизмы

Успехи в развитии биохимии, генетики и иммунологии, а также открытие электронного микроскопа создали условия для лучшего понимания патогенетического действия бактерий. Достигнуто внушительное единство мнений относительно, например, основных компонентов структуры бактерий. В данной главе будут рассмотрены факторы, позволяющие бактериям вести себя как «агрессорам»; отмечены характерные черты некоторых различных видов бактерий, представляющих наибольший интерес для практических неонатологов; упомянуты некоторые виды простейших и грибковых организмов, часто не учитываемых при обсуждении пренатальной инфекции бактериального или вирусного происхождения. При написании этой главы авторы в значительной степени использовали материалы пяти основных монографий по этой тематике [1—5].

Бактерии представляют собой микроорганизмы, способные к независимому существованию, по строению своих клеток относятся к прокариотам. От животных и растительных клеток (эукариотов) бактерии отличаются меньшими размерами и более простой клеточной организацией. *Rickettsia* и *Chlamidia* имеют наименьшие размеры, как крупные вирусы, и также не способны к размножению за пределами живой клетки хозяина.

Бактерии характеризуются двумя важнейшими признаками: 1) отсутствием типичного для эукариотов организованного ядра, вместо которого у бактерий имеются фибриллы с двойной спиралью молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (так называемые циркулярные хромосомы), которые не отделены от цитоплазмы какими-либо мембранами; 2) отсутствием связанных с мембраной цитоплазматических органелл, таких как митохондрии; локализацией дыхательных ферментов в цитоплазматической мембране.

Строение бактериальной клетки

Стенка бактериальной клетки

Бактерии имеют сложную и жесткую клеточную стенку, которая обуславливает их форму (шаровидная, палочковидная и спиралевидная), их подразделение на грамположительные и грамотрицательные организмы, а также характер их взаимо-

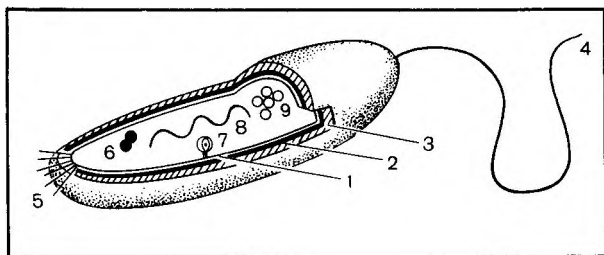


Рис. 9.

Структура бактериальной клетки.

1 — цитоплазматическая мембрана; 2 — клеточная стенка; 3 — капсула; 4 — жгутик; 5 — ворсинки; 6 — цитоплазматические включения; 7 — мезосома; 8 — нуклеарное ядро; 9 — рибосомы.

действий с организмом хозяина (рис. 9). Эта клеточная стенка окружает цитоплазматическую мембрану протопласта, оба эти слоя часто называют оболочкой клетки. Оболочка грамотрицательных бактерий также включает наружную мембрану, расположенную снаружи от стенки. Тонкий слой, или капсула, обычно состоящий из полисахаридов, рыхло прикрепляется к наружной поверхности оболочки. Капсула эффективно препятствует процессу фагоцитоза, толщина ее иногда (как в случае пневмококка) превышает толщину бактериальной клетки. На поверхности некоторых бактерий присутствуют внеклеточные структуры. Жгутики, длинные и нитеподобные структуры, происходят из цитоплазматической мембраны. Они состоят из белков, которые по антигенному составу могут быть отличными от белков бактериальной клетки, в то же время являясь весьма типичными для данного штамма. Наиболее часто жгутики встречаются у палочковидных бактерий и могут быть представлены в виде единого полярного жгутика или пучка жгутиков или могут быть распределены по всей поверхности клетки. Они обеспечивают подвижность бактерий; вибрионы, имеющие полярный жгутик, способны передвигаться со скоростью 200 мкм/с! У грамотрицательных организмов обнаруживаются внеклеточные отростки — ворсинки (или фимбрии) (рис. 10). Подобно жгутикам они состоят из одной субъединицы (pilin), полимеризованной в нитевидную структуру. Однако ворсинки тоньше и короче, чем жгутики. Половые ворсинки играют важнейшую роль в процессе конъюгации бактерий; другие ворсинки способствуют прикреплению бактерий к клеткам слизистых оболочек. В механизме прикрепления очень важную роль играют полисахаридные волокна, отходящие от поверхности клетки. И, наконец, цитоплазма бактерий содержит мезосомы, являющиеся инвагинациями клеточной мембраны; рибосомы, состоящие из белка и молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК); полисомы (активные рибосомы), связанные с матричной РНК; нуклеарное тело, содержащее единственную хромосому, состоящую из



Рис. 10.

Клетка *Escherichia coli*, оснащенная ворсинками. Микроорганизм был подвержен фиксации непосредственно из пробы инфицированной мочи. Отмечен отрицательный результат окрашивания ацетатом уранила адсорбированного на медных гранулах, покрытых формваром. (С разрешения Н.-А. Hansson and С. Suaulorg-Eden).

ДНК; белки; молекулы матричной и передаточной РНК; малые молекулы; воду. Хромосома бактерий несет генетическую информацию микроорганизма. Однако многие бактерии содержат молекулы ДНК, имеющие внехромосомную локализацию, — так называемые плазмиды, которые часто несут информацию, обуславливающую резистентность к антибиотикам, а также различные детерминанты вирулентности.

Метод окраски по Граму (о котором речь пойдет ниже) разделяет бактерии на два класса, основные различия в строении стенки между которыми обуславливают задержку или утрату йодфиксированного красителя кристаллического фиолетового при обработке спиртом или ацетоном. При контакте грамположительных микроорганизмов с лизоцимом клеточная стенка рассасывается, оставшееся в результате этого хрупкое сферическое образование носит название протопласт. У грамотрицательных микроорганизмов, кроме того, имеется наружная мембрана, целостность которой должна быть нарушена прежде, чем лизоцим получит возможность достичь клеточной стенки и привести к ее рассасыванию, в результате которого образуется сферопласт. Термин «L-форма» относится к протопласту или сферопласту, сохраняющим способность к размножению в повторных субкультурах. Формирование сферопласта может быть результатом культивирования микроорганизмов в присутствии пенициллина или в среде, в которой отсутствует одно из питательных веществ, необходимых для синтеза клеточной стенки.

Основным компонентом клеточной стенки грамположительных организмов, обуславливающим ригидность стенок у всех бактерий, является мукопептид (синонимы: пептидогликан, гликопептид, муреин) (рис. 11). Мукопептид представляет собой типичный для каждого вида полимер N-ацетилмурамовой кисло-

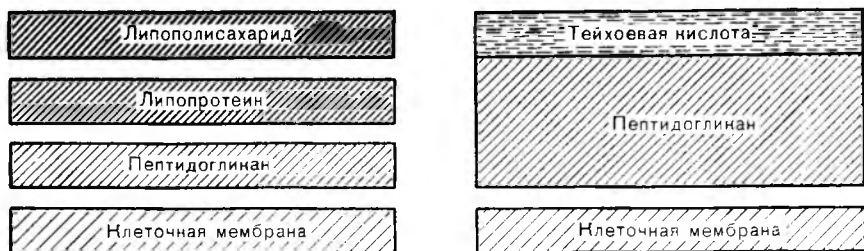


Рис. 11.

Изображение в виде диаграммы состава клеточной стенки грамотрицательных (слева) и грамположительных (справа) бактерий. У грамположительных клеток клеточные стенки в большей части состоят из пептидогликана (до 80%), чем у грамотрицательных (до 10%).

ты и N-ацетилглюкозамина, образующий сеть с перекрестно переплетающимися полипептидами различной длины и состава. Этот мукопептид, синтез которого нарушает β -лактамы и некоторые другие антибактериальные препараты, может иметь в своем составе вспомогательные полимеры, тейхоевые кислоты, связанные с ним и несущие основные поверхностные антигены грамположительных клеток. Перекрещивание полипептидов носит выраженный характер у грамположительных микроорганизмов, в то же время у грамотрицательных это явление непостоянно (рис. 12).

Грамотрицательные бактерии имеют гораздо более сложную клеточную стенку с относительно тонким слоем мукопептида. Наружная мембрана состоит из липополисахарида (ЛПС), протеина и фосфолипида. Гидрофобный остаток липида А составляет наиболее глубоко залегающую часть молекулы ЛПС, возможно, закрепляющую положение молекулы ЛПС в матрице наружной мембраны. Липид А также, по-видимому, сообщает грамотрицательным организмам эндотоксическое действие. При отсутствии полного соматического O-антигена грамотрицательные организмы не проявляют вирулентности. Соматический O-антиген представляет собой наружную, полисахаридную, часть молекулы ЛПС. Специфичность любого конкретного O-антигена зависит от конкретного вида повторяющейся единицы, состоящей из сахаров, которая при помощи сердцевинной цепи (также полисахарида) прикрепляется к липиду А. На чашке с агаром бактерии, у которых отсутствует боковая цепь O, образуют неровные (R) колонии, в отличие от гладких (S) колоний, имеющих полный O-антиген. Наружная мембрана создает непроницаемый барьер для гидрофобных и крупных гидрофильных молекул, тем самым защищая грамотрицательные бактерии от воздействия желчи и других токсических веществ. Благодаря этим свойствам грамотрицательные бактерии относительно нечувствительны к антибиотикам по сравнению с грамположитель-

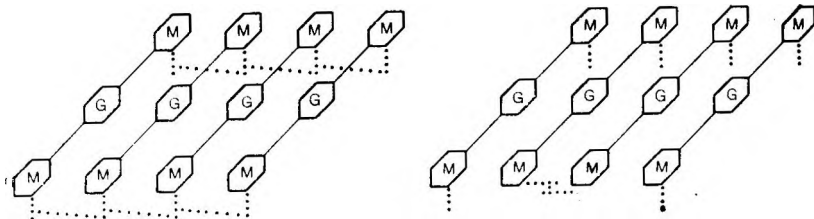


Рис. 12.

Диаграмма, показывающая перекрестные связи между пептидными цепями в механизме пептидогликана (из которого состоит клеточная стенка).

М—N-ацетилглюкозамин; G—N-ацетилмурамид. Вертикально расположенные линии точек изображают пептидные цепи; горизонтальные — перекрестные связи. Слева: в грамположительных бактериях перекрестные связи представлены широко; справа: у грамотрицательных бактерий перемежающиеся перекрестные связи представлены соединениями двух пептидных цепей (мостики перекрестных связей отсутствуют).

ными микроорганизмами. Хотя капсулярный (K), жгутиковый (H) и O-антигены¹ являются основными и наиболее изученными поверхностными антигенами грамотрицательных бактерий, не меньшее значение для вирулентности бактерий могут иметь другие, малые антигены. Так, антитела к ворсинкам могут препятствовать колонизации поверхностей слизистых оболочек, например мочевыделительной системы.

Мембрана клетки

Состав цитоплазматической или клеточной мембраны, располагающейся внутри от клеточной стенки и тесно примыкающей к ней, аналогичен составу мембран клеток млекопитающих: клеточная мембрана состоит из 40% липидов, 60% протеинов и небольшого количества углеводов. Однако в бактериальной мембране не встречаются стерольные соединения, а также отмечается разнообразный фосфатидный набор в липидах. Важными функциями клеточной мембраны являются: создание осмотического барьера и удержание метаболитов; обеспечение специфической транспортной системы для витаминов, минеральных ионов, сахаров, нуклеозидов и аминокислот; удаление конечных продуктов метаболизма, а также перенос цитохромов, которые в клетках эукариотов локализуются в митохондриях.

¹ На первый взгляд беспорядочное использование алфавитных букв в номенклатуре бактерий объясняется тем, что они являются начальными буквами немецких слов: «H» происходит от «hauch» (дыхание), вследствие того что подвижные колонии *Proteus* на агаре имеют вид, напоминающий след от дыхания на стекле; «K» происходит от «kapsel» (капсула); и «O» происходит от «Ohne» (без), последняя буква была применена впервые для обозначения колоний без жгутиков.

Метод окрашивания по Граму

Метод окрашивания бактерий был разработан датским микробиологом Кристианом Грамом в 1884 г. Основной краситель — кристаллический фиолетовый — наносится на фиксированный мазок, после чего добавляется раствор йода. На этом этапе все бактерии окрашиваются в голубой цвет. Затем мазок обрабатывается спиртом или ацетоном. Грамположительные клетки удерживают комплекс йода и кристаллического фиолетового, оставаясь голубыми, а грамотрицательные клетки полностью обесцвечиваются. На последнем этапе может быть применен контрастный краситель (сафранин, красный краситель, разбавленный карболовым фуксин или нейтральный красный), при этом обесцвеченные грамотрицательные бактерии приобретают контрастный оттенок. Грамположительные бактерии после обработки лизоцимом, в результате чего разрушается клеточная стенка, нормально окрашиваются, но затем обесцвечиваются при добавлении ацетона. Это дает основание считать, что «положительный» цвет связан с протопластом и что клеточные стенки грамположительных бактерий в отличие от таковых у грамотрицательных бактерий играют роль барьера для удаления комплекса йода и кристаллического фиолетового при обработке спиртом или ацетоном. Механические повреждения бактерий могут изменить «положительный» характер окрашивания по Граму на «отрицательный», грамположительные клетки в стареющих культурах имеют тенденцию превращения в грамотрицательные. Таким образом, выявление при микроскопическом исследовании ложных грамотрицательных организмов не является редкостью. Некоторые структурные различия между грамположительными и грамотрицательными бактериями уже кратко упоминались. Они не всегда логически обоснованы, например, гонококк, хотя и является грамотрицательным организмом, чувствительным к пенициллину, ведет себя во многих отношениях подобно грамположительным бактериям.

Размножение бактерий

Бактериальная клетка размножается путем простого двойного деления. В настоящее время установлено, что размножение происходит только после прикрепления бактерий к поверхностям. В таком случае при наличии благоприятных условий рост и деление могут иметь очень интенсивный характер. Некоторые виды бактерий, например относящиеся к роду *Clostridium*, обладают способностью образовывать очень резистентную форму — эндоспоры. Это позволяет микроорганизму сохранять жизнеспособность в течение длительного времени, пребывая в заторможенном состоянии, а при создавшихся благоприятных условиях начать размножение. Споры обладают гораздо большей резистентностью к дезинфицирующим веществам, высушиванию и

нагреванию. Так, для их уничтожения необходима температура до 121 °С на протяжении определенного времени, в то время как нагревание до 60 °С убивает обычные формы бактерий.

Генетика бактерий

Все клетки, в том числе и бактериальные, имеют свою генетическую информацию в виде специфической последовательности нуклеотидов в составе молекулы ДНК. В бактерии (например, *E. coli*) закодировано около 4000 различных полипептидов. Структура каждого из них определяется последовательностью нуклеотидов в соответствующем гене. Поскольку бактерии размножаются по типу простого деления, общий набор генов (геном) дочерней бактериальной клетки должен быть идентичным набору материнской клетки. Могут наблюдаться некоторые изменения в последовательности нуклеотидов, или мутации, что иногда создает преимущества у данного микроорганизма.

Способность бактерий утилизировать ДНК, поступающую «извне», свидетельствует о наличии генетической гибкости бактерии. Известны три способа усвоения бактериями инородной ДНК. Первым способом является конъюгация, которая осуществляет непосредственный контакт между бактериями с помощью половых ворсинок, при этом часть или целая «мужская» хромосома переходит к «женской» клетке. При втором способе — процессе трансформации — свободная ДНК, возможно высвобожденная при лизисе клеток других штаммов, непосредственно усваивается бактериальной клеткой. Третьим способом является процесс трансдукции, при котором происходит передача генов от одной бактерии к другой с помощью бактериофагов (или просто фагов), являющихся вирусами, инфицирующими бактерию и паразитирующими на ней. Фаги, способные лизировать клетки организма хозяина, называются вирулентными, в то время как другие виды фагов, известные под названием умеренных, сохраняются в клетке в латентном состоянии, и в этом случае клетка называется лизогенной. В результате экспрессии генов фага такая клетка может приобрести новые свойства. Подобная лизогенная конверсия может быть продемонстрирована на примере бактерий *Corynebacterium diphtheriae*, которые способны продуцировать дифтерийный токсин, только будучи лизогенизированными специфическим фагом. Способность стафилококков и стрептококков продуцировать определенные токсины также зависит от лизогенных фагов.

Некоторые бактерии несут часть своей генетической информации на внехромосомных структурах — плаزمидах. Плазмиды обладают способностью к самовоспроизводству и могут сохраняться в цитоплазме бактериальной клетки на протяжении многих поколений. Трансмиссивные плазмиды содержат информацию, необходимую для формирования ворсинки, и способны пе-

редаваться другой клетке в процессе конъюгации. Кроме того, нетрансмиссивные плазмиды могут быть переданы другой клетке при трансдукции. Многие плазмиды содержат гены, ответственные за резистентность к антибактериальным препаратам, и поэтому их называют факторами резистенции, или R-факторами. Они в свою очередь могут быть трансмиссивными и нетрансмиссивными, хотя название R-фактор часто применяют только по отношению к трансмиссивным факторам. В настоящее время известно, что эти факторы имеют широкое распространение. Другие плазмиды, такие как бактериоциногенные факторы, вырабатывают уничтожающие бактерии вещества — бактериоцины. Эти белковые вещества подавляют рост других бактерий, принадлежащих к тому же виду или родственному.

Резистентность бактерий к антибактериальным препаратам

Резистентность бактерий к антибактериальным препаратам может быть естественной или приобретенной. В любом случае она развивается в одной из трех ситуаций. Природа метаболизма микроорганизма может обусловить его устойчивость к действию лекарственного препарата. Мембрана клетки микроорганизма может препятствовать абсорбции, или проникновению лекарственного препарата внутрь клетки, или же ферменты или другие продукты метаболизма могут обладать способностью к инаktivации лекарственных веществ. Некоторые виды бактерий всегда обладали резистентностью к определенным лекарственным препаратам, как, например, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacteroides flagilis*, *Pseudomonas aeruginosa* по отношению к бензилпенициллину. Другие виды бактерий характеризуются однородной чувствительностью к лекарственным препаратам, например, стрептококки по отношению к бензилпенициллину (см. далее); некоторые виды включают как резистентные, так и чувствительные штаммы [6].

К генетическим причинам приобретенной устойчивости относятся мутации и так называемая трансферабельная (т. е. способная к передаче) резистентность. Число спонтанных мутаций в каждом поколении популяции бактериальных клеток очень невелико. Но в случае, если больному проводят антибактериальное лечение, клетки-мутанты могут в относительно короткий промежуток времени занять доминирующее положение по отношению к первоначально превосходящим их численно чувствительным клеткам. При естественном ходе событий мутанты должны были бы погибнуть и исчезнуть из популяций, чего не происходит в результате селективного действия, оказываемого эффективным лекарственным средством. В ходе обсуждения генетических аспектов бактерии уже упоминалась возможность передачи резистентности в процессе конъюгации, трансформа-

ции и трансдукции. Большое значение опосредованной плазмидами конъюгации в распространении резистентности к антибиотикам становится понятным, если учесть, что до 90% генов резистентности у грамотрицательных бактерий расположено на плаزمиде, а конъюгация может наблюдаться спонтанно *in vivo*. Хотя R-факторы встречаются в основном среди представителей *Enterobacteriaceae*, отдельные плазмиды могут передаваться целому ряду видов, нередко весьма различных с биологической точки зрения. Кроме того, гены резистентности могут переноситься с одной плазмиды на другую; такой описанный первым «транспозон» содержал ген TEM, контролирующий β -лактамазу (пенициллиназу) [6]. В настоящее время известен целый ряд β -лактамаз, имеющих широкое распространение.

Помимо деструктивного действия, связанного с продукцией β -лактамазы, известны другие механизмы, приводящие к развитию устойчивости к лекарственным препаратам. Они связаны с нарушением проницаемости барьеров, а также с изменением точек приложения действия лекарственных препаратов. Действие этих механизмов объяснено гораздо в меньшей степени, чем действие β -лактамазы. Возможно, что наличие одного механизма, обуславливающего резистентность данного организма, совсем не исключает возможность присутствия других видов механизмов [7]. По-видимому, механизмы резистентности у анаэробных и аэробных организмов имеют значительное сходство [8].

Толерантность бактерий к антибактериальным препаратам свидетельствует о том, что данное лекарство имеет невысокую способность уничтожения бактерий, т. е. отношение между концентрацией лекарства, приводящей к гибели микроорганизма [минимальная бактерицидная концентрация (МБК)], и концентрацией, при которой отмечается угнетение роста бактерий [минимальная ингибирующая способность (МИС)], составляет 32 или больше (рис. 13). Понятие толерантности особенно хорошо изучено в отношении β -лактамовой группы антибиотиков, а наиболее часто применяемым методом для определения толерантности является сравнение МИС в бульоне с МБК, определяемой при субкультивировании на агаре. Причины развития устойчивости бактерий особенно хорошо изучены у пневмококков и стрептококков. Толерантными являются мутанты, не обладающие аутолитической активностью, а также бактерии, вырабатывающие липотейхоевую кислоту в недостаточном или избыточном количестве. Считается, что проявление толерантности бактериальных культур в кислой среде связано с инактивацией аутолитических ферментов. Однако методологические проблемы приводят к получению противоречивых данных, особенно в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Listeria monocytogenes*, которые обладают естественной толерантностью вследствие низкой аутолитической активности [9—11]. Стрептококки группы В могут быть

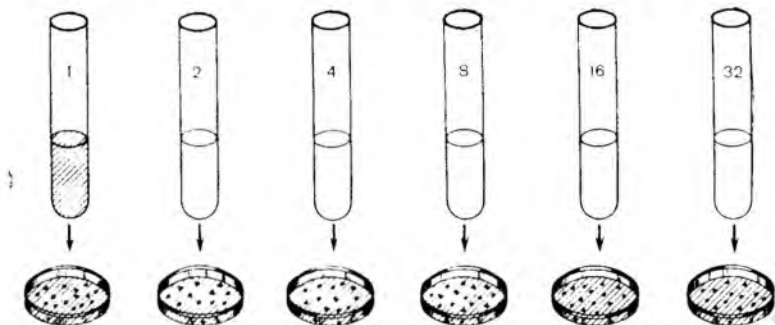


Рис. 13.

Толерантность бактерий. Цифры на пробирках означают концентрацию (мг/мл) антибактериального препарата. Поскольку рост бактерий во второй пробирке отсутствует, минимальная ингибирующая способность (МИС) соответствует 2 мг/мл. При субкультивировании бульона на чашки с агаром лишь в последней пробирке обнаруживается рост бактерий, что свидетельствует о том, что минимальная бактерицидная концентрация (МБК) ≥ 64 мг/мл. Таким образом, $МБК/МИС=32$ (см. текст) (по Tomasz A. — Ann. Rev. Microbiol. 33: 113—137, 1979).

как толерантными, так нетолерантными [12, 23], но показатель МИС для пенициллина у этих микроорганизмов относительно высок.

Вирулентность бактерий

Способность микроорганизма вызывать заболевание носит название вирулентности: степень вирулентности определяют инвазивность и токсигенность.

Инвазивность

Существует целый ряд потенциальных факторов инвазивности: образующий капсулы штамм имеет защиту от фагоцитоза и обычно является более вирулентным, чем штамм того же вида, неспособный к образованию капсул. Инъекция капсул животным не вызывает заболевания, но вместе с тем обуславливает защитный иммунный ответ. Таким образом, мутационное превращение S-штамма (капсулированный) в R-штамм (некапсулированный) делает данную культуру авирулентной.

Гемолизины, вырабатываемые различными бактериями, вызывают лизис эритроцитов, а иногда других клеток организма хозяина, эффект, возможно, связанный с действием ферментов. Большинство микроорганизмов с активно выраженной гемолитической активностью не обязательно обуславливают развитие гемолитической анемии и патогенетическая роль гемолизина в развитии этого заболевания остается невыясненной.

Считается, что коагулаза, вырабатываемая стафилококками, защищает этот микроорганизм от фагоцитоза путем формирова-

ния вокруг микроорганизма капсулы из фибрина. Однако данный феномен невоспроизводим в лабораторных условиях, а мутантные микроорганизмы, утратившие коагулазу, обладают не меньшей вирулентностью.

Фибринолизин (стрептокиназа), вырабатываемый стрептококками и некоторыми видами *Clostridium*, способствует распространению микроорганизмов вследствие растворения фибриновых сгустков. Антистрептокиназные антитела вместе с тем не вызывают изменения инвазивной способности стрептококков, что ставит под сомнение значение этой протеазы как фактора вирулентности.

Гиалуронидаза, растворяя гиалуроновую кислоту, также способствует распространению инфекции в тканях. Но в сыворотке крови выявляется множество ингибиторов этого фермента, в связи с чем стрептококки с сильно выраженной инвазивностью не всегда могут успешно внедриться в организм хозяина. Некоторые патогенные штаммы *Neisseria* содержат протеазу, способную расщеплять IgA, в отношении иммуноглобулинов других классов такая способность отсутствует. Поскольку эти организмы обычно внедряются в организм хозяина через слизистые оболочки, защищенные секреторным IgA, присутствие протеазы может повышать их инвазивность [14].

Токсигенность

Биохимические механизмы инфекций, связанных с токсинами, более широко изучены. Бактериальные токсины традиционно подразделяются на две группы — экзотоксины и эндотоксины.

Экзотоксины обычно вырабатываются грамположительными организмами, такими как стафилококки, стрептококки и *Clostridium*. Небольшое число грамотрицательных организмов, из которых можно выделить *E. coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella* и *Vibrio Cholerae*, также вырабатывают экзотоксины, называемые энтеротоксинами. Эти токсины, по-видимому, секретируются в окружающую бактерию среду или высвобождаются при лизисе клетки. Считается, что все экзотоксины имеют белковую природу и, следовательно, иммуногенны и обычно термолabile (исключением является термостабильный энтеротоксин *E. coli*). Экзотоксины могут быть получены химическим путем и использованы для иммунизации в качестве нетоксичных иммуногенных токсидов. Они оказывают выраженное и весьма разнообразное фармакологическое действие на организм хозяина, токсичность некоторых из них (например, *Clostridium botulinum* и *tetani*) проявляется на отдельных участках.

Эндотоксины вырабатываются только грамотрицательными бактериями, и поскольку они являются составной частью липополисахаридной оболочки клетки, то по своей природе относятся к липидам, а не белкам, что делает невозможным превращение их в токсиды. Эндотоксины термостабильны и являются

менее potentными токсинами, чем экзотоксины. В отличие от экзотоксинов все эндотоксины оказывают сходное фармакологическое действие на организм-хозяин, поскольку часть ЛПС — липид А подобен у всех граммотрицательных организмов. Наиболее эффективно фармакологические свойства эндотоксинов проявляются при лихорадке, активации альтернативного пути комплемента, что не требует присутствия антител, агрегации тромбоцитов, а также при воздействии на систему свертывания крови, в итоге ведущем к образованию фибрина (диссеминированное внутрисудистое свертывание). Относительно пирогенного эффекта считают, что ЛПС стимулирует гранулоциты, моноциты и макрофаги, вызывая секрецию пирогенного протеина, который, возможно, посредством медиаторов простагландинов воздействует на гипоталамус, что приводит к развитию лихорадки. До сих пор остается неясным, способен ли ЛПС проявлять такое действие при интактности бактериальной клетки или вначале необходимо выделение его на поверхность клетки. До настоящего времени не получено доказательств о способности эндотоксина вызывать все эти феномены *in vivo*. Многие патогенные микроорганизмы могут утрачивать свою вирулентность при многократном повторном культивировании на соответствующих средах, а затем восстанавливать ее при многократном пассаже на животных. Известно, что условия выращивания микроорганизмов оказывают важное влияние на фенотипическую экспрессию свойств, заложенных в генотипе.

Мало изучены механизмы, лежащие в основе специфичности организма хозяина. Так, только человек страдает от инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Shigella*, в то время как *Yersinia*, *Salmonella*, *Mycobacterium*, а также многие другие способны вызывать заболевания у целого ряда макроорганизмов. В некоторых случаях вирулентность определяется питательными условиями среды, создаваемыми организмом хозяина, а также питательными потребностями патогенного микроорганизма. Хотя некоторые бактерии, такие как *Typhopeta pallidum* и *Rickettsia*, вызывают заболевания во всех случаях внедрения в макроорганизм, многие из них не являются патогенными и не способны нарушать естественные защитные системы здорового организма хозяина. Другие микроорганизмы при нормальных обстоятельствах имеют тенденцию к мирному сосуществованию с макроорганизмом, сохраняя способность к «оппортунистическому» способу инвазии. За исключением некоторых штаммов, вырабатывающих токсины, фундаментальные биохимические различия между вирулентными и авирулентными штаммами требуют детального изучения.

Организм человека и микроорганизм

Микроорганизмы развивающиеся только в желудочно-кишечном тракте и на коже (обе группы численностью достигают 10^{14}), количественно значительно превышают число клеток са-

мого организма хозяина и очень хорошо приспособлены к окружающей среде. Среди них различают: сапрофиты (питающиеся органическим веществом); хищные формы — придатки (питающиеся уничтоженными ими микроорганизмами) и паразиты (рост которых зависит от организма хозяина). Паразитирующие формы можно подразделить на целый ряд типов. У факультативных паразитов (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Clostridium*), являющихся в основном сапрофитными, отмечаются короткие периоды паразитического существования, во время которых они определенно патогенны. Облигатные паразиты способны в течение ограниченного времени существовать вне хозяина, хотя и не могут размножаться за пределами макроорганизма. Отсутствие подходящего организма-хозяина приводит к постепенной гибели этих микроорганизмов. Среди них различают три основных типа:

1. Облигатные внеклеточные паразиты, размножающиеся внеклеточно или в пределах полостей тела. Они не способны инвазировать клетки организма-хозяина и поэтому разрушаются при заглатывании их фагоцитами. Большинство паразитов, поражающих человеческий организм, принадлежит к этой группе (*V. cholerae*, *Shigella*, *N. gonorrhoeae*).

2. Факультативные внутриклеточные паразиты способны размножаться как внутри, так и вне клетки организма-хозяина; таким образом они могут постепенно поглощать макрофаги. К этой группе принадлежит *M. tuberculosis*.

3. *Rickettsia* и *Chlamydia* подобно вирусам являются облигатными внутриклеточными паразитами и их выживание зависит от внутриклеточного роста и размножения. В отличие от факультативных микроорганизмов, стремящихся к определенным видам клеток, жизнедеятельность облигатных внутриклеточных паразитов может протекать в любых клетках организма-хозяина. Факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты вызывают многие наиболее серьезные инфекционные заболевания у человека, такие как туберкулез, сыпной тиф, малярия, бруцеллез и трахома.

Процесс колонизации и заболевания

Кожа и слизистые оболочки представляют собой барьер между внешней и внутренней средой организма. Слизистые оболочки являются особенно важными экологическими системами с точно отрегулированными популяциями бактерий, развивающимися только на определенных участках, что, возможно, связано со специфическими потребностями питания [15]. Колонизация, или физическое прикрепление определенных бактерий к определенным видам клеток организма хозяина, препятствующее смыванию этих бактерий различными секретуруемыми жидкостями, позволяет им размножаться, причем скорость размножения бактерий должна превышать скорость отторжения эпителиальных

клеток организма хозяина. Такая локализация микроорганизмов позволяет их токсинам оказывать непосредственное действие на близлежащие эпителиальные ткани, кроме того, они сами способны инвазировать эти ткани. Предметом многочисленных экспериментальных исследований является необычная специфичность локализации определенных микроорганизмов на определенных участках, например, *S. ruogenes* — на эпителии ротовой полости, *E. coli*, вызывающие диарею, — на ворсинчатом эпителии двенадцатиперстной кишки, вызывающие пиелонефрит — на эпителии мочевыделительной системы, *N. meningitidis* — на эпителии носоглотки, *B. pertussis* — на реснитчатом эпителии дыхательных путей и т. д. В основном работы выполнялись *in vitro*, причем одновременно изучались один фактор или небольшое их число. Наиболее легко прикрепляющиеся микроорганизмы отнюдь не обязательно являются наиболее патогенными, а адгезия и способность к адгезии может иметь большее значение для процесса колонизации и поверхностной инфекции, чем для инвазивной формы заболевания. В основе механизма прикрепления бактерий к клеткам хозяина фактически лежит распознавание микроорганизмом различных структур на поверхности клетки организма-хозяина. Бактериальные «адгезины», возможно лактиноподобные протеины, связываются со специфическими углеводородными структурами на поверхности клетки. Роль адгезинов могут играть ворсинки, или фимбрии, на поверхности бактерий, рецепторные гликолипиды и даже гликопротеины. Значение адгезии было четко показано в работе на животных с использованием продуцирующей токсин *E. coli*, несущих адгезивный антиген К-88, совместное введение которых вызывало диарею у поросят. Заболевание у этих животных развивалось только тогда, когда они были инфицированы мутантными микроорганизмами, обладающими особыми свойствами. В случае, когда мутант сохранял только способность вырабатывать токсин, он удалялся без последствий из организма животного, а в случае, когда мутант являлся только носителем адгезивного антигена К-88, отмечалась только колонизация кишечника без симптомов диареи [16].

Резистентность к инфекции может быть также связана с отсутствием у хозяина рецепторов для прикрепления бактерий; следовательно, для развития заболевания необходимо определенное сочетание чувствительного хозяина и вирулентного микроорганизма. Кроме того, очевидно, что качественный и количественный состав эндогенной флоры может изменять резистентность хозяина к инфекции.

Зная отдельные рецепторы эпителиальных клеток (например, рецепторами для большинства вызывающих пиелонефрит штаммов *E. coli* являются группы гликолипидов в виде глобозидных серий), можно выработать меры профилактики. Так, по крайней мере теоретически, некоторые углеводы могут быть использованы в качестве конкурентов за рецепторы слизистой,

препятствуя тем самым процессу колонизации. В качестве альтернативы предупреждение колонизации может быть достигнуто путем стимуляции местной выработки антител, что возможно при иммунизации части макроорганизма, важной для адгезии. Несомненно, прикрепление бактерий может подавляться иммуноглобулинами хозяина, главным образом секреторными IgA. Так, например, удивительно низкое число бактерий на одну эпителиальную клетку [10—15] в ротовой полости человека может быть связано с этим явлением, особенно если учесть, что эпителиальные клетки находятся в постоянном контакте со значительным числом стрептококков, достигающим 10^8 в 1 мл слюны. Бактерии, находящиеся в слюне, покрыты IgA, которые, несомненно, обеспечивают поддержание прикрепленной бактериальной популяции на низком уровне. Явная параллель может быть проведена по отношению прикрепления бактерий к стенке кишечника и секреторного IgA, содержащегося в женском молоке; относительно слабо выраженная степень подавляющего действия иммуноглобулинов на процесс прикрепления компенсируется очень короткой продолжительностью жизни клеток слизистой оболочки, что вызывает постоянную необходимость повторного прикрепления бактерий.

Общепризнанно, что Роберт Кох первым достиг успеха в изучении взаимосвязи микроорганизмов с заболеванием. Практически его положения можно сформулировать следующим образом:

1. У больного с инфекционным заболеванием должен быть обнаружен микроорганизм (по отношению к желудочно-кишечной и дыхательной системе это может быть связано с трудностями, так как в них часто имеется смешанная флора).

2. Микроорганизм должен быть выделен и выращен в виде чистой культуры (достигнуть этого удается не всегда; например, *Tetropeta pallidum*, кроме того, для внутриклеточных паразитов, таких как хламидии, необходимо выращивание в культуре ткани).

3. При инфицировании соответствующего животного должна быть воспроизведена клиническая картина заболевания с последующим выделением микроорганизма.

4. Микроорганизм затем следует выделить у животного и продемонстрировать его идентичность с первоначально выделенным.

Не всегда удается соблюсти все эти требования и в настоящее время повышение титра антител к инфицирующему организму рассматривают как достаточное доказательство наличия инфекции.

Таксономия

Лишь сравнительно недавно Международным конгрессом микробиологов были разработаны международный код и номенклатура бактерий. Классификация до настоящего времени

достаточно противоречива и постоянно изменяется. Наиболее полная классификация приводится Д. Берги в руководстве под названием «Определитель бактерий», выдержавшем уже 8-е издание [5]. В нем учитывается множество характеристик бактерий (форма, размер, результат окрашивания, питательные потребности, утилизация сахаров и т. д.). В основу деления положены отделы (порядки), в свою очередь подразделяемые на группы. В каждом семействе может выделяться целый ряд родов, тогда как отдельный род в свою очередь подразделяется на многие виды, в свою очередь делимые при помощи различных методов на подтипы (например, серотипы, фаготипы). Классификация, включающая названия родов и видов, представлена в табл. 3.

Некоторые характеристики отдельных организмов

В этом разделе приводится краткое описание некоторых микроорганизмов, способных инфицировать плод и новорожденного. Изложение соответствует последовательности описания микроорганизмов в табл. 3. Некоторые микроорганизмы, приведенные в таблице, хотя и способны вызывать инфекции у плода и новорожденного, но в данном разделе не заслуживают детального обсуждения, так же как и другие микроорганизмы, вызывающие инфекции только в редких случаях.

Spirochaetaceae

Treponema, Borrelia, Leptospira. Эти три рода принадлежат к семейству *Spirochaetaceae* и все способны вызывать инфекции у плода и новорожденного. Основным признаком, отличающим спирохеты от бактерий, является их способность передвигаться без помощи жгутиков; остальные свойства спирохет аналогичны таковым у бактерий. *Borrelia* легко окрашиваются обычными красителями (окраска по Граму и метиленовый синий). *Treponema* этими красителями не окрашиваются, хотя, с другой стороны, воспринимают окраску по Гимзе и поддаются импрегнации серебром, что делает доступными исследование в темном поле и фазово-контрастную микроскопию. *Leptospira* представляет собой аэробы, в то время как трепонемы относятся к анаэробным организмам. Из представителей этих двух родов лишь *Treponema pallidum*, вызывающая сифилис, и *Borrelia recurrentis*, вызывающая возвратную лихорадку, обуславливают развитие инфекции у новорожденных. Трепонемы прикрепляются к поверхности клеток при помощи своего сужающегося кончика. Классификации *Leptospira* до сих пор полны противоречий. Все еще остается невыясненным вопрос о том, являются ли *Leptospira icterohaemorrhagica*, вызывающие болезнь Вейля (болезнь Васильева — Вейля), только серотипом или представляют собой

Таблица 3

ВЫДЕРЖКА ИЗ КЛАССИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ, ИМЕЮЩИХ ЗНАЧЕНИЕ
ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА (ПО Д. БЕРГИ, 1974)¹

**Клетки, не характеризующиеся обяза-
тельным прикреплением**

Спирохеты (имеют клеточ-
ную стенку, спиралевидную
форму)

Порядок I. Spirochaetales
Семейство I. Spirochaetaceae
Род III. Treponema
T. pallidum [65]

T. pertenue
T. carateum
Род IV. Borrelia [66, 172, 173]

B. recurrentis

B. turicatae

Род V. Leptospira [67]
L. interrogans

**Клетки, не имеющие клеточ-
ной стенки**

Порядок I. Mycoplasmatales

Семейство I. Mycoplasmataceae
Род I. Mycoplasma
M. pneumoniae
M. hominis [68, 69]

Род II. Ureaplasma

U. urealyticum

См. текст

Единственным хозяином является че-
ловек. Невозможно получить культу-
ру in vitro

Фрамбезия

Пинта

В организме хозяина возникают анти-
генные вариации видов *Borrelia* в ре-
зультате селекционного влияния про-
дуцируемых антител. В связи с этим
серологические тесты неинформатив-
ны; верификация микроорганизмов
осуществляется с помощью окрашен-
ных мазков или путем инокуляции ма-
териала мышам

Возвратная лихорадка, разносчиками
которой являются блохи

Возвратная лихорадка, разносчиками
которой являются клещи

См. текст

Этот вид подразделяется на серогруп-
пы и сероварианты, однако до сих пор
нет четкой классификации различных
антигенных штаммов. В большинстве
случаев инфекция у человека вызы-
вается следующими серовариантами
L. interrogans: *icterohaemorrhagiae*
(источник — крысы), *rotomana* (исто-
чник — крупный рогатый скот), *capri-
cola* (источник — собаки). Тяжелая
форма лептоспироза — болезнь Вей-
ля — наиболее часто вызывается серо-
варом *icterohaemorrhagiae*

Наименьшие из микроорганизмов, спо-
собные к внеклеточному существова-
нию

См. текст

Колонии в виде генного яйца
Пневропневмония — подобные орга-
низмы (ПППО) или агент Итона

Для роста необходима мочевины. Так-
же носит название Т-штамма мико-
плазм, так как образует мельчайшие
(tine) колонии

См. текст

Семейство 2. *Acholeplasmataceae*
Род 1. *Acholeplasma*

**Клетки, характеризующиеся обяза-
тельным прикреплением**

Грамотрицательные обли-
гатные внутриклеточные
паразиты

Порядок 1. *Rickettsiales*
Семейство 1. *Rickettsiaceae*

Род I. *Rickettsia*
R. prowazekii
R. typhi
R. tsutsugamushi
R. rickettsii

Род III. *Coxiella*
C. burnetii

Семейство 2. *Bartonellaceae*
Род 1. *Bartonella*
Порядок 2. *Chlamydiales*
Семейство 2. *Chlamydiaceae*
Род 1. *Chlamydia*
C. trachomatis [70, 71]

C. psittaci [72]

Грамотрицательные изви-
тые палочки

Семейство 1. *Spirillaceae*
Род I. *Spirillum*
Род II. *Campylobacter*

C. fetus [73]

C. jejuni [74, 75]

Для роста требуется холестерин

Редко способны к длительному выжи-
ванию вне животных клеток. Выращи-
вается в тканевых культурах. Имеют
тенденцию к внедрению в эндотели-
альные клетки мелких кровеносных
сосудов, росту внутри этих клеток,
сопровождающемуся их разрушением

Вши, эпидемический тиф
Блохи, эндемический (мышинный) тиф
Клещ, тиф мелких животных
Клещ, пятнистая лихорадка скалистых
гор

Клещ, Ку-лихорадка. Передается при
вдыхании аэрозолей и приеме в пищу
молока от инфицированного крупного
рогатого скота; не обязательно через
укус, как в случаях *Rickettsia*

Паразитирует в эритроцитах

См. текст
Является патогенным главным обра-
зом для человека: трахома, конъюнкти-
вит с включениями, паховый лимфо-
гранулематоз, инфекции половых пу-
тей
Широкий спектр хозяев среди птиц
и животных: пситтакоз (орнитоз)

Номенклатура и классификация все
еще не уточнены [76]
Старое название *Vibrio fetus*, отли-
чается от собственно вибриона тем,
что требует обогащенной среды. Вы-
зывает выкидыши у коров и овец.
Рассматривается как важная причина
диареи у людей; домашние птицы и
собаки — источники инфекции
Продуцирует холероподобный энтеро-
токсин

Грамотрицательные аэробные палочки и кокки

Семейство I. Pseudomonaceae

- Род I. *Pseudomonas*
P. aeruginosa [77, 78, 79]
P. mallei
P. pseudomallei [80]
P. ceracia [81, 82]

Роды с неустоановленной принадлежностью

- Род *Alcaligenes*
A. faecalis [83, 84]
 Род *Acetobacter*
A. aceti
 Род *Brucella*

- B. melitensis* [85]
B. abortus [86]
B. suis

- Род *Bordetella*
B. pertussis [87]

- B. parapertussis*
B. bronchiseptica

- Род *Francisella*
F. tularensis [88]

- Род *Legionella*
L. pneumophila

Грамотрицательные факультативные анаэробные палочки

Семейство I. Enterobacteriaceae

- Род I. *Escherichia*
E. coli [89, 90]
 Род II. *Edwardsiella*
E. tarda [92]
 Род III. *Citrobacter*
C. freundii [92, 93]
C. koseir [94, 95, 170]

Не растут в анаэробных условиях

См. текст

Старое название *Achromobacter*
 Сапрофит кишечника

Этот неподвижный патоген в основном обнаруживается у домашних животных и людей-носителей бруцелл, что имеет значение для передачи возбудителя от матери к плоду. У животных накапливается в плацентарной ткани, содержащей эритритол, позволяющий микроорганизмам расти. Плацента человека не содержит эритритола. Важным фактором вирулентности является выживание внутри макрофагов
 Козы
 Крупный рогатый скот
 Свиньи

Образует капсулу, которая не фагоцитируется. Микроорганизм склонен к поражению реснитчатого эпителия бронхов

Прежнее название — *Pasteurella tularensis*

Содержится в воде
 Клинические проявления инфекции изучены при внутриперитонеальной инокуляции морским свинкам. Через 18 ч у животных отмечается лихорадка и слезятся глаза. Грязные пятна в селезенке содержат бактерии. Определение производится с помощью прямой иммунофлюоресценции

См. текст

См. текст

Род IV. <i>Salmonella</i> S. typhi [96, 97] S. choleraesuis [176] S. enteritidis [98]	См. текст
Род V. <i>Shigella</i> S. dysenteriae [99] S. flexneri [100] S. boydii S. sonnei [101]	См. текст
Род VI. <i>Klebsiella</i> K. pneumoniae [102, 103] K. ozaenae	См. текст Может быть реклассифицирована как K. oxytoca
Род VII. <i>Enterobacter</i> E. choacae [104] E. aerogenes [105]	См. текст
Род VIII. <i>Hafnia</i> H. alvei	Прежнее название — <i>Enterobacter hafniae</i> См. текст
Род IX. <i>Serratia</i> S. marcescens [106, 107]	См. текст
Род X. <i>Proteus</i> P. vulgaris [108, 109] P. mirabilis [110, 111] P. morgani [112] P. rettgeri [109] P. inconstans [113]	См. текст
Род XI. <i>Yersinia</i> Y. enterocolitica [114] Y. pseudotuberculosis Y. pestis [115]	Прежнее название — <i>Providencia</i> Обычно классифицируют как <i>Pasteurella</i> . Обнаружена у домашних и диких животных, в зараженных пище и воде
Род XII. <i>Erwinia</i> E. herbicola	
Семейство 2. <i>Vibrionaceae</i>	
Род I. <i>Vibrio</i> V. cholerae [116] V. parahaemolyticus	Комменсал планктона и голубых крабов Содержатся в почве и воде, являются возбудителем инфекций у рыб и лягушек
Род II. <i>Aeromonas</i> A. hydrophila A. punctata A. salmonicida	
Род III. <i>Plesiomonas</i> P. shigelloides [117, 118]	Также известна как <i>Aeromonas shigelloides</i>
Роды с неустановленной принадлежностью	
Род <i>Chromobacterium</i> C. violaceum	Обычно продуцируют пигмент. Выделены из почвы и воды
Род <i>Eickenella</i> E. corrodens	
Род <i>Flavobacterium</i> F. meningosepticum [119, 120]	Обнаружены в почве и воде. Обычно не растут при 37 °С, инфекции у людей неизвестны

Род Haemophilus		Различные виды определяются по потребности X- и V-факторов. <i>H. influenzae</i> , например, нуждается как в X-, так и в V-факторах, а <i>H. parainfluenzae</i> только — в V-факторе, где X-фактор — hemin, а V — nucleotide adenosine phosphate См. текст
<i>H. influenzae</i> [121—123] <i>H. aegypticus</i> <i>H. aphrophilus</i> <i>H. ducreyi</i> <i>H. parainfluenzae</i> [124]		
Род Gardnerella		Прежнее название — <i>Haemophilus vaginalis</i> или <i>Corynebacterium vaginae</i> (см. текст)
<i>G. vaginalis</i> [125]		
Род Pasteurella		
<i>P. multocida</i> [126]		
Род Actinobacillus		Выделены от больных актиномикозом
Грамотрицательные анаэробные бактерии	ана-	
Семейство I. Bacteroidaceae		
Род I. Bacteroides		Немобильные, плеоморфные Преобладает в кишечной флоре. Образует капсулы. Оболочка содержит супероксиддисмутазу, в связи с чем микроорганизм аэротолерантен. Продуцирует β-лактамазу, резистентна к пенициллину и цефалоспорином
<i>B. fragilis</i> [127—129]		
<i>B. melaninogenicus</i>		
Род II. Fusobacterium [130]		
<i>F. mortiferum</i>		
<i>F. necrophorum</i>		
Грамотрицательные аэробные кокки и коккобациллы		
Семейство I. Neisseriaceae		
Род I. Neisseria		См. текст
<i>N. meningitidis</i> [131]		
<i>N. gonorrhoeae</i> [132]		
Род II. Branhamella		Прежнее название — <i>Neisseria catarrhalis</i>
<i>B. catarrhalis</i> [133] ²		
Род III. Moraxella [112, 174]		Известны как <i>Moraxella polymorpha</i>
<i>M. lacunata</i>		
<i>M. osloensis</i>		
Род IV. Acinetobacter		Прежнее название — <i>Herellea vaginalis</i>
<i>A. calcoaceticus</i> [134, 135] var. <i>anistatum</i>		Прежнее название — <i>Mima polymorpha</i>
<i>A. calcoaceticus</i> [134] var. <i>lwoffii</i>		
Грамотрицательные анаэробные кокки	ана-	
Семейство I. Veillonella		
Род I. Veillonella		Выделены из полости рта, мочеполовых путей и кишечника
<i>V. parvulus</i> [136]		
<i>V. alcalescens</i>		

Грамположительные кокки

а. Аэробные и/или факультативные анаэробы

Семейство 1. Micrococcaceae

Род I. *Micrococcus* [137]*M. luteus*Род II. *Staphylococcus**S. aureus* [138, 139]*S. epidermidis* [92, 137]

Семейство 2. Streptococcaceae

Род I. *Streptococcus**S. pyogenes* [140, 141]*S. agalactiae* [142, 143]*S. equisimilis* [144]*S. faecalis* [138, 145]*S. bovis* [146, 147]*S. infrequens**S. anginosus* [148]*S. canis* [149, 150]*S. viridans* [151]*S. salivarius**S. sanguis* [152, 153]*S. miller**S. mitis**S. mutans**S. pneumoniae* [154]Род V. *Gemella*

См. текст

См. текст

β-гемолитический, группа А

β-гемолитический, группа В

Группа С

Группа D, энтерококки

Группа D

Группа E

Группа F

Группа G

α-гемолитический, комменсал полости рта

Группа K

Группа H

б. Анаэробы

Семейство 3. Peptococcaceae

Род I. *Peptococcus* [136]Род II. *Peptostreptococcus* [136]*P. putridus*

Грамположительные образующие эндоспоры палочки и кокки

Семейство 1. Bacillaceae

Род I. *Bacillus**B. anthracis* [155]*B. cereus* [156]*B. subtilis* [157]²Род II. *Clostridium**C. botulinum* [158]*C. perfringens* [159]*C. tetani* [160]*C. difficile* [161]³

См. текст

Грамположительные палочковидные бактерии, не образующие споры

Семейство 1. Lactobacillaceae

Род I. *Lactobacillus* [162]*L. acidophilus*

См. текст

Роды с неустановленной принадлежностью

- Род *Listeria*
L. monocytogenes [163]
L. bulgaricus
 Род *Erysiplotrix*
E. rhusiopathiae [164]

См. текст

Зоонозы: самоограничивающиеся кожные инфекции у человека

Актиномицеты и родственные им микроорганизмы

- Род I. *Corynebacterium*
C. diphtheriae [165]
 Семейство 1. *Propionibacteriaceae*
 Род I. *Propionibacterium*
P. acnes [175]
 Род II. *Eubacterium*

Прежнее название — *Corynebacterim acnes*
 Обнаружен в желудочно-кишечном тракте

Порядок I. *Actinomycetales*
 Семейство 1. *Actinomycetaceae*

- Род I. *Actinomyces*
A. israelii [166]
 Род II. *Arachnia*
A. propionia
 Род III. *Bifidobacterium*
B. bifidum

См. текст

Семейство 2. *Mycobacteriaceae*

- Род I. *Mycobacterium*
M. tuberculosis [167]
M. bovis
M. avium
M. chelonae [168]

См. текст

Семейство 6. *Nocardiaceae*

- Род I. *Nocardia*
N. asteroides

Семейство 7. *Streptomycetaceae*

- Род I. *Streptomyces*
S. pelletieri [171]

Примечания.

¹ В таблице приведены ссылки на избранные источники в отношении доказанных случаев инфекции у плода или новорожденного.

² У детей старше 28 дней, но моложе 3 мес.

³ У грудных детей возраст точно не указан.

отдельный вид. Переносчиками *Borrelia* являются вши. Лептоспиры обнаруживаются у небольшого числа домашних и диких животных, но основным источником инфекции являются крысы.

Mycoplasmataceae

Эти факультативные анаэробы являются самыми маленькими по размеру организмами, способными к независимому существованию. В отличие от бактерий они не имеют ригидной кле-

точной стенки и поэтому не окрашиваются по Граму. Наилучшим способом их обнаружения является окраска по Гимзе. Не имея жгутиков, они относительно неподвижны и характеризуются выраженным полиморфизмом, существуют в виде кокков, палочек и нитевидных форм. В отличие от других бактерий их цитоплазматическая мембрана состоит из липопroteина и содержит холестерол. Микоплазмы классифицируются в зависимости от типа иммунологических реакций, в особенности реакции связывания комплемента, реакции торможения гемагглютинации, иммунофлюоресценции и агглютинации. Культивирование протекает медленно (2—4 нед) и требует наличия специальных сред.

T-группы штаммов получили такое название за способность образовывать маленькие колонии («Т» от английского tiny — маленький), диаметром 15—20 мкм. Эти формы в настоящее время известны под названием *Ureaplasma urealyticum*. Из микоплазм наиболее изучены *Mycoplasma pneumoniae* и *Mycoplasma hominis*, последняя играет наиболее важную роль в инфицировании плода и новорожденного, поскольку способна обитать в мочеполовом тракте у взрослых. Патогенетические механизмы этих видов до сих пор мало изучены.

Chlamydiaceae

Род *Chlamidia* включает микроорганизмы, ранее называвшиеся TRIC-агентами (аббревиатура из первых букв названия микроорганизмов, вызывающих трахому и окклюзионный конъюнктивит), или PLT-агентами (для группы пситтакоза — лимфогранулемы — трахомы). Хотя, как и типичные бактерии, они имеют жесткую ригидную клеточную стенку, содержат в комплексе ДНК и РНК, размножаются путем двойного деления, но только внутриклеточно. Они широко распространены у птиц и млекопитающих, имеют разные размеры и представляют собой неподвижные граммотрицательные микроорганизмы. Внеклеточный тип встречается в виде очень маленького по размерам кокка; размножающийся внутриклеточно тип имеет большие размеры и, обычно сферическую или неправильную форму. Различают два вида *Chlamydia* — *C. trachomatis* и *C. psittaci*. При эндемической форме трахомы наблюдают различные антигенные типы *C. trachomatis* (от А до D). При *C. trachomatis*, связанных с генитальной инфекцией у взрослых и конъюнктивитами и респираторными заболеваниями у новорожденных, различают антигенные типы от Е до К, а при паховом лимфогранулематозе (болезнь Никола — Фабра) — от L1 до L3 [17].

Pseudomonaceae

Из рода *Pseudomonas* клиницистам наиболее хорошо известен *P. aeruginosa* (синегнойная палочка). Этот подвижный граммотрицательный микроорганизм имеет форму палочки, снаб-

женной жгутиком, у которой отсутствует выраженная капсула. Он широко распространен в почве, воде, в желудочно-кишечном тракте млекопитающих. Большинство штаммов образует два пигмента — пиоцианин и флюоресцеин. Первый имеет зеленовато-голубой оттенок и не способен к флюоресценции, второй — зеленовато-желтого цвета и может флюоресцировать. Типирование микроорганизма возможно тремя способами: методом агглютинации, посредством пиоцина или путем фаготипирования. Наиболее точная идентификация штаммов достигается при комбинированном использовании двух методов. Хотя *P. aeruginosa* развивается лучше всего во влажной среде, высушенные организмы также сохраняют значительную способность к выживанию; они были выделены в 5% случаев посевов больничной пыли [18]. Сухие поверхности могут в течение длительного времени оставаться зараженными этими организмами. Наибольшую опасность представляет неосторожное загрязнение микроорганизмами *P. aeruginosa* медикаментов, так называемых антисептических растворов и увлажнителей, используемых в различной медицинской аппаратуре. Точные патогенетические механизмы этого микроорганизма изучены далеко не полностью, но известно, что, помимо внеклеточных продуктов, таких как экзотоксин-А, гемолизин, лецитиназа и липаза, *P. aeruginosa* способны вырабатывать энтеротоксин [19] и эндотоксин. Роль некоторых из этих веществ остается невыясненной; действие экзотоксина-А во многом подобно действию дифтерийного токсина, он способен ингибировать синтез протеинов. Кроме того, микроорганизм содержит β -лактамазу, эффективную против большинства пенициллинов, а некоторые штаммы вырабатывают β -лактамазу, способную разрушать карбенициллин, что опосредуется R-фактором, который может передаваться штамму *E. coli* K-12 [20].

Два других представителя этого рода — *P. pseudomallei* и *P. serasia*, относящиеся к нефлюоресцирующим штаммам, упоминаются лишь для полноты изложения. *P. pseudomallei*, в значительной степени сходный с *P. mallei* (вызывающий сап у лошадей), является возбудителем у человека сапоподобного заболевания — мелиоидоза; известны также два серотипа этого микроорганизма.

Enterobacteriaceae

В это семейство входят аэробные, обычно подвижные и редко капсулированные грамотрицательные палочки, являющиеся нормальными обитателями кишечного тракта. Основным критерием подразделения родов является способность ферментировать лактозу, и организмы, обладающие этой способностью, часто называют полиморфными бактериями. Однако у тесно связанных с этой группой микроорганизмов видов бактерий может отмечаться способность к отсроченной и нерегулярной ферментации лактозы или же такая способность может отсутство-

вать у них вообще. Окончательная идентификация отдельных видов зависит от их антигенной структуры и определяется по реакциям О-, К-антигенов и в случае подвижных форм Н-антигенов данного организма.

Escherichia coli. Большинство, хотя и не все, штаммы этого микроорганизма имеют жгутик и, следовательно, являются подвижными. Были выявлены более 150 различных видов О-антигенов, около 50 Н-антигенов и свыше 100 К-антигенов. В свою очередь О- и К-антигены также подразделяются на виды. Таким образом, серотип *E. coli* может иметь следующий вид: 018:K76 (В):Н14.

В 50-е годы после основополагающих работ Adam [21], Ro-gau [22], а также ветеринарных исследований на домашних животных было выяснено «энтеропатогенное» значение некоторых серогрупп *E. coli* [23]; была выявлена их способность пролиферировать в тонком кишечнике, а также вызывать вспышки диареи у новорожденных (см. гл. 9). Dupont и соавт. показали, что определенные штаммы *E. coli* способны вызывать заболевание при помощи двух механизмов: путем выработки энтеротоксина, подобного приводящему к развитию холеры, либо путем проникновения в клетки кишечной стенки, как у *Shigella* [24]. Подобные организмы, которые могут быть обнаружены как у новорожденных [25], так и у взрослых, носят название «энтеротоксигенных» и «энтероинвазивных» соответственно. Исследования, в результате которых были сделаны такие открытия, а также результаты, полученные в ходе развития этой темы, обобщены Sack [26], Marcy [27]. Третий механизм, вызывающий развитие диареи, обусловленной *E. coli*, описан в 1980 г. [28]: при отсутствии инвазии бактерий или выработки энтеротоксина заболевание может развиваться как результат разрушения микроворсинок с последующим прикреплением бактерий к поврежденной поверхности кишечной стенки.

Существует два типа энтеротоксинов *E. coli*: малый, термостабильный (ST), и большой, термолабильный (LT). Эти токсины кодируются внехромосомными плазмидами, которые могут подвергаться трансмиссии между клетками, между штаммами и даже между родственными видами. Прикрепление энтеротоксигенного *E. coli* к слизистой оболочке тонкого кишечника также осуществляется с помощью закодированных в плазмидах ворсинок. Недавно было показано, что энтероинвазивные *E. coli* включают большие плазмиды, утрата которых превращает бактерию в неинвазивную. Аналогичные большие плазмиды обнаружены у инвазивных видов *Shigella*.

Четкая зависимость между серотипом и вирулентностью *E. coli* отсутствует. Некоторые энтеропатогенные серотипы являются ни энтеротоксичными, ни энтероинвазивными, но могут обладать способностью к местной деструкции. Другие серотипы могут быть либо энтеротоксичными, либо энтероинвазивными, третьи же могут иметь обе эти характеристики. Дополни-

ные исследования могут устранить неясности в этом вопросе, но для этого необходима критическая переоценка ценностей и ограничений коммерческих антисывороток, используемых в настоящее время для серотипирования *E. coli* [29]. Лабораторные методы, применяемые для идентификации энтеротоксина и выделения энтероинвазивности, очень трудоемки и не могут широко использоваться в настоящее время. Совсем недавно было показано, что один из штаммов *E. coli*, вызывающий диарею, способен продуцировать цитотоксин, подобно *Shigella dysenteriae* тип I [30].

В настоящее время известно, что определенный К-антиген связан с большинством случаев менингита, вызванного *E. coli* у новорожденных. Robbins и соавт. показали, что свыше 80% штаммов, выделяемых в подобных случаях, содержат К-1-антиген, иммунохимически идентичный полисахариду менингококка группы В [31]. Аналогичные исследования мочевыделительной системы показывают, что инфекции ее верхних отделов, вызванные *E. coli*, как правило, связаны с ограниченным количеством К-антигенов, среди которых отмечается К-1 [32].

Citrobacter. *Citrobacter* являются подвижными микроорганизмами, часть из которых может ферментировать лактозу, а другая — не обладает такой способностью. *C. freundii* имеют некоторые схожие антигены с *Salmonella*. Многие штаммы включают Vi-антиген, идентичный или в значительной степени подобный Vi-антигену серотипа *S. enteritidis*, вызывающего паратиф-С. Учитывая наличие у этих микроорганизмов идентичных соматических антигенов, исследователи в прошлом относили эти штаммы к *Salmonella*. Возможно, что некоторые пигментные штаммы также классифицировались как «паракишечные» микроорганизмы. Все перечисленные виды могут быть обнаружены в фекальных массах.

Salmonella. Энтеробактерии рода *Salmonella* представляют собой подвижные, не ферментирующие лактозу грамотрицательные палочки. В настоящее время их подразделяют на три вида: *S. typhi*, *S. choleraesuis* и *S. enteritidis*. Первые два вида не имеют серотипов, а в третьем виде различают свыше тысячи (многие из которых являются первично паразитами животных) серотипов, причем такое разделение основано на серологических различиях и наличии О- и Н-антигенов. *S. typhi* и *S. enteritidis* серотип паратифа-С имеют, помимо липополисахаридного эндотоксина (О-антиген) и дополнительного Vi (вирулентность)-антигена, микрокапсулы, состоящие из гликолипида, которые создают защиту против литического воздействия комплемента и антител. В целом *Salmonella* сохраняет способность не только выживать, но и фактически размножаться внутри фагоцитов.

Shigella. Бактерии рода *Shigella* являются неподвижными. Их подразделяют на 4 группы: *S. dysenteriae*, *S. flexnerii*, *S. boydii*, *S. sonnei*. Первые три ферментируют лактозу, кроме *S. sonnei*, способной медленно расщеплять лактозу. Шигеллы

обладают энтероинвазивностью, но, за исключением *S. dysenteriae*, не могут вырабатывать энтеротоксин. Вместе с тем энтеротоксин продуцируемый ею, несколько слабее энтеротоксина холеры по способности вызывать гиперсекрецию в подвздошной кишке [33]. Серотипы каждого вида имеют свой номер. Распространенность серотипов значительно варьирует в различных частях света, причем *S. sonnei* преобладает в США, особенно в западных штатах [34], и в Европе, а *S. flexnerii* — в Центральной Америке, Африке и Азии [35].

Klebsiella — Enterobacter — Serratia. В последнее время стало привычным объединять три рода семейства Enterobacteriaceae; *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*. *Klebsiella pneumoniae* (прежде называвшаяся бациллой Фридлиндера), большинство штаммов которой, не вызывающих респираторных заболеваний, в настоящее время в Великобритании известны под названием *K. aerogenes*, обнаруживаются в дыхательной системе и фекальных массах у небольшого числа здоровых людей и могут рассматриваться в качестве условно-патогенной флоры. Обычно этот микроорганизм имеет капсулу, неподвижен и ферментирует лактозу. Известны 5 О-антигенов и свыше 70 К-антигенов. Последние связаны с капсулами и используются при серотипировании. Наличие капсулы обеспечивает устойчивость этих бактерий к воздействию факторов окружающей среды, по сравнению с *Enterobacter* и *Serratia*.

Микроорганизмы *Enterobacter* являются подвижными, многие штаммы ферментируют лактозу. В настоящее время известно 4 вида этого микроорганизма, из которых *E. cloacae* (прежде называемый *Aerobacter*) наиболее распространен.

Serratia marcescens также является подвижным микроорганизмом, но в отличие от *Enterobacter* и *Klebsiella* штаммы *S. marcescens* не ферментируют лактозу или расщепляют ее очень медленно. Некоторые штаммы вырабатывают легко определяемый красный пигмент — продигозин. Возможно, что в прошлом непигментирующие штаммы относили к «паракишечной» инфекции вместе с другими организмами, медленно ферментирующими лактозу.

Выработка энтеротоксина определенными штаммами, вероятно, является общим признаком для всех представителей группы *Klebsiella — Enterobacter — Serratia* [36].

Proteus. Бактерии рода *Proteus* чрезвычайно подвижны, часто полиморфны и не образуют капсул. Различают 5 видов этого рода: *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morganii*, *P. inconstans* (прежнее название *Providencia*). Наиболее широко распространен *P. mirabilis*, который в отличие от других видов не вырабатывает индол из триптофана. Подобно другим грамотрицательным кишечным микроорганизмам виды *Proteus* относятся к условно-патогенной флоре. Они способны вырабатывать уреазу, которая расщепляет мочевину. Это в итоге приводит к ощелачиванию мочи, что вызывает нарушение целост-

ности эпителия мочевых путей, в свою очередь способствующее внедрению микроорганизмов. Кроме того, изменение рН приводит к инаktivации компонента комплемента С4, что также снижает резистентность тканей.

Vibrionaceae

Haemophilus influenzae — представитель семейства *Vibrionaceae*, рода *Haemophilus*, имеет вид короткой, полиморфной, подвижной грамотрицательной палочки. Основным местом ее обитания являются верхние дыхательные пути, но иногда удается выделить этот микроорганизм из нижних отделов мочевыделительной системы. Как и в случае пневмококков, человеческий организм вырабатывает защитные антитела к капсулярным углеводам *H. influenzae*, из которых описаны 6 серологических вариантов: а, b, с, d, e, f. Микроорганизмы этого рода вызывают наиболее тяжелые инфекции у детей и вырабатывают бактериоцин. Кроме того, капсулированные штаммы, так же как и некапсулированные, описаны в работах по пренатальной инфекции [37, 38]. Всегда считали, что бактерицидная активность крови против *H. influenzae* зависит от возраста [39]. Несколько лет тому назад Graber и соавт. обнаружили, что в настоящее время лишь у 25% матерей имеются бактерицидные антитела, по сравнению с ранее наблюдаемой картиной, когда наличие этих антител наблюдалось у 90% матерей. Это дает основания ожидать в ближайшее время повышенной чувствительности новорожденных вследствие отсутствия передачи через плаценту IgG [40]. Другие авторы приводят аналогичные данные [41], но достоверность их все еще остается предметом дискуссии, в основном в отношении технических вопросов [42]. *Haemophilus parainfluenzae* также играет роль в развитии инфекции в пренатальном периоде [43]. Все микроорганизмы рода *Haemophilus* отличает способность вырабатывать эндотоксин, аналогичный продуцируемому другими грамотрицательными бактериями. Наличие капсулы помогает штаммам противостоять фагоцитозу; эти микроорганизмы также вырабатывают цилиостатический фактор¹, что имеет большое значение в случаях легочных форм инфекции.

Bacteroidaceae

Большинство видов семейства *Bacteroidaceae* относится к строгим анаэробным бактериям. До настоящего времени нет единого мнения в отношении их классификации. Следует упомянуть лишь *Bacteroides fragilis*. Этот микроорганизм, преобладающий

¹ Цилиостатический фактор — фактор, препятствующий осуществлению функции ресничек эпителия. — *Примеч. пер.*

в фекальных массах, является неподвижной граммотрицательной палочкой, способствующей образованию небольшого количества газа в культуре.

Neisseriaceae

Наибольший интерес из семейства Neisseriaceae представляют два вида рода *Neisseria* — *Gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, которые наблюдаются только у человека, *N. Gonorrhoeae*, вызывающие гонорею, в норме проникают в организм человека через клетки слизистой оболочки мочеполовой системы, в то время как *N. meningitidis*, вызывающие менингит, и другие родственные виды, такие как *Branhamella catarrhalis* (прежнее название *N. catarrhalis*), могут обнаруживаться в верхних дыхательных путях. В очагах инфекции *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, являющиеся граммотрицательными, овальными кокками, имеют вид диплококков, располагающихся внутри небольшой части нейтрофильных лейкоцитов. Оба эти организма способны к аутолизу и легко погибают при транспортировке проб. «Капризность» этих микроорганизмов затрудняет выращивание их культуры в лабораторных условиях.

N. gonorrhoeae прикрепляется к слизистой оболочке с помощью ворсинок. В свою очередь клетки слизистой оболочки организма-хозяина с помощью микроворсинок окружают бактерию, которая затем проникает внутрь эпителиальной клетки. Нейтрофильные лейкоциты и микроорганизмы накапливаются в соединительной ткани, подлежащей непосредственно под эпителием, и разрушают слизистую оболочку. Снабженные ворсинками гонококки оказывают сопротивление активированному комплементу, уничтожающему действию сыворотки крови. Подобно менингококкам эти микроорганизмы также способны вырабатывать протеазы, расщепляющие IgA, что создает им защиту от воздействия местных иммунных механизмов. О наличии у этих микроорганизмов экзотоксинов нет никаких данных, таким образом, можно сделать вывод, что в развитии заболевания важную роль может играть эндотоксин.

Менингококки подразделяются на 7 основных серологических групп, но наиболее часто в развитии заболевания принимают участие группы А, В, С и V. От 5 до 10% населения являются носителями менингококков, но непосредственно перед развитием эпидемии менингококковой инфекции может отмечаться резкий подъем носительства инфекции в верхних дыхательных путях. Группы менингококков распространены по географическим районам в разной степени. Группа А-менингококков часто наблюдалась в Африке, редко — в США. Менингококки группы С в настоящее время наиболее часто встречаются в США, группы В — в Великобритании. Вирулентность менингококков, как и пневмококков, зависит в основном от антифагоцитарных

свойств их капсул, природа полисахаридов которых имеет наибольшее значение. Прикрепление к клеткам слизистой оболочки и образование колоний осуществляется с помощью ворсинок.

Мігрососсаеае

Staphylococcus. Род *Staphylococcus* является основным в семействе Мігрососсаеае, главным источником этой инфекции является человек. При выращивании в аэробных условиях эти неподвижные грамположительные кокки образуют колонии желтого или белого цвета, что в прошлом легло в основу их названия — *S. aureus* и *S. albus*. Выработка фермента коагулазы, обладающей способностью свертывать плазму даже в присутствии цитрата, является уникальным свойством стафилококков. Штаммы, продуцирующие этот белок, в настоящее время классифицируются как *S. aureus* и называются коагулазоположительными, даже несмотря на то, что некоторые из них не вырабатывают пигмента золотистого цвета. Белые стафилококки кожи человека являются коагулазонегативными и подразделяются на целый ряд видов, из которых наибольшее распространение имеет *S. epidermidis* (название часто используется как синоним *S. albus*). Коагулаза и другие ферменты, вырабатываемые стафилококком, усиливают его способность вызывать заболевание, но белые штаммы проявляют себя в основном как условно-патогенная флора. *S. saprophyticus* (прежнее название — *Мігрососсаеае* тип 3) является частой причиной инфекции мочевыводящих путей у молодых женщин и имеет тенденцию прочно приживаться в постоянных катетерах, что опасно для плода и новорожденного.

S. aureus подразделяется на несколько сотен различных фаготипов. Многие бактериофаги обладают специфичной способностью лизировать этот микроорганизм. Различный характер лизиса, отмечаемый при использовании стандартного набора, содержащего около 20 фагов, является основой для фаготипирования штаммов *S. aureus*. Чувствительность к фагу служит весьма стабильной характеристикой и фаготип обычно указывают как перечисление фагов, вызывающих сильно выраженный лизис (например, 42В/52/81). В период наибольшего распространения стафилококковой инфекции у больных и носителей в течение года можно было высеять 100—200 различных фаготипов, хотя лишь два или три из них были причиной большинства клинических инфекций [44]. Различные фаготипы были распределены на 3 основные группы: I—III. Многие эндемичные для больных штаммы относятся к I группе. Эксфолиативные заболевания кожи обычно, хотя и не всегда, вызываются штаммами группы II; штаммы, вырабатывающие энтеротоксин, почти всегда принадлежат к III группе.

При выращивании на искусственных средах стафилококки вырабатывают целый ряд экзотоксинов. К ним относятся четыре

вида гемолизинов: α , β , γ , σ , негемолитический лейкоцидин и пирогенные экзотоксины. Считают, что эпидермолитический токсин, вырабатываемый более $1/3$ фаготипов II группы стафилококков, а также некоторыми фаготипами I и III групп, является α -гемолизином [45]. Лишь некоторые штаммы *S. aureus* продуцируют энтеротоксины. В настоящее время известны 6 таких энтеротоксинов — А, В, С, D, Е, F. Кроме непосредственного токсического воздействия на слизистую оболочку кишечника, они влияют на рвотный центр через n. vagus и симпатические нервы. К другим факторам вирулентности, позволяющим стафилококкам противостоять защитному действию иммунных механизмов организма хозяина, относятся компоненты клеточной стенки, такие как мукопептид, видоспецифический антиген, известный как протеин А, другие различные типоспецифические антигены и тейхоевые кислоты. Открытый последним энтеротоксин F связывают с развитием синдрома токсического шока [46], что ранее рассматривалось как результат действия пирогенного экзотоксина С, но до настоящего времени не существует доказательств идентичности этих двух токсинов [47]. В качестве возможной причины развития токсического шока предполагали возможность лизогении [48], но окончательного мнения по этому вопросу нет [49].

Фагоцитоз является первичным защитным механизмом против стафилококков, и этому процессу противопоставляется кластерный характер роста микроорганизмов, присутствие протеина А и нейтрализация перекиси водорода каталазой. Стафилококковые инфекции часто проявляются в виде абсцессов в отличие от инфекций, вызываемых стрептококками и пневмококками, которые часто поражают сосуды. Образование абсцесса может быть результатом реакции организма-хозяина на компоненты клеточной стенки микроорганизма; до сих пор не были выделены какие-либо специфические абсцессформирующие факторы.

Стафилококки способны сохранять жизнеспособность в течение нескольких дней или даже недель в пыли, постельном белье и одежде.

Streptococcaceae

Streptococcus. Стрептококки считаются факультативными анаэробами (аэротолерантными), т. е. они могут расти в присутствии воздуха, хотя и не используют кислород для своего роста. В качестве конечного продукта анаэробного метаболизма эти микроорганизмы вырабатывают молочную кислоту и их рост несколько усиливается в анаэробных условиях. Существует два основных способа подразделения этих организмов: по их способности лизировать эритроциты в чашках с кровяным агаром и по различиям полисахаридных антигенов клеточной стенки (группы Лансфилда). Стрептококки принято обозначать как

α -, β - и γ -гемолитические. Так, колонии, образующие зеленые продукты распада гемоглобина в пределах узкой окружающей зоны гемолиза, относятся к α -типу, колонии, образующие широкую светлую зону гемолиза, — к β -типу, а колонии, не оказывающие гемолитического эффекта, — к γ -типу. Stokes указывал, что способность к гемолизу варьирует в широких пределах и отнюдь не обязательно указывает на патогенность [50]. α -, γ -гемолитические стрептококки, так же как и β -гемолитические микроорганизмы, способны вызывать летальные заболевания у новорожденных.

Применяя иммунологическую идентификацию различных углеводных антигенов клеточной стенки, Лансфильд разделила стрептококки на 5 групп от А до К [51]. В этой системе в настоящее время насчитывается 21 группа от А до U, многие из которых обнаруживаются в основном у животных. Стрептококки группы А являются β -гемолитическими, основным местом их обитания являются верхние дыхательные пути человека и в свою очередь подразделяются в соответствии с их поверхностными белковыми антигенами (M, R и T). Типоспецифический антиген M распределен по поверхности микроорганизма и может образовывать фимбрии, тем самым способствуя прикреплению и, следовательно, колонизации. M-антиген имеет наибольшее значение из антигенов, поскольку он связан с вирулентностью. Из стрептококков группы А описано свыше 60 различных антигенных форм (M-типов), некоторые из которых являются нефритогенными.

Стрептококки группы В (*S. agalactiae*) вызывают мастит у коров и патогенны для человека. Их роль в качестве условно-патогенной флоры у взрослого человека была признана лишь сравнительно недавно. В настоящее время они часто являются причиной сепсиса новорожденных; большинство штаммов, ответственных за это заболевание, являются β -гемолитическими. Patterson, Hafeez приводят анализ данных, показывающих, что бычьи и человеческие штаммы различаются биохимически, биологически и серологически, и мало вероятно, что инфицированный крупный рогатый скот может служить резервуаром инфекции для людей [52]. У взрослых стрептококки группы В в мочевыделительной системе наблюдаются чаще, чем в верхних дыхательных путях, хотя, возможно, наиболее часто эти микроорганизмы встречаются в кишечнике. Они подразделяются на типы Ia, Ib, Ic, II и III, при этом типовые антигены являются полисахаридами.

Стрептококки группы С иногда обнаруживаются в верхних дыхательных путях и относятся к β -гемолитическим стрептококкам. Кроме того, стрептококки группы В при нормальных условиях обитают в желудочно-кишечном тракте и являются слабыми α - или β -гемолитическими. *S. faecalis* являются наиболее изученным видом, и эти стрептококки носят собирательное название — энтерококки. Однако некоторые штаммы стрептококков

группы D, встречающиеся иногда в фекальных массах, носят название неэнтерококковых и включают *S. bovis*. Стрептококки группы G являются α -гемолитическими, иногда обитают в верхних дыхательных путях и мочевыделительной системе и иногда обладают M-антигеном. α -Гемолитические стрептококки зева и ротовой полости носят название *S. viridans*, хотя они включают несколько видов, из которых *S. sanguis* имеет наибольшее клиническое значение, так как способен вызывать бактериальный эндокардит у взрослых.

Помимо основных факторов вирулентности, таких как M-антиген, капсулярная гиалуронидаза, которые оказывают комбинированное антифагоцитарное действие, стрептококки, так же как и некоторые другие грамположительные бактерии, вырабатывают экзотоксины белковой природы. К ним относятся стрептолизины O и S, эритрогенный токсин и стрептококковая дифосфопиридиннуклеотидаза (DPNasa). Все эти экзотоксины вырабатываются микроорганизмами группы A, хотя стрептолизин O может также продуцироваться стрептококками групп C и G. Было показано, что стрептолизин O обладает способностью подавлять хемотоксическую активность нейтрофилов и blastную трансформацию лимфоцитов, хотя нет данных, подтверждающих, что эти явления имеют место в опытах *in vivo* [53—55]. Точные действия стрептокиназы, гиалуронидазы и протеазы до сих пор являются предметом дискуссии.

Многие антигенные компоненты способны инъецировать иммунопатологические изменения посредством гиперчувствительности замедленного типа или комплексов антиген — антитело. Внутриклеточные и внеклеточные ферменты также разлагаются на тканевые компоненты, что приводит к образованию питательных веществ, необходимых для роста микроорганизма и создает зоны некроза и воспаления.

Стрептококки группы B вырабатывают бактериоциды [56—57]. Гемолитические штаммы также продуцируют растворимый гемолизин (помимо O и S), хотя его роль до сих пор не выяснена, гиалуронидаза может способствовать распространению микроорганизмов в тканях. Тенденция микроорганизмов типа III к поражению менингеальных оболочек может быть связана с наличием в их капсуле сialовой кислоты; этот же углевод присутствует в антигене K-1 *E. coli*.

S. pneumoniae (часто называемый *Diplococcus pneumoniae*) является грамположительным овоидным диплококком, имеющим капсулу. Существует свыше 80 серологических типов, различающихся между собой иммунологически отличными капсулярными полисахаридами. Эти полисахариды играют наибольшую роль из факторов вирулентности пневмококков, и в жидкой среде нейтрофильные лейкоциты с трудом улавливают и переваривают эти микроорганизмы вследствие выраженной кислотной и гидрофильной природы капсулы микроорганизмов. В некоторой степени вирулентность зависит от размера капсулы, и неко-

торые R-варианты (вообще не продуцирующие капсулу) не обладают вирулентностью по отношению к экспериментальным животным и, возможно, к человеку. Пневмококки вызывают α -гемолиз и вырабатывают лейкоцидин, последний, как считается, серологически родствен стрептолизину O и гемолизинам некоторых клостридий.

Bacillaceae

Некоторые из спорообразующих организмов этого рода часто присутствуют в кишечнике человека, но основным местом их обитания является почва. Вегетативные формы, вызывая распад почвы, делают основные элементы, такие как углерод и азот, доступными для растений. *Clostridium perfringens* (welchii) тип A, *C. tetani*, *C. butyricum*, *C. difficile*, первые два из которых обладают капсулой, являются видами, имеющими наибольшее значение для плода и новорожденного. *C. botulinum* и *C. tetani* вырабатывают крайне ядовитые нейротоксины. Другие виды клостридий продуцируют экзотоксины, но способ образования токсинов до сих пор не выяснен. *C. tetani* размножаются в точке инокуляции, хотя могут быть обнаружены в кишечнике; не обладают инвазивной способностью. Клостридии не способны расти в живой ткани с нормальным окислительно-восстановительным потенциалом. Когда после травмы этот потенциал снижается от +70 до -140 мВ вследствие сниженного кровоснабжения или освобождения сульфгидрильных групп и оксидаз, метаболизм клостридии может поддерживаться за счет дополнительных питательных веществ, поступающих из пораженных тканей, и клостридии способны в такой ситуации к интенсивному росту. В такой благоприятной окружающей среде они размножаются и синтезируют различные ферменты и токсины, распространяющиеся в ткани и лимфатические пространства, что ведет к гибели клеток и расширению анаэробной окружающей среды.

Lactobacillaceae

Lactobacillus, Bifidobacterium. К микроорганизмам, которые можно считать непатогенными для новорожденного, можно отнести именно эти грамположительные неподвижные, не образующие спор палочки, принадлежащие к роду *Lactobacillus* семейства *Lactobacillaceae*. *Bacillus bifidum* может составлять свыше 90% от микроорганизмов, обнаруживаемых в фекальных массах новорожденного при грудном вскармливании, гораздо реже этот микроорганизм встречается у детей при искусственном вскармливании. Наилучший рост лактобацилл наблюдается в кислой среде. Бацилла Додерлейна, или *Lactobacillus acidophilus*, является фактором, обуславливающим умеренно бактерицидный характер влагалищной среды у взрослых женщин.

Listeria. Этот род содержит только один вид *L. monocytogenes*, который был выделен из почвы и у домашних и диких животных во многих частях света. Различают 4 серотипа этого полиморфного, не образующего споры организма. Типы 1, 3 подразделяют на два подтипа, а тип 4 — на 5 подтипов соответственно, и их распространение различно в Европе и Северной Америке. В Соединенных Штатах наиболее распространены серотипы 1a, 1b, 4b, а в Западной Европе — 1—2a и 4b [58]. Листерия, т. е. инфекция, вызываемая этим организмом, считается зоонозом — инфекционным заболеванием, передача которого происходит от животного к человеку, а заражение человека от человека считается невозможным, за исключением некоторых ситуаций (см. гл. 6). У определенных групп населения, по крайней мере в 5% случаев, отмечается транзитное носительство этих микроорганизмов в прямой кишке [59]. Их вирулентность определяется их способностью к росту и поддержанию метаболической активности внутри мононуклеарных фагоцитов, в то время как авирулентные штаммы не способны выживать в этих условиях. На кровяном агаре эти микроорганизмы формируют маленькие гемолитические колонии, которые нередко ошибочно принимают за коринебактерии или пневмококки. Листерии легко обесцвечиваются при окраске по Граму и могут быть ошибочно приняты за грамтрицательные бациллы, такие как *Haemophilus influenzae*.

Mycobacteriaceae

Mycobacterium. Тонкие палочки рода *Mycobacterium* известны под названием «кислотоустойчивые», вследствие того что клеточные стенки этих микроорганизмов с богатым содержанием липидов трудно поддаются окраске основными красителями. Однако последние после поглощения их клеточной стенкой с трудом можно удалить с помощью кислотных растворителей. Широко используемый метод окраски по Цилю — Нильсену облегчает проникновение карболфуксинового красителя. Из представителей этого семейства, возможно, лишь только вид *M. tuberculosis* имеет значение для плода и новорожденного, хотя человек иногда может быть инфицирован бычьими и птичьими формами этого микроорганизма: *M. bovis* и *M. avium* соответственно. Необычайно высокое содержание липидов в клеточной стенке считается основным фактором, определяющим медленный рост этих бактерий и их относительную резистентность к разрушающему действию фагоцитов. Фактически размножение может иметь место в связанных с мембраной фагоцитах, везикулах или фаголизосомах. Микобактерии также хорошо приспособлены для внутриклеточного существования внутри макрофагов. При такой локализации микроорганизмы имеют доступ к питательным веществам, а также защищены от дей-

вия антител и определенных химиотерапевтических препаратов. По-видимому, эти бактерии не вырабатывают каких-либо токсинов.

Другие микроорганизмы

Fungi. *Candida albicans* — грибковая инфекция — редко поражает плод и новорожденного; однако имеются данные об инфицировании новорожденных *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus fumigatus* [60]. *Candida albicans* является дрожжеподобным одноклеточным организмом, относящимся к эукариотам, и в норме присутствует в качестве сопутствующей флоры в ротовой полости, в кишечнике и влагалище. Клетки размножаются путем почкования и могут образовывать цепочки или псевдогифы. Как и у определенных видов бактерий, эти микроорганизмы образуют резистентные формы — споры, которые носят название хламидоспоры. Эти организмы вырабатывают гемолитин, протеолитические ферменты и эндотоксин.

Protozoa. Такие бактерии, как *Leishmania*, *Trypanosoma* и *Plasmodium*, редко бывают причиной пренатальной инфекции [61], поэтому следует кратко остановиться лишь на *Toxoplasma gondii*. Этот микроорганизм широко распространен среди птиц и млекопитающих и существует в виде трех форм — трофозойта, тканевой цисты и ооцисты. Hutchinson и соавт. [63] показали, что они подвержены циклическому развитию в эпителиальных клетках кишечника представителей семейства кошачьих, и, по-видимому, эти животные играют эпидемиологическую роль в развитии заболеваний у человека. Именно в кишечнике кошки происходит формирование ооцисты; стадии трофозойта и тканевой цисты протекают во внекишечных тканях кошки, а также других млекопитающих и птиц. Человек инфицируется при питании сырым или неправильно обработанным мясом, содержащим тканевые цисты, а также, возможно, при попадании ооцист, выделенных с фекальными массами кошки, в ротовую полость человека, однако точный путь заражения остается до сих пор невыясненным. Дело в том, что в тканевых цистах, содержащихся в мясе, обнаруживается во много раз больше паразитов, чем в ооцистах кошки. Размер исходной паразитарной нагрузки выдвигается в качестве переменной, влияющей на вероятность плацентарной передачи [63].

***Pneumocystis carinii*.** *Pneumocystis carinii* представляет собой микроорганизм с «неустановленной таксономией» [64] и отличается признаками, которые предполагают его происхождение либо от простейших, либо от грибов. До сих пор не удалось вырастить микроорганизм в тканевой культуре или на искусственной среде. Таким образом, окончательно классифицировать его не удастся. Дикие и домашние животные являются носителями этого микроорганизма и случаи легочной инфекции у человека, вызванной им, отмечены во всех странах мира.

Цистная форма, обнаруживаемая в легких, содержит до 8 овальных клеток, или мерозойтов. Жизненный цикл микроорганизмов, протекающий в легких, заканчивается с разрывом оболочки цисты и выходом мерозойтов, из которых формируются медленно увеличивающиеся трофозойты, образующие затем утолщенную пеликулу, которая формирует прецистную стадию [64]. Наилучшим образом микроорганизмы окрашиваются по методу Гимзы. Точный механизм передачи этой инфекции остается невыясненным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N., Ginsberg H. S.* Microbiology. 3rd Ed. New York, Harper and Row, 1980.
2. *Wilson G. S., Miles A. A., Parker M. T. (eds.)* Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. 7th Ed. Vol. 1 and 2. London, Edward Arnold, 1983.
3. *Slack J. M., Sneider I. S.* Bacteria and Human Disease. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1978.
4. *Boyd R. F., Marr J. J.* Medical Microbiology. Boston, Little Brown and Company, 1980.
5. *Buchanan R. E., Gibbons N. E. (eds.)* Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8th Ed. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1974.
6. *Ayliffe G. A. J.* Trends in resistance and their significance in primary pathogenic bacteria. — In: *Reeves D. S., Geddes A. M. (eds.)* Recent Advances in Infection, N. 1. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1979, pp. 1—18.
7. *Hamilton-Miller J. M. T.* The clinical significance of β -lactamase. In: *Reeves D. S., Geddes A. M. (eds.)* Recent Advances in Infection. N. 2. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1982, pp. 213—222.
8. *Bawdon R. E., Crane L. R., Palchaudhuri S.* Antibiotic resistance in anaerobic bacteria: molecular biology and clinical aspects. — *Rev. Infect. Dis.*, 1982, 4, 1075—1095.
9. *Sabath L. D., Wheeler N., Laverdiere M., Blazevic D., Wilkinson B. J.* A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. — *Lancet*, 1977, 1, 443—447.
10. *Tomasz A.* The mechanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the beta-lactam antibiotics kill and lyse bacteria. — *Annu. Rev. Microbiol.*, 1979, 33, 113—137.
11. *Gutmann L., Tomasz A.* Penicillin-resistant and penicillin-tolerant mutants of group A streptococci. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1982, 22, 128—136.
12. *Kim K. S., Anthony B. F.* Penicillin tolerance in Group B streptococci isolated from infected neonates. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 144, 411—419.
13. *Siegel J. D., Shannon K. M., dePasse B. M.* Recurrent infection associated with penicillin-tolerant Group B streptococci: a report of two cases. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 920—924.
14. *Plaut A. G., Gilbert J. V., Wistar R. Jr.* Loss of antibody activity in human immunoglobulin A exposed to extracellular immunoglobulin A proteases of *Neisseria gonorrhoeae* and *Streptococcus sanguis*. — *Infect. Immun.*, 1979, 17, 130—135.
15. *Microbial* adhesion, colonisation and virulence. — *Lancet*, 1981, 2, 508—510.
16. *Jones G. W., Rutter J. M.* Role of the K88 antigen in the pathogenesis of neonatal diarrhea caused by *Escherichia coli* in piglets. — *Infect. Immun.*, 1972, 6, 918—927.
17. *Schachter J. S., Dawson C. R.* Human Chlamydial Infections. Littleton Massachusetts, PSG Publishing Company, 1978.

18. Darrell J. H., Wahba A. H. Pyocine-typing of hospital strains of *Pseudomonas pyocyanea*. — *J. Clin. Pathol.*, 1964, 17, 236—242.
19. Kubota Y., Liu P. V. An enterotoxin of *Pseudomonas aeruginosa*. — *J. Infect. Dis.*, 1971, 123, 97—98.
20. Sykes R. B., Richmond M. H. Intergeneric transfer of a β -lactamase gene between *Ps. aeruginosa* and *E. coli*. — *Nature*, 1970, 226, 952—954.
21. Adam A. Über die Biologie der *Dyspepsiecoli* und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und Intoxikation. — *Jb. Kinderheilkd.*, 1923, 101, 295—314.
22. Bray J. Isolation of antigenically homogenous strains of *Bact. coli neapolitanum* from summer diarrhea of infants. — *J. Pathol.*, 1945, 57, 239—240.
23. Neter E. Enteritis due to enteropathogenic *Escherichia coli*. Present-day status and unsolved problems. — *J. Pediatr.*, 1959, 55, 223—239.
24. Du Pont H. L., Formal S. B., Hornick R. B., Snyder M. J., Libonati J. P., Sheahan D. G., LaBrec E. H., Kalas J. P. Pathogenesis of *Escherichia coli* diarrhea. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1—9.
25. Rudoy R. C., Nelson J. D. Enteroinvasive and enterotoxigenic *Escherichia coli*. Occurrence in acute diarrhea of infants and children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 668—672.
26. Sack R. B. Human diarrheal disease caused by enterotoxigenic *Escherichia coli*. — *Annu. Rev. Microbiol.*, 1975, 29, 333—353.
27. Marcy S. M., Guerrant R. L. Microorganisms responsible for neonatal diarrhea. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1983, pp. 917—1013.
28. Ushen M. H., Rollo J. L. Pathogenesis of *Escherichia coli* gastroenteritis in man — another mechanism. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 99—101.
29. Gangarosa E. J., Merson M. H. Epidemiologic assessment of so-called enteropathogenic serogroups of *Escherichia coli* in diarrhea. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1210—1213.
30. O'Brien A. D., LaVeck G. D., Thompson M. R., Formal S. B. Production of *Shigella dysenteriae* type 1-like cytotoxin by *Escherichia coli*. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 763—769.
31. Robbins J. B., McCracken G. H. Jr., Gotschlich E. C., Ørskov F., Ørskov I., Hanson L. A. *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1216—1220.
32. Kaijser B., Hanson L. A., Jodal U., Lidin-Janson G., Robbins J. B. Frequency of *E. coli* K-antigens in urinary-tract infections in children. — *Lancet*, 1977, 1, 663—664.
33. Grady G. F., Keusch G. T. Pathogenesis of bacterial diarrheas. I. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 831—841.
34. Blaser M. J., Pollard R. A., Feldman R. A. *Shigella* infections in the United States, 1974—1980. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 771—775.
35. Buttner D. W., Lado-Kenyi A. Prevalence of *Salmonella*, *Shigella*, and enteropathogenic *Escherichia coli* in young children in Kampala, Uganda. — *Z. Tropen. Med. Parasitol.*, 1973, 24, 259—264.
36. Wadstrom T., Kettis A. A., Habte D., Holmgren J., Meeuwisse G., Mollby R., Soderlind O. New enterotoxinogenic bacteria isolated (letter). — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1401.
37. Berczy J., Fernlund K., Kamme C. *Haemophilus influenzae* in septic abortion (letter). — *Lancet*, 1973, 1, 1197.
38. Nicholls S., Yuille T. D., Mitchell R. G. Perinatal infections caused by *Haemophilus influenzae*. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 739—741.
39. Fothergill L. D., Wright J. Influenzal meningitis. The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. — *J. Immunol.*, 1933, 24, 273—284.
40. Graber C. D., Gershanik J. J., Levkoff A. H., Westphal M. Changing pattern of neonatal susceptibility to *Haemophilus influenzae*. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 948—950.

41. *Nordern C. W., Callerame M. L., Baum J.* Haemophilus influenzae meningitis in an adult. A study of bactericidal antibodies and immunoglobulins. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 190—194.
42. *Mpairwe Y., Graber C. D., Sell S. H.* Detection of H. influenzae type B bactericidal antibodies (letters). — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 1064—1066.
43. *Zinner S. H., McCormack W. M., Lee Y.-H., Zuckerstatter M. H., Daly A. K.* Puerperal bacteremia and neonatal sepsis due to Hemophilus parainfluenzae: report of a case with antibody titers. — *Pediatrics*, 1972, 49, 612—614.
44. *Duguid J. P., Marmion B. P., Swain R. H. A.* *Medical Microbiology*. 13th Ed. Vol. 1: Microbial infections. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1978, p. 239.
45. *Melish M. E., Glasgow L. A., Turner M. D.* The staphylococcal scalded-skin syndrome: isolation and partial characterization of the exfoliative toxin. — *J. Infect. Dis.*, 1972, 125, 129—140.
46. *Bergdoll M. S., Crass B. A., Reiser R. F., Robbins R. N., Davis J. P.* A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock-syndrome Staphylococcus aureus isolates. — *Lancet*, 1981, 1, 1017—1021.
47. *Schlievert P. M., Blomster D. A.* Production of staphylococcal pyrogenic exotoxin type C: influence of physical and chemical factors. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 236—242.
48. *Schutzer S. E., Fischetti V. A., Zabriskie J. B.* Toxic shock syndrome and lysogeny in Staphylococcus aureus. — *Science*, 1983, 220, 316—318.
49. *Wager G. P.* Toxic shock syndrome: a reeviw. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 146, 93—102.
50. *Stokes E. J., Ridgeway G. L.* *Clinical Bacteriology* 4th Ed. London, Edward Arnold, 1980, p. 115.
51. *Lancefield R. C.* A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. — *J. Exp. Med.*, 1933, 57, 571—595.
52. *Patterson M. J., Hafjeez A. E. B.* Group B streptococci in human disease. — *Bacteriol. Rev.*, 1976, 40, 774—792.
53. *Andersen B. R., Van Epps D. E.* Suppression of chemotactic activity of human neutrophils by streptolysin. — *O. J. Infect. Dis.*, 1972, 125, 353—359.
54. *Andersen B. R., Cone R.* Inhibition of human lymphocyte blast transformation by streptolysin. — *O. I. Lab. Clin. Med.*, 1974, 84, 241—248.
55. *Ofek I., Bergner-Rabinowitz S., Ginsburg I.* Oxygen-stable hemolysins of Group A streptococci. VIII. Leukotoxic and antiphagocytic effects of streptolysins S and O. — *Infect. Immun.*, 1972, 6, 459—464.
56. *Tzannetis S., Poulaki-Tsontou A., Papavassiliou J.* Bacteriocine production in Group B streptococci. — *Pathol. Microbiol.*, 1974, 41, 51—57.
57. *Tagg J. R., Dajani A. S., Wannamaker L. W.* Bacteriocin of a group B streptococcus: partial purification and characterization. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1975, 7, 764—772.
58. *Seeliger H. P. R., Finger H.* Listeriosis. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 264—289.
59. *Schlech W. F. III, Lavigne P. M., Bortolussi R. A., Allen A. C., Haldane E. V., Wort A. J., Hightower A. W., Johnson S. E., King S. H., Nichols E. S., Broome C.V.* Epidemic listeriosis — evidence for transmission by food. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 203—206.
60. *Miller M. J.* Fungal infections. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 464—506.
61. *Klein J. O., Remington J. S., Marcy S. M.* Current concepts of infections of the fetus and newborn infants. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 1—26.
62. *Hutchison W. M., Dunachie J. F., Siim J. C., Work K.* Coccidian-like nature of Toxoplasma gondii. — *Br. Med. J.*, 1970, 1, 142—144.

63. *Broadbent E. J., Ross R., Hurley R.* Screening for toxoplasmosis in pregnancy. — *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 659—664.
64. *Ruskin J.* Pneumocystis carinii. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 507—543.
65. *Ingall D., Norins L.* Syphilis. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 335—374.
66. *Fuchs P. C., Oyama A. A.* Neonatal relapsing fever due to transplacental transmission of Borrelia. — *JAMA*, 1969, 208, 690—692.
67. *Lindsay S., Luke I. W.* Fatal leptospirosis (Weil's disease) in a newborn infant. Case of intrauterine fetal infection with report of an autopsy. — *J. Pediatr.*, 1949, 34, 90—94.
68. *Sacker I., Walker M., Brunell P. A.* Abscess in newborn infants caused by Mycoplasma. — *Pediatrics*, 1972, 46, 303—304.
69. *Hjelm E., Jonsell G., Linglof T., Mardh P.-A., Møller B., Sedin G.* Meningitis in a newborn infant caused by Mycoplasma hominis. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1980, 69, 415—418.
70. *Jones B. R., Collier L. H., Smith C. H.* Isolation of virus from inclusion blennorrhoea. — *Lancet*, 1959, 1, 902—905.
71. *Beem M. O., Saxon E. M.* Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with Chlamydia trachomatis. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 306—310.
72. *Berman S., Freundlich E., Glaser K., Abramaov A., Ephrati-Elizar E., Bernkopf H.* Ornithosis in infancy. — *Pediatrics*, 1955, 15, 752—760.
73. *Hood M., Todd J. M.* Vibrio fetus — a cause of human abortion. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 80, 506—511.
74. *Miller R. C., Guard R. W.* A case of premature labour due to Campylobacter jejuni infection. — *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*, 1982, 22, 118—120.
75. *Buck G. E., Kelly M. T., Pichanick A. M., Pollard T. G.* Campylobacter jejuni in newborns: a cause of asymptomatic bloody diarrhea. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 744.
76. *Coid C. R., Fox H.* Short review: Campylobacters as placental pathogens. — *Placenta*, 1983, 4, 295—305.
77. *Hoffman M. A., Finberg L.* Pseudomonas infections in infants associated with high-humidity environments. — *J. Pediatr.*, 1955, 46, 626—630.
78. *Rubbo S. D., Gardner J. F., Franklin J. C.* Source of Pseudomonas aeruginosa infection in premature infants. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1966, 64, 121—128.
79. *Jellard C. H., Churcher G. M.* An outbreak of Pseudomonas aeruginosa (pyocyanea) infection in a premature baby unit, with observations on the intestinal carriage of Pseudomonas aeruginosa in the newborn. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1967, 65, 219—228.
80. *Osteraas G. R., Hardman J. M., Bass J. W., Wilson C.* Neonatal melioidosis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1971, 122, 446—448.
81. *Rapkin R. H.* Pseudomonas cepacia in an intensive care nursery. — *Pediatrics*, 1976, 57, 239—243.
82. *Darby C. P.* Treating Pseudomonas cepacia meningitis with trimethoprim-Sulfamethoxazole. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 1365—1366.
83. *Doxiadis S. A., Pavlatou M.* Chryssostomidou O. Bacillus faecalis alcaligenes septicemia in the newborn. — *J. Pediatr.*, 1960, 56, 648—654.
84. *Sherman J. D., Ingall D., Wiener J., Pryles C. V.* Alcaligenes faecalis infection in the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 100, 212—216.
85. *Maschio C., Ventura T.* Granulomatosi Brucellare fetale miliarica con leptomeningite della base dell'encefalo e del midollo spinale. — *Riv. Anat. Patol. Oncol.*, 1967, 32, 211—230.
86. *Hagebusch O. E., Frei C. F.* Undulant fever in children. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1941, 11, 497—515.
87. *Cogeni B. L., Orenstein D. M., Nankervis G. A.* Three infants with neonatal pertussis. — *Clin. Pediatr.*, 1978, 17, 113—118.
88. *Lide T. N.* Congenital tularemia. — *Arch. Pathol.*, 1947, 43, 165—169.

89. *Dunham E. C.* Septicemia in the new-born. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 229—253.
90. *Sweet A. Y., Wolinsky E.* An outbreak of urinary tract and other infections due to *E. coli*. — *Pediatrics*, 1964, 33, 865—871.
91. *Okubadejo O. A., Alausa K. O.* Neonatal meningitis caused by *Edwardsiella tarda*. — *Br. Med. J.*, 1968, 3, 357—358.
92. *Buetow K. C., Klein S. W., Lane R. B.* Septicemia in premature infants. The characteristics, treatment and prevention of septicemia in premature infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 29—41.
93. *Harris D., Cone T. E. Jr.* *Escherichia freundii* meningitis. Report of two cases. — *J. Pediatr.*, 1960, 56, 774—777.
94. *Graham D. R., Anderson R. L., Ariel F. E., Ehrenkranz N. J., Rowe B., Boer H. R., Dixon R. E.* Epidemic nosocomial meningitis due to *Citrobacter diversus* in neonates. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 144, 203—209.
95. *Gwynn C. M., George R. H.* Neonatal *Citrobacter* meningitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 455—458.
96. *Hicks H. T., French H.* Typhoid fever and pregnancy, with special reference to foetal infection. — *Lancet*, 1905, 1, 1491—1493.
97. *Burton B. K., Marr T. J., Traisman H. S., Davis A. T.* *Salmonella typhi* meningitis in a neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1031.
98. *Ohlsson A., Serenius F.* Neonatal septicemia in Riyadh, Saudi Arabia. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 825—829.
99. *Felsen J., Osofsky A. G.* Susceptibility of the new-born to acute bacillary dysentery. Serologic data on the placental transmission of antibodies to *Bacillus dysenteriae*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1937, 53, 975—984.
100. *Haltalin K.* Neonatal shigellosis. Report of 16 cases and review of the literature. — *Am. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 603—611.
101. *Whitfield C., Humphries J. M.* Meningitis and septicemia due to *Shigellae* in a newborn unit. — *J. Pediatr.*, 1967, 70, 805—806.
102. *Hill H. R., Hunt C. E., Matsen J. M.* Nosocomial colonization with *Klebsiella* type, 26, in a neonatal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis, and necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 415—419.
103. *Papageorgiou A., Bauer C. R., Fletcher B. D., Stern L.* *Klebsiella pneumoniae* with pneumatocele formation in a newborn infant. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1973, 109, 1217—1219.
104. *Sussman S. J., Schiller R. P., Shashikumar V. L.* Fournier's syndrome. Report of three cases and review of the literature. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 1189—1191.
105. *Edwards K. E., Allen J. R., Miller M. J., Yogev R., Hoffman P. C., Klotz R., Marubio S., Burkholder E., Williams T., Davis A. T.* Enterobacter aerogenes primary bacteremia in pediatric patients. — *Pediatrics*, 1978, 62, 304—306.
106. *Anagnostakis D., Fitsialos J., Koutsia C., Messaritakis J., Matsaniotis N.* A nursery outbreak of *Serratia marcescens* infection. Evidence of a single source of contamination. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 413—414.
107. *Christensen G. D., Korones S. B., Reed L., Bulley R., McLaughlin B., Bisno A. L.* Epidemic *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: importance of the gastrointestinal tract as a reservoir. — *Infect. Control.*, 1982, 3, 127—133.
108. *De la Pedraja R. M., Sotolongo C. M., Varela G., Nunez J. B., Praschink B., Cruz J. M., Cruz R.M., Panisello F. S.* La sepsis en el niño «prematuro». — *Rev. Cubana Pediatr.*, 1957, 29, 255—276.
109. *Cussen L. J., Ryan G. B.* Hemorrhagic cerebral necrosis in neonatal infants with enterobacterial meningitis. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 771—776.
110. *Darby C. P., Connor E., Kyong C. U.* *Proteus mirabilis* brain abscess in a neonate. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1978, 20, 366—368.
111. *Becker A. H.* Infection due to *Proteus mirabilis* in newborn nursery. — *Am. J. Dis. Child.*, 1962, 104, 355—359.
112. *Myrgard H.* Septicaemia in newborns. — *Ethiop. Med. J.*, 1971, 9, 181—186.

113. *Kohler H., Kite P.* Neonatal enteritis due to a *Providencia* organism. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 709 (Abstract).
114. *Shapiro E. D.* *Yersinia enterocolitica* septicemia in normal infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 477—478.
115. *White M. E., Rosenbaum R. J., Canfield T. M., Poland J. D.* Plague in a neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 418—419.
116. *Rubin L. G., Altman J., Epple L. K., Yolken R. H.* *Vibrio cholerae* meningitis in a neonate. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 940—942.
117. *Pathnak A., Custer J. R., Levy J.* Neonatal septicemia and meningitis due to *Plesiomonas shigelloides*. — *Pediatrics*, 1983, 71, 389—391.
118. *Appelbaum P. C., Bowen A. J., Adhikari M., Robins-Browne R. M., Koornhof H. J.* Neonatal septicemia and meningitis due to *Aeromonas shigelloides*. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 676—677.
119. *King E. O.* Studies on a group of previously unclassified bacteria associated with meningitis in infants. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1959, 31, 241—247.
120. *Cabrera H. A., Davis G. H.* Epidemic meningitis of the newborn caused by *Flavobacteria*. I. Epidemiology and bacteriology. — *Am. J. Dis. Child.*, 1961, 101, 289—295.
121. *Marston G., Wald E. R.* *Hemophilus influenzae* type B sepsis in infant and mother. — *Pediatrics*, 1976, 58, 863—864.
122. *Lilien L. D., Yeh T. F., Novak G. M., Jacobs N. M.* Earlyonset *Haemophilus* sepsis in newborn infants: Clinical, roentgenographic, and pathologic features. — *Pediatrics*, 1978, 62, 299—303.
123. *Barton L. L., Dela Cruz R., Walentik C.* Neonatal *Haemophilus influenzae* type C sepsis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 463—464.
124. *Zinner S. H., McCormack W. M., Lee Y.-H., Zuckerstatter M. H., Daly A. K.* Puerperal bacteremia and neonatal sepsis due to *Hemophilus parainfluenzae*: report of a case with antibody titers. — *Pediatrics*, 1972, 49, 612—614.
125. *Monif G. R. G., Baer H.* *Haemophilus (Corynebacterium) vaginalis* septicemia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 120, 1041—1045.
126. *Bates H. A., Controni G., Elliott N., Eitzman D. V.* Septicemia and meningitis in a newborn due to *Pasteurella multocida*. — *Clin. Pediatr.*, 1965, 4, 668—670.
127. *Dysart N. K., Griswold W. R., Schanberger I. E., Goscienski P. J., Chow A. W.* Meningitis due to *Bacteroides fragilis* in a newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 509—510.
128. *Cooke R. W. I.* *Bacteroides fragilis* septicaemia and meningitis in early infancy. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 241—243.
129. *Harrod J. R., Stevens D. A.* Anaerobic infections in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 399—402.
130. *Robinow M., Simonelli F. A.* *Fusobacterium* bacteremia in the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 92—94.
131. *Stiehm E. R., Damrosch D. S.* Neonatal meningococcal meningitis. Report of a case acquired in the nursery. — *J. Pediatr.*, 1966, 68, 654—656.
132. *Holmes K. K.* Gonococcal infection. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 619—635.
133. *Lue Y. A., Simms D. H., Ubriani R., Pfeiffer N. C., Gromisch D. S.* Ophthalmia neonatorum caused by penicillin-resistant *Branhamella catarrhalis*. — *NY State J. Med.*, 1981, 81, 1775—1776.
134. *De Torregrosa M. V., Ortiz A.* Severe infections in children due to rare gram-negative bacilli (*Mima polymorpha* and *Bacillus anitratum*). — *J. Pediatr.*, 1961, 59, 35—41.
135. *Morgan M. E. I., Hart C. A.* *Acinetobacter* meningitis: Acquired infection in a neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 557—559.
136. *Chow A. W., Leake R. D., Yamauchi T., Anthony B. F., Guze L. B.* The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: Analysis of 23 cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 54, 736—745.

137. *Battisti O., Mitchison R., Davies P. A.* Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 775—778.
138. *McCracken G. H. Jr., Shinefield H. R.* Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1966, 112, 33—39.
139. *Shinefield H. R.* Staphylococcal infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 882—916.
140. *Geil C. C., Castle W. K., Mortimer E. A. Jr.* Group A streptococcal infections in newborn nurseries. — *Pediatrics*, 1970, 46, 849—854.
141. *Nelson J. D., Dillon H. C. Jr., Howard J. B.* A prolonged nursery epidemic associated with a newly recognised type of group A streptococcus. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 792—796.
142. *Eickhoff T. C., Klein J. O., Daly A. K., Ingall D., Finland M.* Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 1221—1228.
143. *Franciosi R. A., Knostman J. D., Zimmerman R. A.* Group B streptococcal neonatal and infant infections. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 707—718.
144. *Stewardson-Krieger P., Gotoff S. P.* Neonatal meningitis due to group C beta hemolytic streptococcus. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 103—104.
145. *Bavikatte K., Schreiner R. L., Lemons J. A., Gresham E. L.* Group D streptococcal septicemia in the neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 493—496.
146. *Headings D. L., Herrera A., Mazzi E., Bergman M. A.* Fulminant neonatal septicemia caused by *Streptococcus bovis*. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 282—283.
147. *Fikar C. R., Levy J.* *Streptococcus bovis* meningitis in a neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 1149—1150.
148. *Wells D. W., Keeney G. T.* Group F *Streptococcus* associated with intrauterine pneumonia. — *Pediatrics*, 1980, 66, 820—821 (Letter).
149. *Baker C. J.* Unusual occurrence of neonatal septicemia due to group G *Streptococcus*. — *Pediatrics*, 1974, 53, 568—570.
150. *Appelbaum P. C., Friedman Z., Fairbrother P. F., Hellmann J., Hallgren E. J.* Neonatal sepsis due to group G streptococci. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1980, 69, 559—562.
151. *Moomjian A., Sokal M., Vijayan S.* Pathogenicity of *Streptococcus viridans* (*S. viridans*) in the neonate. — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 152 A (Abstract).
152. *Heath R. E. Jr., Rogers J. A., Cheldelin L. V., Killam A. P.* *Streptococcus sanguis* sepsis and meningitis: A complication of vacuum extraction. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 343—344.
153. *Lilien L. D., Wilks A. K., Yeh T. F.* *Streptococcus sanguis* Biotype II meningitis in a premature infant. — *Clin. Pediatr.*, 1982, 21, 465.
154. *Tempest B.* Pneumococcal meningitis in mother and neonate. — *Pediatrics*, 1974, 53, 759—760.
155. *Regan J. C., Litvak A., Regan C.* Intra-uterine transmission of anthrax. — Report of case. — *JAMA*, 1923, 80, 1769—1771.
156. *Turnbull P. C. B., French T. A., Dowsett E. G.* Severe systemic and pyogenic infections with *Bacillus cereus*. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 1628—1629.
157. *Yow M. D., Reinhart J. B., Butler L. J.* *Bacillus subtilis* septicemia treated with penicillin. — *J. Pediatr.*, 1949, 35, 237—239.
158. *Hoffman R. E., Pincomb B. J., Skeels M. R., Burkhardt M. J.* Type F infant botulism. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 270—271.
159. *Freedman S., Hollander M.* *Clostridium perfringens* septicemia as a postoperative complication of the newborn infant. Report of a case. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 576—578.
160. *Marshall F. N.* Tetanus of the newborn. With special reference to experiences in Haiti, W. I. *Adv. Pediatr.*, 1968, 15, 65—110.
161. *Richardson S. A., Brookfield D. S. K., French T. A., Gray J.* Pseudomembranous colitis in a 5-week-old infant. — *Br. Med. J.*, 1981, 283, 1510.
162. *Sharpe M. E., Hill L. R., Lapage S. P.* Pathogenic lactobacilli. — *J. Med. Microbiol.*, 1973, 6, 281—286.

163. *Seeliger H. P. R., Finger H.* Listeriosis. — In: Remington J. S., Klein J. O (eds.) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 264—289.
164. *Lacroix J., Delage G., Mitchell G.* Erysipeloid in an infant. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 745—746.
165. *Signy A. G., Bruce R. D.* Umbilical diphtheria. — *Arch. Dis. Child.*, 1932, 7, 43—46.
166. *Zimmerman L. E.* Fatal fungus infections complicating other disease. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1955, 25, 46—65.
167. *Horley J. F.* Conbenital tuberculosis. — *Arch. Dis. Child.*, 1952, 27, 167—172.
168. *Speert D. P., Munson D., Mitchell C., Johnson D. E., Thompson T. R., Ferrieri P., Wannamaker L. W.* Mycobacterium chelonae septicemia in a premature infant. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 681—683.
169. *Ruiz-Palacios G. M., Torres J., Torres N. I., Escamilla E., Ruiz-Palacios B. R., Tamayo J.* Cholera-like enterotoxin produced by *Campylobacter jejuni*. Characterisation and clinical significance. — *Lancet*, 1983, 2, 250—253.
170. *Curless R. G.* Neonatal intracranial abscess: two cases caused by *Citrobacter* and a literature review. — *Ann. Neurol.*, 1980, 8, 269—272.
171. *Werder E. A., Sonnabend W.* Neonatal infection with *Streptomyces pelletieri*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 125, 439—441.
172. *Shirts S. R., Brown M. S., Bobitt J. R.* Listeriosis and borreliosis as causes of antepartum fever. — *Obstet. Gynecol.*, 1983, 62, 256—261.
173. *Steenbarger J. R.* Congenital tick-borne relapsing fever: report of a case with first documentation of transplacental transmission. — *Birth Defects*, 1982, 18, 39—45.
174. *Brauner E., Turcu T., Negut M., Danila F., Secu A., Vintu A., Hurmuzache T., Tovirnac M., Vatavu C., Scopos T.* Meningita neonatala a cu *Moraxella non-liquefaciens*. — *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 1982, 86, 637—640.
175. *Brook I., Controni G., Rodriguez W. J., Martin W. J.* Anaerobic bacteremia in children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1052—1056.
176. *Kuttner A. G., Zepp H. D.* Salmonella suispestifer infections in man. Further observations. — *JAMA*, 1933, 101, 269—272.

Бактериальная колонизация

Первичная колонизация бактериями организма новорожденного хотя и не столь важна как, например, первый вдох новорожденного, являющийся значительным событием и несомненно важной составной частью физиологии развития, но имеет большое значение. Нормальная бактериальная флора человека, «представляющая собой калейдоскоп вариаций и отклонений у населения, которые никогда не носят постоянного характера и всегда склонны колебаться вокруг определенного среднего уровня», подвергалась исследованию по крайней мере в течение столетия [1]. Тем не менее до сих пор не выяснены роль, которую она играет в защитных механизмах организма-хозяина, средства, которые могли бы изменять этот процесс, и специальные факторы питания, вариации температуры, кровотока, pH среды, влажность и т. д., т. е. те вопросы, которые определяют локализацию данных организмов в определенных точках тела [1]. Совершенствование микробиологических методов, включающее использование на современном этапе методов обогащения, позволяющих выделить микроорганизмы, присутствующие в малых количествах, частые изменения классификаций, модифицирующая роль антибактериальных препаратов и усовершенствование методов ухода за матерью и новорожденным — все это вместе делает прежние литературные данные менее важными для изучения проблем периода новорожденности на современном этапе; поэтому в настоящей главе не приводится исчерпывающего обзора литературных источников.

Первыми микроорганизмами, с которыми контактирует плод, являются бактерии, присутствующие в материнском организме, поэтому прежде, чем приступить к обсуждению видов колонизации новорожденного, будет приведен краткий обзор микроорганизмов, соприкосновение с которыми наиболее вероятно во время родов.

Микрофлора материнского организма

Понятие «родовые пути» является общепринятым, но Hurley и соавт. подчеркивают, что даже влагалище, представляющее из себя единую анатомическую структуру, нельзя рассматри-

вать как однородное образование с эмбриональной и физической точек зрения [2]. Так, посе́вы, взятые с шейки матки, заднего свода и других частей влагалища, уретры и прямой кишки, дают различные результаты, имеющие тем не менее равноценное значение, так как плод появляется на свет из внутриматочной окружающей среды, относительно безопасной с микробиологической точки зрения. Эстроген и прогестерон контролируют характер влагалищного эпителия и у половозрелой женщины эстрогенные гормоны обуславливают формирование активного плоского эпителия с большим запасом гликогена, что в свою очередь ведет к образованию кислотной среды во влагалище. Колонизирующие лактобактерии играют определенную роль в преобразовании гликогена в молочную кислоту, и во время беременности массивные отложения гликогена сочетаются с повышенным уровнем титруемой молочной кислоты [2]. Флора нижних отделов половых путей беременной женщины представлена в основном лактобациллами, коринебактериями и *S. epidermidis*, а также всевозможными видами стрептококков (фекальных групп С, D, F, G и иногда β -гемолитическим стрептококком группы В). В целом у меньшинства женщин удается определить *E. coli* и дрожжевые формы [2]. Сразу же после родоразрешения удается выделить из шейки матки разнообразные виды анаэробов, включая виды *Bacteroides Propionibacterium acnes*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Clostridium* [3].

К сожалению, в настоящее время имеется мало работ по изучению микрофлоры родовых путей на различных стадиях беременности, в которых применялись бы методики, считающиеся адекватными для выделения как аэробов, так и анаэробов, и в еще меньшем числе исследований наблюдались контрольные группы небеременных женщин, а также проводились какие-либо количественные оценки бактериальной нагрузки. Larsen, Galask в своем обзоре приходят к выводу, что существует достаточно данных, свидетельствующих о постепенном повышении частоты колонизации лактобациллами с одновременным снижением колонизации *E. coli* и анаэробов, таких как *Bacteroides*, пептококки, пептострептококки, по мере увеличения срока беременности [4]. Другими словами, по мере приближения срока рождения зрелого плода окружающая среда становится потенциально менее враждебной ему относительно воздействия микроорганизмов. Исследования цервикальной флоры в ходе нормальных родов у 50 здоровых женщин выявили, что у $\frac{3}{4}$ из них анаэробы всегда присутствовали в сочетании с аэробами; у $\frac{1}{4}$ — отмечались исключительно аэробные микроорганизмы. Удивительно, но *Bacteroides fragilis* отсутствовали в посевах, взятых в ходе родов, хотя выделялись в пределах 10% случаев во время послеродового периода [5].

Факторы, влияющие на флору половых путей матери

Существующие данные дают основание предполагать, что число половых партнеров оказывает влияние на флору половых путей женщины; кроме того, неразборчивость в половой жизни может повышать частоту носительства стрептококка группы В, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma Urealyticum* и *Chlamidia trachomatis*. Помимо травмы половых путей, важную роль играют и другие факторы, такие как навыки личной гигиены и состояние иммунной системы индивидуума, но данных, подтверждающих это, все еще очень мало. Различия в тактике ведения родов, такие как применение слабительных, использование очистительных клизм, влагалищных антисептиков и повторные влагалищные и ректальные обследования, относятся к этой же категории факторов. Большинство работ, представленных в обзоре Eschenbach, показывают, что женщины, применяющие внутриматочные противозачаточные средства, гораздо более предрасположены к различным воспалительным процессам в органах малого таза [6]. Хотя само присутствие внутриматочного средства должно исключать возможность беременности, неудачи в предупреждении беременности имеют место и воспалительные процессы в зонах, являющихся обычно стерильными, таких как матка и маточные трубы, однажды возникнув, могут сохраняться на протяжении длительного времени, даже в случае, если внутриматочные средства были удалены. Нетипичные микроорганизмы, такие как *Actinomyces israeli*, в отдельных случаях становились причиной подобных инфекций органов малого таза [7], так же как и встречающиеся более часто *Candida albicans* и *Chlamidia trachomatis* [8—10]. Анаэробная флора тоже значительно более часто выделялась из влагалища у женщин, у которых к моменту обследования внутри матки имелось противозачаточное средство [210]. В ходе такого обследования анаэробные микроорганизмы значительно более часто выделялись у женщин, посещавших женскую консультацию, у которых отмечались влагалищные выделения. Колиформные микроорганизмы значительно более часто выделялись у женщин, не применявших тампоны во время менструации, пользовавшихся противозачаточными диафрагмами или получавших антибактериальную терапию. Лактобациллы значительно более часто отмечались у женщин, применявших противозачаточные таблетки, и значительно менее часто у женщин, получавших антибактериальные препараты, а также у тех женщин, у которых были выделены *Candida albicans*, анаэробы, колиформные бактерии или энтерококки [210]. Антибактериальная терапия, несомненно, способна изменять характер флоры, хотя ее использование редко приводит к полному удалению конкретного вида микроорганизмов на длительный срок; более того, в результате отбора могут выделяться резистентные микроорганизмы [11].

Колонизация специфическими микроорганизмами

Сравнительно недавнее выявление возможности заболевания новорожденных вследствие колонизации стрептококком группы В привело к опубликованию целого ряда работ по специфическим видам колонизации. Различия в частоте, с которой этот микроорганизм выделяется у беременных женщин (5—35% обследованных), связаны с разнообразием локализации участков, из которых взяты посевы, различием микробиологических методик и с неоднородностью социально-экономических и национальных аспектов обследованных групп. Стрептококк группы В удается чаще выделить из прямой кишки и перинуретральной зоны, чем из влагалища. Проведение посевов более чем из одной зоны повышает частоту изоляции микроорганизма [12—15]. При колонизации женщины в I триместре беременности этот микроорганизм не обязательно должен выделяться у нее в III триместре, и наоборот, так как носительство может иметь транзиторный, перемежающийся или хронический характер [16]. Стрептококк группы В также чаще выделяется у женщин, страдающих венерическими заболеваниями, а также у женщин моложе 20 лет. Кроме того, этот микроорганизм менее часто выделяется у женщин при четвертой и последующих беременностях [26]. Работы, проведенные в Бельгии, Великобритании и США, показывают, что среди основного женского населения в этих странах колонизация стрептококком группы В наблюдается более часто, чем у женщин средиземноморского, азиатского или мексиканского происхождения [16, 18, 19]. Выраженная зависимость между колонизацией матери стрептококком группы В у женщин после четвертой беременности, обнаруженная в одной из работ [20], не получила подтверждения в исследованиях других авторов [21—22]. Работы, выполненные *in vitro*, дают основания предполагать, что прилипание микроорганизмов к эпителиальным клеткам влагалища женщины связано с групповыми или типоспецифическими антигенами [23].

Выделение *Chlamydia trachomatis* явно находится в зависимости от социально-экономического статуса женщины. В 7 проведенных обследованиях беременных микроорганизм был выделен почти у 18% наблюдавшихся женщин [24—30]. Наибольшая вероятность получения положительных культур была отмечена у незамужних женщин негритянского происхождения в возрасте до 20 лет [26]. В Денвери, штат Колорадо, где *Chlamydia trachomatis* был выделен у 8,8% женщин из 340 обследованных, *Neisseria gonorrhoeae* была обнаружена лишь в 1,8% случаев [26]. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* у более чем половины взрослых, ведущих активную половую жизнь [31], обнаруживаются в половых путях, и кроме того, они могут присутствовать в прямой кишке [32]. Грибковые

организмы, из которых наиболее часто выделяется *Candida albicans*, могут иметь место приблизительно у $\frac{1}{4}$ беременных женщин [33].

Колонизация рук персонала

Вслед за контактом новорожденного с микроорганизмами при прохождении половых путей матери следует второй контакт с микроорганизмами, находящимися на руках медицинского персонала, особенно в больничных условиях. Множество случаев колонизации и инфекции новорожденных, связанных со *Staphylococcus aureus*, в 50-е годы привело к уделению повышенного внимания роли рук персонала в передаче микроорганизмов новорожденному [34—36], хотя передача инфекции воздушным путем также считается важной [37]. Грамотрицательные бактерии также могут переноситься руками персонала [38—41]. К бактериям, колонизирующим кожу (см. далее), обычно относятся *S. epidermidis*, микрококки и дифтероиды. Путем контакта с окружающей средой, обычно носящего транзитный характер, чаще, хотя и не всегда, приобретаются грамотрицательные микроорганизмы, особенно при контакте с персоналом больницы. Руки персонала, работающего в отделениях интенсивной терапии новорожденных, подвергаясь частому мытью с применением антисептических средств, могут постоянно заселяться грамотрицательной флорой [42].

Колонизация новорожденного

Выше уже было сказано, что результаты прежних исследований мало пригодны в настоящее время вследствие изменений лабораторных методик, лечебной тактики и характера макроорганизма. Достоверность работ, выполненных одним или двумя исследователями, с применением стандартных клинических и лабораторных методик, представляется более надежной, чем работы, в которых посевы собирались большим числом различных людей и подвергались обработке в обычной загруженной лаборатории и с неизменной задержкой получения результатов. К достоверным исследованиям можно отнести работу, выполненную Graham в Hammersmith Hospital, ссылки на которую будут часто приводиться в данном разделе и некоторые аспекты которой приведены ниже [44, 45]¹. Некоторые явно

¹ Наблюдались 207 здоровых новорожденных, 93 из которых находились на грудном вскармливании, и 113 больных новорожденных, а также новорожденных с низкой массой тела при рождении, большинство из которых находились на искусственном вскармливании. Работа проводилась в течение 20 мес, в период 1971—1973 гг. При рождении остаток пуповины у всех новорожденных подвергали местной обработке антибактериальным раствором (содержащим полимиксин, бацитрацин и неомидин), после чего подобную обработку производили ежедневно вплоть до момента отпадения остатка пуповины. В период

противоречивые данные, встречающиеся в литературе по вопросам колонизации новорожденных, связаны скорее с разными методиками исследований, чем с действительными различиями обследуемых групп, хотя, несомненно, местные особенности могут иметь место.

В данной главе будет сделана попытка разграничения нормальной, или обычной, колонизации новорожденного с необычной (в количественном и качественном отношении) колонизацией, которая имеет место в основном у больных и новорожденных с малой массой тела при рождении, за которыми уход осуществляется в специальных отделениях.

Кожа

Бактерии, колонизирующие кожу, принято разделять на постоянно населяющие кожу виды (живущие и размножающиеся на коже) и транзиторные виды. Подавляющее большинство бактерий обнаруживается в наиболее поверхностных слоях *stratum corneum* эпидермиса и в области отверстий волосяных фолликулов. В работах различных авторов обсуждаются факторы, определяющие присутствие бактерий и поддержание состояния равновесия [45—47]. Sarkany, Gaylarde провели одну из первых систематизированных работ по изучению колонизации кожи новорожденного, исследовав бактериальную флору в момент рождения у 30 новорожденных и в первые дни жизни у нескольких сотен новорожденных [48, 49]. Метод контактных тарелок был модифицирован путем использования стерильной пластиковой чашечки диаметром 1,5 см. Кожа новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, была стерильной, а у новорожденных после влагалищного родоразрешения флора состояла в основном из стафилококков (*S. epidermidis*) и дифтероидных бацилл (коринебактерий); также встречались, хотя и гораздо реже, стрептококки и полиморфные бактерии, включающие *E. coli* и виды *Proteus*. После обследования флоры влагалища и области вульвы небольшого числа женщин авторы пришли к выводу, что бактерии, первично колонизирующие новорожденного, имеют материнское происхождение. Лактобациллы не выявлялись во влагалище после разрыва оболочек плодного пузыря, их не наблюдали также и на коже новорожденных. Применение щипцов для родоразрешения, различные обычные манипуляции, а также первая ванна с применением мыла не оказывали существенного влияния на численность бактерий в 5 точках обследования: кожи головы, лопаточной области, подмышечной области, в области пупка и талии. Первоначально у относительно большого числа новорожденных

обследования кожу здоровых новорожденных обрабатывали 3% эмульсией гексохлорофена, а затем тщательно обмывали водой во время ежедневных ванн; больных новорожденных и новорожденных с малой массой тела при рождении не подвергали подобной обработке до тех пор, пока они не становились способными к содержанию в кроватке.

выявляли *S. epidermidis*, наибольшее количество которого наблюдалось в подмышечной области. В возрасте 12 ч жизни отмечался значительный рост численности всех видов бактерий, выделенных во всех указанных точках, за исключением головы.

Graham, исследовавший посевы с рук новорожденных (ладони и межпальцевые промежутки), получил данные, подтверждающие стерильность кожи после рождения путем кесарева сечения, и обнаружил, что у $\frac{1}{4}$ детей, рожденных влагалищным путем, обнаруживаются положительные посевы с момента рождения. К 8-му дню жизни 60% всех новорожденных были колонизированы и на протяжении всего этого отрезка времени доминировали коагулазонегативные стафилококки. Лишь $\frac{1}{3}$ из свыше 2000 штаммов поддавалась дальнейшей идентификации с помощью фаготипирования, но некоторые типы повторно выделялись у здоровых и больных новорожденных, у новорожденных с низкой массой тела при рождении, а также с рук больничного персонала. У многих здоровых новорожденных выявлялись типы бактерий, неотличимые от материнской флоры. *S. aureus* был выделен у 9% здоровых новорожденных и у 3% больных детей и новорожденных с низкой массой тела при рождении. У детей из последней группы, получавших антибактериальную терапию, процесс выхаживания которых протекал в закрытых инкубаторах, был отмечен значительно более низкий процент колонизации кожи, чем у детей, которых выхаживали в инкубаторе без применения антибактериальной терапии, а также у детей, содержащихся в кроватках, и у здоровых новорожденных в течение первой недели жизни. У здоровых новорожденных не отмечалось выделения грамотрицательных бактерий, которые лишь в редких случаях наблюдались у больных новорожденных и новорожденных с низкой массой тела при рождении [43].

Сыровидная смазка, покрывающая кожу доношенных новорожденных при рождении, по-видимому, не подавляет рост бактерий на коже, но, с другой стороны, и не способствует росту бактерий на коже [50]. Sprunt, Redman обнаружили, что у $\frac{1}{3}$ обследованных ими детей отмечалась высокая численность бактерий на коже, имевшая тенденцию к сохранению на этих уровнях. Они отметили, что у большей части таких новорожденных при рождении либо вообще отсутствовала, либо была слабо выражена первородная смазка и что, кроме того, эти дети испытывали на себе прикосновение слишком многих рук [50]. Такой вывод подтверждает предположение о том, что ненарушенный слой первородной смазки может служить механическим барьером для бактерий [51].

Влияние принципов антисептики при уходе за кожей. Sarkany, Gaylarde провели сравнение эффективности обмывания кожи новорожденного водой с мылом или 3% гексахлорофеном. Обработка кожи гексахлорофеном приводила к значи-

тельному снижению численности коагулазоотрицательных стафилококков в подмышечной области, на коже головы и в периумбиликальной зоне. Эффект был менее выражен в отношении дифтероидных бактерий. Снижение численности бактерий начиналось спустя 24 ч после обработки гексахлорофеном [52]. В другом наблюдении подавление обитающей на коже флоры (*S. epidermidis* и дифтероидные бактерии и *S. aureus*) было более выраженным и продолжительным при повторной ежедневной обработке кожи гексахлорофеном. Существенного воздействия на стрептококки и *E. coli* такая обработка не оказывала, но колонизация *Proteus* носила усиленный характер у новорожденных, обрабатываемых гексахлорофеном, по сравнению с детьми, у которых применяли только воду и мыло [53]. Другие авторы отмечали усиление колонизации кожи *E. coli* после обработки ее гексахлорофеном [54]. Также сообщалось о повышении частоты выделения *C. albicans* из участков поражения кожи [55]. Переход с обработки кожи 3% жидким гексахлорофеном с последующим обмыванием водой, которая проводилась обычно через день, к применению кускового мыла с 0,75% содержанием гексахлорофена сопровождалось усилением стафилококковой колонизации. Необходимо отметить, что обследование проводилось на фоне переполненности детского отделения и чрезмерно частых его посещений персоналом больницы вследствие строительных работ, начатых за несколько недель до начала обследования. Колонизация стафилококковыми организмами возвратилась к исходному низкому уровню по мере ограничения посещений детского отделения и возобновления купания новорожденных в 3% гексахлорофене [56].

Эффект ежедневной неограниченной обработки всей поверхности тела новорожденного присыпками, содержащими 0,33% гексахлорофена или 1% хлоргексидина, оценивали у детей, рожденных влагалищным путем. Оба вида присыпок показали одинаковую эффективность в предупреждении колонизации *S. aureus* [57]. В ходе 10-летнего (1954—1964) наблюдения за уровнем стафилококковой колонизации и инфекции в двух больницах с различными режимами обработки кожи Fogfar и соавт. отметили снижение пропорции новорожденных, колонизированных *S. aureus*, в период между 1956 и 1959 гг. в одной из больниц до того, как обработка кожи гексахлорофеном была введена в практику этой больницы [58]. Участки тела, из которых брали материал для посевов в этих наблюдениях, не указаны и, возможно, не включали кожу.

Область пупочной ранки

Целесообразно рассматривать эту локализацию отдельно от кожи в связи с тем, что эта зона интимно связана с системой кровоснабжения. Fairchild и соавт. обнаружили, что у 85% но-

ворожденных область пупочной ранки в первый день жизни была стерильной, но к 3-му дню жизни уже отмечалась колонизация, причем в момент проведения исследований наиболее часто выявлялся *S. aureus* [59]. Laursen обнаружил, что только у 30% новорожденных эти микроорганизмы были идентичными по фаготипу с микроорганизмами выделенными из носовых ходов, что дало ему основание считать возможной аутоинфекцию из области пупочной ранки, наличие которой Jellard считал маловероятной [60—61]. Через 10 лет результаты двух других систематизированных обследований подтвердили высокую частоту колонизации, наблюдаемой к 3-му дню жизни ребенка, но уже в этот период *S. aureus* занимали менее значительное положение среди флоры. В первом исследовании у доношенных и недоношенных были выделены *Klebsiella-Enterobacter* и *E. coli*, называемые в порядке, соответствующем их значению; *E. coli*, *Klebsiella aerogenes* и *Streptococcus faecalis* были выделены в ходе второго исследования. Для обработки кожи новорожденного в обоих этих наблюдениях применяли соответственно мыла, содержащие антибактериальные вещества и гексахлорофен, причем в ходе обеих работ для мытья рук персонала использовали гексахлорофен [62, 63]. Однако совсем недавно в детском отделении больницы Шеффилда (Англия), в котором не применяли подобных мер профилактики, *S. aureus* был выделен у 22% новорожденных в первый день жизни и у 87% новорожденных к 6-му дню жизни [64]. Почти аналогичные данные были получены в детском отделении в больнице Стокгольма [65]. Light и соавт. ранее сообщали о значительном росте числа случаев колонизации области пупочной ранки грамотрицательными бактериями после ежедневной обработки кожи гексахлорофеном, но без последующего обмывания кожи водой. Эти авторы считают, что существует обратно пропорциональная зависимость между уровнем колонизации *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, причем оба эти организма практически никогда не обнаруживаются вместе ни в области пупочной ранки, ни в носовых ходах [66]. Другие авторы не наблюдали, чтобы присутствие стафилококков в области пупочной ранки препятствовало колонизации грамотрицательными организмами [67].

Влияние антисептических препаратов. Непосредственная обработка антибактериальными препаратами: (например, сульфатами неомидина и бацитацина) [60]; сульфатом полимиксина-Б, бацитрацином и сульфатом неомидина [43, 68—69]; или только бацитрацином [70]), резко снижает уровень колонизации в данной зоне (рис. 14). Так, более 75% новорожденных независимо от того, были они здоровы, больны или имели низкую массу тела при рождении, сохраняли стерильность в области пупочной ранки в течение первой недели жизни при ежедневной обработке раствором, содержащим сульфат полимиксина-Б, бацитрацин и неомидина сульфат [43]. Аналогично

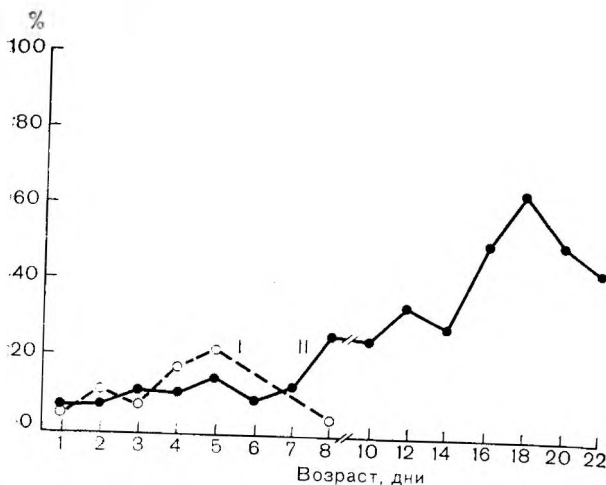


Рис. 14.

Колонизация пупочной ранки у здоровых детей (I), больных новорожденных и у детей с низкой массой тела при рождении (II). При рождении и затем ежедневно до отпадения пупочного остатка пупочную ранку обрабатывали спреем, содержащим полимиксин, бацитрацин, неомицин (по Graham J. M., Taylor J., Davies P. A. Some aspects of bacterial colonisation in ill, lowbirthweight, and Normal newborns. —

In: Stern L., Friis-Hansen B., Kildeberg P. (eds.) Intensive Care in the Newborn. New York, Masson Publishing USA, 1976, p. 59—72.

этому другие антисептические препараты, такие как тройной краситель (профлавин, бриллиантовый зеленый и кристаллический фиолетовый), также снижают колонизацию бактериями [71, 73]. Тройной краситель и сульфадиазин серебра способны сдерживать колонизацию стрептококком группы В [71, 73, 74].

Наружное ухо

Флора наружного слухового канала и клеточный аспират были предложены в качестве возможных индексов наличия сепсиса у новорожденных. В 60% культур отмечались положительные результаты у новорожденных с неуказанным постнатальным возрастом [75]. По данным одного исследования, число положительных посевов в момент рождения варьирует от 7 до 30%, повышаясь в пределах от 68 до 70% в течение первых 4 дней жизни среди соответственно недоношенных и доношенных новорожденных [76]. В другой работе отмечался довольно низкий (30%) уровень положительных посевов в течение 1-й недели жизни доношенных новорожденных, в то время как из больных новорожденных и новорожденных с низкой массой тела при рождении к 29-му дню жизни 63% детей были колонизированы [43]. Коагулазоотрицательные стафилококки составляли основную массу выделенных микроорганизмов, в то время как грамотрицательные бактерии одинаково редко выделялись как у здоровых, так и у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении [43]. С другой стороны, MacGregor, Timpness обнаружили в 92% посевов из наружного слухового канала, сделанных вскоре после рождения и до первого умывания, у 50 последовательно родившихся но-

ворожденных положительные высевания, причем значительную часть составляли колиформные бактерии и стрептококки группы В, что коррелировало с влагалищной флорой матерей [77].

Конъюнктивы

У 35 новорожденных были получены анаэробные и аэробные культуры из посевов, сделанных вскоре после рождения и до профилактического закапывания в конъюнктивальные мешки нитрата серебра. При сравнении с одновременно полученными посевами из шейки матки в конъюнктивальных посевах положительные результаты отмечались в 2 раза реже, причем доминировали аэробные микроорганизмы. Спустя 48 ч в повторно сделанных посевах с конъюнктив отмечалось отсутствие многих первоначально имеющихся микроорганизмов, кроме того, количество анаэробных микроорганизмов еще более уменьшилось, что дало возможность сделать вывод о том, что многие из первоначально наблюдаемых микроорганизмов могут рассматриваться в качестве транзитных [78]. *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* требуют для выделения применения специальных методик (см. гл. 5). Многие обычные лаборатории не располагают возможностями для постановки диагностики подобной флоры. В отличие от инфекции конъюнктивальных мешков масштабы их колонизации этими микроорганизмами до сих пор остаются невыясненными и могут весьма варьировать у различных групп новорожденных в зависимости от инфицирования матерей.

Носоглотка

До настоящего времени существует единое мнение, что почти у всех детей после рождения отмечается стерильность слизистой оболочки зева [79, 82]. До 1944 г. идентификация *S. aureus* по способности этого организма вырабатывать коагулазу практически не применялась [89], что создает трудности при сравнении результатов различных исследований [83]. Идентификация грамотрицательных микроорганизмов также были неполной. По данным, поступавшим из многих стран, в конце 40-х — начале 50-х годов почти у всех новорожденных отмечалось наличие *S. aureus* в носовых ходах. Большинство детей, рожденных в больничных условиях, были выписаны домой колонизированными [83—88] этим микроорганизмом. Среди детей, рожденных в домашних условиях, колонизация отмечалась несколько реже [89—91], но такая картина не носила универсального характера [92]. Почти через 20 лет носительство *S. aureus*, по данным двух систематизированных исследований по колонизации, проведенных в Великобритании, было существенно ниже 10% [43, 63], подобное же снижение отмечалось и в других странах [93].

Graham обнаружил некоторые различия в колонизации здоровых новорожденных, за которыми уход осуществлялся в домашних условиях, и больных новорожденных или детей с низкой массой тела при рождении, которые находились в специальных отделениях. Некоторые из этих различий представлены на рис. 15, 16. Слизистые оболочки носа и ротовой полости при рождении у большинства новорожденных были стерильными, но у них быстро устанавливалась флора в верхних дыхательных путях. У здоровых новорожденных к 8-му дню колонизация слизистой оболочки носа отмечалась в 74% случаев, а среднее геометрическое значение достигало 10^2 микроорганизмов. Грамотрицательные палочки выделялись редко. У всех здоровых новорожденных к 5-му дню наблюдалась колонизация слизистой оболочки полости рта, а средние геометрические значения стабилизировались на уровне 10^5 микроорганизмов. В основном доминировали α -гемолитические стрептококки, причем коагулазонегативные стафилококки отмечались значительно чаще у детей при грудном вскармливании, а грамотрицательные микроорганизмы выделялись с низкой частотой. Колонизация слизистой оболочки полости рта у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении протекала более медленно и лишь к 13-му дню жизни все новорожденные из этой группы были колонизированы. И в этой группе детей доминирующим видом микроорганизмов были коагулазонегативные стафилококки [43].

Частота выделения грамотрицательных бактерий из ротовой полости больных детей и детей с низкой массой тела при рождении была значительно выше, чем у здоровых новорожденных. Отмечались также различия в грамотрицательной флоре, что может быть связано с лечением. У детей, получавших антибактериальные препараты (в момент проведения обследования обычно применялся бензилпенициллин и канамицин), уход за которыми осуществлялся в закрытых инкубаторах, вначале наблюдался более низкий уровень колонизации, зато впоследствии в этой группе отмечался наивысший уровень колонизации грамотрицательными бактериями, из которых наиболее часто высевались *Pseudomonas aeruginosa*. У детей, содержащихся в инкубаторе, но не получавших антибактериальных препаратов, была низкая частота колонизации грамотрицательными бактериями, причем *E. coli*, *Klebsiella* и *P. aeruginosa* высевались с одинаковой частотой. У детей, содержащихся в кроватках (и, следовательно, здоровых или крупных недоношенных детей), наиболее часто выявлялись *E. coli*. Различия в характере флоры ротоглотки у здоровых новорожденных и новорожденных, уход за которыми осуществлялся в специальных детских отделениях или отделениях интенсивной терапии, весьма значительные. Многие авторы подчеркивают важное значение, которое играют грамотрицательные бактерии в детских отделениях [69, 94—96]. Заболевания в других возрастных группах

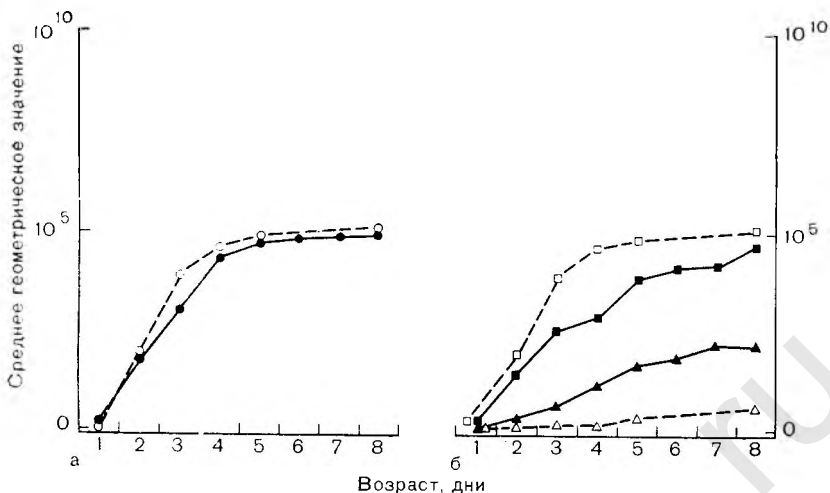


Рис. 15.

Колонизация аэробными микроорганизмами ротовой полости у здоровых детей, больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении. а — среднее геометрическое значение числа колоний для всех посевов; б — среднее геометрическое значение для посевов, давших рост грамположительных и грамотрицательных колоний; линии со светлыми значками — у здоровых детей; линии с заштрихованными значками — у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении; линии с квадратами — грамположительные колонии; линии с треугольниками — грамотрицательные колонии (примечание то же, что к рис. 14).

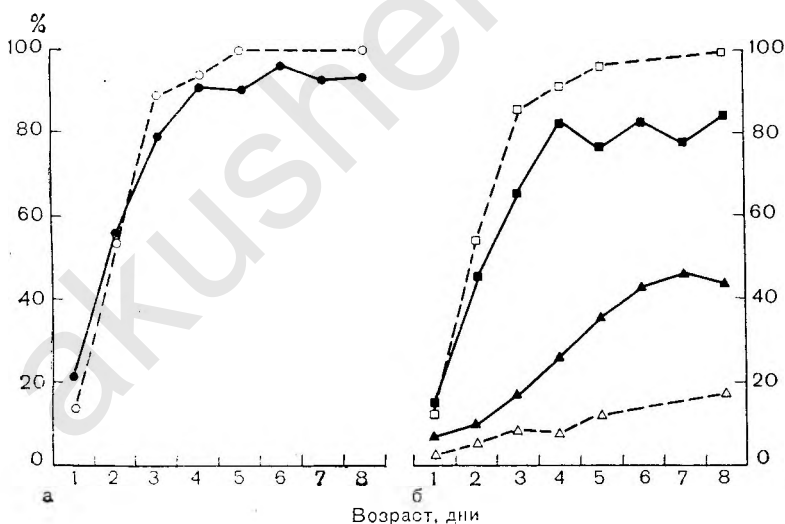


Рис. 16.

Колонизация аэробными микроорганизмами ротовой полости у здоровых детей, больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении. а — процентное отношение числа случаев колонизации к общему числу детей; б — процентное отношение посевов, давших рост грамположительных и грамотрицательных колоний, к общему числу посевов; линии со светлыми значками — у здоровых детей; линии с заштрихованными значками — у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении; линии с квадратами — грамположительные колонии; линии с треугольниками — грамотрицательные колонии (примечание то же, что и к рис. 14).

также связаны с носительством аналогичных микроорганизмов [97—99]. Sprunt и соавт. считают, что исследование флоры ротоглотки позволяет выделить новорожденных с повышенным риском инфекции, а также прогнозировать характер инфицирующей флоры [100]. До настоящего времени имеется мало работ по вопросам колонизации носоглотки различными видами микоплазм. Radd, Carrington при обследовании более 200 больных новорожденных, а также детей с низкой массой тела при рождении, поступивших в отделение интенсивной терапии, обнаружили, что 23% таких детей были колонизированы *Ureaplasma*, *Urealyticum*, а 3% — *Mycoplasma hominis*. Отмечается обратно пропорциональная зависимость между колонизацией *Urealyticum* и гестационным возрастом. Статистически выявлена значительная связь между уровнем колонизации микроорганизмами и преждевременными родами, а также родовым (более 24 ч) излитием околоплодных вод. Несколько чаще колонизация отмечается у детей, перенесших эпизоды апноэ [101].

Анаэробные организмы крайне редко присутствуют в ротовой полости новорожденных. Возможно, это связано с отсутствием зубов [43, 83], хотя отмечается транзитное наличие в ротовой полости лактобацилл материнского происхождения, до того как эти микроорганизмы станут неотъемлемой частью флоры кишечника новорожденного [102]. Ранее Laurell обнаружил, что колиформные бактерии выделяются чаще у детей, рожденных в условиях больницы, чем у родившихся в домашних условиях; считается, что причиной этого служит больничная перекрестная инфекция [103]. При сравнении результатов обследования в двух родильных домах была выявлена аналогичная повышенная частота наличия колиформных бактерий в том из родильных домов, в котором большее число новорожденных находилось на искусственном вскармливании и отмечалась более тесная обстановка [104].

По данным одного исследования, время года влияет на колонизацию, хотя это утверждение не подтверждается другими авторами: носительство *S. aureus* в носовых ходах в детском отделении одной из больниц Нью-Йорка осенью и зимой встречалось реже, чем весной и летом [105]. Следует отметить, что это может быть связано с различной степенью укомплектованности штатов, отмечающейся в различные периоды года. Было показано, что некоторые новорожденные являются интенсивными распространителями стафилококков в воздушную среду, при этом предполагается, что стафилококки происходят из носоглотки таких детей [106]. Было выдвинуто предположение, что причиной этого явления могут служить вирусные инфекции (наблюдающиеся чаще зимой), что может быть связано с их воздействием на эпителий дыхательных путей, или вызвано повышенным выделением слизи или изменениями в ее характере. Однако данных, подтверждающих это явление, нет и причинь

остаются невыясненными. Некоторые взрослые также являются распространителями стафилококков, но, в отличие от новорожденных, у них основным источником микроорганизмов служит кожа, особенно в области промежности [107—108], причем бактерии переносятся с чешуйками эпителия, которые сдираются при трении одежды во время движения [109]. Вопрос о том, могут ли некоторые новорожденные служить столь же интенсивным источником грамотрицательных микроорганизмов, как это имеет место в случае стафилококков, остается открытым.

Желудочно-кишечный тракт¹

Интерпретация данных, полученных при изучении флоры желудочно-кишечного тракта, представляет определенные трудности, так как при нормальных условиях забор посевов для исследований может производиться только из ротовой полости и анального отверстия; анализ флоры фекальных масс, а также микроорганизмов, полученных из любых других отделов желудочно-кишечного тракта путем интубации, отражает только характер флоры в просвете желудочно-кишечного тракта. Верхний отдел тонкого кишечника у здорового ребенка, так же как и взрослого, обычно является стерильным или обнаруживает редкую аэробную грамположительную флору (менее 10^4). Точные причины этого не вполне выяснены, но считается, что к ним относятся кислотность желудка, характер нормальной двигательной активности кишечника, секретируемые иммуноглобулины, возможно, антибактериальные свойства желчи, рН среды и окислительно-восстановительные потенциалы [110]. Нижние отделы тонкого кишечника взрослого содержат более постоянную популяцию энтеробактерий и различных видов бактериоидов, причем до настоящего времени лактобациллы и стрептококки занимают значительное место среди этой флоры, а концентрация бактерий достигает наивысших пределов в терминальном отделе подвздошной кишки [111]. Характер флоры толстого кишечника обычно оценивается по результатам анализа фекальных масс. Бактерии, выделяемые из этих отделов кишечника, относятся в основном к не образующим споры анаэробам, среди которых широко представлены различные виды бактериоидов и бифидобактерии [111]. Исследования дают основания предполагать наличие стабильности врожденного характера флоры кишечника у данного индивидуума, поддерживаемой с помощью специфических видов активности таких факторов как продукты токсических метаболитов и конкуренция за необходимые питательные вещества; эти процессы могут препятствовать внедрению патогенных микроорганизмов [112]. И у животных, и у человека исходная бактериальная флора развивается одинаково [113].

¹ Ротовая полость рассмотрена в разделе «Носоглотка».

Dodge приводит обзор работ по кислотности желудка новорожденного и сообщает об относительно высоком уровне кислотной секреции при рождении, которая в течение первых 2 нед резко снижается, а затем вновь постепенно повышается на протяжении всего периода детства [114]. Преждевременные роды могут сопровождаться пониженной секрецией иона водорода. Может наблюдаться трансплацентарная передача желчных кислот у доношенного новорожденного значительно ниже, чем у более взрослых детей или взрослых [115]. Моторика кишечника может быть нарушена при асфиксии в родах, при ряде заболеваний периода новорожденности и при преждевременном рождении ребенка. Эти факты вместе с отмечаемой первоначально недостаточностью секреторного IgA (см. гл. 2) обуславливают различия в колонизации у новорожденных и детей старшего возраста или взрослых, а также у недоношенных и доношенных новорожденных. Причем эти различия должны иметь место, помимо изменений, обусловленных диетой, независимо от того, состоит она из женского или коровьего молока.

Флора желудка. Следует ожидать тесной корреляции результатов наличия культур, полученных при аспирации содержимого желудка новорожденного и с шейки матки матери непосредственно после рождения. Подобные наблюдения 35 пар мать — дитя в одной из больниц Лос-Анжелеса показали, что в этих локализациях обнаруживается аналогичная смешанная флора, представленная аэробными и анаэробными бактериями, хотя в отдельных случаях флора матери и ее ребенка не всегда идентична. Анаэробные организмы присутствовали в 40% материнских цервикальных культур и 46% аспириатов желудочного содержимого новорожденных. Причем по мере повышения продолжительности родов эти показатели увеличивались. Основными видами анаэробных микроорганизмов были различные бактероиды (особенно *B. fragilis*), *Propionibacterium acnes*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*; основными видами аэробных микроорганизмов — *Staphylococcus viridas* и *Gardnerella vaginalis* [3]. Напротив, обследование около 900 аспириатов желудочного содержимого у детей в одной из больниц Глазго, сделанных непосредственно после рождения, выявило бактериальный рост, причем преимущественно аэробных бактерий, лишь более чем у 1/4 обследованных, только у 17% детей удалось выделить более чем один бактериальный вид [63]. В исследованиях, проведенных в Лос-Анжелесе, было выделено в среднем 3,4 микроорганизма в 1 пробе [3].

Колонизация верхних отделов кишечного тракта. Изучению флоры верхних отделов кишечника новорожденного посвящено немного работ, что, возможно, связано с этическими соображениями. В ранних работах практически не отражены подробности относительно возраста обследуемых новорожденных, но, по всей вероятности, лишь незначительное число новорожденных

были обследованы в первые недели жизни [116]. György и соавт. [17] проводили с помощью зондов Милера — Абота зондирование у 15 детей в возрасте от 2 нед до 3 мес. В целом они обнаружили стерильность двенадцатиперстной кишки; энтерококки были выявлены в тощей кишке, их количество увеличивалось по направлению к подвздошной кишке; в слепой кишке и нижележащих отделах кишечника была отмечена выраженная бактериальная пролиферация. Ни у одного ребенка в отделах, лежащих выше терминальной подвздошной кишки, не были выделены лактобациллы.

В работах последнего периода использовались усовершенствованные методы выращивания анаэробных культур с применением строго стандартизированных методов забора проб для исследований [118—119]. В ходе обследования у 13 детей в возрасте от 1 нед до 10 мес (только 4 из которых были в возрасте 6 нед и моложе), нуждавшихся в кормлении с помощью желудочного зонда, применялся полиэтиленовый катетер с заранее взвешенным золотым наконечником, а также проводился тщательный учет кормлений. Характер микроорганизмов в желудочном соке отражал флору носоглотки, и наиболее часто выделялись коагулазонегативные стафилококки *S. viridans* и колиформные бактерии. У половины детей первая проба дуоденального содержимого была стерильной; при наличии колонизации общая численность бактерий находилась в пределах 10^3 — 10^6 на 1 мл дуоденального сока (3 — $6 \log$ 10/мл), а по составу флора представляла собой смесь грамположительных и грамотрицательных аэробов. После сохранения зонда в течение 24 ч отмечалась лишь небольшой рост общей численности бактерий — от 6,8 до $7,02 \log$ 10/мл. Однако в течение этого времени наблюдались значительные качественные изменения, причем доля *E. coli* в процентном отношении от общей численности повышалась на протяжении всего 24-часового периода и, кроме того, по прошествии этого времени часто выделялись клебсиеллы. Таким образом, было показано, что длительное сохранение зонда усиливает колонизацию колиформными бактериями [120]. У новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (≤ 1500 г), питание которых осуществлялось с помощью транспилорического зонда, которых обследовали еженедельно в течение первых 28 дней жизни, также обнаружилась сходная колонизация верхних отделов тонкого кишечника. Флора была в основном фекального происхождения, а число бактериальных видов и плотность их роста с возрастом увеличивались. Выделенные виды относились в основном к аэробам или факультативным анаэробам, строгие анаэробы в значительных количествах не обнаруживались [121]. Флора илеостомы у детей с врожденными аномалиями желудочно-кишечного тракта была аналогична фекальной флоре, за исключением более низкой частоты выделения видов *Clostridium* [122].

Флора фекальных масс. В середине XIX столетия отмечается выраженный интерес к изучению характера фекальной флоры новорожденного. Работы пионеров в этой области, таких как Эшерих, Моро и Тисер, а также постоянно увеличивающееся число литературных публикаций по этому вопросу вплоть до середины XX столетия были суммированы в обзоре Olson [123]. В этот период были установлены такие важные положения, как стерильность первой порции мекония (за исключением очень редких случаев, связанных, по-видимому, с длительным безводным промежутком), появление в меконии бактерий в течение нескольких часов после родов, быстрое увеличение их числа в течение нескольких последующих дней, а также выявлены основные различия в характере флоры у новорожденных при грудном и искусственном вскармливании. Многие авторы пришли к единому мнению, что микроорганизмы, известные под названием *Lactobacillus*—*Bifidobacterium*, составляют основной вид флоры новорожденного при грудном вскармливании и что после окончательного установления указанных выше видов флоры значение *E. coli* снижается; лактобациллы-бифидобактерии встречаются у детей при искусственном вскармливании, но в значительно меньших количествах. Флора носит более выраженный смешанный характер, причем гнилостные микроорганизмы доминируют над ферментативными формами, а в целом преобладают грамотрицательные микроорганизмы [124, 125]. Кроме того, в настоящее время установлено, что флора фекальных масс новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, при введении хотя бы небольшого числа дополнительных кормлений искусственными смесями, составленными на основе коровьего молока, приобретает все признаки флоры фекальных масс новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании [126].

Результаты обследования, проведенного в Hammersmith Hospital, в котором, помимо демонстрации некоторых из указанных различий в характере флоры у здоровых новорожденных при грудном вскармливании и новорожденных при искусственном вскармливании, также продемонстрирована скорость, с которой больные дети, а также новорожденные с низкой массой тела при рождении приобретают флору в прямой кишке, представлены на рис. 17—19. Более высокая степень колонизации микроорганизмами *Lactobacillus*-*Bifidobacterium* и более низкая степень колонизации *E. coli* (и видами бактероидов), наблюдаемые у здоровых новорожденных при грудном вскармливании, становятся статистически значимыми к концу первой недели жизни [43]. При родоразрешении при помощи кесарева сечения колонизация фекальных масс аэробами, *Bacteroides fragilis* и другими анаэробами выражена значительно в меньшей степени, чем отмечаемая у детей через 48 ч после влажного родоразрешения; кроме того, у детей, родившихся при помощи кесарева сечения, независимо от метода вскармлива-

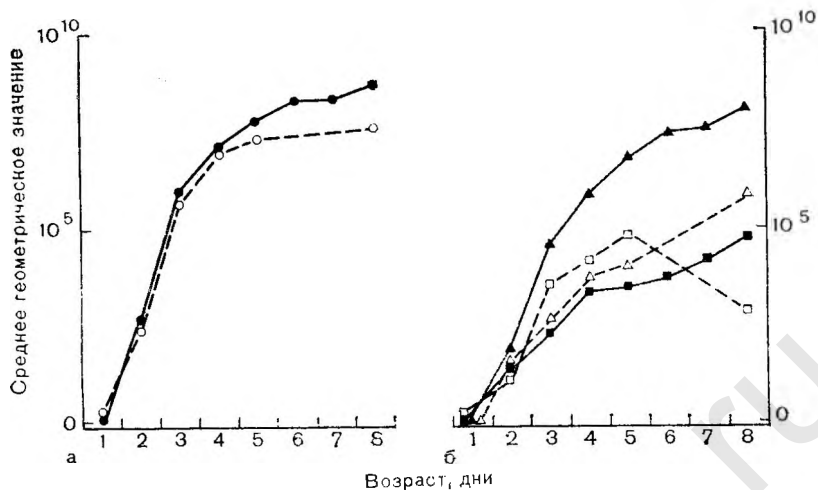


Рис. 17.

Колонизация аэробными микроорганизмами прямой кишки у здоровых детей, у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении.

Средние геометрические значения числа для всех посевов (а) и для посевов, давших рост грамположительных и грамотрицательных колоний (б). Линии со светлыми значками — у здоровых детей; линии с заштрихованными значками — у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении; линии с квадратами — грамположительные колонии; линии с треугольниками — грамотрицательные колонии (примечание то же, что к рис. 14).

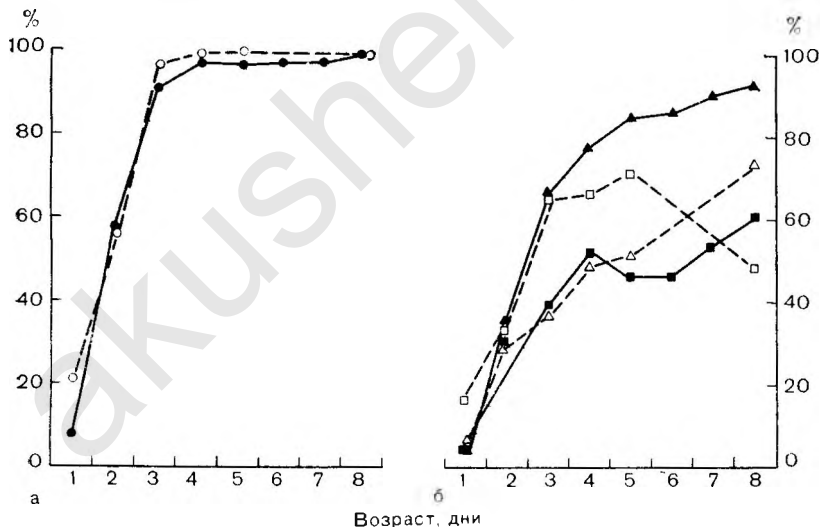
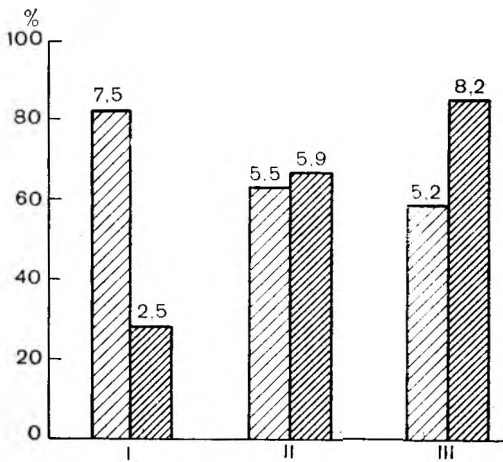


Рис. 18.

Колонизация аэробными микроорганизмами прямой кишки у здоровых детей, больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении.

а — процентное отношение числа случаев колонизации к общему числу детей; б — процентное отношение посевов, давших рост грамположительных и грамотрицательных колоний к общему числу посевов. Линии со светлыми значками — у здоровых детей; линии с заштрихованными значками — у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении; линии с квадратами — грамположительные колонии; линии с треугольниками — грамотрицательные колонии (примечание то же, что к рис. 14).

Рис. 19.



I — при искусственном вскармливании (больные новорожденные и дети с низкой массой тела при рождении).

Процентное отношение числа случаев колонизации (на ординате) и средние геометрические значения числа колоний (цифры над столбиками) для *Lactobacillus/Bifidobacteria* (светлые столбики) и *E. coli* (заштрихованные столбики) на 7-й день жизни у здоровых детей при вскармливании грудным молоком, а также у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении при искусственном вскармливании.

I — при вскармливании грудным молоком (здоровые дети); II — при искусственном вскармливании (здоровые дети); III — при

ния, еще к концу 1-й недели все еще сохраняется низкий уровень носительства анаэробов [127]. Наиболее важные характеристики флоры фекальных масс новорожденных при грудном вскармливании сохраняются даже в случае высокой степени загрязненности бактериями окружающей среды, как это имеет место среди деревенского населения Гватемалы [128]. Аналогичным образом в течение первых 3 дней жизни до формирования защитной флоры у новорожденных в Нигерии, вскармливаемых молозивом, отмечалась значительно более низкая численность бактерий в фекальных массах, чем у новорожденных, получавших раствор глюкозы, что, возможно, связано с бактериальным загрязнением воды во время приготовления раствора [129].

В 50-е годы Gyögyu отметил, что в женском молоке имеется фактор роста для определенных видов лактобацилл, так называемый бифидум-фактор [130]. Работы последних лет, не опровергая этого утверждения, дают основания полагать, что в женском молоке содержатся и другие, не менее важные факторы для поддержания флоры *Lactobacillus-Bifidobacterium*. К этим факторам относятся высокое содержание лактозы, низкое содержание протеина и фосфатов, а также небольшая буферная способность женского молока [131]. Сниженный рН женского молока ограничивает рост *E. coli*, а также других потенциальных патогенных микроорганизмов. Предпринимались попытки путем изменения состава искусственных смесей добиться аналогии флоры фекальных масс у новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, с флорой женского молока. Добавление лактулозы усиливало рост лактобацилл-бифидумбактерий [132], а применение смеси со сниженной буферной способностью позволяло достигать более низкого

уровня рН в фекальных массах [133], но ни в том, ни в другом случае не удавалось добиться снижения численности *E. coli*. Однако вскармливание значительно недоношенных и больных новорожденных необработанным цельным женским молоком, в котором, вероятно, можно ожидать наличия всех антибактериальных факторов, за исключением клеточных элементов, приводило к формированию флоры, которая в отношении *E. coli* и других колиформных бактерий существенно не отличалась от флоры контрольной группы новорожденных при искусственном вскармливании, за исключением отмеченной у последней несколько более высокой численности бактерий, при этом лактобациллы-бифидобактерии не занимали ведущего положения. Наиболее характерной особенностью у детей, находившихся на искусственном вскармливании, была высокая численность *S. albicans* [134] (рис. 20, 21). Остается невыясненным, следует ли ожидать выявления качественных отличий в отношении чувствительности к бактерицидному действию сыворотки и способности к спонтанной агглютинации, которые были продемонстрированы для *E. coli*, выделенной у здоровых новорожденных, находящихся на грудном вскармливании [135]. Было обнаружено, что *E. coli*, колонизирующие кишечник у детей в первые дни жизни, являются носителями таких типов адгезинов, которые среди пиелонефритогенных штаммов организмов встречаются чаще, чем обычный I тип ворсинок [136].

E. coli, происхождение серотипов и носительство антигена K-1. Обычно принято считать, что материнский организм является источником по крайней мере первоначальной флоры желудочно-кишечного тракта ребенка. Более подробно этот вопрос был рассмотрен при исследовании серогрупп и серотипов *E. coli*. Bettelheim, Lennox-King в обзоре своих предыдущих работ, а также работ других авторов [137] пришли к выводу, что в родильных домах основным источником *E. coli* для новорожденных являются их собственные матери, за исключением детей, рожденных при помощи кесарева сечения, для которых источником *E. coli* служит окружающая среда. Исследования, проведенные Graham, хотя и подтверждают в основном изложенное выше, показывают, что идентичность серотипов материнского организма и организма новорожденного отмечается далеко не во всех случаях [43]. Вместе с тем Gøthefors указывает, что не всегда делались попытки выявить доминирующий серотип у матери и новорожденного и что есть все основания предполагать, что доминирующий серотип у матери должен совпадать с серотипом, доминирующим у новорожденного [102]. Исследования, проведенные этим автором, показывают, что новорожденные совсем не обязательно приобретают доминирующий у них штамм во время родов, кроме того, что альвеола молочной железы никогда не являлась источником *E. coli*, а также что некоторые новорожденные сами передавали свои бактериальные штаммы своим

3—7-й день жизни ребенка

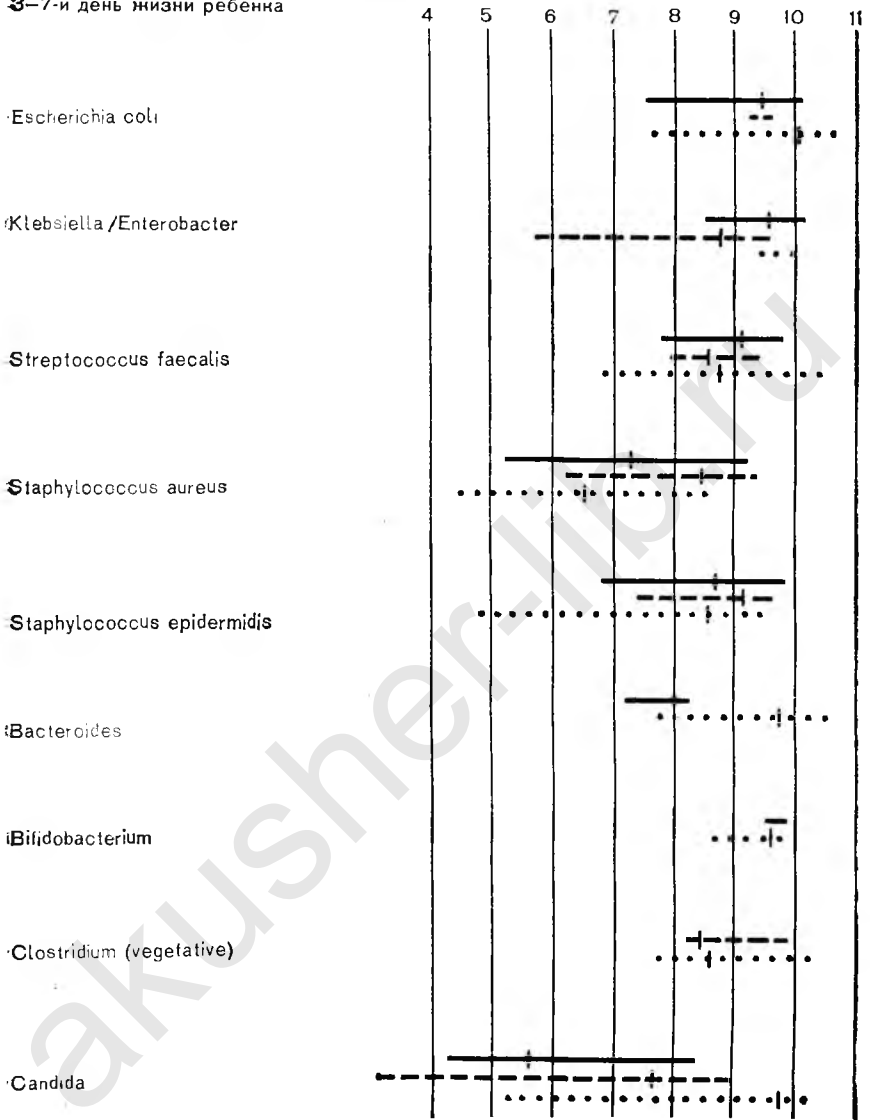


Рис. 20.

Флора фекалий у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении, вскармливаемых сцеженным женским (необработанным или после тепловой обработки) и коровьим молоком на 3—7-й день жизни.

Сплошная линия — при вскармливании сцеженным необработанным женским молоком, пунктирная линия — при вскармливании стерилизованным женским молоком, точечная линия — при вскармливании молочной смесью из коровьего молока (по Gothefors L., Davies P. A. Feeding preterm infants with raw and heat-sterilised milk: effects on faecal flora. — In: Visser HKA (ed.). Nutrition and Metabolism of the Fetus and Infant. The Hague, Netherlands, Martinus Nijhoff Publishers, 1979, p. 285—295).

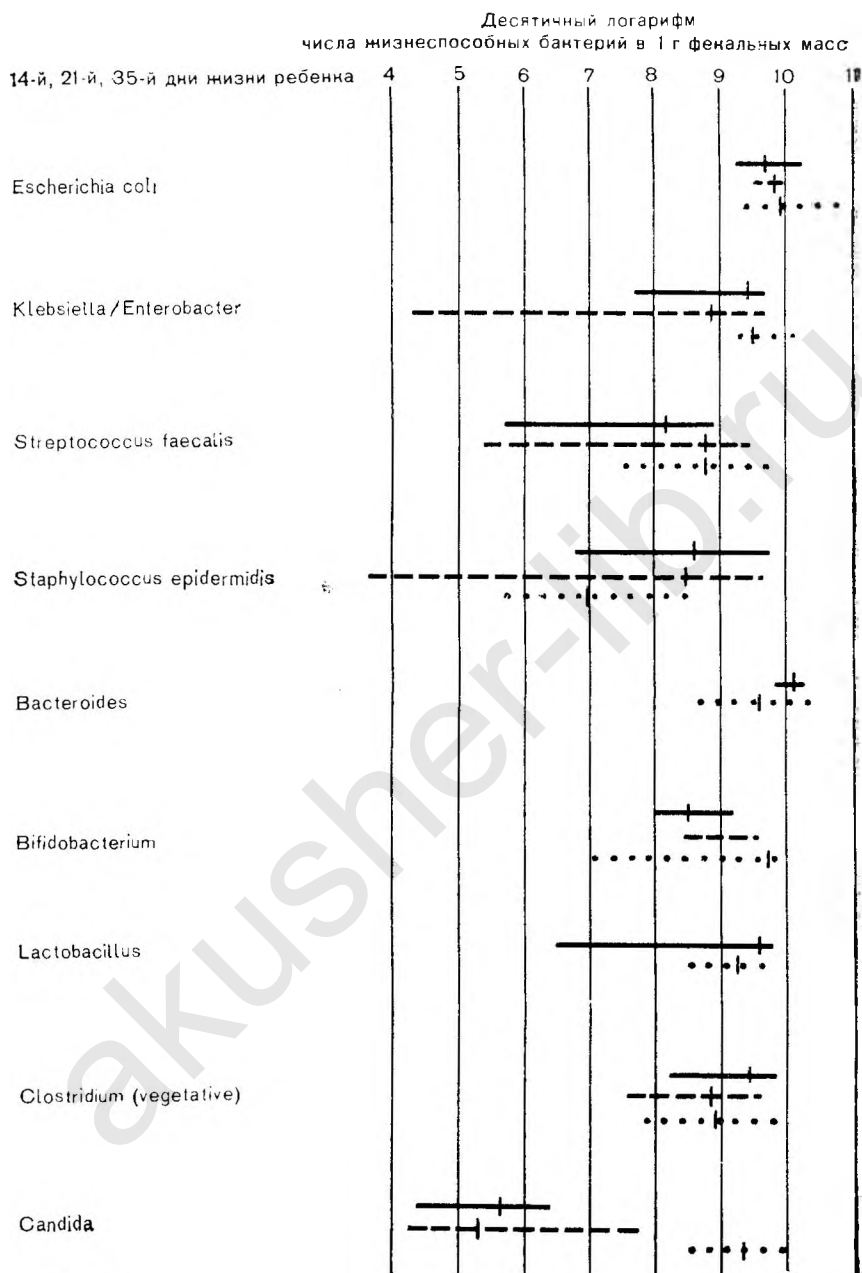


Рис. 21.

Флора фекалий у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении, вскармливаемых сцеженным женским (необработанным и после тепловой обработки) и коровьим молоком на 14, 21 и 35-й день жизни (примечания те же, что к рис. 20).

матерям через несколько недель после родов в домашних условиях.

О-серогруппы у *E. coli* обнаруживают зависимость от географического фактора не только в разных странах, но и в пределах отдельных стран [138]. У больных детей, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении Graham обнаружила 7 видов серогрупп (02, 06, 08, 011, 015, 021 и 075) и отмечала, что на протяжении 20-месячной исследовательской работы случаи изоляции этих серогрупп встречались непостоянно, а в виде скученных эпизодов, что дало основания предполагать перекрестную колонизацию. У отдельных новорожденных виды серогрупп О, выделенных из верхних дыхательных путей и прямой кишки, были идентичны, что может быть свидетельством колонизации внутри организма новорожденного, хотя, несомненно, возможность перекрестной колонизации не может быть исключена [43].

Особый интерес для педиатров представляют случаи наличия *E. coli* в прямой кишке, несущие на своей поверхности антигены К-1, в связи с тем, что этот вид микроорганизма, как было показано, играет важную роль в развитии менингита новорожденных [139]. Orskov, Sorensen изучали серогруппы *E. coli* у 2 групп новорожденных в возрасте до 10 дней, находившихся на грудном и искусственном вскармливании, и обнаружили, что штаммы *E. coli*, несущие К-1-антиген встречались редко при грудном вскармливании и доминировали при искусственном вскармливании [140]. В двух последующих работах [141—142] не было получено данных, подтверждающих это наблюдение. Кроме того (см. гл. 2), присутствие в сыворотке крови или молоке матери специфических антител к антигену К-1 не является препятствием для этого процесса колонизации [142]. Из 223 здоровых новорожденных в Исландии носительство *E. coli* в прямой кишке на 2-й неделе жизни отмечалось в 50% случаев [141]; в Швеции $\frac{1}{3}$ из 23 детей в возрасте 1—9 нед была также колонизирована *E. coli* [142]. В отделении интенсивной терапии новорожденных в Providence, с другой стороны, носительство *E. coli* в прямой кишке наблюдалось у 80% детей в возрасте 4—8 нед жизни, и, кроме того, частота носительства повышалась по мере увеличения возраста как у больных детей, так и новорожденных с низкой массой тела при рождении, что дает основание предполагать наличие перекрестной колонизации [141].

Виды *Clostridium*. Исследования последних лет были направлены на изучение колонизации видами клостридий вследствие предполагаемой взаимосвязи между этим видом микроорганизмов и развитием некротизирующего энтероколита (см. гл. 9). Некоторые авторы считают, что это состояние является частным проявлением широкого спектра таких заболеваний, как псевдомембранозный колит и колит, вызванный применением антибиотиков [143], причем отмечена связь последне-

го заболевания с микроорганизмом *Clostridium difficile* [144—147], присутствие которого в фекальных массах у здоровых взрослых отмечается крайне редко [148, 149]. Исследования колонизации новорожденных, однако, выявили, что до 50% здоровых доношенных новорожденных могут являться носителями как токсинпродуцирующих штаммов, так и нетоксигенных штаммов этих микроорганизмов, а также что они проникают скорее из окружающей среды, чем из организма матери. Многие из подобных случаев колонизации носят спорадический характер, но, несомненно, имеются и эпизоды скученности такой колонизации, что дает возможность предполагать наличие ее перекрестного характера [150]. В этом исследовании не приводится данных по колонизации матерей, но, согласно предварительным сообщениям, *C. difficile* были выделены из влагалища у 17% из 500 женщин, посещавших женскую консультацию [151]. Выделение токсина *C. difficile* из фекальных масс, часто отмечавшееся длительно и не обязательно сопровождавшееся развитием какого-либо кишечного заболевания, также отмечалось у значительной части больных детей и новорожденных с низкой массой тела при рождении [152]. Высокая частота носительства *Clostridium difficile* не снижается до конца первого года жизни и в течение второго года жизни все еще сохраняется на уровне более высоком, чем у взрослых [153]. Фон численности клостридий в фекальных массах значительно выше у новорожденных при искусственном вскармливании, чем при вскармливании грудным молоком [123].

Более 20 вегетативных и спорообразующих видов *Clostridium*, одним из которых является *C. difficile*, было выделено из фекальных масс у больных детей, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении, находящихся на экспериментальном кормлении необработанным женским молоком, стерилизованным женским молоком или смесью, составленной на основе модифицированного коровьего молока. Флора из группы клостридий носила весьма разнообразный характер у детей в группе, получавшей коровье молоко; сниженная частота колонизации клостридий (и видов *Bacteroides*) в целом отмечалась в течение первой недели кормления необработанным цельным женским молоком [134, 54].

Некоторые другие аспекты флоры фекальных масс у больных детей и у новорожденных с низкой массой тела. Флора фекальных масс у больных детей, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении как в качественном, так и в количественном отношении существенно отличается от флоры здоровых доношенных новорожденных независимо от методов вскармливания последних. В отличие от в основном анаэробной флоры у здорового доношенного новорожденного у больных детей, а также у родившихся с низкой массой тела доминируют грамотрицательные аэробы, особенно *E. coli*, а также *Klebsiella* — *Enterobacter* — *Serratia*, различные виды *Proteus*

и *P. aeruginosa* [43, 155, 156]. У них отмечается также более продолжительное носительство в прямой кишке таких микроорганизмов, как *P. aeruginosa*, и других не выявляемых обычно в значительных количествах у здоровых взрослых [157]. Таким образом, создается источник (резервуар), который может поддерживать перекрестную колонизацию в выделениях новорожденных. Во время 20-месячного исследования, проведенного в Hammersmith Hospital, было обнаружено только три типа *P. aeruginosa* — 3, 10 и 1b. У наблюдавшихся детей, за исключением одного, сохранялся один и тот же тип *P. aeruginosa* на протяжении всего пребывания в отделении, и, по-видимому, источником первичной колонизации новорожденных служила окружающая среда больницы. Однако во время особенной перегруженности отделения детьми число колонизированных новорожденных увеличивалось [43]. Очень часто при расследовании случаев вспышек инфекции в детских отделениях у большого числа детей независимо от того, здоровы они или больны, выявляется носительство инфицирующих микроорганизмов, а степень загрязненности бактериями окружающей среды находится на высоком уровне. Незначительные изменения в характере доминирующей аэробной флоры, наблюдаемой с течением времени в некоторых детских отделениях, иногда коррелирует со вспышками некротизирующего энтероколита [158—161] (см. гл. 9). Однако подробные сведения о анаэробной колонизации в эти периоды в литературе приводятся редко.

Носительство в прямой кишке микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. Graham обнаружила, что независимо от антибактериальной терапии большинство больных детей, а также новорожденных с низкой массой тела при рождении были колонизированы множеством штаммов, резистентных *E. coli* [43]. При исследовании нередко отмечалась устойчивость к 5—8 видам антибактериальных препаратов. Другие авторы приводят аналогичные данные [162, 163]. Исследования, проведенные в Hammersmith Hospital приблизительно за 5 лет до появления работы Graham, показали, что большинство видов *E. coli* обладали чувствительностью к антибактериальным препаратам [69]. Тем не менее в некоторых районах колонизация здоровых доношенных [164] и недоношенных новорожденных [94, 96] микроорганизмами, резистентными к антибиотикам, отмечалась уже в 60-е годы, когда применение антибиотиков получило широкое распространение, а продолжительность госпитализации увеличилась. У родившихся в домашних условиях детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечается меньшее число резистентных штаммов в фекальных массах, чем у детей, рожденных также в домашних условиях, но находящихся на искусственном вскармливании, что, возможно, связано с бактериальной колонизацией в процессе приготовления питательной смеси [165]. Изучение резистентности к антибиотикам различных фаготипов стафило-

кокков, выделенных из носовых ходов и пупочной ранки у детей в возрасте до 3 мес жизни, в Сан-Сальвадоре выявило существенное различие между больничными штаммами и штаммами, распространенными в общине, причем повышенная заболеваемость у детей, не получавших лечения, почти всегда была обусловлена внутрибольничными инфекциями [166].

Колонизация известными кишечными патогенными микроорганизмами. Колонизацию энтеротоксическими и энтеропатогенными штаммами *E. coli*, различными видами сальмонелл, шигеллами или кампилобактерами следует рассматривать как патологическое явление в периоде новорожденности, как и в любом другом возрасте. Такая колонизация часто, хотя и не всегда, сопровождалась развитием местной или общей инфекции. Нередко микроорганизмы происходят из материнского организма, но более часто имеет место перекрестная колонизация внутри детских отделений и отделений интенсивной терапии. Вскармливание исключительно женским молоком не во всех случаях оказывает защитное влияние на ребенка в отношении колонизации рассматриваемыми патогенными бактериями, но способствует транзитному характеру колонизации и, как правило, не вызывает развития инфекционных заболеваний [167].

Влагалище

Под влиянием материнских эстрогенов флора влагалища новорожденной девочки напоминает таковую у взрослой женщины, причем это наблюдается в любом другом возрасте, вплоть до наступления половой зрелости. При рождении во влагалище девочки обычно выявляется стерильность и щелочная реакция среды, а просвет влагалища обычно заполнен отпадающими эпителиальными клетками. Вскоре, в течение первых нескольких дней жизни, начинается процесс колонизации. Обычно из влагалища высеваются такие микроорганизмы, как *S. epidermidis*, дифтероиды, *E. coli* и другие грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [168—170]. При обследовании в детском отделении одной из больниц Нью-Йорка не было выявлено существенных различий в распространенности различных видов бактерий у доношенных и недоношенных новорожденных [76]. У детей в возрасте около 2—3 дней жизни такие ранние колонизирующие бактерии почти полностью вытесняются лактобациллами, и влагалищная среда становится кислой. Однако после завершения экскреции материнских эстрогенов среда влагалища новорожденных возвращается к исходному незрелому состоянию, а во влагалищной флоре выявляются фекальные микроорганизмы, *S. epidermidis* и дифтероидные формы [168—170]. Менее одного процента произвольно выбранных новорожденных были колонизированы микроорганизмом *Trichomonas vaginalis* [171].

В случаях, в которых к моменту родоразрешения было точно установлено, что мать является носителем *T. vaginalis*, до 5% новорожденных колонизированы этим микроорганизмом [172—173]. У небольшого числа детей, рожденных от колонизированных матерей, был выделен микроорганизм *Chlamidia trachomatis* из влагалища (или прямой кишки) [174].

Периуретральная зона

При большом обследовании здоровых детей в возрасте до 16 лет было проведено частичное исследование аэробной флоры у мальчиков и девочек первых недель и месяцев жизни. В течение первой недели жизни колонизация коагулазонегативными стафилококками приобретала широкое распространение у детей обоего пола. Подобное доминирование стафилококковых форм на первой неделе жизни в сочетании с невыраженностью грамотрицательной флоры у девочек (несмотря на благоприятные условия, создаваемые теплыми загрязненными фекальными массами, пеленками) являлись существенным отличием от картины, наблюдаемой у девочек на протяжении остальной части первого года жизни, что может быть связано с упомянутым ранее влиянием материнских эстрогенных гормонов. У новорожденных мальчиков, наоборот, обнаруживалась выраженная колонизация препуциального мешка микроорганизмами *E. coli*, которые быстро начинали преобладать над всеми другими видами грамотрицательных палочек [175].

Колонизация стрептококками группы В

Детальное рассмотрение процесса колонизации в отношении конкретных видов микроорганизмов практически невозможно, однако исключение может быть сделано для стрептококков группы В, эпидемиология которых была интенсивно исследована как с помощью типирования групп стрептококков, так и с использованием появившейся недавно системы бактериофаготипирования, которая наиболее эффективна при выявлении процесса нозокомиального распространения инфекции [176]. По приведенным в литературе данным, частота колонизации стрептококком группы В, отмечаемая в первый день жизни у детей, матери которых к моменту родов были колонизированы, находилась в пределах 35—72% [177—179]. Состояние носительства, персистирующее у матери на протяжении всей беременности, может быть важным фактором, определяющим приобретение микроорганизмов новорожденными [180]. Как и в случае обследования матерей, число положительных результатов может быть выше при взятии посевов более чем с одной точки; к наиболее продуктивным в этом отношении зонам относится, по-видимому, наружный слуховой канал (хотя только в отношении ранних посевов). Колонизация новорожденно-

го во многих зонах повышает риск развития заболевания. По данным работы, проведенной в Хьюстоне (штат Техас), 26% живорожденных детей были в момент рождения колонизированы [177], в то время как при обследованиях детей в Бирмингеме (штат Алабама) эта цифра составила 12,5% [178]. В случае двойной колонизации только одного ребенка из двойни им почти всегда является рожденный первым. У 38% новорожденных в Хьюстоне выявлялась колонизация типом II, а у 36% детей — типом III; типы Ia, Ib, Ic выделялись гораздо реже [177].

Дети, родившиеся от колонизированных матерей, но к моменту выписки из детского отделения оставшиеся неколонизированными, лишь в редких случаях подвергаются колонизации в более позднем возрасте [181]. Однако нередко отмечается назокомиальная передача стрептококков группы В детям, находящимся в палатах матери и ребенка или в специальных отделениях, а также отделениях интенсивной терапии [179, 182—185]. Easton и соавт. указывают, что, несмотря на тот факт, что от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ персонала может быть колонизированным, вероятность передачи микроорганизмов значительно меньше в отделениях специального ухода за новорожденными, где особое внимание уделяется мытью рук, чем в отделении матери и ребенка с характерной быстрой сменой большого числа здоровых новорожденных [179]. В этих отделениях результаты фаго- и серотипирования свидетельствуют о том, что основным источником внутрибольничного инфицирования стрептококком группы В служат колонизированные пары мать — ребенок, а не персонал детских отделений. Колонизация стрептококками, происходившая этим же путем, не приводила к длительному носительству после выписки новорожденных из больницы [211].

Взаимодействие бактерий и вирусов

Становится очевидным, что некоторые новорожденные могут быть колонизированы вирусами, такими, например, как ротавирусы, без проявления соответствующего кишечного заболевания [186]. Подобная колонизация, возможно, способна нарушать бактериальный баланс в кишечнике, но в настоящее время информация относительно этих процессов в неонатальном периоде носит фрагментарный характер, так же как и в отношении вирусной колонизации других отделов организма, например дыхательной системы.

Влияние антибактериальной терапии

Применение антибактериальных препаратов с момента рождения приводит у детей к частичному сдерживанию процесса колонизации, но не способно полностью предотвратить колонизацию периферических отделов организма, включая кожу [43,

63, 100, 187]. Антибактериальные препараты способны влиять на последующий характер колонизирующей флоры в зависимости от широты спектра действия этих препаратов и, по крайней мере по отношению к кишечной флоре, в зависимости от степени экскреции этих лекарств в желчь и, следовательно, в кишечник. По сравнению с детьми, не получавшими лечения, у новорожденных, прошедших курс терапии ампициллином и гентамицином в детском отделении Стокгольма, отмечалась более низкая численность аэробной и анаэробной фекальной флоры, а преобладающими в ней вместо *E. coli* были микроорганизмы *Klebsiella pneumoniae* [178]. При пероральном применении антибактериальных препаратов вместо парентерального отмечается аналогичная картина. Так, пероральное применение каномидина у детей с целью профилактики некротизирующего энтероколита приводило к существенному снижению уровня колонизации грамотрицательными кишечными микроорганизмами фекальных масс с одновременным значительным увеличением распространенности резистентной к канамицину грамотрицательной флоры [189, 190] и множества резистентных штаммов *S. epidermidis* [191] по сравнению с контрольными группами.

Влияние эндотрахеальной интубации

В ходе экспериментального моделирования оживления новорожденного с помощью метода вдвухания воздуха изо рта в интубационную трубку было показано, что уровень бактериального загрязнения ориентировочно находится в прямой зависимости от числа вдвуханий, производимых реаниматором [192]. Посевы аспиратов содержимого трахеи новорожденных, нуждающихся в первые 24 ч после рождения в интубации для лечения дыхательных расстройств и заболеваний центральной нервной системы, выявляли рост бактерий, имеющих материнское происхождение. Затем намечалась тенденция к снижению численности этих микроорганизмов и вытеснению их *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium asnes*. Антибактериальная терапия снижает численность бактерий, колонизирующих трахею [193]. Длительная интубация, а также повторные интубации повышают вероятность колонизации [194].

Влияние излучаемого тепла

Уровень бактериальной колонизации новорожденных, уход за которыми осуществлялся при помощи обогревателей с источником лучистого тепла, сравнивали с уровнем колонизации новорожденных, выхаживаемых в обычных инкубаторах. По данным одних авторов, распространенность колонизации *S. aureus* в области пупочной ранки и в области талии у 58

новорожденных, обследование которых осуществлялось на протяжении 3 дней жизни, была значительно ниже при уходе за ними с помощью обогревателей [195]. Другие авторы не обнаружили значительных различий в уровне колонизации между двумя группами детей при различных методах выхаживания (88 новорожденных), причем для сравнения использовались посевы из уха, носоглотки, горла, пупочной ранки, производимые при поступлении в детское отделение и повторно на 7-й день жизни [196].

Колонизация и инфекция

Граница между нормальной и инвазивной флорой в период новорожденности выражена нечетко, особенно у недоношенных детей, и в итоге определяется численностью бактерий. При высокой степени колонизации различных отделов организма, помимо прямой кишки, у новорожденных имеется большая вероятность развития бактериальной инфекции, чем при незначительной колонизации [69, 100, 197]. Наиболее вероятно также, что причиной инфекции становятся доминирующие в посевах микроорганизмы. Так, вероятность развития стафилококкового сепсиса была в 3 раза выше у детей-носителей *S. aureus* в носовых ходах и в 10 раз выше при сочетанном носительстве этих микроорганизмов в носовых ходах и пупочной ранке в первые дни жизни по сравнению с таковыми у детей, не являвшихся носителями этого микроорганизма [198—199]. В детском отделении Госпиталя Хаммерсмита, где отмечался низкий уровень стафилококковой колонизации, было обнаружено, что бактериальные инфекции имеют тенденцию к развитию у детей, причем со значительным преимуществом у мальчиков, при наличии умеренной или выраженной колонизации грамотрицательными бактериями, чем у детей, являвшихся носителями аналогичного числа грамположительных или смешанных видов бактерий [69]. Значение исследований по колонизации и признакам инфекции обсуждается в гл. 14.

Искусственная колонизация

Идея вытеснения колонизирующих бактерий, считающихся вероятной причиной инфекционных заболеваний, другими видами бактерий, не обладающих такой способностью, несомненно, была бы привлекательной, если бы не тот факт, что у ослабленных новорожденных все бактерии следует рассматривать в качестве потенциальных патогенных микроорганизмов. Искусственная колонизация предположительно невирулентным штаммом *S. aureus* (502A) была предпринята с целью прекращения в детском отделении вспышки стафилококковой инфекции [200—204]. Однако в итоге и этот вид микроорганизма стал причиной заболеваний, свидетельствуя о том, что бакте-

рии с низкой вирулентностью могут стать причиной серьезной и даже фатальной инфекции у ослабленных детей. Тем не менее при тщательном контроле за объемом прививочного материала это мероприятие может быть практически безопасным [205]. В проведенных недавно исследованиях имплантация α -гемолитических стрептококков (штамм 215) в носоглотку недоношенных детей, колонизированных патогенной флорой, привела к быстрому (в течение 48 ч) развитию в носоглотке нормальной флоры, в составе которой доминировал именно этот штамм стрептококков, что обычно в нормальных условиях и наблюдается в этой локализации [206]. Такую процедуру проводили как одно из мероприятий, направленных на прекращение вспышки инфекции, вызванной резистентными к антибиотикам *Enterobacteriaceae* [207]. Предпринималась также оральная колонизация бактериями *E. coli* 083. Помимо появления антител в материнском молоке, эта процедура вызвала местный иммунный ответ в кишечнике в виде местных антител и секреторного IgA [208]. Кроме того, с помощью пероральной инокуляции у детей в течение 2 ч после рождения была достигнута колонизация нетоксигенным, не несущим плазмиды фекальным штаммом *E. coli*, чувствительным ко всем обычным антибактериальным препаратам [209].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wilson G.* The normal flora of man: introduction, general considerations and importance. — In: Skinner F. A., Carr J. G. (eds.) *The Normal Microbial Flora of Man*. London, Academic Press, 1974, pp. 1—5.
2. *Hurley R., Stanley V. C., Leask B. G. S., De Louvois J.* Microflora of the vagina during pregnancy. — In: Skinner F. A., Carr J. G. (eds.) *The Normal Microbial Flora of Man*. London, Academic Press, 1974, pp. 155—185.
3. *Brook I., Barrett C. T., Brinkman C. R. III, Martin W. J., Finegold S. M.* Aerobic and anaerobic bacterial flora of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prospective study. — *Pediatrics*, 1979, 63, 451—455.
4. *Larsen B., Galask R. P.* Vaginal microbial flora: practical and theoretic relevance. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 100(S)—113(S).
5. *Thadepalli H., Chan W. H., Maidman J. E., Davidson E. C. Jr.* Microflora of the cervix during normal labor and the puerperium. — *J. Infect. Dis.*, 1978, 137, 568—572.
6. *Eschenbach D. A.* Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 142(S)—152(S).
7. *Hager W. D., Douglas B., Majmudar B., Naib Z. M., Williams O. J., Ramsey C., Thomas J.* Pelvic colonization with Actinomycetes in women using intrauterine contraceptive devices. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 135, 680—684.
8. *Ho C.-Y., Aterman K.* Infection of the fetus by *Candida* in a spontaneous abortion. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 705—710.
9. *Whyte R. K., Hussain Z., deSa D.* Antenatal infections with *Candida* species. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 528—535.
10. *Mardt P.-A., Ripa T., Svensson L., Westrom L.* Chlamydia trachomatis in patients with acute salpingitis. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1377—1379.
11. *Felton D. J. C., Williams J. D.* Prophylactic ampicillin in the surgical induction of labour. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1967, 74, 862—867.

12. *Patterson M. J., Hafeez A. E. B.* Group B streptococci in human disease. — *Bacteriol. Rev.*, 1976, 40, 774—792.
13. *Badri M. S., Zawaneh S., Cruz A. C., Mantilla G., Baer H., Spellacy W. N., Ayoub E. M.* Rectal colonization with Group B Streptococcus: relations to vaginal colonization of pregnant women. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 135, 308—312.
14. *Mhalu F. S.* Reservoir of Group B streptococci in women in labour. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 812.
15. *Christensen K. K., Christensen P.* Epidemiology of Group-B streptococcal carriage in the human throat and urogenital tract. — In: Parker M. T. (ed.) *Pathogenic Streptococci*. Chertsey, England, Reedbooks Ltd., 1979, pp. 182—183.
16. *Anthony B. F., Okado D. M., Hobel C. J.* Epidemiology of Group B Streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 137, 524—530.
17. *Finch R. G., French G. L., Phillips I.* Group B streptococci in the female genital tract. — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1245—1247.
18. *Gerard P., Verghote-d'Hulst M., Bachy A., Duhaut G.* Group B streptococcal colonization of pregnant women and their neonates. Epidemiological study and controlled trial of prophylactic treatment of the newborn. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 819—823.
19. *Ross J. M.* Perinatal implications of the lower genital tract flora. — In: Elliott K., O'Connor M., Whelan J. (eds.) *Perinatal Infections*. Ciba Foundation Symposium 77 (New Series) Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp. 69—83.
20. *Regan J. A., Chao S., James L. S.* Maternal ABO blood group type B: a risk factor in the development of neonatal Group B streptococcal disease. — *Pediatrics*, 1978, 62, 504—509.
21. *Farmer K.* Personal communication, 1978.
22. *Reid T. M. S., Lloyd D. J.* Neonatal group B streptococcal infection. In: Elliott K., O'Connor M., Whelan J. (eds.) *Perinatal Infections*. Ciba Foundation Symposium 77 (New Series). Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp. 85—101.
23. *Zawaneh S. M., Ayoub E. M., Baer H., Cruz A. C., Spellacy W. N.* Factors influencing adherence of group B streptococci to human vaginal epithelial cells. — *Infect. Immun.*, 1979, 26, 441—447.
24. *Hammerschlag M. R., Anderka M., Semine D. Z., McComb D., McCormack W. M.* Prospective study of maternal and infantile infection with *Chlamydia trachomatis*. — *Pediatrics*, 1979, 64, 142—148.
25. *Schachter J., Grossman H., Holt J., Sweet R., Goodner E., Mills J.* Prospective study of chlamydial infection in neonates. — *Lancet*, 1979, 2, 377—380.
26. *Frommel G. T., Rothenberg R., Wang S.-P., McIntosh K.* Chlamydial infection of mothers and their infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 28—32.
27. *Chandler J. W., Alexander E. R., Pfeiffer T. A., Wang S.-P., Holmes K. K., English M.* Ophthalmia neonatorum associated with maternal chlamydial infections. — *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1977, 83, 302—308.
28. *Mardh P. A., Helin I., Bobeck S., Laurin J., Nilsson T.* Colonisation of pregnant and puerperal women and neonates with *Chlamydia trachomatis*. — *Br. J. Vener. Dis.*, 1980, 56, 96—100.
29. *Persson K., Ronnerstam R., Svandberg L., Holmberg L.* Maternal and infantile infection with *Chlamydia* in a Swedish population. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 101—105.
30. *Heggie A. D., Lumicao G. G., Stuart L. A., Gyves M. T.* *Chlamydia trachomatis* infection in mothers and infants. A prospective study. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 507—511.
31. *Taylor-Robinson D., McCormack W. M.* The genital mycoplasmas. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1003—1010, 1063—1067.

32. *Munday P. E., Furr P. M., Taylor-Robinson D.* The prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the cervix and anal canal of women. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 3, 253—257.
33. *Cassie R., Stevenson A.* Screening for gonorrhoea, trichomoniasis, moniliasis and syphilis in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw.*, 1973, 80, 48—51.
34. *Frappier-Davignon L., Frappier A., St-Pierre J.* Staphylococcal infection in hospital nurseries. Influence of three different nursing techniques. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1959, 81, 531—536.
35. *Wolinsky E., Lipsitz P. J., Mortimer E. A. Jr., Rammelkamp C. H. Jr.* Acquisition of staphylococci by newborns. Direct versus indirect transmission. — *Lancet*, 1960, 2, 620—622.
36. *Mortimer E. A. Jr., Lipsitz P. J., Wolinsky E., Gonzaga A. J., Rammelkamp C. H. Jr.* Transmission of staphylococci between newborns. Importance of the hands of personnel. — *Am. J. Dis. Child.*, 1962, 104, 289—295.
37. *Winton F. W., Keay A. J.* Bacteria in a hospital nursery: laboratory and clinical studies. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1968, 66, 325—342.
38. *Balassanian N., Wolinsky E.* Epidemiologic and serologic studies of *E. coli* 04 : H5 a premature nursery. — *Pediatrics*, 1968, 41, 463—472.
39. *Knittle M. A., Eitzman D. V., Baer H.* Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of gram-negative nosocomial infections. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 433—437.
40. *Eisenach K. D., Reber R. M., Eitzman D. V., Baer H.* Nosocomial infections due to kanamycin-resistant (R)-factor carrying enteric organisms in an intensive care nursery. — *Pediatrics*, 1972, 50, 395—402.
41. *Parry M. F., Hutchinson J. H., Brown N. A., Wu C.-H., Estreller L.* Gram-negative sepsis in neonates: a nursery outbreak due to hand carriage of *Citrobacter diversus*. — *Pediatrics*, 1980, 65, 1105—1109.
42. *Ojajarvi J., Makela P., Rantasalo I.* Failure of hand disinfection with frequent hand washing: a need for prolonged field studies. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1977, 79, 107—119.
43. *Graham J. M.* An investigation into the aerobic and anaerobic bacterial flora of normal and ill/low-birth-weight newborn babies. PhD Thesis, University of London, 1975.
44. *Graham J. M., Taylor J., Davies P. A.* Some aspects of bacterial colonisation in ill, low-birth-weight, and normal newborns. — In: Stern L., Friis-Hansen B., Kildeberg P. (eds.) *Intensive Care in the Newborn*. New York, Masson Publishing USA, 1976, pp. 59—72.
45. *Noble W. C.* *Microbiology of Human Skin*. 2nd ed., London, Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., 1981.
46. *Marples M. J.* The normal microbial flora of the skin. — In: Skinner F. A., Carr J. G. (eds.) *The Normal Microbial Flora of Man*. London, Academic Press, 1974, pp. 7—12.
47. *Woodroffe R. C. S., Shaw D. A.* Natural control and ecology of microbial population on skin and hair. — In: Skinner F. A., Carr J. G. (eds.) *The Normal Microbial Flora of Man*. London, Academic Press, 1974, pp. 13—34.
48. *Sarkany I., Gaylarde C. C.* Skin flora of the newborn. — *Lancet*, 1967, 1, 589—590.
49. *Sarkany I., Gaylarde C. C.* Bacterial colonisation of the skin of the newborn. — *J. Pathol.*, 1968, 95, 115—122.
50. *Sprunt K., Redman W. M.* Vernix caseosa and bacteria. — *Am. J. Dis. Child.*, 1964, 107, 125—130.
51. *Joglekar V. M.* Barrier properties of vernix caseosa. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 817—819.
52. *Sarkany I., Gaylarde C. C.* Effect of hexachlorophene on resident skin flora of newborn. — *Lancet*, 1967, 2, 866—868.
53. *Sarkany I., Arnold L.* The effect of single and repeated applications of hexachlorophane on the bacterial flora of the skin of the newborn. — *Br. J. Dermatol.*, 1970, 82, 261—267.

54. *Kravitz H., Murphy J. B., Edadi K., Rosetti A., Ashaj H.* Effect of hexachlorophene-detergent baths in a newborn nursery: with emphasis on the care of circumcisions. *Ill. Med. J.*, 1962, 122, 133—139.
55. *Plueckhahn V. D., Banks J.* Antiseptic skin care of newborn infants with hexachlorophane. — *Med. J. Aust.*, 1968, 1, 247—252.
56. *Albert S., Baldwin R., Czepakewski S., Van Soestbergen A., Nachman R., Robertson A.* Bullous impetigo due to group II *Staphylococcus aureus*. An epidemic in normal newborn nursery. — *Am. J. Dis. Child.*, 1970, 120, 10—13.
57. *Alder V. G., Burman D., Simpson R. A., Fysh J., Gillespie W. A.* Comparison of hexachlorophane and chlorhexidine powders in prevention of neonatal infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 277—280.
58. *Forfar J. O., Gould J. C., Maccabe A. F.* Effect of hexachlorophane on incidence of staphylococcal and gram-negative infection in the newborn. — *Lancet*, 1968, 2, 177—180.
59. *Fairchild J. P., Graber C. D., Vogel E. H. Jr., Ingersoll R. L.* Flora of the umbilical stump, 2,479 cultures. — *J. Pediatr.*, 1958, 53, 538—546.
60. *Laursen H.* Bacteriological colonisation of infants and mothers in a maternity unit. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1963, 42, 43—64.
61. *Jellard J.* Umbilical cord as reservoir of infection in a maternity hospital. — *Br. Med. J.*, 1957, 1, 925—928.
62. *Evans H. E., Akpaja S. O., Baki A.* Factors influencing the establishment of the neonatal bacterial flora. I. The role of host factors. — *Arch. Environ. Health*, 1970, 21, 514—519.
63. *McAllister T. A., Givan J., Black A., Turner M. J., Kerr M. M., Hutchison J. H.* The natural history of bacterial colonization of the newborn in a maternity hospital (part 1). — *Scot. Med. J.*, 1974, 19, 119—124.
64. *Rotimi V. O., Duerden B. I.* The development of the bacterial flora in normal neonates. — *J. Med. Microbiol.*, 1981, 14, 51—62.
65. *Eriksson M., Melen B., Myrback K.-E., Winbladh B., Zetterstrom R.* Bacterial colonization of newborn infants in a neonatal intensive care unit. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 779—783.
66. *Light I. J., Sutherland J. M., Cochran M. L., Sutorius J.* Ecologic relation between *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas* in a nursery population. Another example of bacterial interference. — *N. Engl. J. Med.*, 1968, 278, 1243—1247.
67. *Dugdale A. E., Harper J., Tiernan J. R.* Colonization of the neonate with staphylococci and Gram negative bacilli. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1967, 56, 455—460.
68. *Gupta J. M., Robertson N. R. C., Wigglesworth J. S.* Umbilical artery catheterization in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1968, 43, 382—387.
69. *Davies P. A., Darrell J. H., Chandran K. R., Waterworth P. M.* The efficacy of antibiotics in the neonatal period. — In: Watt P. J. (ed.) *The Control of Chemotherapy*. Edinburgh, Livingstone, 1970, pp. 49—68.
70. *Johnson J. D., Malachowski N. C., Vosti K. L., Sunshine P.* A sequential study of various modes of skin and umbilical care and the incidence of staphylococcal colonization and infection in the neonate. — *Pediatrics*, 1976, 58, 354—361.
71. *Speck W. T., Driscoll J. M., Polin R. A., O'Neill J., Rosenkranz H. S.* Staphylococcal and streptococcal colonization of the newborn infant. Effect of antiseptic cord care. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1005—1008.
72. *Pildes R. S., Ramamurthy R. S., Vidyasagar D.* Effect of triple dye on staphylococcal colonization in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 987—990.
73. *Wald E. R., Snyder M. J., Gutberlet R. L.* Group B β -hemolytic streptococcal colonization. Acquisition, persistence, and effect of umbilical cord treatment with triple dye. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 178—180.
74. *Barrett F. F., Mason E. O. Jr., Fleming D.* The effect of three cord-care regimens on bacterial colonization of normal newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 796—800.

75. *Scanlon J.* The early detection of neonatal sepsis by examination of liquid obtained from the external ear canal. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 247—249.
76. *Evans H. E., Akpata S. O., Baki A., Glass L.* Bacterial flora of newborn infants. In the external auditory canal and other sites. — *NY State J. Med.*, 1973, 73, 1071—1072.
77. *MacGregor R. R. III, Tunnessen W. W. Jr.* The incidence of pathogenic organisms in the normal flora of the neonate's external ear and nasopharynx. — *Clin. Pediatr.*, 1973, 12, 697—700.
78. *Brook I., Martin W. J., Finegold S. M.* Effect of silver nitrate application on the conjunctival flora of the newborn: and the occurrence of clostridial conjunctivitis. — *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 1978, 15, 179—183.
79. *Bloomfield A. L.* Adaptation of bacteria to growth on human mucous membranes with special reference to the throat flora of infants. — *Johns Hopkins Med. J.*, 1922, 33, 61—66.
80. *Torrey J. C., Reese M. K.* Initial aerobic flora of newborn (premature) infants. Nature, source and relation to ultraviolet irradiation and face masks. — *Am. J. Dis. Child.*, 1944, 67, 89—99.
81. *Torrey J. C., Reese M. K.* Initial aerobic flora of newborn infants. Selective tolerance of the upper respiratory tract for bacteria. — *Am. J. Dis. Child.*, 1945, 69, 208—214.
82. *Smith J. W., Bloomfield A. I.* The development of the aerobic bacterial flora of the throat in newborn babies. — *J. Pediatr.*, 1950, 36, 51—60.
83. *Hurst V.* *Staphylococcus aureus* in the infant upper respiratory tract. I. Observations on hospital-born babies. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1957, 55, 299—312.
84. *Cunliffe A. C.* Incidence of *Staph. aureus* in the anterior nares of healthy children. — *Lancet*, 1949, 2, 411—414.
85. *Rountree P. M., Barbour R. G. H.* *Staphylococcus pyogenes* in new-born babies in a maternity hospital. — *Med. J. Aust.*, 1950, 1, 525—528.
86. *Cook J., Parrish J. A., Shooter R. A.* Acquisition of *Staph. aureus* by new-born babies in a hospital maternity department. — *Br. Med. J.*, 1958, 1, 74—76.
87. *Plueckhahn V. D., Banks J.* The ubiquitous *Staphylococcus*. — *Med. J. Aust.*, 1958, 1, 664—667.
88. *Cedergren B., Lagercrantz R., Noren L.* Infections and staphylococci on the maternity ward. — *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)*, 1962, 135, 45—53.
89. *Gairdner D. M. T.* The care of the newborn infant. — In: *Gairdner D. M. T. (ed.) Recent Advances in Paediatrics*. London, Churchill, 1954, pp. 87—109.
90. *Medical Research Council:* Spread of hospital staphylococci in healthy families—a study from general practice. — *Br. Med. J.*, 1967, 4, 642—644.
91. *Elias-Jones T. F., Gordon I., Whittaker L.* Staphylococcal infection of the newborn in hospital and in domiciliary practice. — *Lancet*, 1961, 1, 571—574.
92. *Williams R. E. O.* Carriage of staphylococci in the newborn. A comparison of infants born at home with those born in hospital. — *Lancet*, 1961, 2, 173—175.
93. *Williams C. P. S., Oliver T. K. Jr.* Nursery routines and staphylococcal colonization of the newborn. — *Pediatrics*, 1959, 44, 640—646.
94. *Shallard M. A., Williams A. L.* A study of the carriage of Gram-negative bacilli by new-born babies in hospital. — *Med. J. Aust.*, 1965, 1, 540—542.
95. *Shallard M. A., Williams A. L.* Studies on Gram-negative bacilli in a ward for new-born babies. — *Med. J. Aust.*, 1966, 2, 455—459.
96. *Farmer K.* The influence of hospital environment and antibiotics on the bacterial flora of the upper respiratory tract of the newborn. — *NZ Med. J.*, 1968, 67, 541—544.
97. *Watt P. J., Okubadejo O. A.* Changes in incidence and aetiology of bacteraemia arising in hospital practice. — *Br. Med. J.*, 1967, 1, 210—211.
98. *Gallus A. S., Stratford B. C., Dixon S.* Alteration of superficial bacterial flora in severely ill patients. Part 1. — *Med. J. Aust.*, 1969, 2, 139—141.

99. *Johanson W. G., Pierce A. K., Sanford J. P.* Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of Gram-negative bacilli. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 1137—1140.
100. *Sprunt K., Leidy G., Redman W.* Abnormal colonization of neonates in an intensive care unit: means of identifying neonates at risk of infection. — *Pediatr. Res.*, 1978, 12, 998—1002.
101. *Rudd P. T., Carrington D.* A prospective study of chlamydial, mycoplasmal, and viral infections in a neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1984, 59, 120—125.
102. *Gothejors L. A.* Studies of antimicrobial factors in human milk and bacterial colonization of the newborn. Thesis, University of Umea, 1975.
103. *Laurell G.* Airborne infections. IX. Coliform organisms in the upper respiratory tract of children, with particular reference to their mode of spreading in a children's hospital. — *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1952, 31, 112—123.
104. *McFarlan A. M., Crone P. B., Tee G. H.* Variations in bacteriology of throat and rectum of infants in two maternity units. — *Br. Med. J.*, 1949, 2, 1140—1144.
105. *Evans H. E., Akpata S. O., Baki A.* Factors influencing the establishment of the neonatal bacterial flora. II. The role of environmental factors. — *Arch. Environ. Health*, 1970, 21, 643—648.
106. *Eichenwald H. F., Kotsevalov O., Fasso L. A.* The «cloud baby»: An example of bacterial-viral interaction. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 100, 161—173.
107. *Hare R., Thomas C. G. A.* The transmission of *Staphylococcus aureus*. — *Br. Med. J.*, 1956, 2, 840—844.
108. *Hare R., Ridley M.* Further studies on the transmission of *Staph. aureus*. — *Br. Med. J.*, 1958, 1, 69—73.
109. *Davies R. R., Noble W. C.* Dispersal of bacteria on desquamated skin. — *Lancet*, 1962, 2, 1295—1297.
110. *Burke V., Anderson C. M.* Bile and bacteria. Part II. The bacterial flora of the upper gastrointestinal tract in children, both in health and disease. — In: Anderson C. M., Burke V. (eds.) *Paediatric Gastroenterology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975, pp. 397—410.
111. *Drasar B. S., Hill M. J.* Human Intestinal Flora. London, Academic Press, 1974.
112. *Hentges D. J.* Resistance of the indigenous intestinal flora to the establishment of invading microbial populations. — In: Schlesinger D. (ed.) *Microbiology*, Washington DC, Am. Soc. Microbiol., 1975, pp. 116—119.
113. *Williams Smith H., Crabb W. E.* The faecal bacterial flora of animals and man: its development in the young. — *J. Pathol.*, 1961, 82, 53—66.
114. *Dodge J. A.* The stomach. Part I. Normal anatomy and physiology. — In: Anderson C. M., Burke V. (eds.) *Paediatric Gastroenterology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975, pp. 81—92.
115. *Murphy G.* Bile and bacteria. Part I. Bile acid metabolism. — In: Anderson C. M., Burke V. (eds.) *Paediatric Gastroenterology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975, pp. 387—396.
116. *Davison W. C.* The duodenal contents of infants in health, and during and following diarrhea. Preliminary report. — *Am. J. Dis. Child.*, 1925, 29, 743—756.
117. *Barbero G., Runge G., Fischer D., Crawford M. N., Torres F. E., Gyorgy P.* Investigations on the bacterial flora, pH, and sugar content in the intestinal tract of infants. — *J. Pediatr.*, 1952, 40, 152—163.
118. *Gorbach S. L., Nahas L., Lerner P. I., Weinstein L.* Studies of intestinal microflora. I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man. — *Gastroenterology*, 1967, 53, 845—855.
119. *Hamilton J. D., Dyer N. H., Dawson A. M., O'Grady F. W., Vince A., Fenton J. C. B., Mollin D. L.* Assessment and significance of bacterial overgrowth in the small bowel. — *Q. J. Med.*, 1970, 39, 265—285.
120. *Chollacombe D. N., Richardson J. M., Anderson C. M.* Bacterial microflora of the upper gastrointestinal tract in infants without diarrhoea. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 264—269.

121. *Dellagrammaticas H. D., Duerden B. I., Milner R. D. G.* Upper intestinal bacterial flora during transpyloric feeding. — Arch. Dis. Child., 1983, 58, 115—119.
122. *Rotimi V. O., Duerden B. I.* The bacterial flora of neonates with congenital abnormalities of the gastro-intestinal tract. — J. Gyh. (Camb.), 1982, 88, 69—81.
123. *Olsen E.* Studies on the Intestinal Flora of Infants. Copenhagen, Einar Munksgaard, 1949.
124. *Haenel H.* Human normal and abnormal gastrointestinal flora. — Am. J. Clin. Nutr., 1970, 23, 1433—1439.
125. *Mitsuoka T., Kaneuchi C.* Ecology of the bifidobacteria. — Am. J. Clin. Nutr., 1977, 30, 1799—1810.
126. *Bullen C. L., Tearle P. V., Stewart M. G.* The effect of «humanised» milks and supplemented breast feeding on the faecal flora of infants. — J. Med. Microbiol., 1977, 10, 403—413.
127. *Long S. S., Swenson R. M.* Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. — J. Pediatr., 1977, 91, 298—301.
128. *Mata L. J., Urrutia J. J.* Intestinal colonization of breastfed children in a rural area of low socioeconomic level. — Ann. NY Acad. Sci., 1971, 176, 93—109.
129. *Ojofeitimi E. O., Elegbe I. A.* The effect of early initiation of colostrum feeding on proliferation of intestinal bacteria in neonates. — Clin. Pediatr., 1982, 21, 39—42.
130. *Gyorgy P.* A hitherto unrecognized biochemical difference between human milk and cow's milk. — Pediatrics, 1953, 11, 98—108.
131. *Bullen C. L., Willis A. T.* Resistance of the breast-fed infant to gastroenteritis. — Br. Med. J., 1971, 3, 338—343.
132. *MacGillivray P. C., Finlay H. V. L., Binns T. B.* Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the intestine of bottle-fed infants. — Scot. Med. J., 1959, 4, 182—189.
133. *Willis A. T., Bullen C. L., Williams K., Fagg C. G., Bourne A., Vignon M.* Breast milk substitute: a bacteriological study. — Br. Med. J., 1973, 4, 67—72.
134. *Gothefors L. A., Davies P. A.* Feeding pre-term infants with raw and heat-sterilised human milk: effects on faecal flora. — In: Visser H. K. A. (ed.) Nutrition and Metabolism of the Fetus and Infant. The Hague, Netherlands, Martinus Nijhoff Publishers, 1979, pp. 285—295.
135. *Gothefors L., Olling S., Winberg J.* Breast feeding and biological properties of faecal *E. coli* strains. — Acta Paediatr. Scand., 1975, 64, 807—812.
136. *Hanson L. A., Soderstrom T., Brinton C., Carlsson B., Larsson P., Mellander L., Swanborg Eden C.* Neonatal colonization with *Escherichia coli* and the ontogeny of the antibody response. — Progr. Allergy, 1983, 33, 40—52.
137. *Bettelheim K. A., Lennox-King S. M. J.* The acquisition of *Escherichia coli* by new-born babies. — Infection, 1976, 4, 174—179.
138. *Gruneberg R. N., Leigh D. A., Brumfitt W.* *Escherichia coli* serotypes in urinary tract infection: studies in domiciliary, antenatal and hospital practice. — In: O'Grady P., Brumfitt W. (eds.) Urinary Tract Infection. London, Oxford University Press, 1968, pp. 68—79.
139. *Robbins J. B., McCracken G. H. Jr., Gotschlich E. C., Ørskov F., Ørskov I., Hanson L. A.* *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. — N. Engl. J. Med., 1974, 290, 1216—1220.
140. *Ørskov F., Sørensen K. B.* *Escherichia coli* serogroups in breast-fed and bottle-fed infants. — Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect B, 1975, 83, 25—30.
141. *Peter G., Nelson J. S.* Factors affecting neonatal *E. coli* K1 rectal colonization. — J. Pediatr., 1978, 93, 866—869.
142. *Carlsson B., Kaijser B., Ahlstedt S., Gothefors L., Hanson L. A.* Antibodies against *Escherichia coli* capsular (K) antigens in human milk and serum. Their relation to the *E. coli* gut flora of the mother and neonate. — Acta Paediatr. Scand., 1982, 71, 313—318.

143. *Bartlett J. G., Gorbach S. L.* Pseudomembranous enterocolitis (antibiotic-related colitis). — *Adv. Intern. Med.*, 1977, 22, 455—476.
144. *Rifkin G. D., Fekety F. R., Silva J. Jr., Sack R. B.* Antibiotic-induced colitis. Implication of a toxin neutralised by *Clostridium sordellii* antitoxin. — *Lancet*, 1977, 2, 1103—1106.
145. *Larson H. E., Price A. B.* Pseudomembranous colitis: presence of clostridial toxin. — *Lancet*, 1977, 2, 1312—1314.
146. *Bartlett J. G., Moon N., Chang T. W., Taylor N., Onderdonk A. B.* Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. — *Gastroenterology*, 1978, 75, 778—782.
147. *Larson H. E., Price A. B., Honour P., Borriello S. P.* *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. — *Lancet*, 1978, 1, 1063—1066.
148. *Borriello S. P., Larson H. E.* Antibiotic and pseudomembranous colitis. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1981, 7 (Suppl. A), 53—62.
149. *Jewkes J., Larson H. E., Price A. B., Sanderson P. J., Davies H. A.* Aetiology of acute diarrhoea in adults. — *Gut*, 1981, 22, 388—392.
150. *Larson H. E., Barclay F. E., Honour P., Hill I. D.* Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 727—733.
151. *Bramley H. M., Dixon R. A., Jones B. M.* Normal vaginal flora (letter). — *Br. Med. J.*, 1979, 2, 442.
152. *Donta S. T., Myers M. G.* *Clostridium difficile* toxin in asymptomatic neonates. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 431—434.
153. *Stark P. L., Lee A., Parsonage B. D.* Colonization of the large bowel by *Clostridium difficile* in healthy infants: quantitative study. — *Infect. Immun.*, 1982, 35, 895—899.
154. *Gothejors L., Blenkharn I.* *Clostridium butyricum* and necrotising enterocolitis (letter). — *Lancet*, 1978, 1, 52—53.
155. *Arseni A., Kreona-Kabanellou I., Tsiakou F., Malamou-Lada H.* Bacteria in faeces of premature infants. — *Acta Microbiol. Hellenica*, 1978, 23, 11—19.
156. *Goldmann D. A., Leclair J., Macone A.* Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 288—293.
157. *Jellard C. H., Churcher G. M.* An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanea) infection in a premature baby unit, with observations on the intestinal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in the newborn. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1967, 65, 219—228.
158. *Hill H. R., Hunt C. E., Matsen J. M.* Nosocomial colonization with *Klebsiella*, Type 26, in a neonatal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis, and necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 415—419.
159. *Franz I. D., III, L'Heureux P., Engel R. R., Hunt C. E.* Necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 259—263.
160. *Stanley M. D., Null D. M. Jr., deLemos R. A.* Relationship between intestinal colonization with specific bacteria and the development of necrotizing enterocolitis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1977, 11, 543.
161. *Bell M. J., Shackelford P. G., Feigin R. D., Ternberg J. L., Brotherton T.* Alterations in gastrointestinal microflora during antimicrobial therapy for necrotizing enterocolitis. — *Pediatrics*, 1979, 63, 425—428.
162. *Franco J. A., Eitzman D. V., Baer H.* Antibiotic usage and microbial resistance in an intensive care nursery. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 318—321.
163. *Borderon J. C., Gold F., Laugier J.* Enterobacteria of the neonate. Normal colonization and antibiotic-induced selection. — *Biol. Neonate*, 1981, 39, 1—7.
164. *Moorhouse E. C.* Transferable drug resistance in enterobacteria isolated from urban infants. — *Br. Med. J.*, 1969, 2, 405—407.
165. *Feeney A. R., Cooke E. M., Shinebaum R.* A comparative study of gram-negative aerobic bacilli in the faeces of babies born in hospital and at home. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1980, 84, 91—96.

166. *Simon H. J., Allwood-Paredes J., Trejos A.* Neonatal staphylococcal infection: I. Ecology and prevention in a maternity hospital in El Salvador. II. Epidemiology of infection and disease. — *Pediatrics*, 1965, 35, 254—275.
167. *Mata L. J., Urrutia J. J., Garcia B., Fernandez R., Behar M.* Shigella infection in breast-fed Guatemalan Indian neonates. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 142—146.
168. *Hardy G. C.* Vaginal flora in children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1941, 62, 939—954.
169. *Cruickshank R., Sharman A.* The biology of the vagina in the human subject. II. The bacterial flora and secretion of the vagina at various age-periods and their relation to glycogen in the vaginal epithelium. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, 1934, 41, 208—226.
170. *Williams R. F.* Colonization of the developing body by bacteria. — In: *Davis J. A., Dobbing J.* (eds.) *Scientific Foundations of Paediatrics*. 2nd Ed. London, William Heinemann Medical Books Ltd., 1981, pp. 1045—1065.
171. *Al-Salihi F. L., Curran J. P., Wang J.-S.* Neonatal Trichomonas vaginalis: report of three cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 53, 196—200.
172. *Trussell R. E., Wilson M. E.* Vaginal trichomoniasis. Complement fixation, puerperal morbidity, and early infection of newborn infants. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1942, 44, 292—295.
173. *Worwag Z.* Rzesistkowica u Noworodkow. — *Ginek. Pol.*, 1972, 43, 57—63.
174. *Schachter J., Grossman M., Holt J., Sweet R., Spector S.* Infection with Chlamydia trachomatis: involvement of multiple anatomic sites in neonates. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 139, 232—234.
175. *Bollgren I., Winberg J.* The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1976, 65, 74—80.
176. *Stringer J.* The development of a phage-typing system for Group-B streptococci. — *J. Med. Microbiol.*, 1980, 13, 133—144.
177. *Baker C. J., Barrett F. F.* Transmission of Group B streptococci among parturient women and their neonates. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 919—925.
178. *Pass M. A., Gray B. M., Khare S., Dillon H. C. Jr.* Prospective studies of Group B Streptococcal infections in infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 437—443.
179. *Easmon C. S. F., Hastings M. J. G., Clare A. J., Bloxham B., Marwood R., Rivers R. P. A., Stringer J.* Nosocomial transmission of Group B streptococci. — *Br. Med. J.*, 1981, 283, 459—461.
180. *Gerards L. J., Cats B. P., Hoogkamp-Korstanje J. A. A.* The influence of Group B streptococcal carriage on pregnancy outcome. — *J. Perinat. Med.*, 1982, 10, 279—285.
181. *Gardner S. E., Mason E. O. Jr., Yow M. D.* Community acquisition of Group B Streptococcus by infants of colonized mothers. — *Pediatrics*, 1980, 66, 873—875.
182. *Steere A. C., Aber R. C., Warford L. R., Murphy K. E., Feeley J. C., Hayes P. S., Wilkinson H. W., Facklam R. R.* Possible nosocomial transmission of Group B streptococci in a newborn nursery. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 784—787.
183. *Aber R. C., Allen N., Howell J. T., Wilkenson H. W., Facklam R. R.* Nosocomial transmission of Group B streptococci. — *Pediatrics*, 1976, 58, 346—353.
184. *Paredes A., Wong P., Mason E. O. Jr., Taber L. H., Barrett F. F.* Nosocomial transmission of Group B streptococci in a newborn nursery. — *Pediatrics*, 1977, 59, 679—682.
185. *Boyer K. M., Vogel L. C., Gotoff S. P., Gadzala C. A., Stringer J., Maxted W. R.* Nosocomial transmission of bacteriophage type 7/11/12 Group B streptococci in a special care nursery. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 964—966.
186. *Bryden A. S., Thouless M. E., Hall C. J., Flewett T. H., Wharton B. A., Mathew P. M., Craig I.* Rotavirus infections in a special-care baby unit. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 4, 43—48.

187. *Oh W., Keller R., Klein R. I., Kunstadter R. H.* Antibiotics in infants for premature rupture of membranes. Study of prophylactic use in premature infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1964, 108, 149—153.
188. *Bennet R., Eriksson M., Nord C. E., Zetterstrom R.* Suppression of aerobic and anaerobic faecal flora in newborns receiving parenteral gentamicin and ampicillin. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 559—562.
189. *Egan E. A., Mantilla G., Nelson R. M., Eitzman D. V.* A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 467—470.
190. *Boyle R., Nelson J. S., Stonestreet B. S., Peter G., Oh W.* Alterations in stool flora resulting from oral kanamycin prophylaxis of necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 857—861.
191. *Conroy M. M., Anderson R., Cates K. L.* Complications associated with prophylactic oral kanamycin in preterm infants (letter). — *Lancet*, 1978, 1, 613.
192. *Roberts R. B., Day R. L.* Mouth-to-tube resuscitation of the neonate. II. The transmission of bacteria through endotracheal tubes and its prevention. — *Anesth. Analg.*, 1973, 52, 242—245.
193. *Brook I., Martin W. J.* Bacterial colonization in intubated newborns. — *Respiration*, 1980, 40, 323—328.
194. *Harris H., Wirtschafter D., Cassady G.* Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. — *Pediatrics*, 1976, 58, 816—823.
195. *Chang C. T., Glass L., Evans H. E., Pierog S. H.* Bacterial colonization of infants raised in incubators and under radiant heaters. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 507—509.
196. *Merenstein G. B., Koziol D. F., Brown G. L., Weisman L. E.* Radiant warmers vs incubators for neonatal care. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 857—858.
197. *Gillespie W. A., Simpson K., Tozer R. C.* Staphylococcal infection in a maternity hospital. Epidemiology and control. — *Lancet*, 1958, 2, 1075—1080.
198. *Manfield P. A., Shooter R. A., Lidwell O. M.* Nasal staphylococci and sepsis in newborn babies. — *Br. Med. J.*, 1960, 1, 1098—1099.
199. *Gooch J. J., Britt E. M.* Staphylococcus aureus colonization and infection in newborn nursery patients. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 893—896.
200. *Shinefield H. R., Ribble J. C., Boris M., Eichenwald H. F.* Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with Staphylococcus aureus. I. Preliminary observations on artificial colonization of newborns. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 646—654.
201. *Shinefield H. R., Sutherland J. M., Ribble J. C., Eichenwald H. F.* Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with Staphylococcus aureus. II. The Ohio epidemic. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 655—662.
202. *Shinefield H. R., Boris M., Ribble J. C., Cale E. F., Eichenwald H. F.* Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with Staphylococcus aureus. III. The Georgia epidemic. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 663—673.
203. *Boris M., Shinefield H. R., Ribble J. C., Eichenwald H. F., Hauser G. H., Caraway C. T.* Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with Staphylococcus aureus. IV. The Louisiana epidemic. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 674—682.
204. *Shinefield H. R., Ribble J. C., Eichenwald H. F., Boris M., Sutherland J. M.* Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with Staphylococcus aureus. V. An analysis and interpretation. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 683—688.
205. *Houck P. W., Nelson J. D., Kay J. L.* Fatal septicemia due to Staphylococcus aureus 502A. Report of a case and review of the infectious complications of bacterial interference programs. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 45—48.
206. *Sprunt K., Leidy G., Redman W.* Abnormal colonization of neonates in an ICU: conversion to normal colonization by pharyngeal implantation of alpha hemolytic streptococcus strain 215. — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 308—313.

207. Cook L. N., Davis R. S., Stover B. H. Outbreak of amikacin-resistant Enterobacteriaceae in an intensive care nursery. — *Pediatrics*, 1980, 65, 264—268.
208. Lodinova R., Jouja V. Antibody production by the mammary gland in mothers after artificial oral colonisation of their infants with a non-pathogenic strain — *E. coli* 083. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, 66, 705—708.
209. Duval-Iflah Y., Ouriet M.-F., Moreau C., Daniel N., Gabilan J.-C., Raibaud P. Implantation precoce d'une souche de *Escherichia coli* dans l'intestin de nouveau-nés humains effect de barriere vis-a-vis de souches de *E. coli* antibioresistantes. — *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)*, 1983, 137A, 393—408.
210. Watt B., Goldacre M. J., Loudon N., Annat D. J., Harris R. I., Vessey M. P. Prevalence of bacteria in the vagina of normal young women. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 88, 588—595.
211. Easmon C. S. F., Hastings M. J. G., Blowers A., Bloxham B., Deeley J., Marwood R., Rivers R. P. A., Stringer J. Epidemiology of Group B streptococci: one year's experience in an obstetric and special care baby unit. — *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 90, 241—246.

Диагностические процедуры

Окончательная диагностика бактериальной инфекции в пренатальном периоде вряд ли существенно отличается от таковой в любых других возрастных группах. Она должна основываться в первую очередь на выделении инфицирующих микроорганизмов в виде чистой культуры из жидких сред организма, таких как кровь, спинномозговая жидкость, или из гноя и других видов экссудатов, полученных из очагов инфекции или инфицированных тканей. В отдельных случаях может быть приемлемо серологическое подтверждение инфекции. Патологоанатом также должен представить неопровержимые гистологические подтверждения наличия инфекции в исследованном материале, но даже патологоанатомическая интерпретация полученных данных до некоторой степени зависит от проведенных диагностических и терапевтических мероприятий в клинике. Авторы настоящей монографии всегда считали, что для выявления действительной распространенности инфекции существенное значение имеет производство посевов крови сразу же после констатации смерти, так как посеvy, сделанные при вскрытии, не могут считаться столь же достоверными. Принимая во внимание отсутствие первых специфических признаков развития инфекции у новорожденного и скорость, с которой может наступить смерть новорожденного при заболевании, становится очевидным, что ни в один из периодов жизни не отмечается столь острая необходимость в наличии простых, быстро выполняемых и надежных диагностических тестов. К сожалению, лишь очень немногие из существующих методов могут быть применены непосредственно у постели больного или требуют минимального лабораторного оборудования. Большинство важных тестов все еще остаются прерогативой исследовательских лабораторий и их выполнение невозможно в обычной лаборатории. В этой главе будет приведено краткое описание различных применяющихся в настоящее время лабораторных тестов. Однако подробное описание лабораторных методов выходит за рамки настоящей главы.

Наилучшие результаты исследований обеспечиваются при тесном взаимодействии с микробиологическими и другими лабораториями. Материал для исследований должен всегда со-

проводятся полной клинической информацией, в которую следует включать историю первых дней жизни, подробное описание антибактериальной терапии, проведенной матери в последние дни перед родами, а также сведения о каком-либо лечении, полученном непосредственно новорожденным. Для детального серо- и фаготипирования инфицирующих микроорганизмов иногда требуется помощь специализированных лабораторий. Это может иметь значение для доказательства передачи инфекции от матери к плоду или при расследовании случаев внутрибольничных инфекций. Такие тесты требуют затрат времени и являются дорогостоящими, а получение результатов может быть отсрочено, по крайней мере на неделю. Целесообразность проведения таких тестов должна быть предварительно оговорена с персоналом обычной лаборатории.

Исследование амниотической жидкости (околоплодных вод)

Работы по исследованию амниотической жидкости с целью постановки более точного диагноза хориоамнионита и внутриамниотической инфекции рассмотрены в обзоре, проведенном Gibbs, Branco. Эти авторы также приводят результаты количественной оценки культур, полученные в ходе проведенного ими обследования 52 женщин с клиническими признаками хориоамнионита при доношенной беременности (определение клинического понятия «хориоамнионит» в гл. 7) и 52 неинфицированных контрольных женщин, соответствующих по остальным критериям с обследуемыми. У значительно большего числа инфицированных женщин, чем в контрольной группе, отмечалась высокая численность бактерий в посевах (10^2 единиц формирующих колонии на 1 мл). Значительное большинство из этих бактерий относилось к бактериям с «высокой вирулентностью», что отмечают и другие авторы. В целом микроорганизмы были представлены в виде приблизительно равной смеси аэробных и анаэробных форм и в большинстве посевов выделялись разнообразные бактерии [1]. Тот факт, что *E. coli* обнаруживались редко, может быть связан со снижением распространенности этого микроорганизма по мере приближения срока родов (см. гл. 4). Но подобная картина не всегда наблюдается на ранних сроках беременности. Специальные методики для выделения *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, по-видимому, в данных исследованиях не применялись, присутствие ни одного из этих микроорганизмов не было зарегистрировано. Амниотическую жидкость собирали путем аспирации с помощью трансцервикального внутриматочного катетера, и хотя первые 7 мл никогда не включались в материал для исследования, возможность загрязнения пробы флорой нижних отделов половых путей тем не менее существует. Вряд ли имеются большие различия в до-

стоверности результатов, полученных с помощью этого метода и при амниоцентезе [2]; кроме того, метод амниоцентеза связан с определенным, хотя и небольшим, риском для матери и плода, причем жидкость при этом методе удается получить не во всех случаях. Учитывая эти обстоятельства, результаты исследований при получении жидкости с помощью катетера можно считать достаточно достоверными. Отмечается значительная зависимость между обнаружением бактерий или лейкоцитов в окрашенных по Граму мазках с выявлением положительной культуры и наличием клинических критериев для постановки диагноза хориоамнионита. Подсчет числа лейкоцитов или бактерий в мазках не повышает точность результатов [1]. Как и во многих других работах, представленных в обзоре, исследование мазков давало значительное число ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

В качестве быстрого метода обнаружения продуктов метаболизма бактерий в амниотической жидкости была предложена газожидкостная хроматография. Сторонники этого метода утверждают, что тест может быть проведен в пределах 1 ч при наличии лишь 1 мл жидкости. Результаты обследования 38 женщин позволяют считать этот метод достаточно чувствительным, а изменения хроматографических данных, показывающих наличие органических кислот, помимо молочной кислоты (ацетата, сукцината, бутирата, оксалоацетата и изобутирата), — специфичными для наличия инфекции в амниотической жидкости в большинстве случаев [3].

Получение результатов культур посевов амниотической жидкости требует определенного времени, что снижает их ценность для акушеров, однако для педиатров они могут оказаться полезными при установлении идентичности потенциально инфицирующих микроорганизмов с микроорганизмами матери. Окончательные выводы относительно эффективности этих методов для новорожденного могут быть сделаны лишь после дальнейших исследований, особенно на ранних сроках беременности.

Обследование плаценты, оболочек и пуповины

Обследование плаценты лишь в редких случаях входит в круг обычных обязанностей лиц, осуществляющих уход за новорожденными; когда последующее состояние ребенка делает подобное обследование желательным, оно обычно уже не представляется возможным! Для определения пренатальной и интранатальной инфекции простой осмотр плаценты невооруженным глазом обычно неэффективен. Исключениями могут быть врожденный кандидоз и листериоз. Не сливающиеся друг с другом желтоватые узелки размером с булавочную головку или гранулемы, отмечаемые на пуповине или оболочках околоплодного пузыря, являются признаками врожденного канди-

доза [4]. Аналогичные беловатые гранулемы могут наблюдаться на срезах плаценты при листериозе, причем на материнской поверхности могут обнаруживаться иногда истинные абсцессы [5]. Определение массы плаценты после удаления плодных оболочек лишь в редких случаях оказывается полезным. Отношение массы плаценты к массе плода обычно находится в пределах 1 : 6 и 1 : 8 при доношенной беременности, но, однако, не имеет разграничительной ценности [6]. При условиях, что зрелость плода точно установлена и исключена возможность эритробластоза, отношение менее 1 : 3,5 может свидетельствовать о наличии сифилиса [6]. Кроме того, гистологические исследования плаценты с применением при необходимости специальных красителей могут способствовать выявлению таких пренатальных инфекционных заболеваний с нечеткой клинической картиной, как сифилис, туберкулез, токсоплазмоз и малярия [7]. Необходимо помнить, что даже при массивном поражении плаценты при этих заболеваниях в некоторых случаях плод может оставаться неинфицированным. В случае сифилиса такие гистологические изменения плаценты, как участки воспаления ворсинок, эндovasкулярная и периваскулярная пролиферация в сосудах ворсинок, незрелость ворсинок и наличие спирохет, предполагают активный инфекционный процесс у плода [8].

Диагноз хориоамнионита может быть установлен ретроспективно при обследовании плаценты, оболочек и пуповины, что позволяет выявить новорожденных, которые находились в потенциально инфицированной окружающей среде внутри матки. Имеются сообщения о выявленной инфильтрации лейкоцитами плацентарных тканей при исследовании полых срезов хориона [9] и замороженных срезов пуповины [10]. Отсутствие инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами указанных выше тканей делает маловероятным наличие серьезной бактериальной инфекции, происходящей из матки. Но инфильтрация лейкоцитами совсем не свидетельствует об обязательной инфицированности новорожденного.

Исследование содержимого желудка и соскобов из наружного уха

Наличие значительного числа нейтрофильных лейкоцитов в желудочном содержимом у детей сразу же после рождения, т. е. когда наиболее вероятно материнское происхождение этих клеток [11], предполагает наличие хориоамнионита [9]. Скопления грамположительных кокков в окрашенных мазках желудочного аспирата, а также в мазке содержимого наружного слухового прохода [12] в сочетании с плохим состоянием новорожденного при рождении может служить основанием для ранней постановки диагноза переданной матерью инфекции. Однако и в этом случае результаты исследований позволяют

лишь выявить новорожденного, находившегося в потенциально инфицированной окружающей среде, не являясь непосредственно доказательством наличия интранатальной инфекции. После рождения, в течение первых 4 дней отмечается рост, а затем снижение численности нейтрофильных лейкоцитов в аспирате желудочного содержимого. Эти изменения протекают параллельно, хотя и с 12-часовым отставанием по отношению к изменениям, происходящим в периферической крови [13]. Данные, полученные при обследовании 105 новорожденных, наблюдавшихся отдельно или группами на протяжении этого времени, ни у одного из которых не было выявлено явной бактериемии, свидетельствуют о том, что положительные культуры аспириата желудочного содержимого не имеют патологического значения, а степень содержания клеток в аспирате не коррелирует с результатами бактериальных культур [13]. Таким образом, мазки, полученные у детей непосредственно после рождения, а позднее посева культур аспириата желудочного содержимого и содержимого наружного слухового прохода имеют ограниченную ценность в качестве скрининг-тестов. В течение последующих нескольких дней к интерпретации степени содержания клеток в аспирате желудочного содержимого следует относиться очень осторожно. По прошествии этого времени наличие густой слизи и избыточное содержание нейтрофильных лейкоцитов (более 75%) могут свидетельствовать о пневмонии [14].

Исследование культуры крови

Лишь в отдельных случаях имеется возможность получения более одной бактериальной культуры крови до начала лечения в неонатальном периоде, хотя наличие нескольких бактериальных культур крови всегда приводит к улучшению результатов лабораторных исследований. В таких случаях достоверность исследования единственной культуры крови приобретает колоссальное значение. При малейшей возможности забор крови следует производить из периферической вены (однако, судя по экспериментальным данным, полученным на животных моделях, микроорганизмы *S. albicans* с большей вероятностью высеваются из артериальной крови, чем из венозной [15]). Перед забором пробы необходимо произвести тщательную дезинфекцию кожи. Стандартным препаратом считается 70% этиловый спирт, который непосредственно является адекватным дезинфицирующим средством, однако нанесение его на кожу следует производить по соответствующим правилам и только после испарения. Особой проблемой является обеззараживание кожи значительно недоношенных новорожденных, так как большинство дезинфицирующих растворов способны вызывать у них ожоги (см. табл. 14—1).

У многих больных и значительно недоношенных детей, которые плохо переносят боль, причиняемую в процессе венепункции, особенно если последняя сопровождается затруднениями, устанавливают постоянные катетеры в пупочных артериях. Однако сомнения относительно целесообразности использования этих катетеров для получения крови весьма велики. При рождении пуговина обычно стерильна [16], однако при отсутствии мер, направленных на подавление флоры с помощью местных антибактериальных препаратов, пуговина быстро колонизируется бактериями [17—19]. Бактериальные культуры, полученные из крови, взятой при помощи катетеров, установленных в пупочной вене, непосредственно перед началом замещающего переливания крови, дали положительные результаты у почти половины обследованных новорожденных, что явно не свидетельствует в пользу их достоверности [20—22]. В этой связи было сделано предположение, что надежнее использовать культуры крови, полученной при помощи артериальных катетеров, установленных не позднее 9 ч после рождения ребенка [23]. Из 113 спаренных проб, полученных из крови при помощи соответственно катетеров из артерии и периферической вены (использовалась локтевая ямка и тыльная часть кисти), было отмечено только 11 положительных результатов, выделенных из 8 пар проб: 6 — из венозных проб (при 2 стерильных) и 5 — из артериальных проб (при 3 стерильных). Были получены идентичные положительные результаты лишь в 3 из возможных 8 случаев. Шесть результатов были расценены как «непатогенные», хотя в целом артериальные пробы оказались не менее достоверными, чем венозные [23]. По-видимому, как считают авторы указанных выше работ, чем позднее после рождения установлен артериальный или венозный катетер (в сосуды пуговины), тем менее надежным источником для получения культур крови он является.

Проводилось также изучение достоверности бактериальных культур, полученных из капиллярной крови [24—26]. Применяя тщательную, но несколько отличную от указанной выше методику, авторы получили в большинстве случаев приемлемые результаты, что свидетельствует об определенной ценности их метода. Его следует использовать в случаях, когда выполнение венепункции невозможно по техническим причинам, так как малые объемы получаемой крови не позволяют выявить наличие бактериемии с малой плотностью микроорганизмов. После стерильной обработки кожи кровь забирают путем прокола кожи в участке, предварительно обработанном тонким, равномерным слоем стерильного вазелина [24], или при непосредственном проколе с помощью ланцета [25, 26]. Кровь собирали в стерильную пипетку или пробирку, а затем переносили на соответствующую среду. Забор крови с помощью туберкулинового шприца оказался удобным методом при работе с животными и, возможно, вполне применим при работе с но-

ворожденными [27]. В двух исследованиях, в процессе которых одновременно с капиллярными пробами для сравнения проводили венозные пробы, обнаруживали положительные результаты в 8 случаях из 11 возможных (венозную и капиллярную кровь забирали из пятки). Шесть несовпадающих результатов одинаково распределялись между венозными и капиллярными пробами [25—26].

Объем крови для пробы

В тщательном исследовании, проведенном в 50-е годы, по изучению культур крови новорожденных Eitzman, Smith производили забор 10 мл крови из внутренней яремной вены [28]. К настоящему времени размеры новорожденных с повышенным риском к развитию бактериемии существенно изменились [29—30] и 10 мл крови представляют собой значительную часть от общего объема крови. Кроме того, указанная локализация в настоящее время редко используется для венепункции, поэтому исследователям, к сожалению, приходится использовать для проб меньшие объемы крови. В настоящее время можно получить положительные результаты, используя лишь 0,2—0,5 мл крови, содержащих в среднем лишь 5 микроорганизмов в 1 мл [31], что также подтверждается экспериментально [32]. Соответственно 0,14 мл капиллярной крови и 0,2—2 мл артериальной крови оказывалось достаточным для выявления экспериментальной бактериемии при условии, что в 1 мл имелось 10 или более микроорганизмов одного и того же вида [33]. Тем не менее предпочтительнее получать для пробы 1—3 мл крови [34]. Такой объем способствует выявлению бактериемии с чрезвычайно низкой численностью микроорганизмов и является важным условием для обнаружения микроорганизмов в случае, если обследуемый ребенок получает антибиотики, а также если микроорганизмы, которыми он инфицирован, относятся к нестойким видам. В целом чем в большем объеме кровь направляется в лабораторию для пробы, тем выше вероятность выделения инфицирующих микроорганизмов.

Микроорганизмы, высеваемые вследствие загрязнения пробы

Большое число микроорганизмов, способных вызывать заболевания у детей в период новорожденности, крайне затрудняет вопрос о том, какие из них могут рассматриваться в качестве внесенных, загрязняющих пробу. Эта ситуация еще более осложняется по мере того, как все большее число новорожденных с очень низкой массой тела при рождении выживают на фоне применения комплексной терапии. Авторы считают, что если рассматриваемый микроорганизм дает рост в виде чистой культуры при использовании двойной системы (одна бутылка

с анаэробными условиями, другая с аэробными), его нельзя не считать одним из возможных инфицирующих агентов, даже если это маловероятно. При недостаточном количестве крови для посева более чем в 1 бутылку предпочтение следует отдать анаэробной культуре. До производства посевов в бутылки с целью получения культур крови, кровь не следует использовать для других тестов. В противном случае возможно исключить псевдобактериемию вследствие загрязнения.

Длительность инкубации посевов

Было показано, что при использовании метода ранних субкультур 96% новорожденных с бактериемией могут быть выявлены через 48 ч, а через 72 ч — 98%. Эти данные позволяют судить о необходимой продолжительности антибактериальной терапии [35]. Кроме того, для 25 посевов, проведенных в Госпитале Хаммершмитта более чем за 6 мес в 1980 г., среднее время для получения положительного результата составляло 4 дня (разброс в пределах 1—8 дней) [30]. Некоторые из новорожденных, переведенные в детское отделение этого госпиталя, в момент поступления, уже получали антибактериальные препараты при отсутствии заранее сделанных посевов крови, что может быть одной из причин указанных выше результатов, которые могут представлять интерес и для других районных отделений интенсивной терапии.

Исследование мазков центрифугата периферической крови

Как правило, бактериемия у новорожденных характеризуется большей численностью бактерий, чем у детей других возрастных групп [36], что привело Faden к мысли применять для исследования мазков центрифугат в качестве быстрого метода обнаружения бактериемии [37]. Применялась следующая методика: 1 мл крови собирали в пробирку с этилендиаминотетрауксусной кислотой (ЭДТА), после чего пробирку центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин. С помощью пипетки из пробирки забирали плазму, а затем из тонкого слоя с остатками плазмы приготавливали 3 мазка, используя методику двух стекол. Эти мазки окрашивали по Граму и метиленовым синим. Прежде чем признать результат отрицательным, стекло, окрашенное метиленовым синим, сканировали по меньшей мере в течение 30 мин. При обнаружении микроорганизмов на стекле, окрашенном метиленовым синим, исследовали стекло, окрашенное по Граму. У 7 из 15 новорожденных с бактериемией исследование мазков дало положительные результаты; при исключении микроорганизмов, выявляемых вследствие возможного загрязнения, частота получения положительных результатов выросла до 7 из 10 случа-

ев. Изучая мазки у 17 из 19 новорожденных с бактериемией, Storm обнаружил, что как внутриклеточные, так и внеклеточные бактерии могут быть выявлены при исследовании обычно окрашенного мазка периферической крови [38].

Лейкоциты

Подсчет лейкоцитов

Подсчет общего числа лейкоцитов считается малоэффективным методом для постановки диагноза бактериальной инфекции в неонатальном периоде. В работах последних лет уделяют большое внимание подсчету числа отдельных видов лейкоцитов. Были установлены нормальные пределы для быстро меняющейся картины крови у детей в течение первых 48 ч после рождения, так же как и для более стабильных показателей, наблюдаемых в последующем периоде [39—48]. В этих работах установлена важность подсчета общего числа нейтрофильных лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, метамиелоцитов и миелоцитов, в отличие от метода подсчета общего числа лейкоцитов. Кроме того, более широкое признание получил тот факт, что выраженная нейтропения является не менее важным признаком явной инфекции, чем нейтрофильный лейкоцитоз [42—43], хотя это известно было давно [48].

Тем не менее Мапгое и соавт. указывают, что новые нормальные количества отдельных видов лейкоцитов не дают возможности во всех случаях точно предсказать развитие неонатальной бактериальной инфекции и что нередко встречаются как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты [49]. Эти авторы поставили под сомнение ценность «условных нормативов», вычисленных для детей, не страдающих инфекционными или какими-либо другими заболеваниями, которые могли бы оказывать влияние на число лейкоцитов. Цитируемые авторы предложили также условные пределы (рис. 22—25) для общего числа нейтрофильных лейкоцитов, незрелых (юных) нейтрофилов и отношение незрелых (юных) к общему числу нейтрофилов (Ю : Н-отношение). Эти данные получены при обследовании гораздо большего, чем когда-либо, числа новорожденных и показали, что предложенные пределы можно с надежностью использовать при постановке диагноза интранатальной инфекции [50]. Забор капиллярной крови производили в основном из пятки, в отдельных случаях использовали венозную кровь. Различные состояния матери и новорожденного, не связанные с бактериальными инфекциями, которые могли бы приводить к результатам, значительно выходящим за рамки указанных пределов, приводятся в табл. 4. Другие авторы отмечают наличие изменений числа нейтрофилов при аспирации мекония и асфиксии новорожденных [51]. У небольшой группы здоровых детей, родившихся

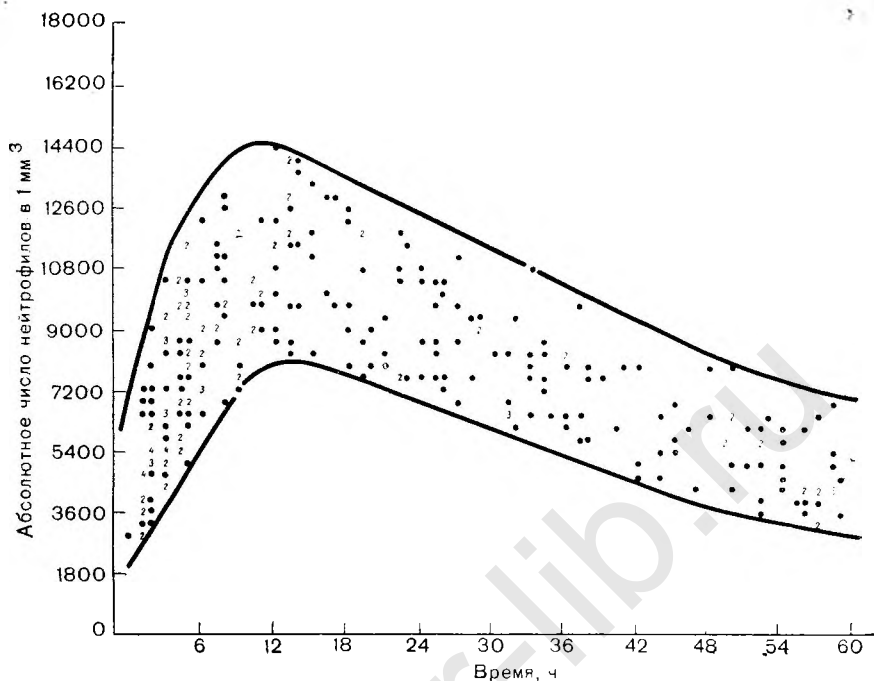


Рис. 22.

Условно допустимый предел колебаний общего числа нейтрофильных лейкоцитов в первые 60 ч жизни ребенка. Кружками обозначены отдельные значения; цифрами показано число наблюдений в данной точке. Линиями обозначены границы данных, находящихся в пределе колебаний (по Mangoe B. L., Weinberg A. G., Rosenfeld C. R. et al. — J. Pediatr., 95: 89—98, 1979).

ранее 33-недельного внутриутробного развития и обследованных в другом детском отделении, в первый день жизни уровни зрелых нейтрофилов были значительно ниже предложенных Мангое и соавт. и обнаруживали колебания в более широких пределах в течение последующих 4 дней жизни. Однако в обоих наблюдениях отмечались сходные результаты в отношении численности незрелых (юных) нейтрофилов как в качестве абсолютных показателей, так и в виде отношения к общему числу нейтрофильных лейкоцитов [52].

Авторы считают, что на практике наиболее надежным показателем является отношение Ю : Н [30]. Christensen и соавт. обнаружили, что отношения нейтрофильных лейкоцитов (палочкоядерных к сегментоядерным, палочкоядерных к общему числу или юных к общему числу нейтрофильных лейкоцитов) более часто отражают изменения при бактериемии у новорожденных, чем абсолютные показатели числа палочкоядерных лейкоцитов. Отношение Ю : Н обладает практическими и теоретическими преимуществами, в экспериментах на животных отношение Ю : Н, превышающее 0,8, всегда указывает на

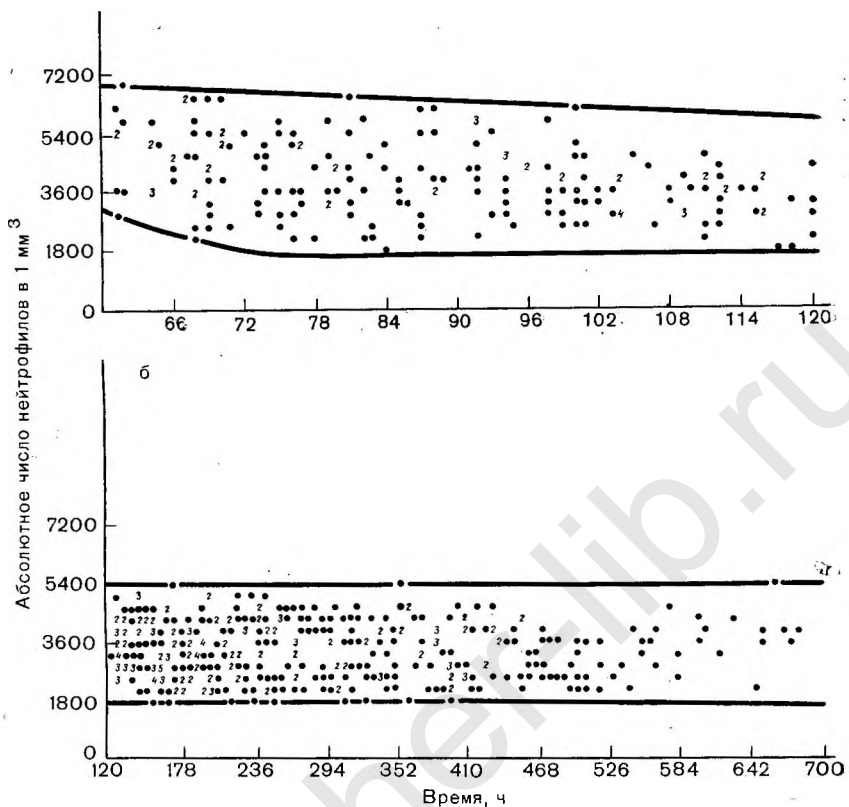


Рис. 23.

Условно допустимый предел колебаний общего числа нейтрофильных лейкоцитов у новорожденных в возрасте 60—120 ч жизни (а) и в возрасте 120 ч — 28 дней жизни (б). Линиями обозначены границы данных, находящихся в пределах колебаний, остальные обозначения те же, что на рис. 22. (по Мангое В. L. et al., см. рис. 22).

истощение запасов нейтрофильных лейкоцитов в костном мозге [53]. Совершенно очевидно, что успешное использование условных пределов зависит от единства понятий и определений. Мангое и соавт. дают следующее определение палочкоядерному лейкоциту: «нейтрофильный лейкоцит, ядро которого сдавлено на более чем одну половину, причем образующийся перешеек достаточно широк, чтобы между его четкими краями обнаружить ядерный материал» [49]. Клетки менее зрелые, чем палочкоядерные формы, — метамиелоциты, отличающиеся от последних при условии, «когда наименьшая ширина ядра превышает четвертую часть диаметра клетки» [53]; миелоциты и промиелоциты вместе с палочкоядерными лейкоцитами при составлении пределов классифицировались авторами в единую группу незрелых форм (рис. 26). По определению к зрелым

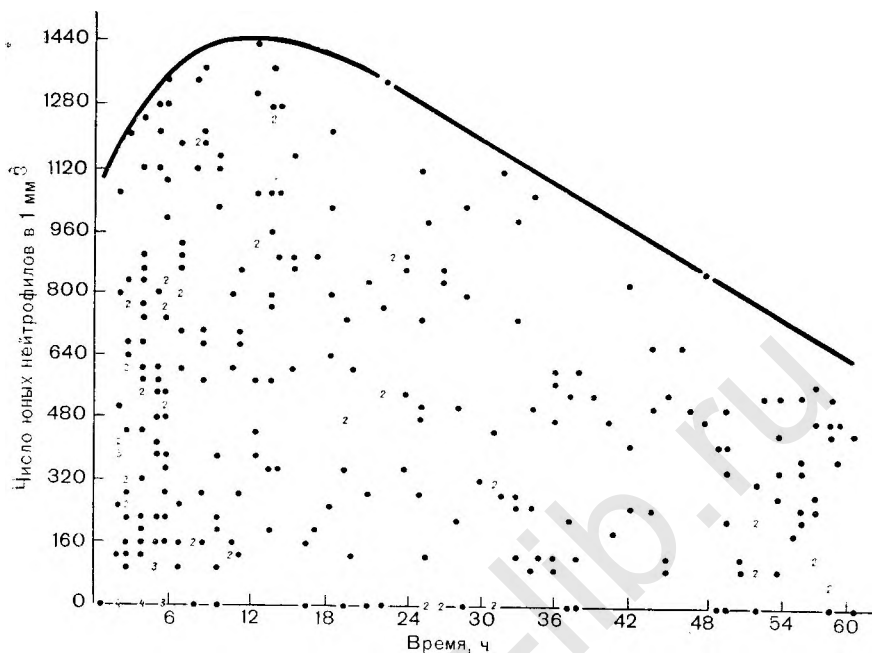


Рис. 24.

Условно допустимый предел колебаний числа юных нейтрофилов в первые 60 ч жизни ребенка (условные обозначения те же, что на рис. 22).

нейтрофилам относились те клетки, в которых доли были соединены нитями. Качественные изменения в клетках, такие как токсическая грануляция, вакуолизация и присутствие телец Доли, также коррелировали с инфекцией, хотя присутствовали не во всех случаях [45], причем, по крайней мере, токсическая грануляция носила, по-видимому, неспецифический характер [49]. Нейтропения наиболее часто обнаруживается при ранних инфекциях, переданных матерью, а нейтрофилия — при поздней инфекции, а также при длительном безводном промежутке [54]. Нейтропения в сочетании с нормальной выработкой клеток костным мозгом часто отмечалась в случаях летальной инфекции, тогда как нейтрофилия — в более легких случаях [55].

Следует еще раз подчеркнуть, что нормативы, приведенные авторами, составлены в основном на основании проб капиллярной крови [49]. Сравнение показателей различных проб в зависимости от места забора крови выявляет существенное расхождение результатов [56—57]. По данным одной работы, средние показатели общего числа лейкоцитов в венозной крови и артериальной крови составили соответственно 83 и 77% от этих показателей в одновременно полученных капиллярных

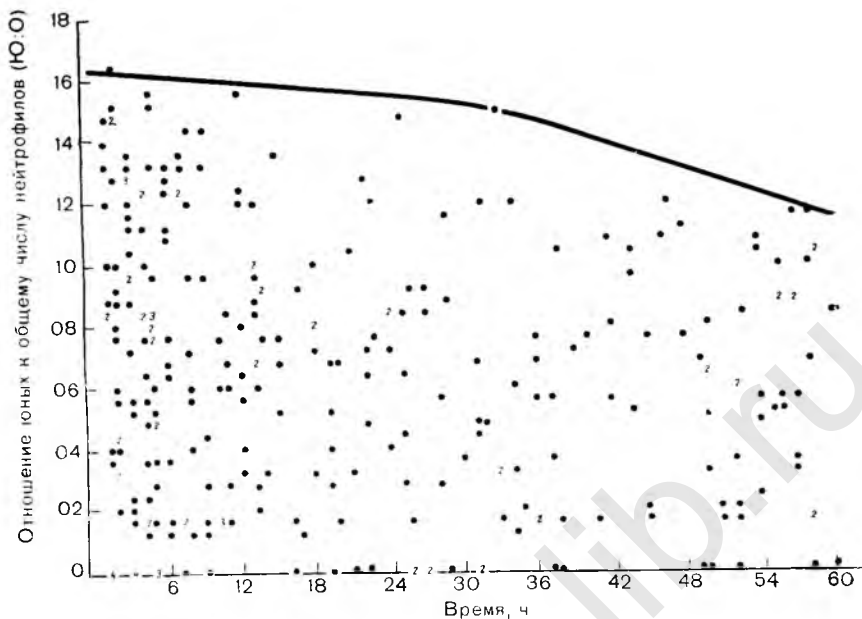


Рис. 25.

Условно допустимый предел колебаний для значения отношения юных к общему числу нейтрофилов в первые 60 ч жизни ребенка (условные обозначения те же, что на рис. 22).

пробах. Эти различия были связаны с аналогичными сдвигами численности нейтрофилов и лимфоцитов. Продолжительный напряженный крик новорожденного (во время обрезания) и выраженная физическая активность (физиотерапия грудной клетки) приводили к увеличению общего числа лейкоцитов и числа нейтрофильных лейкоцитов, кроме того, длительный крик вызывал также нейтрофильный сдвиг слева [56]. Обязательным условием для возможного сравнения последующих результатов является забор пробы крови из одного и того же места. Авторы считают необходимым постоянно разъяснять часто сменяющемуся персоналу лаборатории важность точности подсчета нейтрофилов и палочкоядерных лейкоцитов как наиболее надежных, быстрых тестов для определения наличия неонатальной инфекции. Такая разъяснительная работа повышает надежность исследований.

Глубокая нейтропения, не связанная с острой бактериальной инфекцией, в отдельных случаях может выявляться у некоторых новорожденных, хотя, конечно, ее наличие существенно повышает риск развития у данного новорожденного бактериальной инфекции. Разнообразные, редкие причины такой нейтропении описывают Oski, Naiman [58], относят к ним случаи, связанные с материнской нейтропенией, состоянием изо-

Таблица 4

ОСЛОЖНЕНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЫРАЖЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ¹

Гипертония у матери²
 Перивентрикулярное кровоизлияние² (подтвержденное, судорог не было)
 Асфиксия² (оценка 5 по шкале Апгар)
 Ретикулоцитоз (после 14 дней жизни)
 Гемолитическая болезнь
 Бессимптомная гипогликемия (сахар крови — 30 мг%, или 1,7 ммоль/л)
 Введение окситоцина за 6 ч до родов
 Лихорадка у матери (при отсутствии заболевания у новорожденного)
 Послеоперационные осложнения
 Затрудненные роды (включая продолжительность родов — 18 ч, продолжительность 2-го периода родов — 10 мин; внутренний поворот плода с помощью полостных щипцов, извлечение за тазовый конец)
 Судороги (не связанные с гипогликемией, внутричерепным кровоизлиянием или асфиксией)
 Пневмоторакс (с неосложненным течением болезни гиалиновых мембран)
 Синдром аспирации мекония

¹ По данным Малгое В. Л. et al., J. Pediatr., 95:89—98, 1979.

² Вызывало нейтропению в первую неделю жизни.

иммунизации матери и генетически обусловленным агранулоцитозом у новорожденного. Ограниченность наблюдений авторов в отношении первых двух видов нейтропении объясняется тем, что диагноз был установлен случайно, а состояние новорожденных оставалось удовлетворительным, причем число лейкоцитов на протяжении нескольких недель постепенно возвращалось к нормальному уровню.

Тест с применением нитроголубого тетразолия (NBT)

При добавлении NBT в опытах *in vitro* к лейкоцитам, вовлеченным в процесс фагоцитоза, краситель быстро поглощается клетками и восстанавливается до формазана, который легко выявляется в виде внутриклеточных включений [59]. Park и соавт. предложили использовать эту восстановительную реакцию в качестве диагностического теста для обнаружения инфекции [60]. Определенные трудности представляет воспроизводимость теста [61, 62], о чем свидетельствуют противоречивые результаты, полученные при исследованиях в неонатальном периоде [63—68]. В большинстве работ, однако отмечены ложноположительные результаты у здоровых новорожденных с повышенным числом NBT-положительных клеток. Вместе с тем у инфицированных новорожденных наблюдались слабоотрицательные результаты в сочетании со сниженным числом NBT-положительных клеток, отмечавшихся в течение определенного времени [63, 68]. В настоящее время нашла применение полуколичественная гистохимическая методика, которая зарекомендовала себя в качестве воспроизводимой, точной и быстрой (результаты в течение 2 ч). Нейтрофилы оценивают по шкале

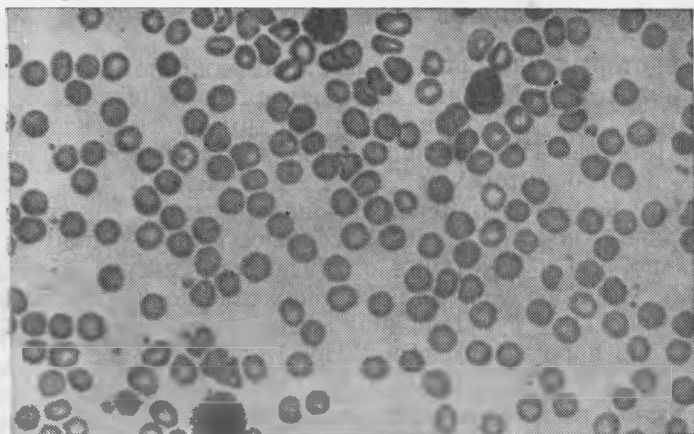


Рис. 26.

Фотография мазка крови инфицированного новорожденного. Сверху в центре наблюдается наличие юных лейкоцитов. Следует обратить внимание на токсичную зернистость нейтрофилов.

0—1—2—3 в соответствии с их способностью восстанавливать краситель, и следовательно, сумма 100 последовательно произведенных оценок может находиться в пределах от 0 до 300. Оценки у недоношенных новорожденных независимо от того, были они инфицированы, или не инфицированы, или относились к неопределенной категории, были всегда значительно ниже таковых у доношенных новорожденных. Авторы установили пороговую оценку, равную 80, для недоношенных и 100 — для доношенных новорожденных, и при оценках ниже этих пределов вероятность инфекции крайне мала [69]. Если другие исследователи сочтут этот тест также легко воспроизводимым, он может занять свое место в качестве быстрого скрининг-теста для использования в сочетании с другими методиками.

Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов

Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов, определяемая цитохимическими методами, у здоровых новорожденных выше, чем у здоровых взрослых (85 ± 13). У 36 новорожденных средний показатель активности составил 216, причем ни у одного из них он не был ниже 160. Вместе с тем у 13 новорожденных с бактериальной инфекцией (бактериемия, менингит или пневмония) отмечался средний показатель 114, причем все показатели были ниже 160. Такая сниженная активность щелочной фосфатазы у инфицированных новорожденных может быть следствием быстрого выхода функционально незрелых нейтрофильных лейкоцитов из костного мозга [70].

Подсчет тромбоцитов и факторы свертываемости

У некоторых новорожденных с выраженной неонатальной бактериальной инфекцией отмечается тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$), что часто является плохим прогностическим признаком [55, 71]. При обследовании инфицированных новорожденных тромбоцитопения была выявлена в 45% случаев, но лишь у немногих отмечалось одновременное снижение числа мегакариоцитов [55]. Тромбоцитопения может развиваться самостоятельно или в сочетании с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания (снижение концентрации в плазме факторов II, V и VIII, фибриногена, а также наличие в сыворотке крови продуктов фибринолиза) [71].

Культуры, полученные с помощью соскобов

Распространение бактерий на теле ребенка после его рождения, т. е. на коже, в носовых ходах, горле и пупочной ранке, обсуждалось в гл. 4. Само собой разумеется, что выделение любых грамотрицательных бактерий из носовых ходов или горла недоношенных новорожденных не во всех случаях следует приравнивать к заболеванию, хотя эти микроорганизмы редко присутствуют на поверхности кожи и слизистых оболочек у здоровых новорожденных. Мазки с поверхностных точек тела или с любых элементов, таких как пустула или абсцесс, должны являться неотъемлемой частью диагностического обследования при инфекционном заболевании. Если материал не может быть непосредственно высеян на чашку, следует использовать транспортную среду Стюарта [72]. Вероятность возникновения бактериальных инфекций значительно выше в тех случаях, когда колонизация носит умеренный или выраженный характер, чем в случаях, когда число колонизирующих микроорганизмов невелико [19, 73, 74]. Выраженная колонизация в нескольких точках одним доминирующим видом микроорганизма, особенно в сочетании с клиническими признаками, является свидетельством развития инфекции, вызванной этим микроорганизмом.

Для выделения *Chlamydia trachomatic* необходимо использовать мазки со слизистой оболочки конъюнктивы, при взятии которых следует 3—4 раза плотно прикоснуться к слизистой оболочке тампоном, а не производить соскобы со слизистой для выявления наличия телец — включений в клетках культуры [75]. Более того, эта манипуляция вызывает меньше беспокойства у матерей и менее болезненна для детей. Использование тампонов из натуральной ваты на алюминиевых стержнях или тампонов из вискозы на пластиковых стержнях, а также хранение специального сахарозофосфатного буфера (2SP), применяемого в качестве транспортной среды, в пластиковых, а не в стеклянных контейнерах также повышает результативность метода [76]. Эта же транспортная среда пригодна в случаях, когда в

качестве возможного инфицирующего или колонизирующего агента предполагается наличие *Mycoplasma hominis* или *Ureaplasma urealyticum*.

Обычные лабораторные методики выращивания культур фекальной флоры не всегда позволяют обнаружить присутствие возможных кишечных патогенных бактерий. Так, при подозрении на наличие штаммов *E. coli* и других микроорганизмов, обладающих энтероинвазивностью или энтеротоксигенностью, часто необходимо дальнейшее исследование в специальных лабораториях, хотя в настоящее время обычные лаборатории располагают весьма простым методом исследования на присутствие термолabileного энтеротоксина *E. coli* с применением теста Бикена. На огаре между колониями *E. coli*, продуцирующими термолabileный энтеротоксин, и сывороткой, помещенной в близлежащую на огаре лунку и содержащую антихолерный токсин или антитермолabileный энтеротоксин, формируется линия преципитации [77].

При подозрении на кандидоз с поражением кожи следует производить мазки и окрашивать их по Граму. *C. albicans* окрашивается в этом случае положительно. В качестве альтернативы в мазок, находящийся на стекле, можно добавить одну каплю 10—20% гидроокиси калия или натрия, после чего мазок следует накрыть покровным стеклом и нагреть над пламенем горелки [78]. После подобной обработки гифы и споры, характерные для *C. albicans*, в случае их наличия, должны легко выявиться.

Мазки из содержимого трахеи

При наличии признаков респираторного дистресса и подозрении на пневмонию с ранней бактериемией в качестве надежного метода диагностики было предложено получение окрашенных по Граму мазков аспирата трахеи, взятого у ребенка в возрасте до 8 ч жизни с использованием непосредственно ларингоскопа или после интубации трахеи. Из 320 обследованных новорожденных у 25 были выявлены бактерии в мазке аспирата трахеи, после чего удалось получить чистые культуры предполагаемых микроорганизмов во всех этих случаях, причем у половины обследуемых новорожденных этот микроорганизм был также выращен из посевов крови [79].

Полуколичественные культуры посевов из пупочных катетеров

Маки и соавт. описали метод полуколичественных культур для выявления инфекционных заболеваний, вызванных использованием внутривенных катетеров у взрослых [80]. Они высказали предположение, что количественная оценка культур с внешней поверхности катетера после его удаления может ока-

заться более эффективной при дифференцировании инфекции от простого загрязнения, чем использование метода выращивания культур на бульоне. Авторы обнаружили, что наиболее надежные результаты получаются при использовании материала с внутрикожного сегмента катетера, а не с его кончика, причем эти результаты отражают численность микроорганизмов непосредственно внутри раны вокруг катетера, которая, как известно, является основным источником большинства инфекций, вносимых с катетерами. Рост пятнадцати и более колоний является надежной границей для дифференцирования инфекции от загрязнения, такой подход является более надежным, чем выращивание культур на бульоне. Другие авторы использовали эту методику при обследовании 114 артериальных и венозных пупочных катетеров, применявшихся в отделении неонатологии. Посевы, полученные с 10% катетеров (обычно наиболее долго находившихся в ране), выявили положительные (>15 колоний) полуколичественные культуры, и наибольшая вероятность выделения микроорганизмов, обычно считающихся патогенными для взрослых, отмечалась у больных этой группы. Подсчет культур *S. epidermidis* показал двойственный характер их распределения. У новорожденных, существенной разницы в материале, взятого с кончика катетера и его внутрикожного сегмента, возможно, вследствие особенности пупочной ранки, не отмечалось. Применение антибактериальных препаратов сопровождалось получением отрицательных полуколичественных культур [81]. По данным других авторов, положительные полуколичественные культуры выделялись в 10% случаях при применении периферических внутриартериальных канюль и были связаны не с бактериемией, а скорее с местной инфекцией [169].

Радиоизотопное исследование ферментов

Этот тест был разработан для измерения уровня β -лактамазы, выделение которой из жидкостей организма может указывать на инфекцию, связанную с определенными видами бактерий. Кроме того, тест дает информацию о целесообразности использования пенициллина для лечения [82]. По сравнению с другими тестами он более чувствителен, причем существенно не зависит от уровня протеина в сыворотке крови или наличия применяемого пенициллина. На проведение этого теста необходимо 2 ч.

Тесты для обнаружения антитела, антигена и эндотоксина

Иммуноглобулины сыворотки

При рождении ребенка концентрация IgG в пуповинной крови зависит от срока внутриутробного развития (см. гл. 2) [83], IgA присутствует лишь в следовых количествах, а содер-

жание IgM составляет приблизительно 10% от уровня взрослых [84]. На протяжении первого месяца жизни уровень IgM у доношенных и недоношенных новорожденных повышается в различной степени и у таких детей могут быть получены различные результаты [85]. Такая неравномерность распределения иммуноглобулинов, отмечаемая в неонатальном периоде, привела Pilgrim и соавт. к мысли представить результаты для здоровых новорожденных различного гестационного и постнатального возраста в виде перцентилей. Некоторые из этих данных для IgM приведены в табл. 5 [85]. Единственный результат

Таблица 5

УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ IgM В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОГО И ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОЗРАСТА¹

Гестацион- ный воз- раст, нед		Пуповин- ная кровь	Постнатальный возраст				
			48 ч	1—3 нед	4—8 нед	9—13 нед	14—52 нед
30—33	№	25	34	16	28	16	12
	перцентили						
	90	25,3	41,7	134,3	111,7	203,0	215,5
	50	—	—	61,7	52,5	61,7	141,7
	10	—	—	38,3	28,0	35,3	56,2
	Среднее значение	6,0	13,2	70,3	53,0	65,5	134,3
34—37	№	62	87	28	29	17	25
	перцентили						
	90	21,7	34,0	136,3	82,3	91,2	164,5
	50	—	—	75,0	54,2	62,5	169,2
	10	—	—	40,0	29,5	47,3	60,3
	Среднее значение	5,2	11,7	84,7	57,0	64,7	111,2
38	№	71	61	25	21	16	57
	перцентили						
	90	24,5	28,3	90,0	106,3	150,0	170,0
	50	—	10,0	58,3	75,0	70,0	111,7
	10	—	—	44,3	51,0	32,8	70,0
	Среднее значение	7,1	12,2	65,0	75,0	81,7	120,0

¹ По Pilgrim U., Fontanellaz H. P., Evers G., Hitzig W. H. Normal values of immunoglobulins in premature and in full-term infants, calculated as percentiles. *Helv. Paediatr. Acta*, 30: 121—134, 1975. (Все значения приведены в условных единицах МЕ/мл, где МЕ/мл: 1 мг% = 0,60).

уровня IgM при отсутствии предыдущих данных является малоинформативным; однако было показано, что содержание IgM в сыворотке увеличивается в течение 2 дней после появления признаков инфекции, сохраняется на высоком уровне в течение всего ее активного периода и затем снижается по мере ее снижения [86].

Cederqvist и соавт. исследовали уровни IgA и IgM в пуповинной крови у детей при дородовом излитии околоплодных

вод. Они обнаружили клинические и иммунологические признаки, показывающие наличие одного пика инфекции, возникающего в период первых 12 ч, и второго пика, отмечаемого к 72 часам после дородового излития околоплодных вод, что предполагает инфицирование части плода при сохранном водном пузыре, в то время как инфицирование других частей плода происходит по восходящему пути [87, 88]. У новорожденных с низкой массой тела для данного срока внутриутробного развития в сочетании с давним (более 24 ч) дородовым излитием вод также был отмечен повышенный уровень IgM в пуповинной крови (более 0,2 г/л) [89]. Уровни IgM и IgA в пуповинной крови развитых соответственно сроку внутриутробного развития новорожденных в Танзании, по данным Voergma, были в целом выше, чем соответствующие уровни, приводимые в литературе западных стран. Возможно, это было связано с более высокой частотой субклинических форм инфекции, однако в задачи данной работы не входило точное выяснение этого вопроса [90]. Определение уровней IgM в пуповинной крови в качестве рутинной процедуры вряд ли можно считать оправданным для выявления перинатальной инфекции [88], не говоря уже о том, что перинатальные формы сифилиса или токсоплазмозов обычно не приводят к существенному повышению уровней IgM и IgG в пуповинной крови; хотя это справедливо не для всех случаев [91].

Тест с применением флуоресцентных антител IgM

Этот тест применялся для постановки диагноза целого ряда пренатальных инфекций. Отмечены случаи ложноотрицательных результатов в ситуациях, когда антитела класса IgM, переданные от матери, конкурируют за антигенные точки, тем самым препятствуя демонстрации антител к трепонемам или токсоплазмам. Кроме того, вырабатываемый новорожденным ревматоидный фактор (IgM, направленный против материнского IgG) может приводить к ложноположительным результатам [92].

Ферментогенный иммуносорбентный тест (ELISA)

Ферментогенный иммуносорбентный тест аналогичен радиоиммунологическому тесту, за исключением того, что фермент в первом случае используется в качестве маркера иммуноглобулина, а не радиоактивного изотопа. IgM, сцепленный с ферментами иммуносорбентного теста (IgM—ELISA), успешно применялся для постановки диагноза токсоплазмоза, при этом не отмечалось ложноотрицательных, а также ложноположительных результатов, которые бывают при использовании теста с флуоресцентным антителом IgM [92]. Аналогичный тест может быть успешно использован для постановки диагноза врож-

денного сифилиса и, возможно, постепенно вытеснит методику с применением адсорбированных флюоресцентных антител. ELISA-тест также обладает преимуществами перед методами контраиммуноэлектрофореза и латексной агглютинации [93]; кроме того, отмечены лучшие результаты при использовании этого теста для диагностики коклюша по сравнению с методикой выделения из носовых ходов микроорганизмов *Bordetella pertussis* [94].

Иммуноглобулины содержимого бронхов

Giacoia и соавт. высказали предположение о возможности выявления респираторной инфекции у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, путем исследования иммунного ответа в выделениях дыхательных путей. Эти авторы определили характер бактериальной (за исключением хламидии) колонизации содержимого бронхов, исследовали специфические антитела, направленные против этих бактерий, и уровни IgM в содержимом бронхов и сыворотке новорожденных с клиническими и рентгенологическими признаками пневмонии. Они выявили несомненные признаки иммунного ответа у 24 из 41% обследованных новорожденных. Цитируемые авторы учитывали возможность того, что высокие концентрации IgM, отмеченные в содержимом бронхов, могут быть связаны с повышенной экссудацией и загрязнением кровью; однако они пришли к выводу, что отмеченные уровни IgM были действительно результатом действия механизмов местного иммунного ответа, так как были выше, чем уровни IgM в сыворотке, корреляции между этими двумя показателями отмечено не было и выраженные подъемы и падения уровней IgM в содержимом бронхов не сопровождались подобными изменениями в сыворотке [95].

Моноклональные антитела

Kohler, Milstein иммунизировали мышь эритроцитами барана, что приводило к формированию антител. Им удалось слить миеломную клетку с продуцирующим антитела В-лимфоцитом из селезенки мыши. Образовавшаяся «гибридома» оказалась способной вырабатывать неограниченное число антител абсолютно одного и того же типа (моноклональные), причем генетическая информация, принесенная В-лимфоцитом, позволяла продуцировать антитела с определенной специфичностью, а генетическая информация опухолевой клетки поддерживала состояние гибридомы [96].

Приготавливаемые обычным способом диагностические средства против одних микроорганизмов обычно перекрестно реагируют с другими микроорганизмами; кроме того, титр антител в приготовленных препаратах достаточно низкий, сами они до-

рого стоят и поставляются в ограниченных количествах. Метод слияния клеток, как и предполагали цитируемые авторы, оказался мощным инструментом для выработки специфических антител, направленных на заранее определенный вид антигена. Моноклональные антитела могут найти применение в целом ряде областей медицины, но их применение при инфекционных заболеваниях до сих пор ограничено сферой диагностики, хотя, по-видимому, можно предположить возможность их широкого применения для лечения. Были получены линии клеток, вырабатывающие большие количества антител к стрептококкам группы В типа II и III, которые применяются для быстрого выявления этих микроорганизмов [97]. Удалось также обнаружить с помощью этого метода *Chlamydia trachomatis* [98].

Контраиммуноэлектрофорез

С помощью использования специфических антисывороток метод контраиммуноэлектрофореза позволяет зарегистрировать большинство бактериальных антигенов в течение часа. Исследуемая жидкость организма (кровь, спинномозговая жидкость, моча) и антисыворотка помещаются в лунках на соответствующем геле, в котором создается электрическое поле; появление линий преципитации указывает на положительный результат. Слишком большое число микроорганизмов, способных вызывать инфекции в неонатальном периоде, и отсутствие необходимых антисывороток делают этот тест менее приемлемым для детей этой возрастной группы, чем для более старших детей, хотя наличие данных о предыдущем характере колонизации новорожденного может способствовать выбору антигена. В редких случаях отмечаются ложноположительные результаты, более часто наблюдаются ложноотрицательные результаты при диагнозе менингита новорожденных [99]. Метод контраиммуноэлектрофореза также был применен для определения продуктов расщепления компонента комплемента С3. Наличие этих продуктов было выявлено у 7 из 8 новорожденных с бактериемией и только у одного из 11 неинфицированных новорожденных контрольной группы [100].

Метод латексной агглютинации

Для выявления антигена стрептококка группы В в моче новорожденных с инфекцией, вызванной этим возбудителем, метод латексной агглютинации, в основе которого лежит агглютинация покрытых антителами частиц латексной резины при воздействии специфического бактериального антигена [101], оказался более чувствительным, чем метод контраиммуноэлектрофореза, хотя при первом методе отмечается большая вероятность ложноположительных результатов [102]. Этот метод оказался также во много раз эффективнее метода контраиммуно-

электрофореза при выявлении ранних инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, в сочетании с низким уровнем антигена в крови [103]. Метод латексной агглютинации выполняется более быстро, чем метод контраиммуноэлектрофореза, который в свою очередь требует меньших затрат времени, чем тест ELISA. В настоящее время коммерческие предприятия производят реагенты с высокой чувствительностью [170].

Тест с лизатом амебоцитов *Limulus*

При лизисе клеток крови (амебоцитов) подковообразного краба (*Limulus polyphemus*) высвобождается профермент, который может быть активирован бактериальными липополисахаридами. Этот активированный фермент воздействует на другой протеин (коагулоген), содержащийся в лизате, вызывая коагуляцию последнего и формирование сгустка. Эта реакция лежит в основе теста. С помощью теста с лизатом амебоцитов удается с достаточной степенью надежности определять наличие эндотоксина в спинномозговой жидкости [104, 105], что может быть использовано для раннего выявления менингита [106].

Менее изучена пригодность теста для выявления эндотоксемии вследствие присутствия в крови ингибиторов. Были предложены различные методы инактивации последних [107], но в настоящее время пробы, поставленные у детей, часто дают положительные результаты, хотя впоследствии наличие бактериемии не подтверждается [108]. Это особенно характерно для новорожденных с гипербилирубинемией, представленной непрямым билирубином, причем билирубин и эндотоксин подавляются в печени гепатоцитами и звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетками Купфера) соответственно [109]. Следовательно, в настоящее время описываемый тест не может быть использован в качестве надежного индикатора бактериемии [110].

Реактанты острой фазы воспаления

С-реактивный белок (СРБ)

С-реактивный белок является глобулином, который часто, хотя и не во всех случаях, обнаруживается в острой стадии воспалительных [111] и при некоторых небактериальных заболеваниях, сопровождающихся разрушением тканей [112]. Было высказано предположение, что в основном этот белок служит для распознавания и связывания потенциально токсических веществ в плазме, высвобожденных в результате разрушения тканей, что обеспечивает их детоксикацию и выведение из организма [113]. В конце беременности С-реактивный белок часто определяется в сыворотке крови матери, однако он не способен пересекать плацентарный барьер. Кроме того, плод способен синтезировать это вещество, так как С-реактивный белок иногда

обнаруживается в пуповинной крови [114], и в течение первого месяца жизни положительная реакция отмечается у большого числа новорожденных [115].

Метод латексной агглютинации дает положительные или отрицательные результаты в течение 15 мин [116]; с помощью адаптированного метода латексной агглютинации в течение 2 ч могут быть получены полуколичественные результаты [117]. Точные количественные изменения с помощью электроиммунодиффузии занимают по крайней мере 24 ч [117]. Для измерения С-реактивного белка в спинномозговой жидкости была применена быстрая количественная методика с использованием лазерной нефелометрии [171]. Используя полуколичественный метод, Sabel, Wadsworth обнаружили, что в первые 3 дня жизни у 94% из 98 неинфицированных новорожденных уровень С-реактивного белка был меньше или равен 15 мг/л (у 82% он был менее 10 мг/л). С 4-го по 7-й день после рождения у 96% новорожденных уровень С-реактивного белка составлял менее 10 мг/л. У детей в возрасте до 3 дней жизни верхним пределом для содержания С-реактивного белка считается 16 мг/л, а в возрасте от 4 до 13 дней — 8 мг/л [117]. Другие результаты по данным пуповинной крови и последующие расчеты в основном совпадают с этими данными [116, 118]. Sabel, Wadsworth также обследовали 20 новорожденных с неонатальной бактериемией или бактериальным менингитом; у 5% из них получены ложноположительные результаты, а у 15% — ложноотрицательные [117]. Серийные изменения уровней С-реактивного белка с использованием количественных методов показывают их быстро прогрессирующее возрастание у новорожденных с доказанной бактериальной или системной грибковой инфекцией. С началом антибактериальной терапии содержания С-реактивного белка начинает уменьшаться и затем отражает состояние инфекционного процесса, недоступное для определения при использовании менее точных методов [118]. Таким образом, количественные тесты могут оказаться в этом отношении полезными, хотя авторы этой книги нашли этот метод противоречивым при применении у новорожденных с обострением менингита, вызванного *E. coli*. Латексный тест успешно использовался в качестве составной части сложного набора скрининг-тестов [116].

Фибриноген

Повышенный уровень фибриногена так же, как и С-реактивного белка, гаптоглобина и орозомикуида, отмечается во время острой фазы реактивных изменений в составе сывороточных протеинов [119] и может иметь место при неонатальных инфекциях [120]. В течение 1-го и 2-го дней жизни уровни фибриногена были значительно повышены у инфицированных детей по сравнению с неинфицированными детьми контрольной группы, у которых в 1-й и 2-й дни жизни среднее содержание фибрино-

гена составляло $2,06 \pm 0,31$ и $2,32 \pm 0,10$ г/л соответственно. Для выполнения этого теста достаточно всего лишь нескольких капель капиллярной крови, причем забор ее и необходимые измерения могут быть произведены в течение 30 мин. Однако в небольшой части результаты могут быть ложноотрицательными и ложноположительными [120].

Гаптоглобин

Гаптоглобин представляет собой протеин плазмы — α_2 -глобулин, синтезируется в печени и связывает гемоглобин при распаде эритроцитов. Уровень гаптоглобина в плазме может быть оценен с помощью метода количественной спектрофотометрии [121]. Нормальные уровни в первые 2 нед жизни ребенка редко превышают 0,3 г/л, но у инфицированных новорожденных эти значения могут быть в 3 раза или более выше [122].

Орозомукоид

Другой представитель протеиновой фракции реактантов острой фазы — орозомукоид является кислым гликопротеином α_1 . Уровень его в сыворотке может быть определен с помощью радиальной иммунодиффузии. При использовании одного и того же метода отмечено расхождение результатов, полученных в различных лабораториях, в отношении среднего отклонения уровня орозомукоида. Уровень в пуповинной крови, по данным различных лабораторий, колебался от $0,08 \pm 0,04$ г/л (для недоношенных $0,06 \pm 0,03$ г/л) [123] до $0,26 \pm 0,1$ г/л [124]. В возрасте 7 дней уровень орозомукоида для доношенных (и недоношенных) новорожденных соответствует $0,027 \pm 0,04$ ($0,010 \pm 0,03$) г/л [123], между 2-м и 10-м днями жизни — $0,37 \pm 0,018$ ($0,20 \pm 0,015$) г/л [124]. У инфицированных новорожденных отмечаются уровни, значительно превышающие пределы двух стандартных отклонений, установленных соответствующими лабораториями [123, 124], которые по мере выздоровления возвращаются к нормальным цифрам [123]. Новейшие методы позволяют определять содержание орозомукоида более быстро, однако, возможно получение ложноотрицательных результатов [172].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

С помощью микрометода, для которого требуется небольшое количество крови, было показано, что в норме СОЭ бывает очень небольшой в первые дни жизни ребенка и находится в обратной зависимости по отношению к гематокриту [125—128]. Повышение СОЭ отмечается у новорожденных с системной бактериальной инфекцией [127—129], однако в 50% случаев она увеличивается лишь спустя 24—48 ч после появления клиниче-

ских признаков инфекции [128]. Возможность ложноотрицательных и ложноположительных результатов делает этот метод, примененный отдельно, ненадежным.

Спинномозговая жидкость (СМЖ)

При подозрении на инфекцию в неонатальном периоде лишь в редких случаях возможно пренебречь исследованием спинномозговой жидкости, хотя многие авторы считают, что люмбальная пункция технически выполняется более легко у новорожденных при использовании иглы без стилета, снабженной центральным пластиковым наконечником для захвата. Такой подход представляется нецелесообразным, так как в спинномозговую жидкость могут попадать микроорганизмы кожи, что будет приводить к ложноположительным результатам окраски по Граму [130]. Использование иглы без стилета также повышает риск образования эпидермоида. Отмечается значительное увеличение результатов данных исследования спинномозговой жидкости у новорожденных группы повышенного риска, с бактериальным менингитом и без него [131], и следует всегда помнить, что даже у здоровых новорожденных по сравнению с детьми старшей возрастной группы в спинномозговой жидкости отмечаются более высокий уровень белка, повышенное число клеточных элементов и сниженная концентрация глюкозы [132]. Показатели, полученные при обследовании группы из 87 доношенных и 30 недоношенных новорожденных с повышенным риском инфекции, но без бактериального или вирусного менингита, приведены в табл. 6.

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА, НЕ СТРАДАЮЩИХ МЕНИНГИТОМ¹

Показатели	Доношенные	Недоношенные
Белок (среднее значение и предел колебаний)	0,9 г/л (0,2—1,7)	1,15 г/л (0,65—1,5)
Клетки ² (среднее значение и предел колебаний)	8,2 в 1 мкл (0—32)	9,0 в 1 мкл (0—29)
Глюкоза (в виде процентного отношения к уровню сахара крови)	81 %	74 %

¹ Цит. по Sarff L. D., Platt L. H., McCracken G. H. Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high — risk infants with and without meningitis. — J. Pediatr. 88: 473—477, 1976.

² Приблизительно 60% клеток составили нейтрофильные лейкоциты; явной зависимости между количеством эритроцитов и лейкоцитов выявлено не было.

При выраженном окрашивании спинномозговой жидкости кровью возникают трудности в оценке количества лейкоцитов. Osborn, Pizer производили подсчет лейкоцитов в спинномозговой

жидкости у 9 новорожденных, не страдающих менингитом [133], причем во всех случаях одновременно подсчитывали эритроциты и лейкоциты в периферической крови. Эти авторы обнаружили, что при попадании в спинномозговую жидкость периферической крови в концентрации, превышающей $1,0 \times 10^9/\text{л}$, среднее содержание лейкоцитов в спинномозговой жидкости составило лишь 25% от ожидаемого уровня (на основании отношения эритроцитов к лейкоцитам в периферической крови). Цитируемые авторы считают, что даже в случае, когда число лейкоцитов оказывается меньше ожидаемого, сохраняется возможность того, что некоторое их количество имелось в спинномозговой жидкости до попадания в нее крови, что свидетельствует о том, что окрашивание спинномозговой жидкости кровью может маскировать наличие менингита. Попадание в спинномозговую жидкость менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ клеток периферической крови не сопровождается изменениями количества лейкоцитов в спинномозговой жидкости [133].

Во всех случаях следует производить окраску по Граму и внимательно исследовать мазки даже при отсутствии биохимических изменений или признаков плеоцитоза, в связи с тем что на ранних стадиях заболевания может наблюдаться большое число бактерий, несмотря на отсутствие или же небольшое количество лейкоцитов в спинномозговой жидкости. Диагноз бактериального менингита не может быть установлен с уверенностью без получения положительных результатов посевов спинномозговой жидкости. В отдельных случаях достигнуть этого не удастся даже при наличии положительных результатов окрашивания по Граму; причиной отрицательного результата может быть проведение антибактериальной терапии до начала обследования. Необходимо помнить о возможности присутствия в качестве инфицирующего микроорганизма *Mycoplasma hominis*, так как для его выделения требуются специальные культурные среды [134, 135].

Теоретически контраиммуноэлектрофорез и подобные ему методы могут быть полезными для быстрого выделения антигена из спинномозговой жидкости, но существуют ограничения для их применения, особенно в отношении грамотрицательных кишечных микроорганизмов, о которых речь уже шла выше. Было высказано предположение о возможности применения газожидкостной хроматографии для гемотипирования бактерий [136]. В раннем неонатальном периоде новорожденный, страдающий менингитом, может быть колонизирован инфицирующими микроорганизмами в нескольких поверхностных точках тела, поэтому в неясных случаях применение этого метода может быть полезным при выборе терапии. Это, естественно, не относится к лечению детей более старшего возраста [137]. Следует также помнить, картина исследования спинномозговой жидкости при вирусном менингите может быть весьма схожей с таковой при отмечаемом вначале доминировании нейтрофилов.

Рентгенологический метод и сопутствующие методики

Рентгенологический метод и сопутствующие ему исследования, возможно, оказываются наиболее полезными при наблюдении за развитием инфекции, чем для ранней постановки диагноза. Следует подчеркнуть трудность дифференцирования молниеносной интранатальной инфекции, сочетающейся с пневмонией, вызванной такими микроорганизмами, как стрептококк группы В, от болезни гиалиновых мембран по данным рентгенографии грудной клетки [138, 139]. В период развития пневмонии возможно образование пневматоцеле [140], однако похожие зоны просветления были отмечены после обширных инфарктов в легких [141]. Рентгенологические признаки некротизирующего энтероколита — раздувание петель кишечника, наличие воздуха в его стенках, проявляющееся в виде линейных полосок или в виде мыльных пузырьков (кишечный пневматоз) в сочетании с наличием или отсутствием газа в портальной системе печени — в настоящее время получили широкое признание. В большинстве далеко зашедших случаев заболевания они могут сопровождаться перфорацией, о чем свидетельствует так называемый признак футбольного мяча, проявляющийся наличием свободного воздуха ниже диафрагмы (см. рис. 31). Особое внимание исследователи уделяют наблюдаемой иногда картине обширного пневматоза, не сопровождаемого вздутием петель кишечника, что обычно отмечается при более благоприятном клиническом течении заболевания [142, 143]. Некоторые хирурги считают необходимым проведение повторных рентгенограмм через каждые 6 ч для наблюдения за положением и конфигурацией расширенных петель кишечника, отмечаемых при этом заболевании, и уточнения оптимального момента для хирургического вмешательства, что, однако, не всегда необходимо. Колоссальное повышение экспозиции к облучению некоторых сильно недоношенных больных новорожденных с целью диагностической рентгенографии, отмечаемое в последние годы, хотя в некоторых случаях и обусловлено жизненными показаниями, тем не менее не может не настораживать. Ультразвуковое сканирование печени и сердца позволяет установить наличие мельчайших пузырьков воздуха в системе портальной вены и системных сосудов, соответственно, выявляемых в виде участков повышенной плотности ультразвуковых волн [173]. Однако эти признаки являются поздними проявлениями тяжелого заболевания.

В течение нескольких дней после установления клинического диагноза, подтвержденного с помощью исследования аспирата из кости и межсуставного пространства, признаков остеомиелита или инфекционного артрита при рентгенологическом исследовании можно не обнаружить. Возможность более ранней постановки диагноза при использовании радиоизотопного сканирования с применением технеция отмечается в литературе, но этот метод не во всех случаях является надежным. Бурно

протекающий врожденный сифилис с распространенным периоститом в настоящее время наблюдается редко. Компьютерная томография или ультразвуковое сканирование с реальным временем могут способствовать получению данных, предупреждающих о развитии венрикулита или образования гидроцефалии, порэнцефалических цист, или абсцесса мозга в ходе бактериального менингита. Эхокардиография может также оказаться полезным исследованием для постановки диагноза в редких случаях гнойного перикардита.

Диагностика врожденного туберкулеза

Быстрая постановка диагноза врожденного туберкулеза может быть связана с трудностями, хотя имеет большое значение, так как применение современных антитуберкулезных препаратов значительно улучшило прогноз этого когда-то фатального заболевания. При использовании культур, выращиваемых из посевов костного мозга для получения кислотоустойчивых бактерий, можно получать положительные результаты в течение более короткого времени, чем при применении культур, получаемых из традиционных смывов содержимого желудка. В случаях серьезного подозрения на наличие врожденного туберкулеза может быть оправдано биопсийное исследование печени, в результате которого могут быть обнаружены типичные гранулемы с присутствующими в них кислотоустойчивыми бактериями. Открытая биопсия легких также применялась при исследованиях [174].

Методика сбора мочи

Методы сбора проб мочи у новорожденных, отвечающие всем необходимым требованиям, изучались многими исследователями [144]. В ходе этих работ использовались мешки для собирания мочи, другие виды контейнеров, закрепляемых в области промежности, метод чистой порции мочи, катетеры, надлобковая пункция. Все методы требуют выдержки и тщательного технического исполнения.

Мешки для сбора мочи

Из методов обработки кожи промежности перед применением мешков для сбора мочи в литературе приводятся как методы, вообще не связанные с какой-либо обработкой кожи [145], так и методы при которых применялись антибактериальные вещества [146] или многократная ирригация полости крайней полости (препуциального мешка) и вульвы [147]. Авторы настоящей книги отдают предпочтение простому обмыванию промежности новорожденных водой с мылом и высушиванию кожи, так как применение любых антибактериальных средств может

привести к получению ложноотрицательных результатов. Специальные мешки для сбора мочи, в которых предусмотрено устройство, обеспечивающее немедленное перетекание ее во второе отделение мешка, не контактирующее с кожей промежности, теоретически предпочтительнее, однако остаются дорогостоящими. Независимо от типа используемого приемника мочи последний по мере отхождения мочи следует немедленно опорожнять, что требует постоянного наблюдения. В случае, если приемник мочи остается незаполненным в течение нескольких часов, его следует заменить другим. Применение мешков для сбора мочи является наименее надежным из всех методов, особенно у девочек, однако их устройство позволяет получить мочу с отрицательными результатами культур у большинства новорожденных.

Метод сбора чистой порции мочи

Для сбора чистой порции мочи Cruickshank, Edmond использовали метод, при котором проводилось тщательное обмывание области промежности водой с мылом с разведением половых губ у девочек, причем у мальчиков ретракция крайней плоти не предпринималась. Новорожденного с разведенными бедрами поддерживали в таком положении, что струя мочи направлялась в стерильный контейнер, который не соприкасался с кожей [148]. Другие исследователи поддерживали новорожденных за живот, при этом слегка поколачивали паравerteбральные мышцы с целью стимуляции мочеиспускания [149]. Многие другие авторы отдают предпочтение легкому массажированию наполненного мочевого пузыря с помощью большого и указательного пальцев. При таком методе моча обычно отходит в течение нескольких минут, причем первые капли ее не используют [150]. McCaughy, Priles, Lizenpaп считают, что чистая порция мочи может быть получена более чем у $\frac{3}{4}$ новорожденных [146, 151]; однако незрелость и общее тяжелое состояние некоторых новорожденных не позволяют применять у них наиболее энергичные из этих приемов.

Надлобковая аспирация мочи

При полном мочевом пузыре надлобковая аспирация мочи дает возможность получения однозначного ответа, который может стать решающим для проведения ранней эффективной терапии инфекционных заболеваний мочевыделительных путей. При пальпации мочевого пузыря, относящегося у новорожденных к поверхностно залегающим органам брюшной полости, кожу в надлобковой области следует тщательно обработать 70% спиртом. Иглу № 21 длиной 3,8 см следует вводить под углом 20—30° по отношению к перпендикулярной линии, отступя на 2—3 см выше лонного сочленения, причем проникновение в по-

лость мочевого пузыря следует осуществлять быстрым движением и на глубину не более 2 см. При отсутствии опыта манипуляцию можно выполнять под контролем ультразвукового исследования [152] или трансиллюминации [153]. Аспирацию мочи следует производить чрезвычайно плавно. Забирать мочу необходимо по мере введения иглы, что исключает загрязнение ее кончика при попадании в прямую кишку. Такая ситуация возможна при недостаточно наполненном мочевом пузыре, и в этом случае результаты не могут считаться достоверными. Проводимая опытным специалистом надлобковая аспирация мочи является относительно безопасной процедурой. Однако имеются сообщения об отдельных осложнениях, к которым следует отнести транзиторную микро- (очень редко) или макрогематурию и гематому стенки мочевого пузыря [154], перфорацию кишечника [155, 156] с последующим развитием надлобкового абсцесса [157]. Описан также случай смерти здорового новорожденного, последовавшей после развития умеренной лихорадки и анаэробной бактериемии [158]. Анаэробная бактериемия, также отмеченная у 2 других новорожденных, может, конечно, иметь случайный характер, однако в качестве осложнения она наблюдалась также и у экспериментальных животных [159].

Катетеризация

Техническая сторона методики катетеризации у новорожденных не отличается от таковой у детей других возрастных групп, однако особое внимание следует уделить предупреждению проникновения бактерий, для чего область промежности следует неоднократно обмыть водой с мылом. Введение катетера может быть связано с особыми трудностями у очень маленьких новорожденных мужского пола и в настоящее время к этой манипуляции прибегают только в тех случаях, когда попытка надлобковой аспирации мочи оказалась безуспешной.

При бактериурии бактерии в моче могут быть обнаружены при микроскопическом исследовании как центрифугированной порции свежей мочи [160], так и нецентрифугированной мочи [161]. Каплю мочи следует поместить в счетную камеру Фукса — Розенталя, что позволяет различать бактерии под большим увеличением, причем они обычно выявляются в больших количествах в виде подвижных палочек. Этот метод позволяет установить предположительный диагноз у больных новорожденных с большой степенью вероятности еще до получения лабораторного подтверждения. Методика использования бумажных индикаторных полосок, с помощью которых при наличии бактериурии фиксируется поглощение глюкозы, не зарекомендовал себя как надежный скрининг-тест у новорожденных [162]. При подсчете лейкоцитов очень важно, особенно в первые дни жизни ребенка, дифференцировать их от клеток почечных канальцев и кле-

ток плоского эпителия. Для этого к 0,5 мл мочи следует добавить несколько капель 2,7-диаминофлюоренфлаксина В и тщательно перемешать [163]; при этом лейкоциты окрашиваются в темный сине-черный цвет, а клетки почечных канальцев и плоского эпителия — в розовый цвет. Несоблюдение такого дифференцированного подхода при подсчете клеток может привести к ошибочно высоким результатам. При исследовании нецентрифугированных, но тщательно перемешанных с помощью встряхивания проб мочи в норме определяется менее 10 лейкоцитов в 1 мкл у детей обоего пола [148]. По мере повышения рН мочи больше 5,8, клеточные элементы быстро разрушаются [164], в связи с чем микроскопическое исследование следует выполнять как можно скорее после сбора мочи.

При условии, что посев из пробы мочи перенесен на чашку не позднее чем через 1 ч после сбора или в течение 48 ч в случае хранения пробы при температуре 4 °С, при сборе мочи с помощью мешка или методом чистой порции, отрицательный результат или незначительный рост бактерий позволяют исключить инфекцию мочевыводящих путей. В качестве критериев для постановки диагноза инфекции мочевыводящих путей у детей и новорожденных выбраны показатели, в целом аналогичные таковым у взрослых [165]. Так, бактериурия должна отмечаться в двух последующих пробах, что проявляется наличием более 10^5 формирующих колоний в 1 мл свежей мочи или любым ростом бактерий, при условии, что моча получена с помощью метода надлобковой аспирации [166]. Только тщательные и длительные исследования позволяют установить применимость подобных критериев у детей в период новорожденности, к сожалению, такие работы в настоящее время еще не проводятся. Как и у женщин с колиформной инфекцией нижних отделов мочевыделительных путей в сочетании с клиническими проявлениями, наличие более 100 бактерий в 1 мл мочи у новорожденного является диагностическим критерием с высокой чувствительностью и специфичностью [167].

Не всегда имеется возможность проведения повторной пробы у больных новорожденных. Однако во всех случаях следует стремиться контролировать наличие возможной бактериурии (или лейкоцитурии) путем повторных заборов проб мочи с помощью мешков или метода чистой порции, а если состояние новорожденного этого требует — с помощью надлобковой аспирации мочи. Важность постановки диагноза инфекции мочевыделительных путей трудно переоценить, учитывая необходимость рентгенологического обследования и длительного наблюдения, в связи с чем надлобковая аспирация мочи является решающей методикой для окончательного подтверждения диагноза. Однако авторы книги не считают, что этот метод должен стать обычным во всех случаях сбора мочи для исследования, за исключением применения у тяжелобольных новорожденных. Возможно, в будущем будет показано, что критерий, согласно которому любой

бактериальный рост, полученный с помощью надлобковой аспирации мочи, рассматривается как свидетельство инфекции мочевыводительных путей, является ложным, так как микроорганизмы, выявляемые при этом, не обязательно прикрепляются к эпителию стенки мочевого пузыря, что в настоящее время считается важным условием в генезе инфекций мочевыводительных путей. Тем не менее очень трудно различить результаты положительных посевов мочи, полученных с помощью надлобковой аспирации в подобных случаях, от таковых при потенциально более серьезных последствиях.

Выводы

Становится очевидным, что число лабораторных методов для диагностики инфекции в последнее время значительно увеличилось. Далеко не все из описанных тестов выполняются в обычных лабораториях круглосуточно. Тесты существенно различаются по плотности и времени, необходимом для их выполнения; некоторые из них могут быть выполнены лишь только в научно-исследовательских лабораториях. За редким исключением, эти тесты до сих пор оказывают незначительную помощь в повседневной практике специалистов, пытающихся установить точный диагноз бактериальной инфекции с целью ограничения объема назначаемых антибактериальных препаратов до оптимального минимума.

Так как получение результатов исследования культур требует очень большого времени, при серьезных инфекциях новорожденных отношение юных лейкоцитов к общему числу нейтрофилов (Ю:Н-отношения) является, возможно, наиболее надежным из простых и быстро выполняемых тестов, хотя и он не лишен недостатков. Комбинация быстрых тестов (то есть тестов, результаты которых могут быть получены в течение часа) может оказаться более полезной, чем какой-либо один тест. Philip, Hewitt в результате длительных исследований пришли к выводу, что наиболее оптимальной является комбинация из пяти следующих тестов (в скобках приводятся пределы нормальных результатов): отношение палочкоядерных к общему числу нейтрофилов ($\geq 0,2$), общее число лейкоцитов ($< 5,0 \times 10^9/\text{л}$), латексный метод определения С-реактивного белка ($> 8 \text{ мг/л}$), скорость оседания эритроцитов ($\geq 15 \text{ мм/ч}$ в первый час жизни ребенка) и определяемый латексным методом уровень гаптоглобина ($> 0,25 \text{ г/л}$). Эти авторы обнаружили, что у 28 из 30 новорожденных, у которых впоследствии было доказано наличие инфекции, отмечались отклонения от нормальных результатов в двух или более тестах. Примерно у 28 из 71 новорожденного с отклонениями в двух или более тестах был впоследствии подтвержден сепсис, а у 17 других отмечалась большая вероятность инфекции. При наличии только одного теста с отклонениями от нормы вероятность неинфицированности новорожден-

ного составила 99% [116]. Sinclair пересмотрел результаты, полученные Philip, Hewitt, относительно случаев подтвержденного сепсиса или сепсиса с высокой степенью вероятности, по сравнению со случаями не подтвержденного сепсиса и случаями низкой степени его вероятности. По мнению этого автора, важными вспомогательными методами являются подсчет общего числа лейкоцитов и дифференциальный подсчет (лейкоцитарная формула), другие же вспомогательные тесты лишь незначительно повышают специфичность и точность прогностических выводов [168]. К сожалению, можно считать доказанным фактом, что глубокая нейтропения является плохим прогностическим признаком. В этой области в настоящее время необходимо продолжение научно-исследовательской работы. Неонатологи часто вынуждены объяснять лабораторным работникам необходимость срочного выполнения различных исследований, кроме того, им приходится постоянно повышать свое мастерство в выполнении некоторых быстрых тестов непосредственно у постели больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gibbs R. S., Blanco J. D. Premature rupture of the membranes. — *Obstet. Gynecol.*, 1982, 60, 671—679.
2. Courcol R. J., Roussel-Delvallez M., Puech F., Delecour M., Martin G. R. Quantitative bacteriological analysis of amniotic fluid. — *Biol. Neonate*, 1982, 42, 166—173.
3. Gravett M. G., Eschenbach D. A., Speigel-Brown C. A., Holmes K. K. Rapid diagnosis of amniotic-fluid infection by gas-liquid chromatography. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 725—728.
4. Benirschke K., Raphael S. I. *Candida albicans* infection of the amniotic sac. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958, 75, 200—202.
5. Relier J. P. Listeriosis. — *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 5 (Suppl. A), 51—57.
6. Morison J. E. *Foetal and Neonatal Pathology*. 3rd Ed. London, Butterworths, 1970.
7. Altshuler G., McAdams A. J. The role of the placenta in fetal and perinatal pathology. Highlights of an eight months' study. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 113, 616—626.
8. Russell P., Altshuler G. Placental abnormalities of congenital syphilis. A neglected aid to diagnosis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 160—163.
9. Blanc W. A. Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. — *J. Pediatr.*, 1961, 59, 473—496.
10. Benirschke K., Clifford S. H. Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. Frozen sections of the cord as an aid to early detection. — *J. Pediatr.*, 1959, 54, 11—18.
11. Vasan U., Lim D. M., Greenstein R. M., Raye J. R. Origin of gastric aspirate polymorphonuclear leukocytes in infants born after prolonged rupture of membranes. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 69—72.
12. Scanlon J. The early detection of neonatal sepsis by examination of liquid obtained from the external ear canal. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 247—249.
13. Graham Pole J. P., McAllister T. A. Gastric aspirate analysis in the newborn. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, 64, 109—112.
14. Yeung C. Y., Tam A. S. Y. Gastric aspirate findings in neonatal pneumonia. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 735—740.

15. Stone H. H. Studies in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of *Candida* sepsis in children. — *J. Pediatr. Surg.*, 1974, 9, 127—133.
16. Graham J. M. An investigation into the aerobic and anaerobic bacterial flora of normal and ill/low birth-weight newborn babies. PhD. Thesis, University of London, 1975.
17. Fairchild J. P., Graber C. D., Vogel E. H. Jr., Ingersoll R. L. Flora of the umbilical stump. 2,479 cultures. — *J. Pediatr.*, 1958, 53, 538—546.
18. Gupta J. M., Robertson N. R. C., Wigglesworth J. S. Umbilical artery catheterization in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1968, 43, 382—387.
19. Davies P. A., Darrell J. H., Chandran K. R., Waterworth P. M. The efficacy of antibiotics in the neonatal period. In: Watt P. J. (ed.) *The Control of Chemotherapy*. Edinburgh, Livingstone, 1970, pp. 49—68.
20. Lipsitz P. J., Cornet J. M. Blood cultures from the umbilical vein in the newborn infant. — *Pediatrics*, 1960, 26, 657—660.
21. Nelson J. D., Richardson I., Shelton S. The significance of bacteremia with exchange transfusion. — *J. Pediatr.*, 1965, 66, 291—299.
22. Anagnostakis D., Kamba A., Petrochilou V., Arseni A., Matsaniotis N. Risk of infection associated with umbilical vein catheterization. A prospective study in 75 newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 759—765.
23. Cowett R. M., Peter G., Hakanson D. O., Oh W. Reliability of bacterial culture of blood obtained from an umbilical artery catheter. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 1035—1036.
24. Holt R. J., Frankcombe C. H., Newman R. L. Capillary blood cultures. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 318—321.
25. Mangurten H. H., LeBeau L. J. Diagnosis of neonatal bacteremia by a microblood culture technique. A preliminary report. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 990—992.
26. Knudson R. P., Alden E. R. Neonatal heelstick blood culture. — *Pediatrics*, 1980, 65, 505—507.
27. Jennings P. B., Dixon R. S., McCarthy M. K., Mettler P. R. A modified peripheral capillary blood culture sampling technique. — *Pediatrics*, 1976, 57, 966—967.
28. Eitzman D. V., Smith R. T. The significance of blood cultures in the newborn period. — *Am. J. Dis. Child.*, 1957, 94, 601—603.
29. Battisti O., Mitchison R., Davies P. A. Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 775—778.
30. Oto A. Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — *J. Infect.*, 1982, 5, 117—126.
31. Dietzman D. E., Fischer G. W., Schoenknecht F. D. Neonatal *Escherichia coli* septicemia — bacterial counts in blood. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 128—130.
32. Fischer G. W., Grumrine M. H., Jennings P. B. Experimental *Escherichia coli* sepsis in rabbits. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 117—119.
33. Jennings P. B., Crumrine M. H., Fischer G. W., Cunningham T. C. Small-sample blood culture method for identification of bacteria in central arterial and peripheral blood. — *Appl. Microbiol.*, 1974, 27, 297—299.
34. Franciosi R. A., Favara B. E. A single blood culture for confirmation of the diagnosis of neonatal septicemia. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1972, 57, 215—219.
35. Pichichero M. E., Todd J. K. Detection of neonatal bacteremia. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 958—960.
36. Smith H. Leucocytes containing bacteria in plain blood films from patients with septicemia. — *Aust. Ann. Med.*, 1966, 15, 210—221.
37. Faden H. S. Early diagnosis of neonatal bacteremia by buffy-coat examination. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 1032—1034.
38. Storm W. Early detection of bacteremia by peripheral blood smears in critically ill newborns. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 415—416.
39. Strakova M. Bily krevni obraz u novorozence. — *Acta Univ. Carol. (Med.) (Praha)* 1964, 10, 261—297.

40. *Xanthou M.* Leucocyte blood picture in healthy fullterm and premature babies during neonatal period. — Arch. Dis. Child., 1970, 45, 242—249.
41. *Xanthou M.* Leucocyte blood picture in ill newborn babies. — Arch. Dis. Child., 1972, 47, 741—746.
42. *Gregory J., Hey E.* Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. — Arch. Dis. Child., 1972, 47, 747—753.
43. *Akenzua G. I., Hui Y. T., Milner R., Zipursky A.* Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infections. — Pediatrics, 1974, 54, 38—42.
44. *Sen S., Agarwal K. N.* Leucocytic alterations in diagnosis of neonatal sepsis. — Indian J. Med. Res., 1975, 63, 402—410.
45. *Zipursky A., Palko J., Milner R., Akenzua G. I.* The hematology of bacterial infections in premature infants. — Pediatrics, 1976, 57, 839—853.
46. *Kuchler H., Fricker H., Gugler E.* La formule sanguine dans le diagnostic precoce de la septicemie du nouveaune. — Helv. Paediatr. Acta, 1976, 31, 33—46.
47. *Fehlmann U., Loher E., Fanconi A.* Quantitative Untersuchungen der stabkernigen und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten beim Neugeborenen. — Helv. Paediatr. Acta, 1976, 31, 21—32.
48. *Dunham E. C.* Septicemia in the new-born. — Am. J. Dis. Child., 1933, 45, 229—253.
49. *Manroe B. L., Weinberg A. G., Rosenfeld C. R., Browne R.* The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. — J. Pediatr., 1979, 95, 89—98.
50. *Manroe B. L., Rosenfeld C. R., Weinberg A. G., Browne R.* The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal Group B streptococcal disease. — J. Pediatr., 1977, 91, 632—637.
51. *Merlob P., Amir J., Zaizov R., Reisner S. H.* The differential leukocyte count in full-term newborn infants with meconium aspiration and neonatal asphyxia. — Acta Paediatr. Scand., 1980, 69, 779—780.
52. *Lloyd B. W., Oto A.* Normal values for mature and immature neutrophils in very preterm babies. — Arch. Dis. Child., 1982, 57, 233—235.
53. *Christensen R. D., Bradley P. P., Rothstein G.* The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. — J. Pediatr., 1981, 98, 101—105.
54. *Cummins M. C.* Unpublished observations.
55. *Squire E., Favara B., Todd J.* Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. — Pediatrics, 1979, 64, 60—64.
56. *Christensen R. D., Rothstein G.* Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants. — Am. J. Clin. Pathol., 1979, 72, 608—611.
57. *Peavy K. J., Grant P. H., Hoff C. J.* Capillary venous differences in neonatal neutrophil values. — Am. J. Dis. Child., 1982, 136, 357—358.
58. *Oski F. A., Naiman J. L.* Hematologic Problems in the Newborn. 3rd Ed. Vol. 4. Major Problems in Clinical Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders Company, 1982.
59. *Baehner R. L., Nathan D. G.* Leukocyte oxidase: defective activity in chronic granulomatous disease. — Science, 1967, 155, 835—836.
60. *Park B. H., Fibrig S. M., Smithwick E. M.* Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic aid. — Lancet, 1968, 2, 532—534.
61. *Miller M. E., Stiehm E. R.* Phagocytic, opsonic and immunoglobulin studies in newborns. — Calif. Med., 1973, 119, 43—63.
62. *Bjorksten B.* The nitroblue tetrazolium (BT) test. A methodological and clinical study. Thesis, University of Umea, Sweden, 1974.
63. *Cocchi P., Mori S., Becattini A.* NBT tests in premature infants (letter). — Lancet, 1969, 2, 1426—1427.
64. *Cocchi P., Mori S., Becattini A.* Nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils of newborn infants in in vitro phagocytosis test. — Acta Paediatr. Scand., 1971, 60, 475—478.

65. *Humbert J. R., Kurtz M. L., Hathaway W. E.* Increased reduction in nitroblue tetrazolium by neutrophils of newborn infants. — *Pediatrics*, 1970, 45, 125—128.
66. *Park B. H., Holmes B., Good R. A.* Metabolic activities in leukocytes of newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1970, 76, 237—241.
67. *McCracken G. H. Jr., Eichenwald H. F.* Leukocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1971, 121, 120—126.
68. *Anderson D. C., Pickering L. K., Feigin R. D.* Leukocyte function in normal and infected neonates. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 420—425.
69. *Dalens B., Bezou M.-J., Travade P., Coulet M., Haberer J.-P., Vanneville G.* Evaluation on infectious episodes in neonates using a new procedure for the nitroblue tetrazolium test. — *Early Hum. Dev.*, 1982, 6, 15—23.
70. *Donato H., Gebara E., deCosen R. H., Gioseffi O.* Leukocyte alkaline phosphatase activity in the diagnosis of neonatal bacterial infections. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 242—244.
71. *Corrigan J. J. Jr.* Thrombocytopenia: a laboratory sign of septicemia in infants and children. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 219—221.
72. *Stuart R. D.* Transport medium for specimens in Public Health bacteriology. — *Publ. Hlth Rep., Washington*, 1959, 74, 431—438.
73. *Gillespie W. A., Simpson K., Tozer R. C.* Staphylococcal infection in a maternity hospital. Epidemiology and control. — *Lancet*, 1958, 2, 1075—1080.
74. *Sprunt K., Leidy G., Redman W.* Abnormal colonization of neonates in an intensive care unit: means of identifying neonates at risk of infection. — *Pediatr. Res.*, 1978, 12, 998—1002.
75. *Darougar S., Jones B. R.* Conjunctival swabbing for the isolation of TRIC agent (Chlamydia). — *Br. J. Ophthalmol.*, 1971, 55, 585—590.
76. *Mardh P.-A., Zeeberg B.* Toxic effect of sampling swabs and transportation test tubes on the formation of intracytoplasmic inclusions of Chlamydia trachomatis in McCoy cell cultures. — *Br. J. Vener. Dis.*, 1981, 57, 268—272.
77. *Honda T., Akhtar Q., Glass R. I., Golam Kibriya A. K. M.* A simple assay to detect *Escherichia coli* producing heat labile enterotoxin: results of a field study of the Biken test in Bangladesh. — *Lancet*, 1981, 2, 609—610.
78. *Miller M. J.* Fungal Infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 464—506.
79. *Sherman M. P., Goetzman B. W., Ahljors C. E., Wennberg R. P.* Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. — *Pediatrics*, 1980, 65, 258—263.
80. *Maki D. G., Weise C. E., Sarafin H. W.* A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1305—1309.
81. *Adam R. D., Edwards L. D., Becker C. C., Schrom H. M.* Semiquantitative cultures and routine tip cultures on umbilical catheters. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 123—126.
82. *Yolken R. H., Hughes W. T., Stopa P. J.* Rapid diagnosis of infections caused by β -lactamase-producing bacteria by means of an enzyme radioisotopic assay. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 715—720.
83. *Hobbs J. R., Davis J. A.* Serum γ G-globulin levels and gestational age in premature babies. — *Lancet*, 1967, 1, 757—759.
84. *Adinolfi M., Woods C. B. S.* Ontogenesis of immunoglobulins and components of complement in man. — In: Adinolfi M., Humphrey J. (eds.) *Immunology and Development*. Clinics in Developmental Medicine № 34. London, Spastics International Medical Publications in association with William Heinemann Medical Books Ltd., 1969, pp. 27—61.
85. *Pilgrim U., Fontanellaz H. P., Evers G., Hitzig W. H.* Normal values of immunoglobulins in premature and in fullterm infants, calculated as percentiles. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1975, 30, 121—134.
86. *Haider S. A.* Serum IgM in diagnosis of infection in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 382—393.

87. *Cederqvist L. L., Francis L. C., Zervoudakis I. A., Becker C. G., Litwin S. D.* Fetal immune response following prematurely ruptured membranes. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 321—327.
88. *Cederqvist L. L., Zervoudakis I. A., Ewool L. C., Litwin S. D.* The relationship between prematurely ruptured membranes and fetal immunoglobulin production. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 784—788.
89. *Matthews T. G., O'Herlihy C.* Significance of raised immunoglobulin M levels in cord blood of small-for-gestational-age infants. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 895—898.
90. *Boersma E. R.* Serum immunoglobulins IgG, IgM, and IgA in maternal cord blood pairs from infants of normal and low birthweights in Tanzania. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 31—35.
91. *Ackerman B. D.* Congenital syphilis: observations on laboratory diagnosis of intrauterine infection. — *J. Pediatr.*, 1969, 74, 459—462.
92. *Noat Y., Desmonts G., Remington J. S.* IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 32—36.
93. *Pepple J., Moxon E. R., Yolken R. H.* Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of the type-specific antigen of *Haemophilus influenzae* b: a preliminary report. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 233—237.
94. *Granstrom M., Granstrom G., Lindfors A., Asketof P.* Serologic diagnosis of whooping cough by an enzyme-linked immunosorbent assay using fimbrial hemagglutinin as antigen. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 741—745.
95. *Giacoaia G. P., Neter E., Ogra P.* Respiratory infections in infants on mechanical ventilation: the immune response as a diagnostic aid. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 691—695.
96. *Kohler G., Milstein C.* Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. — *Nature*, 1975, 256, 495—497.
97. *Polin R. A., Kennett R.* Use of monoclonal antibodies in an enzyme immunoassay for rapid identification of Group B *Streptococcus* types II and III. — *J. Clin. Microbiol.*, 1980, 11, 332—336.
98. *Stephens R. S., Tam M. R., Kuo C.-C., Nowinski R. C.* Monoclonal antibodies to *Chlamydia trachomatis*: antibody specificities and antigen characterization. — *J. Immunol.*, 1982, 128, 1083—1089.
99. *McCracken G. H. Jr.* Rapid identification of specific etiology in meningitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 706—708.
100. *Drew J. H., Arroyave C. M.* Complement activation: use in the diagnosis of infection in newborn infants. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 255—256.
101. *Whittle H. C., Tugwell P., Egler L. J., Greenwood B. M.* Rapid bacteriological diagnosis of pyogenic meningitis by latex agglutination. — *Lancet*, 1974, 2, 619—621.
102. *Bromberger P. I., Chandler B., Gezon H., Haddow J. E.* Rapid detection of neonatal group B streptococcal infections by latex agglutination. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 104—106.
103. *Scheifele D. W., Ward J. I., Siber G. R.* Advantage of latex agglutination over countercurrent immunoelectrophoresis in the detection of *Haemophilus influenzae* Type b antigen in serum. — *Pediatrics*, 1981, 68, 888—891.
104. *McCracken G. H. Jr., Sarff L. D.* Endotoxin in cerebrospinal fluid. Detection in neonates with bacterial meningitis. — *JAMA*, 1976, 235, 617—620.
105. *Kelsey M. C., Lipscomb A. P., Mowles J. M.* *Limulus* amoebocyte lysate endotoxin test: an aid to the diagnosis in the septic neonate? — *J. Infect.*, 1982, 4, 69—72.
106. *Kahle R., Dunkle L. M.* Microassay for CSF endotoxin in diagnosis and prognosis of gram-negative meningitis (abstract). — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 163.
107. *DuBose D. A., Lemaire M., Basamania K., Rowlands J.* Comparison of plasma extraction techniques in preparation of samples for endotoxin testing by the *Limulus* amoebocyte lysate test. — *J. Clin. Microbiol.*, 1980, 11, 68—72.
108. *Scheifele D. W., Melton P., Whitchelo V.* Evaluation of the *Limulus* test for endotoxemia in neonates with suspected sepsis. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 899—903.

109. *Goldberg P. K., Kozinn P. J., Kodsi B., Lewittis R., Ackerman B., Aschenbrand L., Feldman F.* Endotoxemia and hyperbilirubinemia in the neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 845—848.
110. *Goldstein J. A., Reller L. B., Wang W.-L. L.* Limulus amebocyte lysate test in neonates. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1976, 66, 1012—1015.
111. *Tillett W. S., Francis T. Jr.* Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. — *J. Exp. Med.*, 1930, 52, 561—571.
112. *Lofstrom G.* Comparison between the reactions of acute phase serum with Pneumococcus C-polysaccharide and with Pneumococcus type 27. — *Br. J. Exp. Pathol.*, 1944, 25, 21—26.
113. *Pepys M. B.* C-reactive protein fifty years on. — *Lancet*, 1981, 1, 653—657.
114. *Rozansky R., Bercovici B.* C-reactive protein during pregnancy and in cord blood. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 92, 4—6.
116. *Felix N. S., Nakajima H., Kagan B. M.* Serum C-reactive protein in infections during the first six months of life. — *Pediatrics*, 1966, 37, 270—277.
116. *Philip A. G. S., Hewitt J. R.* Early diagnosis of neonatal sepsis. — *Pediatrics*, 1980, 65, 1036—1041.
117. *Sabel K.-G., Wadsworth Ch.* C-reactive protein (CRP) in early diagnosis of neonatal septicemia. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 825—831.
118. *Ainbender E., Cabatu E. E., Guzman D. M., Sweet A. Y.* Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 438—440.
119. *Werner M.* Serum protein changes during the acute phase reaction. — *Clin. Chim. Acta*, 1969, 25, 299—305.
120. *Relier J. P., Toubas P. L., Minkowski A.* Elevated fibrinogen in the diagnosis of bacterial maternal-fetal infection. — In: Stern L., Friis-Hansen B., Kildeberg P. (eds.) *Intensive Care in the Newborn*. New York, Masson Publishing USA Inc., 1976, pp. 51—57.
121. *Tarukoski P. H.* Quantitative spectrophotometric determination of haptoglobin. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1966, 18, 80—86.
122. *Salmi T. T.* Haptoglobin levels in the plasma of newborn infants with special reference to infections. — *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)*, 1973, 241, 7—55.
123. *Gotoh H., Ishikawa N., Shioiri T., Hattori Y., Nomura H., Ogawa J.* Diagnostic significance of serum orosomucoid level in bacterial infections during neonatal period. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1973, 62, 629—632.
124. *Sann L., Krawiecki N., Bourgeois J., Hermier M.* Etude de l'orosomucoïde chez le nouveau-né. Interet dans le diagnostic des infections bactériennes. — *Arch. Fr. Pediatr.*, 1976, 33, 961—971.
125. *Landau A.* Microsedimentation (Linzenmeier-Raunert method). Its serviceability and significance in pediatrics; use of a modified apparatus with simplified technic, also serviceable in ambulant practice. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 691—734.
126. *Lascari A. D.* The erythrocyte sedimentation rate. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1972, 19, 1113—1121.
127. *Evans H. E., Glass L., Mercado C.* The micro-erythrocyte sedimentation rate in newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1970, 76, 448—451.
128. *Adler S. M., Denton R. L.* The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 942—948.
129. *Ibsen K. K., Nielsen M., Prag J., Hørlyk H., Vrang C., Korner B., Peitersen B.* The value of the micromethod erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of infections in newborns. — *Scand. J. Infect. Dis. (Suppl.)*, 1980, 23, 143—145.
130. *Joyner R. W., Idriss Z. H., Wilfert C. M.* Misinterpretation of cerebrospinal fluid Gram stain. — *Pediatrics*, 1974, 54, 360—362.
131. *Sarff L. D., Platt L. H., McCracken G. H. Jr.* Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 473—477.

132. *Naidoo B. T.* The cerebrospinal fluid in the healthy newborn infant. — *S. Afr. Med. J.*, 1968, 42, 933—935.
133. *Osborne J. P., Pizer B.* Effect on the white cell count of contaminating cerebrospinal fluid with blood. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 400—401.
134. *Gewitz M., Dinwiddie R., Rees L., Volikas O., Yuille T., O'Connell B., Marshall W. C.* *Mycoplasma hominis*. A cause of neonatal meningitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 231—233.
135. *Hjelm E., Jonsell G., Lingtoft T., Mardh P.-A., Møller B., Sedin G.* Meningitis in a newborn infant caused by *Mycoplasma hominis*. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1980, 69, 415—418.
136. *Brice J. L., Tornabene T. G., LaForce F. M.* Diagnosis of bacterial meningitis by gas-liquid chromatography. I. Chemotyping studies of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. — *J. Infect. Dis. J.*, 1979, 140, 443—452.
137. *Buller I. J., Johnson R. T.* Central nervous system infections. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1974, 21, 649—668.
138. *Ablow R. C., Driscoll S. G., Effmann E. L., Gross I., Jolles C. J., Uauy R., Warsaw J. B.* A comparison of early-onset Group B streptococcal neonatal infection and the respiratory-distress syndrome of the newborn. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 65—70.
139. *Leonidas J. C., Hall R. T., Beatty E. C., Fellows R. A.* Radiographic findings in early onset neonatal group B streptococcal septicemia. — *Pediatrics*, 1977, 59, 1006—1011.
140. *Kuhn J. P., Lee S. B.* Pneumatocoles associated with *Escherichia coli* pneumonias in the newborn. — *Pediatrics*, 1973, 51, 1008—1011.
141. *Burrows P. E., Leahy F. A., Reed M. H.* Neonatal pulmonary infarction. A cause of «cystlike» lucencies on the chest roentgenogram. — *Am. J. Dis. Child.*, 1983, 137, 61—64.
142. *Leonidas J. C., Hall R. T.* Neonatal pneumotosis coli: a mild form of neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 456—459.
143. *Richmond J. A., Mikity V.* Benign form of necrotizing enterocolitis. — *Am. J. Roentgenol.*, 1975, 123, 301—306.
144. *Davies P. A.* Bacterial infection in the fetus and newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1971, 46, 1—27.
145. *Braude H., Forfar J. O., Gould J. C., McLeod J. W.* Cell and bacterial counts in the urine of normal infants and children. — *Br. Med. J.*, 1967, 4, 697—701.
146. *McCarthy J. M., Pryles C. V.* Clean voided and catheter neonatal urine specimens. Bacteriology in the male and female neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 106, 473—478.
147. *Lincoln K., Winberg J.* Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. II. Quantitative estimation of bacteriuria in unselected neonates with special reference to the occurrence of asymptomatic infections. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1964, 53, 307—316.
148. *Cruickshank G., Edmond E.* «Clean catch» urines in the newborn-bacteriology and cell excretion patterns in first week of life. — *Br. Med. J.*, 1967, 4, 705—707.
149. *Boehm J. J., Haynes J. L.* Bacteriology of «midstream catch» urines. Studies in newborn infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1966, 111, 366—369.
150. *O'Brien N. G., Carroll R., Donovan D. E., Dundon S. P.* Bacteriuria and leucocyte excretion in the newborn. — *Ir. Med. J.*, 1968, 61, 267—268.
151. *Lirenman D. S.* Urinary tract infections in the newborn: diagnosis from mid-stream urine specimens. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1969, 101, 664—666.
152. *Goldberg B. B., Meyer H.* Ultrasonically guided suprapubic urinary bladder aspiration. — *Pediatrics*, 1973, 51, 70—74.
153. *Kuhns L. R.* Bladder transillumination to facilitate bladder puncture (letter). — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 850.
154. *Saccharow L., Pryles C. V.* Further experience with the use of percutaneous suprapubic aspiration of the urinary bladder. Bacteriologic studies in 654 infants and children. — *Pediatrics*, 1969, 43, 1018—1024.

155. *Weathers W. T., Wenzl J. E.* Suprapubic aspiration of the bladder. Perforation of a viscus other than the bladder. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 590—592.
156. *Schreiner R. L., Skafish P.* Complications of suprapubic bladder aspiration. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 98—99.
157. *Polnay L., Fraser A. M., Lewis J. M.* Complication of suprapubic bladder aspiration. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 80—81.
158. *Pass R. F., Waldo F. B.* Anaerobic bacteremia following suprapubic bladder aspiration. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 748—750.
159. *Guze L. B., Kalmanson G. M.* Bacteremia following needle aspiration of the bladder. — *J. Urol.*, 1966, 96, 308—309.
160. *Kunin C. M.* The quantitative significance of bacteria visualized in the unstained urinary sediment. — *N. Engl. J. Med.*, 1961, 265, 589—590.
161. *Robins D. G., White R. H. R., Rogers K. B., Osman M. S.* Urine microscopy as an aid to detection of bacteriuria. — *Lancet*, 1975, 1, 476—478.
162. *Dosa S., Houston I. B.* Neonatal bacteria and «Uriglox» (Abstract). — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 674.
163. *Prescott L. F., Brodie D. E.* A simple differential stain for urinary sediment. — *Lancet*, 1964, 2, 940.
164. *Stansfeld J. M.* The measurement and meaning of pyuria. — *Arch. Dis. Child.*, 1962, 37, 257—262.
165. *Kass E. H.* Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. — *Ann. Intern. Med.*, 1962, 56, 46—53.
166. *Medical Research Council Recommended terminology of urinary-tract infection. A report by the members of the Medical Research Council Bacteriuria Committee.* — *Br. Med. J.*, 1979, 2, 717—719.
167. *Stamm W. E., Counts G. W., Running K. R., Fihn S., Turck M., Holmes K. K.* Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 463—468.
168. *Sinclair J. C.* Early diagnosis of neonatal sepsis. — In: *Oski F. A., Stockman J. A. III* (eds.) *Year Book of Pediatrics 1982*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1982, pp. 11—13.
169. *Leslie G. I., Barr P. A., Pritchard R. C.* Bacterial infection of peripheral artery cannulae in newborn infants. — *Aust. Paediatr. J.*, 1981, 17, 283—284.
170. *Baker C. J., Rench M. A.* Commercial latex agglutination for detection of Group B streptococcal antigen in body fluids. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 393—395.
171. *Philip A. G. S., Baker C. J.* Cerebrospinal fluid C-reactive protein in neonatal meningitis. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 715—717.
172. *Philip A. G. S., Hewitt J. R.* α_1 -acid glycoprotein in the neonate with and without infection. — *Biol. Neonate*, 1983, 43, 118—124.
173. *Malin S. W., Bhutani V. K., Ritchie W. W., Hall M. L., Paul D.* Echogenic intravascular and hepatic microbubbles associated with necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 637—640.
174. *Stallworth J. R., Brasfield D. M., Tiller R. E.* Congenital miliary tuberculosis proved by open lung biopsy specimen and successfully treated. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 320—321.

Пренатальная инфекция

Пути инфицирования

Benirschke, Blanc принадлежит большая роль в накоплении информации относительно путей инфицирования плода и новорожденного. Она получена в результате собственных исследований и из литературных источников [1, 2]. В одной из работ, в которой обсуждается данная проблема на материале домашних и лабораторных животных, Coïd и соавт. высказывают свою точку зрения по проблемам внутриутробной инфекции [3]. Они указывают следующие возможные пути внутриутробного инфицирования (первые два из которых имеют наибольшее значение): трансплацентарное инфицирование с током крови, восходящий путь инфицирования из шейки матки, нисходящий путь из брюшины и маточных труб или путь непосредственного инфицирования от стенки матки. В основном считается, что пренатальные инфекции развиваются гепатогенным путем [2], но в то же время хорошо известно, что очень трудно провести четкие границы между инфекцией, восходящей из шейки матки (в результате чего развивается хориоамнионит, приводящий в свою очередь к бактериемии плода и ворсинчатому плацентиту), и гематогенным трансплацентарным распространением инфекции (что имеет место в результате вторичного инфицирования околоплодного пузыря) [4, 5]. Хотя постоянно растущее число фактов свидетельствует в пользу того, что восходящий путь инфекции (хориоамнионит и интранатальные инфекции обсуждаются в следующей главе) играет наиболее важную роль в конце беременности, по-видимому, он может также иметь большое значение в развитии пренатальной инфекции.

Спектр исходов инфекции

Исходы пренатальной инфекции варьируют в широких пределах от самопроизвольного выкидыша, антенатальной гибели плода и рождения мертвого плода, преждевременных родов, замедления внутриутробного роста, смерти в неонатальном периоде, выживания ребенка с тяжелыми или умеренно выраженными остаточными явлениями инфекции и до клинически здорового новорожденного, способного к нормальному развитию. Ниже приводится краткое обсуждение всех перечисленных ис-

ходов. Факторы, определяющие исход внутриутробной инфекции у конкретного плода, изучены недостаточно. Наибольшее значение имеет момент развития материнской инфекции в течение беременности: чем в более ранние сроки внутриутробного развития инфицируется плод, тем более тяжелого исхода следует ожидать. Численность, вирулентность и путь проникновения в организм плода микроорганизмов материнского проникновения также, по-видимому, влияют на характер исхода; ранее уже отмечалась возможность генетических различий в характере иммунного ответа у плодов, о чем свидетельствуют случаи неоднозначного поражения разнояйцовых (дизиготных) плодов из двойни (см. гл. 2). Трансплацентарные инфекции могут вызывать диссеминированные поражения, однако в основном воздействуют на мозг и печень. Восходящие инфекции вначале поражают легкие, однако может отмечаться и развитие вторичной бактериемии.

В обзоре, представленном MacDonald и соавт., приводятся факты, выдвигаемые в пользу различных гипотез о механизме стимулирования преждевременных родов [6]. Важным моментом является освобождение эфиров арахидоновой кислоты из фосфолипидов околоплодных оболочек под действием лизосомальной фосфолипазы A_2 амниона и хориона, поскольку арахидоновая кислота является предшественником простагландинов [6]. Bejar и соавт. обнаружили целый ряд бактерий, колонизирующих влагалище, — *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus viridans* и ряд других, у которых активность фосфолипазы A_2 в несколько раз превышала таковую в околоплодных оболочках. Эти авторы высказали предположение, что наблюдаемая при этом повышенная концентрация свободной арахидоновой кислоты и усиленный синтез простагландинов могут привести к преждевременным родам [7].

Самопроизвольный выкидыш и антенатальная гибель плода

Самопроизвольный выкидыш и антенатальная гибель плода могут явиться следствием как тяжелого системного заболевания, так и бессимптомно протекающей бактериальной инфекции половых путей матери. Хотя тяжелые инфекционные заболевания нередко отмечались до применения антибиотиков, в настоящее время частота их должна постоянно снижаться в результате быстрого распознавания и эффективного лечения матери на ранних этапах болезни. Какие-либо количественные оценки совместного или раздельного влияния тяжелых инфекций на плод будут носить чисто спекулятивный характер до тех пор, пока не будут проведены проспективные исследования в определенных группах населения при условии его полного микробиологического обследования. Насколько это известно авторам книги, за последний период подобные исследования, требующие огромных затрат времени и сил, не проводились.

В отношении самопроизвольных выкидышей, сопровождающих течение инфекционных заболеваний матери, можно сказать, что точная причина отторжения плода остается неясной. Так, при заболевании матери холерой непосредственно плод может и не быть инфицированным, однако, как правило, погибает в связи с выраженным токсикозом, ацидозом и пироксией у матери [8]. В других ситуациях при инфекциях, развившихся как трансплацентарным, так и восходящими путями, на высоте инфекционного процесса у матери из тканей плода и пуповинной крови были выделены в виде чистой культуры такие микроорганизмы, как *Salmonella typhi* [9], *Campilobacter* [10—12], а также другие, более часто встречающиеся виды, что дает основание считать их вредными обитателями родовых путей. В некоторых случаях самопроизвольный выкидыш инфицированного плода происходит после выздоровления матери. Так, после перенесенного матерью в течение 2 нед инфекционного заболевания (гнойный бронхит), которое началось при 18-недельной беременности, при сроке беременности 22 недели из мозга плода был выделен *Haemophilus influenzae* в некапсулированной форме [13]. В случаях, когда микроорганизмы, инфицирующие организм матери, не удается выделить из глубоких тканей abortированного плода, трудно точно объяснить самопроизвольный выкидыш какими-либо причинами, кроме тяжелого течения инфекционного заболевания у матери. Coghlan, Bain, анализируя факты, подтверждающие это предположение на примере лептоспироза, протекающего на фоне беременности, высказали мнение, что в случае, если гибель плода произошла в острой фазе заболевания матери и за некоторое время до начала выкидыша, лептоспирсы не смогли бы выжить в подвергающихся аутолизу тканях плода [14]. Вместе с тем возможность лептоспироза у плода была доказана [15].

Самопроизвольный выкидыш более чем у 40% беременных происходит при сроках, когда уже становится возможным определение хорионического гонадотропина [16], причем считается, что у многих abortированных плодов имеются хромосомные и другие аномалии [17]. Сам факт инфицирования тканей плода может иметь второстепенное значение, хотя это, несомненно, не относится ко всем случаям. Было показано, что в клеточной культуре *Mycoplasma hominis* I тип способны приводить к повышению числа аномалий структуры хромосом [18]. Первичная роль инфекций в патогенезе многих самопроизвольных выкидышей не может быть полностью отвергнута. Такие инфекции наблюдались особенно часто в случаях, когда зачатие происходило при наличии внутриматочных противозачаточных средств и сохранении этих средств в полости матки в течение последовавшей беременности [19]. В качестве инфицирующих микроорганизмов необычно высока вероятность видов *Candida* [20—22]. Тем не менее даже при отсутствии этих микроорганизмов при изучении 47 случаев самопроизвольных выкидышей аэробные

микроорганизмы были выделены из $\frac{4}{5}$, а анаэробные микроорганизмы — из $\frac{2}{3}$ исследованных плацент и околоплодных оболочек, причем выделяемые микроорганизмы точно соответствовали нормальной микрофлоре половых путей [23]. Кроме того, роль этих микроорганизмов трудно оценить, поскольку во время родов плацента и околоплодные оболочки проходят через родовые пути. Новейшие методики, применяемые для выявления *Chlamidia trachomatis* [24], *Mycoplasma hominis* [25] и *Ureaplasma urealyticum* [26], позволили выделить эти микроорганизмы из ткани абортированных плодов и мертворожденных. Отмечается выраженная зависимость, хотя и не обязательно носящая причинный характер, между хориоамнионитом и *Ureaplasma urealyticum*, подобной связи с *Mycoplasma hominis* не обнаружено [27]. Хориоамнионит (см. гл. 7) отмечается не менее чем в 66% случаев выкидышей, происходящих во II триместре беременности [28]. У некоторых женщин на фоне самопроизвольных выкидышей были получены серологические данные, подтверждающие наличие инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, причем некоторые серотипы этих микроорганизмов обладали более выраженным патогенным действием, чем другие [29]. В своей работе Coid, Fox обсуждают возможную роль видов *Campilobacter* в отношении плацентарного виллиита неясной этиологии [30]. Виллит является не столь уж редким явлением и в отдельных случаях протекает в достаточно тяжелой форме, что вызывает замедление внутриутробного роста плода [31]. В отношении этого явления Coid, Fox проводят возможную параллель с наблюдениями ветеринарной практики, из которой известно, что *Campilobacter* является причиной потери значительного числа плодов [30].

Как уже отмечалось (см. гл. 1), «инфекция» (без подразделения на бактериальную, другую невирусную или вирусную инфекцию, а также исключая сифилис) может служить причиной 1% случаев антенатальной гибели плода [5]. MacGregor на основании собственных наблюдений, сделанных при анализе материала 435 мертворожденных и 618 случаев неонатальной смерти, отмечает, что инфекция служит причиной гибели 3% плодов и 31% смерти в неонатальном периоде [32]. Как уже отмечалось, выявить точный путь инфекции весьма нелегко, и, по мнению Morison, литература по этому вопросу представлена в основном сообщениями об отдельных случаях и является весьма некритичной [5]. Такие сообщения дают некоторое представление о наиболее вероятных инфицирующих микроорганизмах, большинство из которых представляют собой нормальную колонизирующую флору мочеполовых путей. Эти микроорганизмы, а также другие виды, с которыми связано возникновение пренатальной инфекции и которые могут служить причиной выкидышей, антенатальной гибели плода, мертворожденности или заболеваемости в неонатальном периоде, приводятся в табл. 7. Вопрос, который неизменно остается открытым, заклю-

**НЕКОТОРЫЕ ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ НЕВИРУСНОЙ ПРИРОДЫ,
ПЕРЕДАВАЕМЫЕ МАТЕРЬЮ И ВЫЗЫВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ У ПЛОДА¹**

Бактерии

Bacillus anthracis [124]
Bacteroides spp. [125]
Borrelia [126]
Brucella abortus [127]
Campilobacter spp. [10—12]
Chlamidia trachomatis [24]
Clostridia spp. [128, 129]
Escherichia coli [130, 131]
Francisella tularensis [132]
*Gardnerella vaginalis*² [133]
Haemophilus influenzae [134, 135]
Haemophilus parainfluenzae [136]
Leptospira [137]
Listeria monocytogenes [39]
Mycobacterium tuberculosis [119, 147]
Mycoplasma hominis [25, 161]
Neisseria gonorrhoeae [138]
Neisseria meningitidis [139]
Pasteurella multocida [140, 152]

Proteus spp. [141]
Pseudomonas aeruginosa [142]
Salmonella spp. [9, 143]
Shigella spp. [144, 145]
Staphylococcus aureus [146]
Streptococci A, B, C, D [148—150]
Streptococcus pneumoniae [151]
Treponema pallidum [40]
Ureaplasma urealyticum [26]

Грибы

Candida albicans [43]
Candida parapsilosis [153]
Coccidioides immitis [154, 155]
Cryptococcus neoformans [38]
Torulopsis glabrata [156]

Простейшие

Plasmodia [95]
Toxoplasma gondii [41]
Trichomonas vaginalis [157]
Trypanosomes [158—160]

¹ В случае гибели плода в результате самопроизвольного выкидыша, ante- или интранатальной смерти микроорганизмы были выделены из жидкой ткани организма или оболочек указанных тканей плода. У живорожденных отмечались клинические симптомы заболевания. Приведены ссылки на избранные источники, описывающие поражения плода различными микроорганизмами.

² На основании положительного результата исследования культуры пуповинной крови.

чается в наличии или отсутствии связи между поражением внутренней структуры органов плода (например, головного мозга, печени и почек) указанными выше трансплацентарными и восходящими инфекциями, при которых не происходит выкидыша или мертворождения, а наоборот, плод выживает, причем его защитные механизмы справляются с инфекцией. В сообщениях Lang [33], Dungal [34] высказываются предположения в отношении возможной бактериальной природы поражения головного мозга; кроме того, данные гистологического исследования абсцесса печени в стадии разрешения у новорожденного, умершего вскоре после рождения, показали наличие активного сопротивления организма плода влиянию инфекции (листериоз) [35].

Не исключено, что бактериальная инфекция может служить одной из причин синдрома неонатального гепатита; роль этой инфекции в возникновении поражений головного мозга и, следовательно, в развитии умственной неполноценности впоследствии явно недооцениваются. Экспериментальные работы на животных по исследованию влияния эндотоксина показали следующее. Длительное воздействие эндотоксина на организм новорожденного котенка приводило к развитию «телеэнцефаличе-

ской лейкоэнцефалопатии, характеризующейся наличием астроглиоза и некроза». Такие явления не могут быть объяснены гипоперфузией головного мозга [36]. Проводились также исследования по изучению плацентофетального барьера у кроликов с использованием в качестве маркера трипанового синего; именно у животных, повергшихся воздействию эндотоксина, краситель обнаруживался в просвете сосудов различных органов плода, в особенности печени, почек, головного мозга и хориоидной оболочки глаз [37].

Случаи рождения мертвых (интранатальная гибель плода) и живых детей, подвергшихся внутриутробной инфекции

Пренатальная инфекция, вызывающая легко распознаваемые заболевания или аномалии у новорожденного, обычно связаны со специфическими инфекциями, такими как сифилис и токсоплазмоз. Последние также описаны в табл. 7. Ниже, учитывая редкость этих и некоторых других инфекций, они будут кратко рассмотрены. В недавно опубликованных исчерпывающих обзорах материалов по проблемам, связанным с некоторыми из таких инфекций — кандидозом [38], листериозом [39], врожденным сифилисом [40], токсоплазмозом [41] и врожденным туберкулезом [42], — подробно освещены эпидемиология, патогенез и патология вызываемых ими заболеваний, в связи с чем эти вопросы в настоящей главе не обсуждаются.

Грибковые инфекции. В отдельных случаях действие грибковых микроорганизмов связывают с самопроизвольным выкидышем, антенатальной или интранатальной гибелью плода, а также со смертью ребенка вскоре после рождения, что свидетельствует об инфекции позднего периода беременности при интранатальной инфекции. Основным путем инфицирования считается восходящий, даже при наличии целого околоплодного пузыря, поскольку вовлечение плаценты в инфекционный процесс отмечается в редких случаях, — число случаев хориоамнионита, вызванного грибами (см. гл. 7), незначительно. Наиболее часто грибковые инфекции связаны с видами *Candida* (особенно *C. albicans*). В сообщениях также упоминаются криптококкоз и кокцидиоидоз, некоторые подробности и ссылки на литературные источники приведены в табл. 7 и 8.

Неплохой обзор по проблеме кандидоза сделали Schiragc и соавт., которые приводят данные четырех собственных наблюдений, а также из пятнадцати сообщений, опубликованных ранее [43], в одном из которых Benirschke, Raphael [44] описали 28-недельный плод. Другие авторы ранее высказывали предположение в отношении внутриутробных инфекций у живых новорожденных, впоследствии умерших [45, 46]. С тех пор появилось мало сообщений, однако в настоящее время White и соавт. смогли наблюдать по меньшей мере 18 беременностей, при которых плод был инфицирован антенатально. Используя конт-

Таблица 8

**ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ НЕВИРУСНЫМИ
МИКРООРГАНИЗМАМИ^{1, 2}**

Возможный характер клинических поражений	Инфицирующие микроорганизмы
<p>Центральная нервная система Менингит, менингоэнцефалит (проявления могут включать микроцефалию, гидроцефалию, гидроанэнцефалию, изменения в спинномозговой жидкости, судороги и кальцификацию мозга)</p>	<p><i>Candida albicans</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>E. coli</i>, <i>Streptococcus B</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p>
<p>Органы чувств</p>	
<p>Глаза: катаракта</p> <p>хориоретинит³</p> <p>острый ириит, хронический иридоциклит, витриит, глаукома</p> <p>Атрофия зрительного нерва</p>	<p><i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p> <p><i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p> <p><i>Treponema pallidum</i></p>
<p>увейт</p> <p>эндофтальмит</p> <p>конъюнктивит</p>	<p><i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p> <p><i>Toxoplasma gondii</i></p> <p><i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p><i>Chlamidia trachomatis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> и др.</p>
<p>Ухо: поражение VII пары черепных нервов</p> <p>воспаление среднего уха</p>	<p><i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> и др.</p>
<p>Сердечно-сосудистая система</p>	
<p>Перикардиты</p> <p>Миокардиты</p>	<p><i>Mycoplasma hominis</i> и др.</p> <p><i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i></p>
<p>Система дыхания</p>	
<p>Пневмонии/пульмониты</p> <p>Плевриты</p> <p>Костная система</p>	<p><i>Candida albicans</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i> и многие другие бактерии</p> <p><i>Coccidioides immitis</i>, <i>Streptococcus B</i></p>
<p>Периоститы и/или нарушения процессов минерализации и роста костей</p> <p>Септический артрит</p>	<p><i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p> <p><i>Streptococcus viridans</i> и др.</p>
<p>Желудочно-кишечный тракт</p>	
<p>Гепатоспленомегалия в сочетании с желтухой или без нее</p>	<p><i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Streptococcus B</i>, <i>E. coli</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Plasmodium</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p>
<p>Энтерит</p>	<p>Энтеропатогенные: <i>E. coli</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i></p>
<p>Мочеполовая система</p>	
<p>Нефриты, нефротический синдром</p>	<p><i>Plasmodium</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Treponema pallidum</i></p>

Возможный характер клинических поражений	Инфицирующие микроорганизмы
Милиарные абсцессы	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Вульвовагинит	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>
Баланит	<i>Chlamidia trachomatis</i>
Система кровотока	
Анемия, иногда гемолитическая, с желтухой	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Петехиальная сыпь или пурпура в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания или без такового (некоторые геморрагические узелки на коже являются по природе эритропоэтическими)	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Увеличенные лимфатические узлы	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Кожа и слизистые оболочки	
Везикулярные элементы, одиночные, в виде скоплений или разрозненные, иногда располагающиеся на одной половине тела	<i>Treponema pallidum</i>
Пятна или пятнисто-папулезные элементы	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Treponema pallidum</i> и др.
Сочетание пятнисто-папулезных, везикулярных и чешуйчатых элементов	<i>Candida albicans</i>
Пустулы, абсцессы	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Ectyma gangrenosum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Внутриутробная задержка роста	<i>Plasmodium</i> , <i>Treponema pallidum</i>

¹ Адаптировано по Davies P. A., Robinson R. J., Scopes J. W., Tizard J. P. M., Wigglesworth J. S., *Medical Care of Newborn Babies. Clinics in Development Medicine*, N 44/45. London, Spastics International Medical Publications, William Heinemann Medical Books, 1972.

² Инфицирующие микроорганизмы приведены в алфавитном порядке, а не в порядке их значения для пренатальной патологии.

³ Случай хориоретинита, вызванный *Toxoplasma gondii* и *Treponema pallidum*, следует отличать от синдрома Экарди, при котором поражения всегда носят двусторонний характер, редко располагаются периферически, причем в них отсутствует пигмент, в отличие от картины, наблюдаемой при хориоретините, вызванном этими микроорганизмами [162].

рольные наблюдения, эти авторы обратили внимание на наличие взаимосвязи между присутствием инородных тел (внутриматочные противозачаточные средства либо швы на шейке матки) и случаями кандидоза [47]. На недавно прошедшем симпозиуме по проблеме кандидоза влагалища отмечалось, что в прошедшем десятилетии наблюдался гигантский рост частоты влагалищных инфекций, вызванных видами *Candida* и *Torulopsis glabrata* [48], что, возможно, связано с большей частотой распознавания врожденных инфекций в настоящее время, чем это

имело место ранее. Авторы книги не располагают достаточно надежными результатами современных исследований о частоте внутриутробной грибковой инфекции.

Всего лишь чуть более внимательный, чем обычно, беглый осмотр плаценты, оболочек и пуповины каждого ребенка в большинстве случаев мог бы позволить немедленно предположить врожденный кандидоз! Острый взгляд внимательного наблюдателя способен обнаружить рассеянные, размером с игольное ушко, желтоватые узелки или гранулемы на пуповине и оболочках. Часто они располагаются группами и могут на многих участках опоясывать пуповину [43, 44, 47]. Мертворожденные, а также дети, погибающие вскоре после рождения в результате инфекции, связанной с кандидозом, как правило, имели маленький гестационный возраст и низкую массу тела при рождении. Наиболее часто поражается дыхательная система, причем описаны случаи диффузного плевмонита и воспаления среднего уха, при которых в воспалительном экссудате и тканях плода обнаруживались почкующиеся дрожжевые формы. В кровеносных сосудах альвеол были также выявлены споры. Виды *Candida* способны инвазировать эпителий пищевода, кроме того, в желудке обнаруживается мукоидная, густо сплетенная масса, состоящая из многочисленных почкующихся дрожжевидных форм и псевдогиф [47]. *Candida* могут выявляться на протяжении всего желудочно-кишечного тракта и, как правило, в меконии.

Имеется сообщение о весьма необычном вовлечении в инфекционный процесс мертворожденного ребенка, второго из двойни, родившегося в ягодичном предлежании [49]; первый ребенок из двойни, также мертворожденный, родившийся в головном предлежании, не был инфицирован. Признаки хориоамнионита были более выражены со стороны околоплодного пузыря второго плода из двойни, при рождении оболочки его были сухими; околоплодный пузырь первого плода из двойни был целым и содержал 2 л околоплодных вод. Разрыв оболочек околоплодного пузыря второго плода, произошедший за 9 дней до родов, по-видимому привел к проникновению инфекции восходящим путем, однако легкие плода, как отмечалось, не были вовлечены в инфекционный процесс. Исследование головного мозга выявило зоны с густой исчерченностью белого цвета, располагавшиеся вдоль стенок боковых желудочков; при гистологическом исследовании были обнаружены споры и гифы, подтверждающие наличие *Candida*, причем микроорганизмы *C. albicans* были выделены из влагалища матери. В сообщении Вургу описывается новорожденный, у которого к концу первой недели жизни появились явные признаки гидроцефалии. Этот случай следует рассматривать как весьма подозрительный относительно грибковой инфекции, хотя он не доказан, так как, несмотря на попытки обнаружить через некоторое время после родов микроорганизмы *Candida*, они не были выделены из влагалища матери [46].

После смерти в возрасте 5 нед у этого ребенка были обнаружены зоны кальцификации и участки рубцовых изменений в головном мозге, что свидетельствует о длительности течения инфекции, а также скоплении грибковых микроорганизмов в области дна боковых желудочков. Подробности по вопросам патологии кандидоза плода приводятся в указанных выше обзорах и в использованных в этих обзорах литературных источниках [38, 43, 47].

Имеются сообщения о кожных формах врожденного кандидоза. У некоторых детей уже при рождении отмечается серьезное поражение легких, но у более зрелых новорожденных оно при рождении не наблюдалось. Типичные поражения кожи подробно описаны в статьях Sonnenschein и соавт., Kam, Giacosa [50, 51]. Поражения кожи, часто в далеко зашедшей форме, наблюдаются при рождении и в отдельных случаях более выражены или локализируются только на коже верхней части тела, хотя могут распространяться и по всему телу. При осмотре можно обнаружить кожные поражения, находящиеся на всех стадиях развития — макулярные, папулярные, везикулярные, пустулярные и в стадии образования корочек. Эти изменения могут быть особенно выражены в кожных складках, кроме того, в одном случае было отмечено наличие паронихии с утолщением и изменением цвета ногтей пальцев кистей и стоп [50]. Исследование мазков и посевов на культуру (см. гл. 5) позволяет дифференцировать эти элементы от везикулярной и пустулярной сыпи другой этиологии (см. гл. 11). Лечение обсуждается в гл. 13.

Листерииоз. Инфекции плода и новорожденного, вызванные *Listeria monocytogenes*, часто рассматривались отдельно от других видов неонатальной бактериальной инфекции, этому вопросу посвящены специальные обзоры, что, возможно, связано с отсутствием четкого представления об эпидемиологии этого заболевания [39, 52—54]. С историческими аспектами этого вопроса читатель может ознакомиться по этим обзорам. По мере накопления знаний относительно этого вида микроорганизмов становится очевидным, что подобно целому ряду других микроорганизмов листерии способны часто вызывать тяжелые, иногда протекающие в виде молниеносных интранатальных форм, заболевания, а также тяжелые осложнения в раннем периоде жизни. Кроме того, у детей более старшего возраста они часто вызывают менингит, характеризующийся медленным прогрессирующим (см. гл. 7, 8) течением. Эти микроорганизмы также могут быть причиной самопроизвольных выкидышей и антенатальной гибели плода.

L. monocytogenes встречается в почве и может вызвать заболевание как у человека, так и у многих видов животных. Отмечались также случаи прямого заражения человека от животных или в результате употребления непастеризованного коровьего молока. Подобное объяснение механизма инфицирования для большинства случаев пренатальной инфекции представляется

неудовлетворительным. Может иметь место носительство этих микроорганизмов в кишечнике [55], и то, что они могут являться частью «нормальной фекальной флоры» у определенной части населения, как подчеркивают Seeliger, Finger [39], наилучшим образом объясняет их широкую распространенность и случаи эпидемических вспышек заболевания. Носительство микроорганизмов в кишечнике может явиться следствием употребления сырых овощей, загрязненных пометом зверей, а у домашних животных — загрязненного микроорганизмами силоса [56]. Таким образом, подобно целому ряду других видов фекальных микроорганизмов *L. monocytogenes* может проявить патогенные свойства, хотя это чаще наблюдается у «ослабленного» организма, чем у здорового организма хозяина. По мере разработки более надежных лабораторных методов выделения микроорганизмов и более широкого внедрения системы фаготипирования для точной идентификации различных серотипов можно ожидать в ближайшем будущем частичного решения некоторых неясных вопросов эпидемиологии [57]. Выделение антигена в чистом виде также может способствовать выявлению лиц с наибольшим риском заболевания [58]. Несомненно, в прошлом лаборатории часто сталкивались с трудностями, связанными как с выделением *L. monocytogenes* в первичной культуре [59], так с идентификацией этих микроорганизмов (см. гл. 3). Недавно было высказано предположение, что в США серотип IVb встречается гораздо более часто при позднем развитии неонатальных заболеваний, чем при раннем [60].

В некоторых регионах обнаружена связь между этим микроорганизмом и случаями самопроизвольных выкидышей. В этих районах *L. monocytogenes* рассматривается в качестве важной причины пренатальной смертности [52, 61—63, 64—66]. Этот микроорганизм был выделен из половых органов у 25 из 36 израильтянок, страдавших частыми выкидышами [67], а также из уретры у некоторых их половых партнеров с одновременно выявленной у них диспермией [68]. Проведенное соответствующее лечение антибактериальными препаратами не дало ожидаемого эффекта [69], причем до некоторой степени аналогичные наблюдения описываются в сообщении Dupgal [34]. Правда, у другой группы израильтянок с повторными выкидышами, а также у женщин с таким же анамнезом в других районах мира *L. monocytogenes* не были выделены [71, 72]. Эти данные позволяют провести определенную параллель относительно *Toxoplasma gondii* и возбудителей малярии (см. далее); приобретение последних двух микроорганизмов в раннем возрасте, по-видимому, опровергает их роль в самопроизвольных выкидышах, с другой стороны, в случае, если женщина контактирует с этими микроорганизмами первый раз в репродуктивном возрасте, возникает причинно-следственная взаимосвязь.

Случаи неонатальной инфекции, переданной от матери, могут отмечаться после развития фебрильного заболевания у матери

или же она может быть бессимптомным носителем [39]. В прошлом отмечались эпизоды необычной скученности случаев заболевания, в настоящее время о случаях таких небольших эпидемий сообщается из Новой Зеландии, Южной Африки, Австралии и Новой Шотландии, причем какого-либо единого источника инфекции в этих районах обнаружено не было [35, 73—75]. В 3 из 4 случаев вспышек инфекции у нескольких недоношенных новорожденных было отмечено внутриутробное отхождение мекония. Отхождение мекония в сроки до 37 нед внутриутробного развития является необычным признаком внутриутробной гипоксии плода [76], хотя, несомненно, и может иметь место при дистресс-синдроме. Тем не менее подобные явления должны настораживать акушеров и педиатров и требовать быстрой ликвидации причины инфекции. В этих обстоятельствах посевы порции мекония, отошедшего после рождения ребенка, а также посевы с таких поверхностных точек, как наружный слуховой канал, часто дают рост микроорганизмов. Инфекции с ранним развитием почти всегда связаны с хориоамнионитом и, по-видимому, проникают восходящим путем, хотя в некоторых сообщениях в качестве возможного источника инфекции был указан эндометрит, при котором инфекция распространяется через околоплодные оболочки [77]. В случаях, когда инфекция у плода носит далеко зашедший и диссеминированный характер, принято использовать термин *granulomatosis infantiseptica*, в связи с обнаружением микроабсцессов и гранулем в печени, надпочечниках и легких мертворожденных и детей, погибших в течение неонатального периода; в некоторых случаях был отмечен язвенный процесс в пищеводе и кишечнике. У живорожденных были описаны фокальные гранулемы на коже и на задней стенке глотки. До настоящего времени показатель смертности находился на высоком уровне, особенно среди недоношенных новорожденных, но даже такие дети способны выживать при наличии настороженности со стороны клиницистов и лабораторного персонала в отношении возможности инфекций с ранним развитием, переданных от матери [54, 57]. По мере повышения доступности определения уровня колонизации и распространенности фекального носительства среди различных контингентов матерей и их новорожденных становится все более очевидным, что многие новорожденные вообще избегают заражения этой инфекцией или подвергаются транзитной колонизации с отсутствием клинических проявлений.

Микроорганизмы, по-видимому, могут быть переданы новорожденному при прикосновении взрослого [78—81], аналогично тому как это имеет место в случае инфекций с поздним развитием, вызванных стрептококками группы В. Иногда контактирование с микроорганизмами может иметь место во время родов, а инвазия происходит в более поздние сроки. Течение листериозного менингита с поздним развитием практически не отличается от такового при менингитах другой этиологии в неона-

тальном периоде [39] (см. гл. 8). Имеется сообщение о двух сиблингах, родившихся с интервалом в 2 года, причем у обоих на 2-й неделе жизни развилась листериозная инфекция. У первого ребенка была отмечена бактериемия, а у второго — менингит. Однако ни в первом, ни во втором случаях не удалось получить микроорганизмы из выделений шейки матки или влагалища матери, хотя следует отметить, что не были предприняты попытки обнаружить их в прямой кишке матери; в семенной жидкости отца микроорганизмы также не были выявлены. Таким образом, хотя в данном случае явно следует предполагать путь передачи инфекции от матери, фактов, подтверждающих это предположение, не получено [82]. Исследователи из Атланты (штат Джорджия, США), где *L. monocytogenes* занимает третье место среди наиболее часто выделяемых микроорганизмов, вызывающих неонатальный менингит, высказали предположение, что листериозная инфекция может иметь более широкое распространение у населения с низким социально-экономическим статусом [83].

Врожденный сифилис. При условии адекватного антенатального наблюдения, что подразумевает проведение в I триместре беременности исходных серологических тестов на сифилис, врожденный сифилис является заболеванием, которое можно предупредить. Имеются сообщения о развитии инфекции при наличии отрицательных ранних тестов на сифилис [84], заставившие предположить, что у групп населения с повышенным риском (у незамужних женщин, юных беременных, в случаях сексуальной неразборчивости, у наркоманок) серологические исследования следует проводить в I триместре беременности и повторно при родоразрешении. К сожалению, кроме случаев заболевания, связанных с несвоевременным выявлением беременности и полным отсутствием антенатального наблюдения, оно будет иметь место вследствие того, что тяжесть расходов и дополнительная нагрузка на лаборатории, вызванная проведением подобного серологического контроля, не позволяют надеяться на осуществление этой программы. В 1974 г. в США было зарегистрировано 1138 случаев врожденного сифилиса, однако к 1979 г. эта цифра снизилась до 331 случая [85]. В Великобритании заболеваемость врожденным сифилисом снизилась с 324 случаев в 1965 г. до 143 в 1980 г.; число новых случаев среди детей в возрасте до 2 лет за этот же период уменьшилось с 19 до 8, что отражает существенные недостатки в ранней постановке диагноза [86]. В настоящей главе будет кратко рассмотрено это заболевание лишь в пренатальном периоде; подробное описание, а также обзор литературы читатель может найти в работе Ingall, Musher [40]. Вопросы постановки диагноза обсуждаются в гл. 5, лечение — в гл. 13.

Риск для плода при заражении от больной матери, не получавшей лечения. Наибольший риск для плода отмечается при первичном или вторичном сифилисе, при-

чем вероятность того, что он избежит инфицирования, весьма незначительна. При нелеченом раннем или латентном сифилисе вероятность того, что плод останется неинфицированным, составляет соответственно 20 и 70% [40].

Риск для плода при заражении от больной матери, получавшей лечение во время беременности. Раннее начало лечения инфицированных матерей должно приводить к излечению большинства новорожденных. Выраженные сифилитические поражения новорожденных, наблюдавшиеся при рождении, имели место в случаях, когда у матерей отмечалась повышенная чувствительность к пенициллину и они получали лечение эритромицином [87]; в подобных ситуациях более эффективными альтернативными препаратами могут служить цефалоспорины [88], хотя у некоторых таких больных выявляется перекрестная реактивность по отношению к цефалоспорином. При гематогенном распространении инфекции, что имеет место в пренатальный период жизни, следует ожидать, что зараженными окажутся многие системы и органы ребенка, как это имеет место при вирусных пренатальных инфекциях, так же как при них будут возможны разнообразные многочисленные исходы заболевания. Считается, что самопроизвольный выкидыш происходит в редких случаях, причем исследователи пришли к выводу, что в I триместре беременности роль барьера для инвазии спирохетами выполняет плацентарный слой Ланданса. Однако это не совсем так, микроорганизмы могут проникать в организм плода и в этот период, однако не вызывают ответных воспалительных реакций до тех пор, пока во II триместре беременности не начинается развитие клеток, продуцирующих антитела [89, 90], после чего отмечается процесс инфильтрации, представленный плазматическими клетками [91]. Заболевание имеет широкий спектр исходов: от мертворожденных, преждевременных родов, яркой выраженности процесса, минимальной клинической симптоматики и вплоть до рождения клинически здоровых детей.

Bryan, Nicholson показали, что у детей, пораженных сифилисом, при отсутствии общей водянки, отечность периферических тканей, столь часто наблюдавшаяся в первые дни жизни, не сопровождалась низким уровнем в сыворотке общего белка и альбуминов, кроме того, коллоидное давление плазмы находилось в нормальных пределах. Эти авторы обнаружили низкий уровень IgG в пуповинной крови, что предполагает нарушение плацентарного барьера [92]. Максимальный перечень клинических проявлений приведен в табл. 8, лечение обсуждается в гл. 13. Масса плаценты увеличена по сравнению с нормой, причем иногда значительно; на вид плацента бесцветная и мясистая.

Патология. Как уже отмечалось (см. гл. 3), *Treponema pallidum* можно наблюдать при обычном микроскопическом исследовании в темном поле, а также при использовании мето-

дов прямой или непрямой иммунофлюоресценции. Подробное описание целого ряда патологических изменений читатели могут найти в работах Morison [5], а также Potter, Creig [93]. Наиболее обширные поражения, как правило, обнаруживаются в наиболее быстро развивающихся органах, таких как печень, легкие и кости, где спирохеты обычно вызывают развитие перискулярных мезенхимальных реакций [5].

Прогноз. При условии, что первичная инфекция возникла во время беременности, прогноз главным образом зависит от времени начала лечения. Прогноз заболевания обычно очень хороший в случаях, когда с момента заболевания до начала лечения прошло немного времени, с другой стороны, в случаях, когда лечение было начато значительно позднее или же когда мать не лечилась, а новорожденный родился живым, следует ожидать, что наличие тех или иных проявлений заболевания будет иметь необратимый характер, хотя сама инфекция должна быть ликвидирована. Необходимо отметить, что из глаз новорожденного с врожденным сифилисом, получившего лечение пенициллином в дозах превышавших рекомендуемые обычно, тем не менее были выделены вирулентные *T. pallidum*, все еще сохранившие чувствительность к пенициллину. Эти данные согласуются с известным фактом слабого проникновения в органы зрения антибактериальных препаратов, что, возможно, приводит к сохранению при этой локализации инфекционного заболевания [94].

Врожденная малярия. Считается, что заражение малярией в пренатальном периоде у коренного населения различных районов мира, эндемичных по малярии, встречается крайне редко, более часто оно отмечается у новорожденных, у матерей которых до беременности не было иммунитета против малярии, а во время беременности они перенесли ее в активной форме [95]. Спорадические случаи, иногда встречающиеся в сообщениях из стран, для которых малярия является нехарактерным заболеванием, почти всегда наблюдаются у лиц, совершивших зарубежные поездки, или иммигрантов [96—98]. С другой стороны, Wyleg отмечает, что беременные, особенно при первой беременности, по-видимому, утрачивают иммунитет против малярии, и, так же как и небеременные, они предрасположены к заболеванию острой малярией в 12 раз чаще [99]. Вид возбудителя малярии (*Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* или *P. falciparum*), инфицирующий новорожденного, зависит от местных особенностей распространения микроорганизмов.

При обследовании 570 жительниц Уганды в послеродовом периоде Jelliffe обнаружил признаки заболевания у новорожденного лишь одной из них, хотя при исследовании мазков пуповинной крови положительные результаты были получены у 5,6% новорожденных, а вовлечение плаценты в инфекционный процесс отмечалось в 16,1% случаев. По данным этого автора, средняя масса тела при рождении детей от инфицированных

матерей была значительно ниже (263 г) таковой у рожденных неинфицированными матерями. Автор отмечает, что *P. falciparum* более выражено влиял на снижение массы тела ребенка при рождении, чем *P. malagiae*, хотя, с другой стороны, число женщин, инфицированных этим видом возбудителя, в обследованной группе было невелико. При проведении исследования не было возможности для оценки гестационного возраста новорожденных [100]. Аналогичное снижение средней массы тела у детей при рождении было обнаружено Archibald у новорожденных от матерей с пораженной малярией плацентой в отличие от случаев, когда плацента не была вовлечена в процесс [101]. В межворсинчатых пространствах плаценты могут быть выявлены макрофаги, содержащие малярийный пигмент. Такую пигментацию использовали Watkinson, Rushton в качестве непрямого маркера инфекции [102]. Средняя масса при рождении у новорожденных при первых родах при наличии пигментированной плаценты была на 570 г ниже таковой у детей при непигментированной плаценте. Такая особая подверженность первобеременных инфекции еще более подтверждается полученными авторами данными о том, что у первобеременных паразитемия встречается в 7 раз чаще, чем у кормящих матерей после первых родов, — весьма значительная разница [102]. В результате профилактического курса лечения малярии, проведенного у женщин африканского происхождения, значительно увеличилась масса тела плода по сравнению с таковой у плодов женщин контрольной группы, не получавших подобного лечения [103]. К сожалению, в дополнение к лекарственной терапии в настоящее время не может быть широко использована химиопрофилактика для населения с повышенным риском заболевания. Малярия неблагоприятно влияет на показатели пренатальной смертности; кроме того, частота самопроизвольных выкидышей, как было показано выше, находится в обратно пропорциональной зависимости от степени выраженности иммунитета у матери [104].

Обширное поражение плаценты может наблюдаться при отсутствии инфекции у плода, и, наоборот, врожденная малярия может развиваться без поражения плаценты [95, 105]. Возможно, что в подобных случаях передача инфицированных эритроцитов происходит во время родов. Кроме того, новорожденный может оказаться инфицированным и при отсутствии у женщины признаков активной малярии во время беременности [95]. Инфекция у здорового новорожденного после рождения может развиваться после укуса москитом или в результате трансфузии инфицированной крови. Пассивно приобретенные материнские антитела IgG могут обусловить отсроченное проявление признаков инфекции у новорожденного. В литературе описаны случаи, когда в момент рождения инфицированные эритроциты обнаруживались лишь на материнской поверхности плаценты и не выявлялись в пробах пуповинной или периферической крови ново-

рожденного [97, 102]. В одном из таких случаев лихорадка у ребенка проявилась лишь в возрасте 5 нед, а к 3 мес жизни у него отмечались гепатоспленомегалия и анемия, вызванные *P. falciparum* [97]. Сходные клинические данные приводят Quipp и соавт. [98]. Hindi, Azimi отмечают, что спорозойты не способны проникать сквозь плацентарный барьер, в связи с чем экзозритроцитарный цикл у новорожденных не имеет места [97]. Максимальные спектры клинических проявлений заболевания у новорожденного приведены в табл. 8. Лечение обсуждается в гл. 13.

Врожденный токсоплазмоз. Токсоплазмоз у плода развивается в случаях, когда первичное инфицирование матери происходит во время беременности и отмечается транзиторная паразитемия, ведущая к поражению плаценты. Правда, имеющиеся сообщения об отдельных случаях, когда бактериемия наблюдалась вплоть до 14 мес с момента начала заболевания [106], но новорожденные от последующих беременностей, при небольшом интервале между беременностью и развитием инфекции были инфицированы очень редко [107, 108]. Довольно долго считали, что инфекция передается трансплацентарным путем, но было высказано предположение о возможности развития инфекции в результате контакта с инфицированными выделениями влагалищ во время родов [109]. Такой механизм, несомненно, позволяет объяснить случаи обнаружения инфекции у ребенка лишь спустя несколько месяцев после рождения. Микроорганизмы были также выделены из амниотической жидкости [110].

Remington в своем обзоре анализирует литературные данные, а также результаты исследований, проведенных им в Калифорнии, относительно роли *Toxoplasma gondii* при самопроизвольных выкидышах и приходит к выводу, что данный паразитарный возбудитель, несомненно, может служить причиной самопроизвольных выкидышей у хронически инфицированных женщин. С другой стороны, по сообщениям из Сальвадора, этот возбудитель не является распространенной причиной пренатальной смертности [111]. Следовательно, поражение *T. gondii* весьма схоже с таковым при малярии; в Центральной Америке первичное инфицирование и, следовательно, приобретение иммунитета отмечается у женщин более молодого возраста по сравнению с Калифорнией, где гораздо большее число женщин детородного возраста подвержены данной инфекции. Remington отмечает, что серологические методы исследования не позволяют точно ответить на вопрос относительно того, возможна ли передача *T. gondii* от хронически инфицированной женщины плоду. Это связано с тем, что в целом ряде случаев выделение паразитарных возбудителей из абортивного материала и плаценты сочеталось с отрицательными результатами тестов при использовании красителей [111]. Аналогичным образом у женщин, страдавших привычными выкидышами, при наличии отрицательных результатов серологических исследований *T. gondii*

были выявлены в биопсийном материале эндометрия с помощью метода иммунофлюоресценции [112].

Заражения, вызванные токсоплазмозом, в особенности поражения глаз и в меньшей степени головного мозга, при рождении могут иметь невыраженный характер, что затрудняет оценку частоты пренатальной инфекции. В своем тщательном обзоре Remington, Desmont приводят следующие цифры в расчете на 1000 живорожденных для различных районов мира: Нью-Йорк — 1,2; Бирменгем (штат Алабама) — 1,3; Мехико — 2; Голландия — 6,5; Париж — 3; Геттинген — 5; Вена — 6,7 [41]. Последние данные по Шотландии — 1 на 1000 живорожденных [113]. Наибольший риск для плода отмечается в случаях, когда инфекция имеет место в последнем триместре беременности; вероятность развития ее у плода составляет соответственно 17, 25 и 65% при развитии инфекции у матери соответственно в I, II и III триместрах беременности [114]. Тем не менее тяжелые проявления заболевания встречаются в порядке, обратном вышеуказанному — 80, 30 и 0% (субклинические формы, а также отсутствие поражения плода) [114], — хотя, несомненно, последняя цифра может быть результатом недооценки по причинам, которые были рассмотрены выше. Результаты проспективного обследования, проведенного в Америке, в ходе которого применялись серологические тесты при первом посещении для антенатального наблюдения и во время родов у 4048 женщин, показывают, что у 68% женщин первоначально были получены серонегативные результаты, причем лишь у 0,2% из них впоследствии были выявлены положительные результаты серологических исследований. Из 32% женщин от общего числа обследованных с положительными исходными тестами в 1,3% случаев наблюдался значительный рост титра антител во время беременности. Лишь у 3 из 17 женщин, у которых была отмечена первичная смена результатов тестов, имела место передача инфекции плоду, причем лишь у одного из этих трех плодов при рождении имелись какие-либо отклонения [115]. В ходе аналогичного исследования, проведенного в Лондоне, из 3187 обследованных женщин у 7 была выявлена инфицированность во время беременности, однако ни в одном из этих случаев у новорожденных не было отмечено клинических признаков инфекции, хотя у одного ребенка был получен положительный результат теста с красителем [116]. Максимальный спектр поражений, вызванных этим микроорганизмом, приводится в табл. 8. Вопросы постановки диагноза обсуждаются в гл. 5, лечение — в гл. 3.

Врожденный туберкулез. Туберкулез все еще поражает население экономически слаборазвитых стран мира. В более благополучных странах туберкулез обнаруживается среди новых иммигрантов, однако благодаря доступности противотуберкулезного лечения случаи заражения туберкулезом в пренатальном периоде в этих странах являются редкостью. Туберкулез половых органов матери почти всегда начинается вследствие гематоген-

ного обсеменения маточных труб либо путем распространения по ним инфекции из брюшины с постепенным вовлечением в процесс матки. Плод инфицируется либо непосредственно через плацентарное кровообращение, либо путем внутриутробной аспирации околоплодных вод, содержащих кислотоустойчивые бактерии. Поражение плаценты может быть обширным и наблюдаться как при наличии инфекции у плода, так и при ее отсутствии [117]. Считают, что редкие случаи туберкулезного поражения шейки матки и влагалища, без вовлечения в процесс матки, создают угрозу для новорожденного во время прохождения через родовые пути, результатом чего может явиться заражение туберкулезом желудочно-кишечного тракта ребенка [42].

По данным литературы трудно или практически невозможно установить распространенность врожденного туберкулеза, причем отмечаются значительные колебания в зависимости от географической зоны. Большинство сообщений были опубликованы до появления эффективной противотуберкулезной терапии. Используя следующие строгие критерии отбора — выделение *Mycobacterium tuberculosis* из организма новорожденного, развитие заболевания вскоре после рождения, исключение возможных источников инфекции в постнатальном периоде [118], — Corner, Brawn в литературных источниках до 1952 г. обнаружили описание 133 случаев врожденного туберкулеза [119]. Hageman и соавт. в 1980 г. представили сообщения еще о 24 случаях этого заболевания, описанных в англоязычной литературе, включая два собственных наблюдения [120].

Основные клинические проявления приводятся в табл. 8, лечение обсуждается в гл. 13. Вопросы постановки диагноза описаны в гл. 5. Прогноз заболевания, которое ранее считалось неизменно фатальной врожденной инфекцией, с момента открытия изониазида в 1952 г., несомненно, улучшился [120]. Большая осторожность в отношении возможности заболеваемости туберкулезом у предрасположенного к этой инфекции населения и использование новых диагностических методов (см. гл. 5) должны привести к дальнейшему улучшению прогноза вследствие более раннего начала лечения.

Клинически здоровые новорожденные

Несмотря на то что у большинства новорожденных, выживших при наличии подтвержденной инфекции у матерей во время беременности, на первый взгляд не обнаруживается каких-либо последствий, относительно этого высказываются все-таки сомнения. При выращивании клеточной культуры лимфоцитов новорожденных от матерей с бактериурией обнаруживается способность этих лимфоцитов к индукции митоза при воздействии антигена *E. coli* [121]. Это указывает на наличие предшествующих контактов с антигеном, так как способность к индукции

митоза редко отмечается у лимфоцитов новорожденных от здоровых матерей. Однако к 2—3-летнему возрасту лимфоциты всех новорожденных проявляют такую способность, что, возможно, связано с обычными контактами детей с антигеном и колонизацией их этим микроорганизмом в момент рождения или вскоре после него [122]. Поскольку предшествующий контакт с антигеном у новорожденного мог иметь место только в течение внутриутробного периода развития, было высказано предположение, что локализация бактерий не ограничена лишь пределами мочевыделительной системы матери, а наоборот, микроорганизмы способны проникать в систему ее кровообращения и достигать межворсинчатых пространств. Подобные, а также другие ситуации, приводящие к сенсбилизации в пренатальном периоде, рассмотрены в обзоре Cramer и соавт. [123].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Benirschke K.* Routes and types of infection in the fetus and the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 714—721.
2. *Blanc W. A.* Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. — *J. Pediatr.*, 1961, 59, 473—496.
3. *Coid C. R. (ed.)* Infections and Pregnancy. London, Academic Press, 1977.
4. *Benirschke K., Driscoll S. G.* The Pathology of the Human Placenta. Berlin, Springer-Verlag, 1967.
5. *Morison J. E.* Foetal and Neonatal Pathology. 3rd Ed. London, Butterworths, 1970.
6. *MacDonald P. C., Porter J. C., Schwartz B. E., Johnston J. M.* Initiation of parturition in the human female. — *Semin. Perinatol.*, 1978, 2, 273—286.
7. *Bejar R., Curbelo V., Davis C., Gluck L.* Premature Labor II. Bacterial sources of phospholipase. — *Obstet. Gynecol.*, 1983, 57, 479—482.
8. *Hirschhorn N., Chowdhury A. K. M. A., Lindenbaum J.* Cholera in pregnant women. — *Lancet*, 1969, 1, 1230—1232.
9. *Hicks H. T., French H.* Typhoid fever and pregnancy, with special reference to foetal infection. — *Lancet*, 1905, 1, 1491—1493.
10. *Hood M., Todd J. M.* *Vibrio fetus* — a cause of human abortion. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 80, 506—511.
11. *Eden A. N.* Perinatal mortality caused by *Vibrio fetus*. Review and analysis. — *J. Pediatr.*, 1966, 68, 297—304.
12. *Müller R. C., Guard R. W.* A case of premature labour due to *Campylobacter jejuni* infection. — *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*, 1982, 22, 118—120.
13. *Berczy J., Fernlund K., Kamme C.* Haemophilus influenzae in septic abortion (letter). — *Lancet*, 1973, 1, 1197.
14. *Coghlan J. D., Bain A. D.* Leptospirosis in human pregnancy followed by death of the foetus. — *Br. Med. J.*, 1969, 1, 228—230.
15. *Chung H.-L., Ts'ao W.-C., Mo P.-S., Yen C.* Transplacental or congenital infection of leptospirosis. Clinical and experimental observations. — *China Med. J.*, 1963, 82, 777—782.
16. *Miller J. F., Williamson E., Glue J., Gordon Y. B., Grudzinskas J. G., Sykes A.* Fetal loss after implantation. A prospective study. — *Lancet*, 1980, 2, 554—556.
17. *Short R. V.* When a conception fails to become a pregnancy. In: Whelan J. (ed.) Maternal Recognition of Pregnancy. Ciba Foundation Symposium No 64. Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, pp. 377—394.
18. *Allison A. C., Paton G. R.* Chromosomal abnormalities in human diploid cells infected with Mycoplasma and their possible relevance to the aetiology of Down's syndrome (inongolism). — *Lancet*, 1966, 2, 1229—1230.

19. *Eisinger S. H.* Second-trimester spontaneous abortion, the IUD, and infection. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 124, 393—397.
20. *Ho C.-Y., Aterman K.* Infection of the fetus by *Candida* in a spontaneous abortion. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 705—710.
21. *Buchanan R., Sworn M. J., Noble A. D.* Abortion associated with intrauterine infection by *Candida albicans*. Case report. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1979, 86, 741—744.
22. *Whyte R. K., Hussain Z., deSa D.* Antenatal infections with *Candida* species. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 528—535.
23. *Bartizal F. J., Pacheco J. C., Malkasian G. D. Jr., Washington J. A.* II Microbial flora found in the products of conception in spontaneous abortions. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 43, 109—112.
24. *Schachter J. S., Dawson C. R.* Human Chlamydial Infections. Littleton, Massachusetts, PSG Publishing Company Inc., 1978.
25. *Pease P., Rogers K. B., Cole B. C.* A cytopathogenic strain of *Mycoplasma hominis* Type I isolated from the lung of a stillborn infant. — *J. Pathol.*, 1967, 94, 460—462.
26. *Romano N., Romano F., Carollo F.* T-strains of *Mycoplasma* in bronchopneumonic lungs of an aborted fetus. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 950—952.
27. *Taylor-Robinson D., McCormack W. M.* The genital mycoplasmas. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1003—1010, 1063—1067.
28. *Driscoll S. G.* Significance of acute chorioamnionitis. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1979, 22, 339—349.
29. *Quinn P. A., Shewchuk A. B., Shuber J., Lie K. I., Ryan E., Sheu M., Chipman M. L.* Serologic evidence of *Ureaplasma urealyticum* infection in women with spontaneous pregnancy loss. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 145, 245—250.
30. *Coid C. R., Fox H.* Short review: Campylobacters as placental pathogens. — *Placenta*, 1983, 4, 295—306.
31. *Russell P.* Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. — *Placenta*, 1980, 1, 227—244.
32. *Macgregor A. R.* The pathology of still-birth and neonatal death. A review of 1053 cases. — *Br. Med. Bull.*, 1946, 4, 174—178.
33. *Lang K.* Listeria-Infektion als mögliche Ursache früh erworbener Cerebralschaden. — *Z. Kinderheilkd.*, 1955, 76, 328—339.
34. *Dungal N.* Listeriosis in four siblings. — *Lancet*, 1961, 2, 513—516.
35. *Becroft D. M. O., Farmer K., Seddon R. J., Sowden R., Stewart J. H., Vines A., Wattie D. A.* Epidemic listeriosis in the newborn. — *Br. Med. J.*, 1971, 3, 747—751.
36. *Gilles F. H., Leviton A., Kerr C. S.* Endotoxin leucoencephalopathy in the telencephalon of the newborn kitten. — *J. Neurol. Sci.*, 1976, 27, 183—191.
37. *McKell W. M., Helseth H. K., Brunson J. G.* Influence of endotoxin on the placental-fetal barrier (abstract). — *Fed. Proc.*, 1960, 19, 246.
38. *Miller M. J.* Fungal Infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 464—506.
39. *Seeliger H. P. R., Finger H.* Listeriosis. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 264—289.
40. *Ingall D., Musher D.* Syphilis. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 335—374.
41. *Remington J. S., Desmonts G.* Toxoplasmosis. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1983, pp. 144—263.
42. *Huber G. L.* Tuberculosis. In: Remington J. S., Klein J. O. (Eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 570—590.

43. *Schirar A., Rendu C., Vielh J. P., Gautray J. P.* Congenital mycosis (*Candida albicans*). — *Biol. Neonate*, 1974, 24, 273—288.
44. *Benirschke K., Raphael S. I.* *Candida albicans* infection of the amniotic sac. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958, 75, 200—202.
45. *Larroche J. C.* Candidose pulmonaire chez des prématures. Discussion de leur origine foetale. — *Sem. Hop. Paris*, 1957, 33, 829—830.
46. *Burry A. F.* Hydrocephalus after intra-uterine fungal infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1957, 32, 161—163.
47. *Whyte R. K., Hussain Z., deSa D.* Antenatal infections with *Candida* species. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 528—535.
47. *Whyte R. K., Hussain Z., deSa D.* Antenatal infections with *Candida* species. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 528—535.
48. *Odds F. C.* Cure and relapse with antifungal therapy. — *Proc. R. Soc. Med.*, 1977, 70 (Suppl. 4), 24—28.
49. *Levin S., Zaidel L., Bernstein D.* Intrauterine infection of fetal brain by *Candida*. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 130, 597—599.
50. *Sonnenschein H., Taschdjian C. L., Clark D. H.* Congenital cutaneous candidiasis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1964, 107, 260—266.
51. *Kam L. A., Giacoia G. P.* Congenital cutaneous candidiasis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 1215—1218.
52. *Seeliger H. P. R.* *Listeriosis*. Basel, S. Karger, 1961.
53. *Robertson M. H.* *Listeriosis*. *Postgrad. Med. J.*, 1977, 53, 618—622.
54. *Relier J. P.* *Listeriosis*. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, 5 (Suppl. A), 51—57.
55. *Kampelmacher E. H., Huysinga W. T., Noorle Jansen L. M.* van: The presence of *Listeria monocytogenes* in feces of pregnant women and neonates. — *Zentralb. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg., (A)*, 1972, 222, 258—262.
56. *Schlech W. F. III, Lavigne P. M., Bortolussi R. A., Allen A. C., Haldane E. V., Wort A. J., Hightower A. W., Johnson S. E., King S. H., Nicholls E. S., Broome C. V.* Epidemic listeriosis — evidence for transmission by food. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 203—206.
57. *Audurier A., Chatelain R., Chalons F., Piechaud M.* Lysotypie de 823 souches de *Listeria monocytogenes* isolées en France de 1958 à 1978. — *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)*, 1979, 130B, 179—189.
58. *Delvaaléz M., Carlier Y., Bout D., Capron A., Martin G. R.* Purification of a surface-specific soluble antigen from *Listeria monocytogenes*. — *Infect. Immun.*, 1979, 25, 971—977.
59. *Barber M., Okubadejo O. A.* Maternal and neonatal listeriosis: report of case and brief review of literature of listeriosis in man. — *Br. Med. J.*, 1965, 2, 735—738.
60. *Albritton W. L., Wiggins G. L., Feeley J. C.* Neonatal listeriosis: distribution of serotypes in relation to age at onset of disease. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 481—483.
61. *Rost H. F., Paul H., Seeliger H. P. R.* Habituelles Abort Und Listeriose. — *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1958, 83, 1893—1897.
62. *Oehlschlager F. K.* Listeriosis as a possible cause of abortion. Report of a case. — *Obstet. Gynecol.*, 1960, 16, 595—600.
63. *Gray M. L.* Genital listeriosis as a cause of repeated abortion (letter). — *Lancet*, 1960, 2, 315—317.
64. *Fischer M.* Listeriose-Hauffung in Raume Bremen im den Jahren 1960 und 1961. — *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1962, 87, 2682—2684.
65. *Erdmann G.* Die Septischen Infektionen der Neugeborenen. — *M. M. W.*, 1968, 110, 1109—1117.
66. *Amiel-Tison C., Fleurquin N., Larroche J. C., Minkowski A.* A propos de 7 observations de listerioses neo-natales. Discussion de quelques problèmes actuels. — *Pediatric*, 1963, 18, 544—556.
67. *Rabinovitz M., Toaff R., Krochik N.* Genital listeriosis as a cause of repeated abortion. — *Harefuah*, 1959, 57, 276—277.
68. *Toaff R., Krochik N., Rabinovitz M.* Genital listeriosis in the male. — *Lancet*, 1962, 2, 482—483.

69. *Rappaport F., Rabinovitz M., Toaff R., Krochik N.* Genital listeriosis as a cause of repeated abortion. — *Lancet*, 1960, 1, 1273—1275.
70. *Rabau E., David A.* Listeria monocytogenes in abortion (letter). — *Lancet*, 1963, 1, 228.
71. *Mac Naughton M. C.* Listeria monocytogenes in abortion. — *Lancet*, 1962, 2, 484.
72. *Ansbacher R., Borchardt K. A., Hannegan M. W., Boyson W. A.* Clinical investigation of Listeria monocytogenes as a possible cause of human fetal wastage. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 94, 386—390.
73. *Jacobs M. R., Stein H., Buqwane A., Dubb A., Segal F., Rabinowitz L., Ellis U., Freiman I., Witcomb M., Vallabh V.* Epidemic listeriosis. Report of 14 cases detected in 9 months. — *S. Afr. Med. J.*, 1978, 54, 384—392.
74. *Le Souef P. N., Walters B. N. J.* Neonatal Listeriosis. A summer outbreak. — *Med. J. Aust.*, 1981, 2, 188—191.
75. *Ewing J., Allen A., Stinson D., Boriolussi R., Peddle L.* Perinatal listeriosis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 286A.
76. *Matthews T. G., Warsaw J. B.* Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. — *Pediatrics*, 1979, 64, 30—31.
77. *Alison F., Sarrut S.* Listerioses du premature. — *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 1967, 118, 349—353.
78. *Line F. G., Cherry W. B.* Meningitis due to Listeria monocytogenes. Report of two cases. — *JAMA*, 1952, 148, 366—369.
79. *Levy E., Nassau E.* Experience with listeriosis in the newborn. An account of a small epidemic in a nursery ward. — *Ann. Paediatr. (Basel)*, 1960, 194, 321—330.
80. *Florman A. L., Sundararajan V.* Listeriosis among nursery mates. — *Pediatrics*, 1968, 41, 784—788.
81. *Larsson S., Cederberg A., Ivarsson S., Svanberg L., Cronberg S.* Listeria monocytogenes causing hospital-acquired enterocolitis and meningitis in newborn infants. — *Br. Med. J.*, 1978, 2, 473—474.
82. *Azimi P. H., Cramblett H. G.* Listeria monocytogenes infection in newborn siblings. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 398—399.
83. *Visintine A. M., Oleske J. M., Nahmias A. J.* Listeria monocytogenes infection in infants and children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 393—397.
84. *Al-Salihi F. L., Curran J. P., Shteir O. A.* Occurrence of fetal syphilis after a nonreactive early gestational serologic test. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 121—123.
85. *Center for Disease Control: Sexually transmitted disease (STD).* Statistical letter, US Department of Health and Human Services, Issue No 129, Atlanta, 1981. (Also cited in *J. Pediatr.*, 1982, 100, 93—95).
86. *Sexually transmitted disease surveillance 1980.* *Br. Med. J.*, 1982, 284, 124.
87. *Fenton L. J., Light I. J.* Congenital syphilis after maternal treatment with erythromycin. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 47, 492—494.
88. *Holder W. R., Knox J. M.* Syphilis in pregnancy. — *Med. Clin. North Am.*, 1972, 56, 1151—1160.
89. *Plotkin S. A.* Routes of fetal infection and mechanisms of fetal damage. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 444—449.
90. *Harter C. A., Berirschke K.* Fetal syphilis in the first trimester. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 124, 705—711.
91. *Berirschke K.* Syphilis — the placenta and the fetus. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 142—143.
92. *Bryan E. M., Nicholson E.* Congenital syphilis. A study of physical and biochemical aspects. — *Clin. Pediatr. (Phila)*, 1981, 20, 81—87.
93. *Potter E. L., Craig J. M.* Pathology of the Fetus and the Infant. 3rd Ed. London, Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., 1976.
94. *Ryan S. J., Hardy P. H., Hardy J. M., Oppenheimer E. H.* Persistence of virulent *Treponema pallidum* despite penicillin therapy in congenital syphilis. — *Am. J. Ophthalmol.*, 1972, 73, 258—261.
95. *Covell G.* Congenital malaria. — *Trop. Dis. Bull.*, 1950, 47, 1147—1167.

96. *Bradbury A. J.* Congenital malaria in one non-identical twin. — *Br. Med. J.*, 1977, 2, 613.
97. *Hindi R. D., Azimi P. H.* Congenital malaria due to *Plasmodium falciparum*. — *Pediatrics*, 1980, 66, 977—979.
98. *Quinn T. C., Jacobs R. F., Mertz G. J., Hook E. W. III, Locksley R. M.* Congenital malaria: A report of four cases and a review. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 229—232.
99. *Wyler D. J.* Malaria — resurgence, resistance, and research. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 875—878 and 934—940.
100. *Jelliffe E. F. P.* Low birth-weight and malarial infection of the placenta. — *Bull. WHO*, 1968, 38, 69—78.
101. *Archibald H. M.* Influence of maternal malaria on newborn infants. — *Br. Med. J.*, 1958, 2, 1512—1514.
102. *Watkinson M., Rushton D. I.* Plasmodial pigmentation of placenta and outcome of pregnancy in West African mothers. — *Br. Med. J.*, 1983, 287, 251—254.
103. *Morley D., Woodland M., Cuthbertson W. F. J.* Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in an African village. — *Br. Med. J.*, 1964, 667—668.
104. *Ransome-Kuti O.* Malaria in childhood. — *Adv. Pediatr.*, 1972, 19, 319—340.
105. *Yorke W., Murgatroyd F.* Malaria in pregnancy. — *Am. Trop. Med. Parasitol.*, 1931, 25, 551—553.
106. *Miller M. J., Aronson W. J., Remington J. S.* Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. — *Ann. Intern. Med.*, 1969, 71, 139—145.
107. *Langer H.* Repeated congenital infection with *Toxoplasma gondii*. — *Obstet. Gynecol.*, 1963, 21, 318—329.
108. *Garcta A. G. P.* Congenital toxoplasmosis in two successive sibs. — *Arch. Dis. Child.*, 1968, 43, 705—710.
109. *Ottilio J., Machado L., Machado M. E. L., de Pinho A. L., Silva S., Gomes F. J. R.* Estudo sobre a viabilidade da transmissao da toxoplasmose por via vaginal. — *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1968, 10, 371—375.
110. *Stray-Pederson B.* Infants potentially at risk for congenital toxoplasmosis. A prospective study. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 638—642.
111. *Remington J. S.* Toxoplasmosis. In: Charles D., Finland M. (eds.) *Obstetric and Perinatal Infections*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1973, pp. 27—74.
112. *Stray-Pedersen B., Lorentzen-Styr A.-M.* Epidemiological aspects of *Toxoplasma* infections among women in Norway. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1980, 59, 323—326.
113. *Williams K. A. B., Scott J. M., Macfarlane D. E., Williamson J. M. W., Elias-Jones T. F., Williams H.* Congenital Toxoplasmosis: a prospective survey in the West of Scotland. — *J. Infect.*, 1981, 3, 219—229.
114. *Desmots G., Couvreur J.* Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1110—1116.
115. *Kimball A. C., Kean B. H., Fuchs F.* Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 4,048 obstetric patients. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 111, 211—218.
116. *Ruoss C. G., Bourne G. L.* Toxoplasmosis in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1972, 79, 1115—1118.
117. *Rich A. R.* *The Pathogenesis of Tuberculosis*. 2nd Ed. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1944, pp. 71—79.
118. *Beitzke H.* Über die angeborene tuberkulose Infektion. *Gesamten Tuberkuloseforschung*, 1935, 7, 1—30.
119. *Corner B. D., Brown N. J.* Congenital tuberculosis. Report of a case with necropsy findings in mother and child. — *Thorax*, 1955, 10, 99—103.
120. *Hageman J. G., Yogev R., Shulman S. T.* Congenital tuberculosis: a critical reappraisal (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 489.
121. *Wallach E. E., Brody J. I., Oski F. A.* Fetal immunization as a consequence of bacilluria during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1969, 33, 100—105.
122. *Brody J. I., Oski F.* Immunologic memory of the normal and the leukemic lymphocyte. — *Ann. Intern. Med.*, 1967, 67, 573—578.

123. *Cramer D. V., Kunz H. W., Gill T. J.* III Immunologic sensitization prior to birth. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 120, 431—439.
124. *Regan J. C., Litoak A., Regan C.* Intra-uterine transmission of anthrax. Report of case. — *JAMA*, 1923, 80, 1769—1771.
125. *Pearson H. E., Anderson G. V.* Perinatal deaths associated with *Bacteroides* infections. — *Obstet. Gynecol.*, 1967, 30, 486—492.
126. *Fuchs P. C., Oyama A. A.* Neonatal relapsing fever due to transplacental transmission of *Borrelia*. — *JAMA*, 1969, 208, 690—692.
127. *Smith C. C., Porter I. A., Swapp G. H.* Mid-trimester abortion due to infection with *Brucella abortus*. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 5, 297—299.
128. *Decker W. H., Hall W.* Treatment of abortions infected with *Clostridium welchii*. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 95, 394—399.
129. *Chaney N. E.* *Clostridium* infection in mother and infant. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1175—1176.
130. *Ocklitz H. W., Schmidt E. F.* Enteropathogenic *Escherichia coli* serotypes: Infection of newborn through mother. — *Br. Med. J.*, 1957, 2, 1036—1038.
131. *Kenna A. P.* Personal communication, 1983 (infant had early neonatal bacteremia and meningitis due to *E. coli* 026/B6, transmitted by mother).
132. *Lide T. N.* Congenital tularemia. — *Arch. Pathol.*, 1947, 43, 165—169.
133. *Platt M. S.* Neonatal *Haemophilus vaginalis* (*Corynebacterium vaginalis*) infection. — *Clin. Pediatr.*, 1971, 10, 513—516.
134. *Nicholls S., Yuille T. D., Mitchell R. G.* Perinatal infections caused by *Haemophilus influenzae*. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 739—741.
135. *Khiru-Bulos N., McIntosh K.* Neonatal *Haemophilus influenzae* infection. Report of eight cases and review of the literature. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 57—62.
136. *Zinner S. H., McCormack W. M., Lee Y.-H., Zuckerstatter M. H., Daly A. K.* Puerperal bacteremia and neonatal sepsis due to *Haemophilus parainfluenzae*: report of a case with antibody titers. — *Pediatrics*, 1972, 49, 612—614.
137. *Lindsay S., Luke I. W.* Fatal leptospirosis (Weil's disease) in a newborn infant. Case of intranterine fetal infection with report of an autopsy. — *J. Pediatr.*, 1949, 34, 90—94.
138. *Oppenheimer E. H., Winn K. J.* Fetal gonorrhea with deep tissue infection occurring in utero. — *Pediatrics*, 1982, 69, 74—76.
139. *Sunderland W. A., Harris H. H., Spence D. A., Lawson H. W.* Meningococemia in a newborn infant whose mother had meningococcal vaginitis. — *J. Pediatr.*, 1972, 81, 856.
140. *Strand C. L., Helfman L.* *Pasteurella multocida* chorioamnionitis associated with premature delivery and neonatal sepsis and death. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1971, 55, 713—716.
141. *Klein J. O., Remington J. S., Marcy S. M.* Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, p. 15.
142. *Ruvalo C., Bauer C. R.* Intrauterinely acquired *Pseudomonas* infection in the neonate. — *Clin. Pediatr.*, 1982, 21, 664—667.
143. *Watt J., Carlton E.* Studies of the acute diarrheal diseases. XVI. An outbreak of *Salmonella typhimurium* infection among newborn premature infants. — *US Publ. Hlth Rep.*, 1945, 60, 734—740.
144. *Neter E.* *Shigella sonnei* infection at term and its transfer to the newborn. — *Obstet. Gynecol.*, 1961, 17, 517—519.
145. *Whitfield C., Humphries J. M.* Meningitis and septicemia due to *Shigellae* in a newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1967, 70, 805—806.
146. *Crosby R. M. N., Mosberg W. H. Jr., Smith G. W.* Intrauterine meningitis as a cause of hydrocephalus. — *J. Pediatr.*, 1951, 39, 94—101.
147. *Myers J. P., Perlstein P. H., Light I. J., Towbin R. B., Dincsoy H. P., Dincsoy M. Y.* Tuberculosis in pregnancy with fatal congenital infection. — *Pediatrics*, 1981, 67, 89—94.
148. *Nieburg P. I., Williams M. L.* Group A beta-hemolytic streptococcal sepsis in mother and infant twins. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 453.

149. *Bergqvist G., Hurvell B., Thal E., Vaclavincova V.* Infection of newborn infants with *Streptococcus agalactiae* (Lancefield Group B) in relation to its occurrence in the vaginal flora of term pregnant women. — *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 1970, 206, 107—109.
150. *Wells D. W., Kenney G. T.* Group F *Streptococcus* associated with intrauterine pneumonia. — *Pediatrics*, 1980, 66, 820—821 (letter).
151. *Peter G., Singer D. B.* Respiratory distress and shock in a term neonate. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 946—949.
152. *Khan M. S., Stead S. E.* Neonatal *Pasteurella multocida* conjunctivitis following zoonotic infection of mother. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 1, 289—290.
153. *Kellogg S. G., Davis C., Benirschke K.* *Candida parapsilosis*; Previously unknown cause of fetal infection. A report of two cases. — *J. Reprod. Med.*, 1974, 12, 159—162.
154. *Shafai T.* Neonatal coccidioidomycosis in premature twins. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 634.
155. *Bernstein D. I., Tipton J. R., Schott S. F., Cherry J. D.* Coccidioidomycosis in a neonate; maternal-infant transmission. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 752—754.
156. *Sander C. H., Martin J. N., Rogers A. L., Barr M., Heidelberger K. P.* Perinatal infection with *Torulopsis glabrata*: A case associated with sickle cell anemia. — *Obstet. Gynecol.*, 1983, 61, 21S—24S.
157. *Al-Salihi F. L., Curran J. P., Wang J.-S.* Neonatal *Trichomonas vaginalis*: Report of three cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 53, 196—200.
158. *Traub N., Hira P. R., Chintu C., Mhango C.* Congenital trypanosomiasis: Report of a case due to *Trypanosoma brucei rhodesiense*. — *E. Afr. Med. J.*, 1978, 55, 477—481.
159. *Halac E., Arias M., Halac J.* Neonatal Chagas' disease: different response to treatment in congenital and posttransfusional forms. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 271A (Abstract).
160. *Lisboa A. C.* Sobre a forma congenita da doenca de Chagas'. Estudo anatomo-patologico de 6 casos. — *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1960, 2, 319—334.
161. *Christensen K. K., Hagerstrand I., Mardh P.-A.* Late spontaneous abortion associated with *Mycoplasma hominis*. Infection of the fetus. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1982, 14, 73—74.
162. *Willis J., Rosman N. P.* The Aicardi syndrome versus congenital infection: diagnostic considerations. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 235—239.

Характерные признаки интранатальной и постнатальной инфекции

В настоящей главе будут рассмотрены вопросы, связанные с хориоамнионитом, а также интра- и постнатальной инфекцией, причем будет сделан акцент на выяснение контингента новорожденных с повышенным риском. Будут рассмотрены наиболее распространенные признаки проявления указанных выше заболеваний у живорожденных детей.

Под интранатальными инфекциями авторы понимают инфекции, приобретенные непосредственно перед началом родов и вскоре после начала родов, непосредственно до родоразрешения путем кесарева сечения или во время прохождения плода через родовые пути. К постнатальным инфекциям относятся инфекции, развившиеся вследствие контакта с внешней средой, хотя и в этом случае мать может служить источником инфекции после родов. Обычно принято разделять неонатальные инфекции на ранние (в течение 48—72 ч после родов) и поздние (спустя 72 ч после родов и до истечения 28 дней жизни)¹, поскольку характер течения этих инфекций, клинические признаки и даже виды инфицирующих микроорганизмов могут весьма различаться. Независимо от используемой терминологии очевидно, что в некоторых случаях постнатальная инфекция могла бы проявиться раньше при более высокой численности и более выраженной вирулентности инфицирующих микроорганизмов, в то время как интранатальная инфекция (например, вызванная *Chlamidia trachomatis*) могла обнаружиться позднее в случае небольшой численности и невыраженной вирулентности инфицирующих микроорганизмов, переданных матерью. Отсюда следует, что любое подразделение неонатальной инфекции по времени и терминологии носит условный характер.

¹ Некоторые из выживающих на современном этапе новорожденных с крайне низкой массой тела при рождении приобретают постнатальные инфекции после завершения неонатального периода в строгом смысле этого понятия, однако задолго до ожидавшегося срока родов. Авторы считают, что эти случаи инфекций также следует учитывать в этой группе.

Факторы риска матери

Социально-экономические факторы

Как уже отмечалось, у матерей с низким социально-экономическим статусом, юных, незамужних и сексуально неразборчивых отмечается большая вероятность присутствия в мочеполовых путях и области промежности потенциальных инфицирующих микроорганизмов. Отмечается непосредственная взаимосвязь между низким уровнем жизни и инфицированием околоплодных вод (см. далее), а также между таким уровнем жизни и антимикробной активностью амниотической жидкости [2, 3]. У женщин с низким социально-экономическим статусом отмечается большая вероятность рождения детей с низкой массой тела, что само по себе является признанным фактором риска. Такие женщины, как правило, поздно обращаются в женскую консультацию для антенатального наблюдения или вообще не прибегает к помощи консультации, вследствие чего у них не проводятся скрининг-тесты для выявления возможной инфекции и упускается возможность антенатального лечения выявленных инфекций. По мере снижения социально-экономического статуса распространенность бактериурии у беременных возрастает [4], что приводит к повышенному риску преждевременных родов, в особенности при наличии почечной патологии [5]. Существует множество стран, в которых большая часть населения имеет крайне низкий уровень жизни и в которых отсутствуют возможности для соблюдения современных гигиенических стандартов. В этих странах инфекции являются причиной значительной части неонатальной смертности и заболеваемости, причем по своей природе эти инфекции аналогичны распространенным в Европе и Северной Америке в прошлом [6].

Инфекции, наблюдаемые в конце беременности, или интранатальные инфекции

Острое, системно протекающее бактериальное заболевание матери, в случае если оно наблюдается в последнем триместре беременности, может сопровождаться интранатальной гибелью ребенка (мертворожденностью) или же создает риск для живого новорожденного, как отмечалось в гл. 6, такие инфекции также могут сочетаться с самопроизвольными выкидышами или антенатальной гибелью плода. Имеются сообщения о случаях одновременно наблюдавшейся в момент рождения ребенка бактериемии как у матери, так и у ребенка и даже о случаях менингита, связанного с такими микроорганизмами, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilis parainfluenzae*, β -гемолептический стрептококк группы А, стрептококк группы В, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* и *Bacteroides*

fragilis [7—13]. Остро протекающая инфекция половых органов местного характера, имеющая место в момент родоразрешения, также представляет угрозу для новорожденного. С другой стороны, даже столь выраженный инфекционный процесс, как абсцесс, охватывавший до $\frac{1}{3}$ материнской поверхности плаценты и вызвавший лихорадку у матери, может не приводить к развитию инфекции у новорожденного [14]. Среди новорожденных от женщин, перенесших инфекции мочевыделительной системы в течение 15 дней после родов, перинатальная смертность по отношению к восьми наиболее распространенным плацентарным расстройствам, включая инфицирование околоплодных вод и замедленный рост плаценты, в 2 раза превышает смертность среди новорожденных от женщин, не перенесших подобные инфекции [15].

Эта работа выполнена на материале обследования свыше 50 000 матерей, выбранных в соответствии с объединенным перинатальным исследованием, однако использовавшиеся диагностические критерии для постановки диагноза инфекции мочевыделительных путей (бактериурия и лейкоцитурия — более 15 лейкоцитов в поле зрения при сильном увеличении — или наличие только лейкоцитурии в пробах чистой порции мочи или мочи, полученной с помощью катетера) не всеми исследователями считаются приемлемыми. Слишком часто отмечается передача микроорганизмов новорожденным бессимптомными носителями кишечной патогенной флоры (см. гл. 9) во время родов.

Длительный безводный промежуток и хориоамнионит. Дородовое излитие вод в результате разрыва оболочек околоплодного пузыря. Разрыв оболочек околоплодного пузыря (дородовое излитие вод), происходящий до начала родов, отмечается примерно в 10% беременностей. Если это происходит при доношенной беременности, обычно вскоре начинается родовая деятельность или же проводится родовозбуждение. В целом риск неонатальной инфекции, по оценкам различных исследований, варьирует у различных контингентов беременных и находится в пределах от 0 до 18% [16]. Нормальное течение 1—3% беременностей нарушается преждевременным разрывом оболочек (при гестационном возрасте до 37 нед.), причем без развития родовой деятельности [16, 17]. Именно преждевременный разрыв оболочек приводит к появлению противоречивых мнений относительно тактики ведения родов, особенно если это происходит при гестационном возрасте до 34 нед. Причиной преждевременного разрыва может служить хориоамнионит (см. далее) [18, 19]. Преждевременный разрыв оболочек околоплодного пузыря имеет место в 50% беременностей, приводящих к рождению новорожденного с массой тела менее 1 кг, и в 20% беременностей — с массой тела новорожденного 2,5 кг и менее [20]. Исследование амниотической жидкости позволяет поставить предположительный диагноз инфекции (см.

гл. 5) и оценить зрелость легочной ткани плода. Результаты нескольких работ позволяют предположить, что при отсутствии клинических признаков хориоамнионита следует предпочесть консервативное ведение родов, так как в такой ситуации больший риск для новорожденного представляет развитие синдрома дыхательных расстройств (респираторного дистресс-синдрома), чем инфекция [16, 17, 21—25]. Следует как можно реже прибегать к помощи влагалищных обследований [78]. В своем исчерпывающем обзоре по этой проблеме Gibbs, Власо отмечают, что подобные выводы следует считать предположительными и что ощущается большая необходимость в проведении обследований с тщательным контролем у разнообразных групп населения [16]. Результаты одной из таких работ свидетельствуют о весьма неплохом непосредственном исходе для доношенных новорожденных [79]. Наличие каких-либо клинических признаков хориоамнионита, таких как зловонные околоплодные воды, тахикардия матери или плода, не связанные с другими причинами, и нейтрофильный лейкоцитоз у матери требуют скорейшего родоразрешения.

Хориоамнионит. Гистологически хориоамнионит характеризуется инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами децидуальной капсулы, хориона и амниона, что нередко сопровождается наличием подобной инфильтрации пуповины (фунисит). Хориоамнионит встречается в 11% всех родов [26]. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами начинается в области, лежащей выше внутренней цервикальной оси, и может наблюдаться при целом околоплодном пузыре; при разрыве оболочек околоплодного пузыря вероятность инфильтрации и ее масштабы повышаются по мере увеличения длительности безводного промежутка. Восходящая инфекция, по-видимому, распространяется по хориодецидуальному пути, и поскольку, как было показано, бактериальный процесс встречается в отдалении от внутренней оси столь же часто, как и вблизи нее, наличие местного дефекта оболочек в области внутренней оси [27] представляется маловероятной причиной их разрыва [19].

Клинический диагноз хориоамнионита устанавливается редко, не более чем в 1% случаев. К признакам, заслуживающим внимания, относятся: лихорадка у матери (свыше 37,8°C), болезненность матки, выраженный периферический нейтрофильный лейкоцитоз, тахикардия у матери и плода, не вызванные какими-либо очевидными причинами. При целом околоплодном пузыре околоплодные воды могут быть получены путем амниоцентеза, после чего с помощью метода окраски по Граму и исследования культуры [28] может быть показано присутствие бактерий, хотя их отсутствие не всегда исключает наличие хориоамнионита. Предположения могут быть подтверждены в случае, если во время отхождения околоплодных вод в результате разрыва оболочек отмечается их зловонный характер, причем наличие характерного запаха указывает на возможную

анаэробную инфекцию. В целом ряде публикаций Naeye и соавт. анализируют данные по инфицированию околоплодных вод, полученные в ходе объединенного пренатального исследования, проведенного в США (1959—1965 гг.), а также результаты, полученные в Нью-Йорке и Эфиопии [1, 18, 29, 32]. Эти авторы пришли к выводу, что «синдром инфицированных околоплодных вод» (врожденная пневмония в сочетании с воспалением внеплацентарных оболочек, пуповины и хорионической пластинки плаценты при наличии целого околоплодного пузыря в начале родов) является ведущей причиной пренатальной смертности; в период проведения этих исследований, в особенности в случаях, наблюдавшихся в Эфиопии, отмечено большое число мертворожденных.

Инфекция как причина хориоамнионита. Далеко не всегда существовало единство мнений относительно инфекционной природы хориоамнионита. Benirschke, Driscoll суммировали разнообразные точки зрения и показали, что гистопатологические изменения обнаруживались в случае введения в амниотическую жидкость гипертонического раствора хлорида натрия, при снижении рН амниотической жидкости или при наличии в ней мекония. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами пуповины может являться следствием механического эффекта сдавления, сопровождающегося замедлением кровотока. Причина хориоамнионита явно кроется внутри околоплодного пузыря, причем в амнионе некротические изменения более выражены, чем в хорионе, а инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами пуповины не выходит за пределы передней брюшной стенки [26]. Вероятность хориоамнионита возрастает при увеличении продолжительности родов и по мере повышения длительности безводного промежутка [33]. По мере увеличения последнего и массы плода непропорционально растет число случаев с малым гестационным возрастом и низкой массой тела при рождении [34]. Совсем недавно Driscoll снова вернулась к обсуждению этого вопроса и обратила внимание на выраженность некроза отпадающих (децидуальных) оболочек, хотя наличие фокальных зон некроза может сопровождать нормально протекающую беременность. Она высказала предположение, что эти зоны некроза, которые при определенных обстоятельствах могут быть более обширными, способны после распада коллагена продуцировать хемотоксины. Последние в свою очередь могут давать толчок миграции нейтрофилов в зону соприкосновения амниона и хориона. В таком случае условно-патогенная бактериальная флора может играть вторичную роль; в подобных ситуациях развитие преждевременных родов может быть результатом «функционального влияния» децидуохориоанионита на матку [20].

Таким образом, точка зрения Driscoll полностью противоречит интерпретации роли инфекции Naeye (согласно которой инфекция проявляется в виде синдрома инфицированных около-

плодных вод) в качестве ведущей причины пренатальной смертности. В результате проведенного комбинированного морфологического, бактериологического и клинического исследования, не ограниченного, кстати, только случаями интранатальной и неонатальной смерти, Olding также не смог получить данных, подтверждающих, что бактериальная инфекция является основной причиной хориоамнионита [35]. Вместе с тем при работе с экспериментальными моделями с помощью введения в полость околоплодного пузыря стерильных раздражающих растворов не удавалось вызвать развитие хориоамнионита, в то время как использование видов бактерий, обычно присутствующих в родовых каналах, приводило к ожидаемому результату [36]. Недавно в ходе небольшого, но тщательно выполненного обследования 15 женщин с преждевременным разрывом оболочек, с использованием бактериологических, гистологических и иммунофлюоресцентных методов исследования, была показана выраженная восходящая бактериальная инвазия плаценты и околоплодных оболочек в большинстве случаев; у $\frac{1}{3}$ из этих женщин был выявлен *Bacteroides fragilis* в качестве микроорганизма, ответственного за развитие инфекции [19]. Средний уровень IgG в амниотической жидкости у женщин с клиническими проявлениями хориоамнионита был значительно выше, чем у женщин из контрольной группы [80]; при наличии у этих женщин 10^2 или более формирующих колонии, единиц бактерий «с высокой вирулентностью» у них из амниотической жидкости чаще выделялся *Mycoplasma hominis* [81]. Авторы книги всегда отдавали предпочтение инфекционной природе хориоамнионита, и, возможно, усовершенствование методов выделения микроорганизмов, таких как *Chlamidia trachomatis* и микоплазмы, населяющие половые пути, а также *Gardnerella vaginalis* и другие виды загадочных анаэробов, имеющих вид изогнутых палочек, и бактерий в виде запятых, обнаруживаемых при вагините, в конечном итоге приведет к лучшему пониманию их роли. По-видимому, такие традиционно считающиеся «безобидными» бактерии, как коринебактерии и лактобациллы, выделяемые в виде чистых культур, могут быть связаны с развитием хориоамнионита и, возможно, с респираторными инфекциями новорожденных соответствующей группы [82, 83]. Однако никогда не следует забывать о практических трудностях в интерпретации результатов бактериологического исследования плаценты и оболочек, которые до исследования проходят через колонизированное микроорганизмами влагалище.

Работы Naeye и соавт. по изучению синдрома инфицированных околоплодных вод, проведенные в Нью-Йорке и Эфиопии, показали его непосредственную связь с низким уровнем жизни [1, 31]. В Нью-Йорке такой уровень жизни отмечается гораздо более часто у черного населения, чем у пуэрториканцев и белого населения. В Эфиопии наблюдалась обратно пропорциональная зависимость между водоснабжением населения и числом

случаев синдрома инфицированных околоплодных вод; но даже в беднейших районах Адис-Абебы вероятность развития этого состояния снижалась при интенсивном использовании воды в домашнем хозяйстве. Из этого тем не менее трудно сделать какие-либо выводы, так как неизвестны цели, на которые расходовалась потребляемая вода. Однако можно предположить, что у заболевших женщин личная гигиена (в частности области промежности) находилась на более низком уровне. В настоящей работе уже отмечалась невысокая антимикробная активность амниотической жидкости в целом у населения с низким социально-экономическим статусом [2, 3]. Синдром инфицированных околоплодных вод более часто встречается при беременностях, наступающих после предыдущих неудачных исходов репродуктивного цикла [29] в сочетании с многоводием и несостоятельностью шейки матки [18] и многоплодными беременностями [31]. Околоплодный пузырь первого плода из двойни гораздо чаще обнаруживает признаки хориоамнионита, чем околоплодный пузырь второго плода [26], однако можно почти с уверенностью сказать, что подобная предрасположенность определяется скорее положением плода, чем генетическими факторами.

Половые сношения и хориоамнионит. Вопрос о том, способствуют ли половые сношения в конце беременности возникновению хориоамнионита, вызвал определенную дискуссию, причем Naeue и соавт. утвердительно отвечают на этот вопрос [37—40], в то время как другим авторам не удалось обнаружить подтверждений подобной зависимости [41, 42]. Эта сфера человеческой жизни всегда с трудом поддается точному исследованию. Авторы настоящей книги склонны согласиться с мнением Gardner (чьим именем названы микроорганизмы *Gardnerella vaginalis*), который, правда в несколько другом контексте, сказал, что «женщины, в целом как представители определенной группы, не склонны проявлять искренность, когда речь идет об интимных сторонах их жизни, причем эта тенденция сохраняется независимо от кажущейся конфиденциальности беседы» [43],— утверждение, которое, по-видимому, можно отнести и к мужчинам.

Врожденная пневмония. «Врожденная пневмония», которую обычно считают причиной интранатальной (и ранней неонатальной) смерти вследствие хориоамнионита, подробнее обсуждается в гл. 8. Здесь следует лишь отметить, что, по мнению авторов, во многих случаях это состояние обусловлено пассивной аспирацией богатой лейкоцитами амниотической жидкости в альвеолы легких в результате асфиксии и не является истинной пневмонией. Совершенствование антенатального наблюдения за плодом в сочетании с повышенным вниманием во время родов и немедленным принятием реанимационных мер при рождении ребенка являются условиями, на современном этапе обеспечивающими выживание многих новорожденных

с этим состоянием. Последние показатели смертности при случаях, сочетающихся с хориоамнионитом, дают основание считать это утверждение справедливым [44]; кроме того, эти показатели находятся в соответствии с общим снижением пренатальной смертности, которая отмечается со времени проведения объединенного исследования. Некоторые случаи хориоамнионита действительно вызваны вирулентными бактериями, являющимися причиной развития истинной пневмонии и бактериемии, приводящих в свою очередь к гибели плода или живорожденного новорожденного. До тех пор, пока не будет проведено проспективное бактериологическое обследование, роль этих бактерий как причин интранатальной гибели плода может недооцениваться. Различия в степени вирулентности очень широкого спектра микроорганизмов, колонизирующих шейку матки, влагалище, а также область промежности, способных вызывать лейкоцитарный ответ в амнионе и хорионе, как считают авторы, наилучшим образом объясняют многообразие патологических состояний, наблюдаемых при хориоамнионите.

Применение противозачаточных средств

В отдельных случаях применение противозачаточных средств не приводит к достижению цели, в связи с чем наличие в прошлом или имеющаяся в настоящий момент инфекция у матери может быть небезразличной для плода. Однако по этому поводу имеются противоречивые сообщения. Evans и соавт. подвели итог исследования по проблеме взаимосвязи бактериурии и применения пероральных противозачаточных препаратов: данные двух предыдущих обследований подтверждают наличие такой зависимости, результаты другого исследования — отрицают. Результаты наблюдений, проведенных цитируемыми авторами, полученные при обследовании 2390 небеременных в возрасте 16—49 лет, показали, что риск развития бактериурии у женщин, применяющих противозачаточные средства, в $1\frac{1}{2}$ раза превышает этот показатель у женщин, не использовавших пероральных противозачаточных средств; имеющееся различие статистически недостоверно. В работах обсуждается значение различий в степени сексуальной активности, достигающей наивысшего уровня у лиц, использующих противозачаточные средства, а также влияние возрастного фактора. Вместе с тем бактериурия, как было отмечено, наиболее часто встречается у женщин старшей возрастной группы, которые, по-видимому, отличаются меньшей сексуальной активностью [45]. Данные, полученные в ходе обследования по программе здоровья женщины, результаты объединенных исследований многих центров в США дают основание предполагать, что использование пероральных противозачаточных препаратов в течение более 12 мес создает определенную защиту против развития у женщин воспалительных заболеваний органов малого таза. [46]. Однако Swan [47]

при повторном анализе данных, полученных в ходе изучения применения некоторых контрацептивных средств (Walnut Creek Contraceptive Drug Study) [48], отмечает, что частота поступлений в больницу по поводу воспалительных заболеваний мочевыделительной системы была значительно выше у женщин в возрасте до 40 лет, когда-либо применявших пероральные противозачаточные препараты.

Вероятность развития воспалительных заболеваний органов малого таза выше у женщин, использующих внутриматочные противозачаточные средства, чем у женщин, не применяющих их [49]. Частота наступления беременности достигает наивысшего показателя в течение первых 2 лет после введения внутриматочного средства [50]. Инфекционные заболевания наиболее часто отмечаются в течение первого года после введения средства, хотя могут иметь место и в последующем [51]. Внутриматочные средства со множеством нитей на конце (применение которых в настоящее время прекращено) более часто вызывает подобные инфекции, чем средства, конструкция которых предусматривает одну нить [51—53]. По данным одного исследования, у женщин, страдающих инсулинзависимой формой диабета, в течение года после введения внутриматочного средства, конструкция которого предусматривает наличие медных пластинок¹, беременность наступала в 10 раз чаще, чем у женщин, не страдающих диабетом и применяющих внутриматочные средства этой же конструкции [54]. Однако данные других авторов не подтверждают этого наблюдения [55]. Выраженная эрозия от внутриматочных средств, наблюдавшаяся у женщин, страдающих диабетом, сочеталась с отложением известняковых депозитов в больших количествах. Была отмечена связь между кандидозом плода и беременностями, наступившими при использовании внутриматочных противозачаточных средств [56], причем авторы книги наблюдали 2 детей, рожденных от таких беременных, у которых отмечался умеренный, но длительно протекающий (на протяжении нескольких недель после рождения) респираторный дистресс-синдром, а кроме того изменения на рентгенограммах грудной клетки. Подробное обследование этих детей с применением всевозможных методов исследования, за исключением пункции легких, не выявило инфицирующих микроорганизмов.

Стероидная терапия и беременность

Лишь небольшое число женщин на протяжении беременности нуждаются в проведении стероидной терапии по поводу сопутствующих заболеваний или же с целью намеренной иммунодепрессии, как, например, в случае наличия почечных транс-

¹ Имеются в виду Т-образные внутриматочные противозачаточные средства с медными пластинками.

плантатов. Авторы книги не располагают какими-либо четкими данными о том, что новорожденные у таких матерей проявляют большую предрасположенность к бактериальным инфекциям в неонатальном периоде, чем дети здоровых матерей. Однако у таких новорожденных могут отмечаться некоторые изменения со стороны их собственной иммунной системы [57], кроме того, они обычно рождаются с низкой массой тела для данного гестационного возраста, что само по себе может приводить к до некоторой степени аналогичному влиянию на характер иммунного ответа [58] (см. гл. 2). Кратковременный курс стероидной терапии, проводимый со специфической целью индукции созревания легочной ткани плода при угрозе неминуемых преждевременных родов, также приводит к изменениям в характере иммунного ответа новорожденного, однако на практике подобная терапия не сочеталась со значительным ростом частоты инфекции [17].

Факторы риска новорожденных

Низкая масса тела при рождении

Низкая масса тела при рождении является наиболее важным фактором риска для новорожденных. Новорожденные с массой тела 2,5 кг гораздо более предрасположены к развитию бактериемии, чем дети с большей массой тела при рождении [59, 60], причем вероятность бактериемии повышается по мере уменьшения массы тела ребенка при рождении [61]. Данные объединенного пренатального исследования показывают, что риск возникновения менингита у новорожденных с массой тела 2,5 кг и менее в 4 раза превышает таковой у детей с массой тела более 2,5 кг [62]. Трудно привести пример какой-либо инфекции неонатального периода, которая не обнаруживала бы подобной тенденции этих двух наиболее важных заболеваний.

Можно привести множество причин, некоторые из которых уже упоминались. К ним следует отнести большую распространенность инфекции среди матерей, включая хориоамнионит в сочетании с преждевременным разрывом оболочек околоплодного пузыря или без такового, и даже менее компетентную иммунную защитную систему, чем отмечаемая при доношенной беременности (даже в случае, если низкая масса тела при рождении связана с внутриутробной гипотрофией, а не с незрелостью новорожденного). Кроме того, гораздо более высокий уровень неонатальной заболеваемости неинфекционного происхождения, требующей применения все более сложных методов лечения со связанными с ними факторами риска по мере уменьшения массы тела ребенка при рождении, а также контактирование новорожденного с более широким кругом медицинского персонала.

Пол ребенка

Обзор мировой литературы, а также клинической и патологоанатомической документации John Hopkins Hospital за почти 30-летний период, вплоть до 1963 г., показывает выраженное доминирование случаев неонатальной септицемии и менингита у мальчиков [63]. При этом число детей, родившихся «незрелыми», и детей с врожденными аномалиями и хроническими заболеваниями, а также с инфекциями, осложнившими течение послеоперационного периода, было исключено из данных, представленных госпиталем. По данным литературы, отношение числа мальчиков и девочек в случаях септицемии составляет 2,09, а при менингите — 1,81. Как для септицемии, так и для менингита, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, отношение числа мальчиков к числу девочек было выше, чем в случаях, когда эти заболевания были вызваны грамположительными бактериями, хотя существенный уровень различий отмечен лишь при менингите (2,87 по сравнению с 1,15, $p > 0,005$). При отдельном рассмотрении таких пренатальных инфекций, как сифилис, туберкулез, токсоплазмоз и листериоз, не наблюдалось существенных различий в соотношении числа мальчиков и девочек. Аналогичная картина в последние годы была отмечена и для интранатальных инфекций, вызванных стрептококком группы В [64]. Преобладание мальчиков при заболеваниях септицемией и менингитом мало заметно выражено после 1946 г. (начало эры антибактериальных препаратов), что, как считают авторы книги, можно интерпретировать как подтверждение пользы применения лекарственных препаратов и других видов поддерживающей терапии у наименее уязвимо-го контингента новорожденных. При изучении бактериемии с учетом только новорожденных с массой тела 1001—2500 г инфицированность мальчиков превышала таковую у девочек лишь у новорожденных с массой тела 1500—2500 г [61]. Аналогичные данные, не подтверждающие преобладание мальчиков среди значительно недоношенных новорожденных с бактериемией, были получены Oto [65]. Возможные причины этого обсуждаются в других разделах книги (см. гл. 2).

Многплодная беременность

Результаты объединенного пренатального исследования показывают, что синдром инфицированных околоплодных вод значительно более часто отмечается у близнецов, чем у одиночных плодов. Однако сравнения с учетом специфики массы тела при рождении (например, с разделением на группы с интервалом по массе тела в 500 г) не проводились, кроме того, при многоплодной беременности преждевременные роды отмечаются гораздо более часто [31]. При беременности однойцовыми (монозиготными) близнецами наблюдается более высокая

частота инфекции околоплодных вод и более высокая смертность плодов, чем при беременности разнояйцовыми (дизиготными) близнецами. Сравнение близнецов и одиночных плодов с массой тела менее 2,5 кг выявило большую частоту инфекций с ранним развитием, вызванных стрептококком группы В, у близнецов, хотя число детей в обследованных группах было невелико [66]. Как уже указывалось, при наличии хориоамнионита околоплодный пузырь первого ребенка из двойни, вследствие своего близкого расположения к внутренней оси, гораздо более часто вовлекается в процесс, чем околоплодный пузырь второго ребенка из двойни; хотя может отмечаться поражение инфекционным процессом обоих околоплодных пузырей. Случаи, когда второй околоплодный пузырь инфицирован, а первый остается непораженным, встречаются редко [26], хотя имеются сообщения об инфекции, вызванной стрептококком группы В, у второго плода без инфицирования первого плода [67]. В указанном случае первый ребенок из двойни родился в ягодичном предлежании, а второй — в головном. В результате такого расположения плодов дыхательные пути второго плода располагались вблизи источника восходящей стрептококковой инфекции. Авторы предполагают, что гистологическое исследование позволило бы выявить вовлечение в инфекционный процесс обоих околоплодных пузырей.

Врожденные аномалии

Круг врожденных аномалий, создающих повышенный риск развития инфекции у новорожденного, относительно невелик. Очевидно, что к таким аномалиям относится миеломенингоцеле с подтеканием спинномозговой жидкости, а также врожденный кривой свищ в затылочной области, проникающий внутрь черепной полости, причем оба эти дефекта могут приводить к развитию менингита. Другие врожденные аномалии, например дефект решетчатой пластинки, лишь в редких случаях (если таковые вообще встречаются) становятся причиной неонатального менингита, хотя известно, что они могут вызвать это заболевание в более старшем возрасте. Считают, что воспаление среднего уха сопровождается практически все случаи незаращения неба [68]. При синдроме Пьера Робина, при котором незаращение неба может комбинироваться с выраженной микрогнатией, постоянной проблемой является аспирационная пневмония. Обтурация шейки мочевого пузыря у мальчиков также может стать причиной инфекции мочевыводительных путей, кроме того, другие врожденные аномалии мочеполовой системы в редких случаях могут вызвать развитие подобных инфекций в неонатальном периоде. Подострый бактериальный эндокардит при врожденном пороке сердца обычно не характерен для детей первых месяцев жизни, а сообщения об абсцессах головного мозга, сочетающихся с цианотическими формами врожденных

пороков сердца, редко относятся к детям в возрасте до 6 мес [69]. Однако врожденные заболевания сердца в комбинации с аспланией (синдром асплании) более часто сопровождаются инфекциями в неонатальном периоде. Из 59 обследованных детей с этим синдромом у 16 было доказано наличие менингита или бактериемии, причем 5 из этих детей были в возрасте 1 мес или младше [84]. Операции, проведенные на желудочно-кишечном тракте по поводу врожденных аномалий кишечника, могут в качестве осложнения сопровождаться перитонитом.

Поражения кожи

Любые нарушения целостности поверхности кожных покровов, такие как раны, нанесенные акушерскими щипцами, раны от накожных электродов или случайные порезы кожи во время кесарева сечения, создают теоретическую и в отдельных случаях реальную угрозу развития инфекции (см. гл. 11). Трудно собрать точные данные относительно инфекций, развившихся после операции обрезания у мальчиков, и вероятность того, что эта манипуляция является фактором риска, на что часто указывается в сообщениях, остается в количественном выражении невыясненной.

Другие факторы риска

Существует целый ряд других потенциальных факторов риска. При отсутствии исходных данных о распространенности этих факторов среди населения, давшего происхождение инфицированному новорожденному и, в особенности, данных относительно специфики массы его тела при рождении очень трудно, а иногда и невозможно оценить значение этих факторов. Асфиксия в родах является как раз таким фактором — вероятность ее в родах обратно пропорциональна массе тела ребенка при рождении, — и этот фактор очень часто в сообщениях упоминается в качестве фактора риска. К другим подобным факторам можно отнести врожденные нарушения метаболизма [70], кроме того, новорожденные с врожденными вирусными инфекциями могут проявлять необычную предрасположенность к бактериальным инфекциям [85]. Однако обычная логика диктует, что чем больше сопутствующих заболеваний (неинфекционного происхождения) наблюдается у новорожденного и чем больше он перенес манипуляций, таких как интубация, искусственная вентиляция легких, инфузионная терапия, кормление через зонд и многие другие, тем больше риск развития последующих заболеваний или инфекций с поздним развитием, поскольку нарушается целостность слизистых оболочек и создаются пути для проникновения инфекции в кровяное русло.

Клинические признаки инфекции

Инфекции с ранним и поздним развитием, т. е. приобретенные интранатально или из окружающей среды после рождения (источником которых часто тем не менее является мать ребенка), характеризуются различными начальными признаками. Новорожденные с пренатальной инфекцией, так же как и с интранатальной, уже с рождения имеют нездоровый вид, причем иногда кажутся тяжелобольными. Обычно выраженность клинических проявлений зависит от гестационного возраста, в котором возникла инфекция. Наличие гепатомегалии, часто в сочетании с желтухой, анемией, петехиями или пурпурой, имеющей вид синяков или возвышающихся над кожей узелков, а также в комбинации с респираторным дистресс-синдромом, может свидетельствовать о длительно протекающей инфекции (см. гл. 6 и табл. 8).

Инфекции с ранним развитием

В случае, если инфицирующие микроорганизмы обладают вирулентностью и представлены в больших количествах, признаки заболевания могут появиться в течение нескольких часов после рождения ребенка или в отдельных случаях отмечаться непосредственно в момент рождения. Частым симптомом является дыхательная недостаточность, поскольку легкие обычно вовлекаются в инфекционный процесс. У небольшого числа новорожденных с распространенным сепсисом, приобретенным интранатально, классические признаки респираторного дистресс-синдрома обычно неотличимы от таковых при болезни гиалиновых мембран, протекают в стертой форме, причем «хрюкающее» дыхание и втяжение уступчивых мест грудной клетки могут отсутствовать. Однако, по крайней мере вначале, для подобных случаев следует считать крайне необычным отсутствие учащенного дыхания, обычно порядка 60 дыхательных движений в 1 мин или больше, или тахикардии. Вместе с тем после эпизодов апноэ может наблюдаться брадикардия. По мере ухудшения состояния новорожденного снижается его двигательная активность. В фатальных случаях через несколько часов после появления первых признаков заболевания возникают повторные приступы апноэ, частота и выраженность которых постепенно растет. Могут отмечаться проявления нарушенной периферической микроциркуляции, характеризующиеся замедленным наполнением капилляров после надавливания пальцем на кожу и цианозом конечностей с последующим центральным цианозом, снижением артериального давления и исчезновением периферического пульса. Могут наблюдаться судороги, однако чем более выражена незрелость новорожденного, тем труднее распознать проявления судорожного синдрома. Может иметь место лишь кратковременный тонический спазм, который часто

неверно интерпретируется матерью ребенка, сестринским персоналом и даже врачами, кроме того, судороги могут проявляться в виде эпизода апноэ. Клоническая фаза судорожного синдрома обычно отмечается только у доношенных новорожденных. Температура тела ребенка с момента рождения и в течение первого дня жизни редко соответствует температуре тела взрослого и может достигать $37,8^{\circ}\text{C}$; таким образом, может маскироваться действительный подъем температуры тела. Любое повышение температуры тела новорожденного требует внимательного отношения. У новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, в первые дни жизни причиной лихорадки может быть дегидратация. Выявление нормальной осмолярности плазмы при лихорадочном состоянии дает основание считать, что лихорадка возникла по другой причине, хотя, с другой стороны, несомненно, повышение осмолярности плазмы и инфекция не исключают друг друга [71].

При тщательном наблюдении за больным значительно недоношенным новорожденным можно выявить признаки, указывающие на начало наслоившейся инфекции. Из них следует отметить нарастание метаболического ацидоза [72], внезапное появление гипергликемии (сахар крови >7 ммоль/л) как при пероральном, так и при парентеральном питании [74]. Гипогликемия (сахар крови $<1,1$ и $1,7$ ммоль/л у недоношенных и доношенных новорожденных соответственно) также может сопровождать бактериальные инфекции [75, 76]. Гематологические признаки, такие как быстрое снижение уровня гемоглобина, длительное кровотечение из мест инъекций, петехии и пурпура, являются скорее поздними проявлениями, свидетельствующими о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Инфекции с поздним развитием

Внимательная мать или медицинская сестра часто первыми замечают неясные и слабо выраженные изменения поведения новорожденного по сравнению с предыдущим днем или даже несколькими часами. Такие жалобы часто представляются врачебному персоналу тривиальными, в связи с чем опасность изменений поведения ребенка нередко недооценивается, поэтому в каждом подобном случае необходимо провести полный и тщательный клинический осмотр. При полном отсутствии каких-либо признаков заболевания необходимо продолжить наблюдение и проводить повторные клинические осмотры не реже 2 раз в день, в особенности если жалоба поступила от опытной многодетной матери.

Первые признаки заболевания обычно полностью лишены специфичности, причем чаще их легче заметить у доношенного ребенка, чем у значительно недоношенного новорожденного. Невыраженное снижение активности при сосании, остановка

увеличения или падение массы тела, недостаточная выраженность двигательной активности при пеленании, еле заметные изменения цвета кожи, апноэ и нарастающая желтуха, а также вздутие живота — все эти проявления могут обозначать начало инфекционного процесса. Рвота и диарея, несомненно, являются более специфичными признаками заболевания желудочно-кишечного тракта, хотя они могут отмечаться и при инфекциях других органов и систем. Серьезного отношения заслуживают персистирующие высыпания на коже и даже сыпь, имеющая преходящий характер. В очень редких случаях дифференцирование между совершенно безобидной «токсической эритемой», столь часто бывающей у доношенных новорожденных, и папулезной сыпью инфекционного происхождения заставляет исследовать мазки аспирата из центральной области узелков, чтобы убедиться в отсутствии в нем лейкоцитов. Кроме того, серьезного отношения требует повышение температуры тела, еще большего внимания заслуживает снижение ее ниже нормы. То же самое относится и к судорогам.

У недоношенного новорожденного, особенно получающего кормление через зонд, еще труднее заметить признаки начинающейся инфекции, хотя могут иметь место все указанные выше проявления заболевания. Так, эпизоды апноэ после прекращения их с помощью аминафилина¹ могут возобновиться, несмотря на наличие терапевтических уровней препарата в организме ребенка [77]. Важное значение имеют изменения консистенции фекальных масс, появление вздутия живота и рвоты. Не должны оставаться без внимания кожные высыпания и пустулы. У недоношенных новорожденных при инфекциях с поздним развитием также могут отмечаться нарушения уровня содержания сахара в крови и колебание рН [72, 74]. Специфические проявления, указывающие на поражение одной системы (такие как взбухание родничка, изменения в степени бодрствования ребенка или отежные неподвижные конечности), являются поздними признаками, которые в сочетании со склеремой часто свидетельствуют о том, что инфекционный процесс имеет далеко зашедшее развитие. Для обнаружения инфекции на ранних стадиях, прежде чем произойдет поражение быстро растущих органов, особое внимание всегда следует обращать на слабо выраженные неспецифические признаки.

Если после выяснения анамнеза клинического осмотра и изучения данных, отражающих состояние ребенка на текущий момент, клиницист приходит к выводу о возможности наличия инфекции, то в его распоряжении остается ограниченное число возможных тактических мероприятий. Если позволяет состояние ребенка, особенно при отсутствии у него указанных выше факторов риска, врач может отложить принятие решения до получения результатов некоторых быстрых скрининг-тестов

¹ Эуфиллин. — Примеч. пер.

(дающих информацию в течение часа) на наличие инфекции (см. гл. 5). При необходимости выполнения венепункции нужно одновременно забирать кровь для посева, кроме того, следует всегда собирать мочу для проведения общего анализа и посевов. При полностью отрицательных результатах скрининг-тестов в качестве тактики ведения больного можно считать оправданным выбор только тщательного наблюдения. В случае получения положительных результатов скрининг-тестов следует исследовать спинномозговую жидкость, а также собрать ее и всевозможные пробы с поверхности тела для исследования культур до начала антибактериальной терапии. При наличии у новорожденного при первом осмотре умеренных или выраженных признаков заболевания, особенно в сочетании с факторами риска, необходимо одновременно собрать посевы крови и спинномозговой жидкости и приступить к антибактериальной терапии, не дожидаясь результатов исследований. Авторы признают, что подобная тактика неизменно ведёт к созданию дополнительной нагрузки на лабораторных работников, преобладанию отрицательных результатов посевов на культуру и к усиленной антибактериальной терапии. Однако авторы считают, что в целях раннего определения инфекции в настоящее время этими отрицательными моментами можно пренебречь. Многие состояния, которые будут описаны в последующих главах, развились в результате недостаточного внимания к начальным признакам заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Naeye R. L., Blanc W. A.* Relations of poverty and race to antenatal infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 555—560.
2. *Tafari N., Ross S. M., Naeye R. L., Galask R. P., Zaar B.* Failure of bacterial growth inhibition by amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 187—189.
3. *Appelbaum P. C., Holloway Y., Ross S. M., Dhupelia L.* The effect of amniotic fluid on bacterial growth in three population groups. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 868—871.
4. *Turck M., Goffe B. S., Petersdorf R. G.* Bacteriuria of pregnancy. Relation to socioeconomic factors. — *N. Engl. J. Med.*, 1962, 266, 857—860.
5. *Sweet R. L.* Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. — *Semin. Perinatol.*, 1977, 1, 25—40.
6. *Engardt L.* Perinatal infections in developing countries. — *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)*, 1970, 206, 93—94.
7. *Tempest B.* Pneumococcal meningitis in mother and neonate. — *Pediatrics*, 1974, 53, 759—760.
8. *Zinner S. H., McCormack W. M., Lee Y.-H., Zuckerstatter M. H., Daly A. K.* Puerperal bacteremia and neonatal sepsis due to *Hemophilus parainfluenzae*: report of a case with antibody titers. — *Pediatrics*, 1972, 49, 612—614.
9. *Gennser G., Ohrlander S., Cederberg A., Hedner U.* Fatal puerperal septicemia (letter). — *Br. Med. J.*, 1974, 4, 167—168.
10. *Grossman J., Tompkins R. L.* Group B beta-hemolytic streptococcal meningitis in mother and infant. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 387—388.
11. *Seeliger H. P. R., Finger H.* Listeriosis. — In: *Remington J. S., Klein J. O.* (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 264—289.

12. Chaney N. E. Clostridium infection in mother and infant.—*Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1175—1176.
13. Pearson H. E., Anderson G. V. Perinatal deaths associated with Bacteroides infections.—*Obstet. Gynecol.*, 1967, 30, 486—492.
14. Levy D. L. Placental abscess as a cause of fever of unknown origin.—*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 140, 338—339.
15. Naeye R. L. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections.—*N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 819—823.
16. Gibbs R. S., Blanco J. D. Premature rupture of the membranes.—*Obstet. Gynecol.*, 1982, 60, 671—679.
17. Zaaijman J. du T., Wilkinson A. R., Keeling J. W., Mitchell R. G., Turnbull A. C. Spontaneous premature rupture of the membranes: bacteriology, histology and neonatal outcome.—*J. Obstet. Gynaecol.*, 1982, 2, 155—160.
18. Naeye R. L., Peters E. C. Amniotic fluid infections with intact membranes leading to perinatal death: a prospective study.—*Pediatrics*, 1978, 61, 171—177.
19. Evaldson H., Lagrelius A., Winiarski J. Premature rupture of the membranes.—*Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1980, 58, 385—393.
20. Driscoll S. G. Significance of acute chorioamnionitis.—*Clin. Obstet. Gynecol.*, 1979, 22, 339—349.
21. Berkowitz R. L., Bonta B. W., Warshaw J. E. The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome.—*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 124, 712—718.
22. Christensen K. K., Ingemarsson I., Leideman T., Solum H., Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes.—*Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 187—190.
23. Schreiber J., Benedetti T. Conservative management of preterm premature rupture of the fetal membranes in a low socioeconomic population.—*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 136, 92—96.
24. Daikoku N., Kaltreider D. F., Johnson T. R. B. Jr., Johnson J. W. C., Simmons M. A. Premature rupture of membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks.—*Obstet. Gynecol.*, 1981, 58, 417—425.
25. Lamont R. F., Dunlop P. D. M., Crowley P., Elder M. G. Spontaneous preterm labour and delivery at under 34 weeks' gestation.—*Br. Med. J.*, 1983, 1, 454—457.
26. Benirschke K., Driscoll S. G. *The Pathology of the Human Placenta*. Berlin, Springer-Verlag, 1967.
27. Bourne G. *The Human Amnion and Chorion*. London, Lloyd-Luke, 1962.
28. Miller J. M. Jr., Pupkin M. J., Hill G. B. Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes.—*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 136, 796—804.
29. Naeye R. L., Blanc W. A. Unfavorable outcome of pregnancy: repeated losses.—*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 116, 1133—1137.
30. Naeye R. L., Dellinger W. S., Blanc W. A. Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections.—*J. Pediatr.*, 1971, 79, 733—739.
31. Naeye R. L., Tafari N., Judge D., Gilmour D., Marboe C. Amniotic fluid infections in an African city.—*J. Pediatr.*, 1977, 90, 965—970.
32. Naeye R. L., Peters E. C. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes.—*Lancet*, 1980, 1, 192—194.
33. Gosselet O. Etude de l'invasion microbienne de l'oeuf au cours du travail par la ponction abdominale du liquide amniotique.—*Brux. Med.*, 1937, 17, 1600—1603.
34. Lind T., Hytten F. E. Relation between birth-weight and rupture-delivery interval.—*Lancet*, 1969, 1, 917—918.
35. Olding L. Value of placentitis as a sign intrauterine infection in human subjects. A morphological, bacteriological, clinical, and statistical study.—*Acta Pathol. Microbiol. Scand. (Section A)*, 1970, 78, 256—264.
36. Lauweryns J., Bernat R., Lerut A., Detournay G. Intrauterine pneumonia. An experimental study.—*Biol. Neonate*, 1973, 22, 301—318.

37. *Naeye R. L.* Coitus and associated amniotic-fluid infections. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 1198—1200.
38. *Naeye R. L.* Seasonal variations in coitus and other risk factors, and the outcome of pregnancy. — *Early Hum. Dev.*, 1980, 4, 61—68.
39. *Naeye R. L.* Safety of coitus in pregnancy (Letter). — *Lancet*, 1981, 2, 686.
40. *Naeye R. L., Ross S.* Coitus and chorioamnionitis: a prospective study. — *Early Hum. Dev.*, 1982, 6, 91—97.
41. *Mills J. L., Harlap S., Harley E. E.* Should coitus late in pregnancy be discouraged? — *Lancet*, 1981, 2, 136—138.
42. *Mills J. L., Harley E. E., Berendes H. W.* Safety of coitus in pregnancy (letter). — *Lancet*, 1982, 1, 41.
43. *Gardner H. L.* *Haemophilus vaginalis* vaginitis after twenty-five years. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 137, 385—391.
44. *Koh K. S., Chan F. H., Monfared A. H., Ledger W. J., Paul R. H.* The changing perinatal and maternal outcome in chorioamnionitis. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 730—734.
45. *Evans D. A., Hennekens C. H., Miao L., Laughlin L. W., Chapman W. G., Rosner B., Taylor J. O., Kass E. H.* Oral-contraceptive use and bacteriuria in a community-based study. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 536—537.
46. *Rubin G. L., Ory H. W., Layde P. M.* Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 144, 630—635.
47. *Swan S. H.* Inflammatory disease associated with oral contraceptive use (Letter). — *Lancet*, 1981, 2, 809.
48. *Ramachran S., Pellegrin F. A., Ray R. M., Hsu J.-P.* (eds.) The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A prospective study of the side effects of oral contraceptives. — *J. Reprod. Med.*, 1980, 25 (Suppl.), 349—372.
49. *Eschenbach D. A.* Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 142(S)—152(S).
50. *Lippes J., Zielezny M.* The loop after ten years. In: Hefnawi F., Segal S. J. (eds.) *Analysis of Intrauterine Contraception*. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp. 225—236.
51. *Vessey M. P., Yeates D., Flavel R., McPherson K.* Pelvic inflammatory disease and the intrauterine device: findings in a large cohort study. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 855—857.
52. *Tatum H. J., Schmidt F. J., Philips D., McCarty M., O'Leary W. M.* Microbial migration in the thread attached to an IUD as a possible factor in infectious complications. — In: Hefnawi F., Segal S. J. (eds.) *Analysis of Intrauterine Contraception*. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp. 411—415.
53. *Preston E. J., Erwin D. K., McMichael A. O., Preston L. W.* Septic spontaneous abortion associated with the Dalkon shield. — In: Hefnawi F., Segal S. J. (eds.) *Analysis of Intrauterine Contraception*. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp. 417—428.
54. *Gosden C., Steel J., Ross A., Springbett A.* Intrauterine contraceptive devices in diabetic women. — *Lancet*, 1982, 1, 530—535.
55. *Lawless M., Vessey M. P.* Intrauterine devices for diabetics (letter). — *Lancet*, 1982, 1, 807.
56. *Whyte R. K., Hussain Z., deSa D.* Antenatal infections with *Candida* species. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 528—535.
57. *Evans T. J., McCollum J. P. K., Valdimarsson H.* Congenital cytomegalovirus infection after maternal renal transplantation. — *Lancet*, 1975, 1, 1359—1360.
58. *Crandra R. K.* Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 450—454.
59. *Dunham E. C.* Septicemia in the new-born. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 229—253.
60. *Nyhan W. L., Fousek M. D.* Septicemia of the newborn. — *Pediatrics*, 1958, 22, 268—278.
61. *Buetow K. C., Klein S. W., Lane R. B.* Septicemia in premature infants. The characteristics, treatment, and prevention of septicemia in premature infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 29—41.

62. Overall J. C. Jr. Neonatal bacterial meningitis. Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. — *J. Pediatr.*, 1970, 76, 499—511.
63. Washburn T. C., Medearis D. N. Jr., Childs B. Sex differences in susceptibility to infections. — *Pediatrics*, 1965, 35, 57—64.
64. Baker C. J. Group b streptococcal infections. — *Adv. Intern. Med.*, 1980, 25, 475—501.
65. Oto A. Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — *J. Infect.*, 1982, 5, 117—126.
66. Pass M. A., Khare S., Dillon H. C. Jr. Twin pregnancies: incidence of group B streptococcal colonization and disease. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 635—637.
67. Fenton L. J., Strunk R. C. Complement activation and group B streptococcal infection in the newborn: similarities to endotoxin shock. — *Pediatrics*, 1977, 60, 901—907.
68. Paradise J. L. Otitis media in infants and children. — *Pediatrics*, 1980, 65, 917—943.
69. Clark D. B. Brain abscess and congenital heart disease. — *Clin. Neurosurg.*, 1966, 14, 274—286.
70. Levy H. L., Sepe S. J., Shih V. E., Vawter G. F., Klein J. O. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 823—825.
71. Davis J. A., Harvey D. R., Stevens J. F. Osmolality as a measure of dehydration in the neonatal period. — *Arch. Dis. Child.*, 1966, 41, 448—450.
72. Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. — *Eur. J. Pediatr.*, 1982, 138, 331—337.
73. James T. III, Blessa M., Boggs T. R. Jr. Recurrent hyperglycemia associated with sepsis in a neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 645—646.
74. Battisti O. Unpublished results.
75. Yeung C. Y. Hypoglycemia in neonatal sepsis. — *J. Pediatr.*, 1970, 77, 812—817.
76. Yeung C. Y., Lee V. W. Y., Yeung C. M. Glucose disappearance rate in neonatal infection. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 486—489.
77. Barr P. A., O'Loughlin E. V., Anderson D. G. Bacterial infection in preterm infants during xanthine therapy for idiopathic apnoea of prematurity. — *Aust. Paediatr. J.*, 1980, 16, 24—27.
78. Schutte M. F., Trejfers P. E., Kloosterman G. T., Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 146, 395—400.
79. Yoder P. R., Gibbs R. S., Blanco J. D., Castaneda Y. S., St. Clair P. J. A prospective controlled study of maternal and perinatal outcome after intra-amniotic infection at term. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 145, 695—701.
80. Blanco J. D., Gibbs R. S., Krebs L. F. A controlled study of amniotic fluid immunoglobulin levels in intra-amniotic infection. — *Obstet. Gynecol.*, 1983, 61, 450—453.
81. Blanco J. D., Gibbs R. S., Malherbe H., Strickland-Chotmley M., St. Clair P. J., Castaneda Y. S. A controlled study of genital mycoplasmas in amniotic fluid from patients with intra-amniotic infection. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 650—653.
82. Fitter W. F., deSa D. J., Richardson H. Chorioamnionitis and funisitis due to *Corynebacterium kutscheri*. — *Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 710—712.
83. Lorenz R. P., Appelbaum P. C., Ward R. M., Botti J. J. Chorioamnionitis and possible neonatal infection associated with *Lactobacillus* species. — *J. Clin. Microbiol.*, 1982, 16, 558—561.
84. Waldman J. D., Rosenthal A., Smith A. L., Shurin S., Nadas A. S. Sepsis and congenital asplenia. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 555—559.
85. Whitley R. J., Nahmias A. J., Visintine A. M., Fleming C. L., Alford C. A. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. — *Pediatrics*, 1980, 66, 489—494.

Бактериemia. Инфекции ЦНС и дыхательной системы

Бактериemia

Под термином «бактериemia» подразумевают наличие бактерий в кровяном русле независимо от того, болен новорожденный или здоров. Термины «септицемия» и «сепсис» имеют разное значение и иногда субъективно используются для трактовки клинических проявлений заболеваний, которые в неонатальном периоде нередко неспецифичны и слабо выражены. При изложении материала мы стараемся избегать этих терминов. Бактериemia — объективное и чаще всего встречающееся проявление тяжелых инфекций в неонатальном периоде.

Бессимптомная бактериemia. Судя по результатам исследований посевов пуповинной крови, у 3—29% детей, родившихся в условиях стационара, в момент рождения отмечается бактериemia [1—4]. Важнейшим условием для получения достоверных результатов является техника стерилизации пуповины непосредственно перед забором пробы крови. Прямой корреляции результатов исследования одновременно взятых проб пуповинной и периферической венозной крови новорожденных не наблюдают [4], однако бактерии, определяемые на срезах плаценты, оболочек плодного пузыря и пуповины, морфологически сходны с бактериями, изолированными из пуповинной крови [3]. Большое число положительных результатов, получаемых при посеве пуповинной крови (в 47% случаев) при родах, сопровождавшихся отхождением вод в результате разрыва околоплодного пузыря за 6 ч и более до родов, и в 37% случаев при нормально протекавших родах [5] дает основание предполагать возможность загрязнения крови в результате технической погрешности либо неудачный подбор групп новорожденных для сравнения.

У новорожденных, поступивших в детское отделение в 1-й день жизни, в момент родов результаты посева пуповинной крови были положительными в 8%, периферической — в 6% случаев [6]. Они также были положительными в 16% случаев посева венозной крови, взятой у 131 здорового новорожденного в возрасте 3 дней, причем у всех детей пуповинная кровь в момент рождения была стерильной [7].

Следовательно, по данным некоторых приведенных работ, у определенной части клинически здоровых новорожденных

может отмечаться бактериемия в момент рождения или вскоре после него. У небольшого числа новорожденных, впоследствии заболевших, выделенные из кровяного русла микроорганизмы редко соответствуют выявленным в момент рождения или вскоре после него. Однако у небольшого числа новорожденных достоверно отмечалась длительная бактериемия, вызванная одним и тем же микроорганизмом, не сопровождающаяся признаками серьезного заболевания. Эти данные дают основание полагать, что защитные механизмы у большинства произвольно выбранных (возможно, на основании степени зрелости) новорожденных способны оказывать сопротивление раннему проникновению микроорганизмов в кровоток, или же допустить, что бактериальная нагрузка в численном выражении в подобных случаях невелика. Как бы то ни было, к результатам всегда следует подходить с известной долей настороженности, чтобы исключить псевдобактеририю, обусловленную техническими погрешностями в процессе обработки крови или же загрязнением дезинфицирующих растворов.

Бактериemia, сопровождающаяся клинической симптоматикой. Вряд ли имеет смысл ссылаться на литературные источники, касающиеся данных о частоте случаев бактериемии у новорожденных, у которых заболевание было заподозрено сразу после рождения. Это связано с тем, что у клиницистов нет единых показаний для отбора образцов крови на бактериологическое исследование, несмотря на то, что Dunham еще в 1933 г. советовал прибегать к этой процедуре в тех случаях, «когда новорожденный заболевает, а диагноз неясен» [8]. Так, McCracken, Shinefield в работе тридцатилетней давности, приводя результаты обследования новорожденных за 1953—1964 гг. в Нью-Йоркской больнице [9], отмечают, что исследование крови и спинномозговой жидкости при подозрении на инфекцию в то время не было рутинной процедурой. Не исключено, что подобная картина наблюдалась повсеместно особенно в первые 48 ч жизни ребенка. McCracken, Shinefield обнаружили частоту бактериемии, составляющую 0,95 на 10 000 живорожденных. Правда, эта цифра включала случаи выявления бактерий не только в крови, но и спинномозговой жидкости. Показатели частоты бактериемии в Yale за последние 20 лет (1958—1979) уже приводились в гл. I, и их следует интерпретировать с учетом изменений в составе обследуемого там населения [10, 11].

В последние годы из отделений интенсивной терапии поступают сообщения о более высокой частоте бактериемии, что отчасти связывают с выживанием значительно недоношенных новорожденных. Частота бактериемии за 10-летний период (1969—1978) в St. Goran's Children Hospital (Стокгольм) увеличилась соответственно на 1000 живорожденных с 1,4 в первом пятилетии до 3,1 во втором пятилетии [12]. В Hamper-smith Hospital (Лондон) частота бактериемии возросла с 1,6% в период с 1867 по 1975 г. до 5,7% в период с 1976 по

1979 г. [13, 14]. Последние цифры, однако, включают небольшое число случаев, выходящих за рамки периода новорожденности (до 28 дней жизни). Это были значительно недоношенные новорожденные, находившиеся в отделении интенсивной терапии в момент развития инфекции. Показания к забору крови на бактериологическое исследование оставались неизменными на протяжении 12-летнего периода. Отношение числа положительных случаев к числу случаев подтвержденной бактериемии оставалось на вполне допустимом постоянном уровне 5:1.

В отношении отдельных микроорганизмов, выявляемых при бактериологическом исследовании крови, наиболее широко представлены данные о стрептококках группы В. По оценке Baker [15], частота бактериемии стрептококками группы В в США варьирует в пределах 1,3—3,0 на 1000 живорожденных при развитии заболевания в первые 5 дней жизни. При более позднем возникновении заболевания этот предел составлял 0,6—1,0 на 1000 живорожденных [15]. Стрептококки группы В наиболее часто выделяли при исследовании крови новорожденных в Hammersmith Hospital (Лондон) в период 1967—1975 гг. Частота бактериемии при раннем развитии инфекции (в данном случае в сроки менее 48 ч после рождения) составила 0,3 на 1000 живорожденных [13], а в 1976—1982 гг. — 0 на 1000 живорожденных [14, 16]. Бактериemia анаэробными микроорганизмами в Калифорнийской больнице отмечалась с частотой 1,8 на 1000 живорожденных за 3½ года. Однако эта цифра включает в себя не только больных, но и практически здоровых новорожденных, родившихся у матерей с хориоамнионитом [17].

Микробиология. Характеристика микробиологических находок при бактериемии и изменяющихся тенденций представлена в гл. 1. Литература по вопросам бактериемии в период новорожденности обширна, любое сообщение представляет ограниченный информационный «микрокосмос», из которого может быть почерпнуто много интересного [18]. Chow и соавт. указывали на малочисленность работ, касающихся анаэробной инфекции до 1965 г. В последующие годы совершенствование лабораторных методов позволило обеспечить более надежное выделение этих микроорганизмов [17]. *E. coli* принадлежит первое место из грамтрицательных микроорганизмов, выделяемых из крови новорожденных на протяжении последних 50 лет [11]. Преобладающей грамположительной культурой в течение последних двух десятилетий является стрептококк группы В [11], хотя намечаются признаки снижения такого доминирования. В последнее время все чаще упоминается в сообщениях, поступающих из отделений интенсивной терапии новорожденных [14, 19—22], *S. epidermidis*. Этот микроорганизм уже много лет назад рассматривали не только как причину загрязнения проб крови (что нередко имеет место в действительности), но и признали патогенным [23—25]. Рост числа случаев бактериемии

у новорожденных, вызванной *S. epidermidis*, возможно, связан с применением постоянных катетеров для инфузионной терапии, а также с расширенным применением эндотрахеальных трубок для искусственной вентиляции легких. Это может быть также следствием различных подходов к антибактериальной терапии.

Существуют различия между бактериемией, переданной новорожденному матерью и приобретенной из внешней среды. Бактериemia, переданная матерью, обычно характеризуется ранним развитием и, наиболее вероятно, вызвана стрептококками группы В (или стрептококками других групп Лансфильда α - и β -гемолитическими), *E. coli*, *Proteus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* тип В (а также тип С и нетипируемые штаммы) и *S. pneumoniae*. Среди микроорганизмов, высеваемых из пуповинной крови и в последующем не вызывавших клинических проявлений заболевания, отмечались как низковирулентные штаммы, например *S. epidermidis*, так и способные приводить к тяжелым и даже летальным заболеваниям, например, такие как стрептококки группы В [2]. В свою очередь бактериемии, обусловленные внешней средой, развиваются в позднем периоде и, вероятно, вызваны *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, а также стрептококками группы В. В экономически слаборазвитых странах среди штаммов, вызывающих приобретенную бактериемию, важное место занимают различные виды *Salmonella*.

Для инфекций, переданных новорожденному от матери, пораженной хориоамнионитом, наиболее характерно наличие анаэробных микроорганизмов [17]. При применении усовершенствованной техники выделения анаэробов их удается определить более чем в половине культур пуповинной крови во время родов и сразу после них [3]. Таким образом, практически все бактерии, о которых известно, что они способны колонизировать человеческий организм или вызывать клинические заболевания у человека, время от времени обнаруживались в крови новорожденных. В редких случаях отмечалось выделение более одного вида организмов или же различных штаммов одного и того же вида одновременно. Обзор данных литературы относительно бактерий, описанных выше, приводится в работе Klein, Marcus [26]. Менее часто встречающиеся микроорганизмы, в том числе небактериального вида, такие как *Candida albicans*, обсуждаются в гл. 3.

Эпидемиология и патогенез. В гл. 7 представлены различные прогностические факторы со стороны матери и ребенка, указывающие на возможность развития бактериальной инфекции у новорожденного. Поскольку все эти факторы могут быть прогностическими и в отношении бактериемии, мы не будем вновь рассматривать их подробно. Два основных источника инфицирующих микроорганизмов и инфекций, полученных от

матери во время родов и приобретенных при контакте с внешней средой (которые тем не менее могут включать механизм передачи от матери, но другого рода), характеризуются типичными, хорошо известными факторами риска. Точное соотношение между ними будет зависеть от общего характера микрофлоры данной среды. В странах с относительно высоким уровнем жизни для отдельных новорожденных характерны инфекции, полученные от матери, обычно с ранним развитием бактериемии.

В менее благополучных районах мира, вероятно, более часто наблюдаются бактериемии, вызванные контактированием с внешней средой. В регионарных отделениях интенсивной терапии с типичным для них длительным пребыванием недоношенных детей инфекции, поступающие из внешней среды, могут в настоящее время составлять около $\frac{2}{3}$ всех случаев инфекционных заболеваний новорожденных [19].

Прежнее разделение бактериемий на первичные и вторичные до сих пор не потеряло своей актуальности, особенно в отношении поздних инфекций. Так, при первичной бактериемии может иметь место распространение опасной инфекции в другие органы. Однако внедрение микроорганизмов в кровь может быть вторичным по отношению к уже установившейся локализованной инфекции — так, как это имеет место в некоторых случаях диареи у новорожденных, кожной формы стафилококкового сепсиса либо после оперативных вмешательств, нередко проводимых по поводу врожденных пороков развития, наиболее часто затрагивающих пищеварительный тракт [10, 27].

У некоторых детей, находящихся на искусственной вентиляции, вторичная бактериемия носит транзиторный характер и может наблюдаться после отсасывания содержимого эндотрахеальной трубки [28]. Было высказано предположение о том, что наблюдаемый рост частоты инфекций, вызванных *S. epidermidis*, в одном из отделений интенсивной терапии новорожденных, возможно, связан с использованием катетеров нового типа, применяемых для длительной инфузионной терапии. Вопрос о том, почему вообще должна существовать подобная зависимость, остался невыясненным [21]. Необходимо подчеркнуть, что чем сложнее поддерживающая терапия, в которой нуждается новорожденный, тем больше риск развития бактериемии, как вызванной бактериями, колонизировавшими организм ребенка до начала лечения, так и микроорганизмами, проникшими в непосредственную микросреду, его окружающую.

При ретроспективном анализе 319 беременностей к акушерским факторам, связанным с развитием бактериемии у детей при рождении, были отнесены: излитие вод более чем за 24 ч до родов; затянувшийся латентный период между разрывом оболочек плодного пузыря, отхождением околоплодных вод и началом родовой деятельности; окрашенные и зловонные околоплодные воды; наличие признаков дистресс-синдрома у плода [2]. Другое обследование ставило своей целью выяснение сте-

пени риска возникновения бактериемии у новорожденного при условии развития у матери лихорадочного состояния на фоне длительного безводного промежутка в сочетании с изменением цвета околоплодных вод. У 3% из 329 новорожденных либо в момент рождения, либо позднее была выявлена бактериемия. Низкая масса тела при рождении, асфиксия в родах, а также лихорадка у матери были характерными для инфицированных новорожденных [29].

Патогенез бактериемических состояний, особенно первичных, изучен недостаточно. В общих чертах в механизме их развития, так же как и при любой инфекции, основная роль отводится взаимодействию между инфицирующими микроорганизмами, их вирулентностью и факторами защитных сил организма ребенка. Поскольку наиболее часто внутриутробно плод занимает положение, при котором его верхние дыхательные пути находятся ближе всего к источнику бактериальной колонизации, механизм прямого распространения инфекции носоглотки в кровь в случаях заражения от матери представляется вполне вероятным. Прямое проникновение колонизирующих микроорганизмов в кровь может происходить в родах через сосуды пуповины, однако в настоящее время точно оценить значение этого пути довольно трудно. Следует отметить, что кишечник представляет собой огромный бактериальный резервуар и, несомненно, является источником инфицирования крови новорожденных по пути прямого проникновения через стенки кишечника в кровяное русло или первоначально через лимфатические пути.

Следствием высокой частоты бактериемии, вызванной стрептококками группы В, явилось более глубокое понимание защитной роли переданного трансплацентарным путем материнского IgG. Высокий риск развития инвазивной формы заболевания, вызванного стрептококком группы В (тип III), отмечен именно у тех детей, матери которых не имели антител к нативному капсулярному полисахариду этого микроорганизма [15]. Не меньшей, а может быть и большей, по значимости может быть роль комплемента [30—32]. Индуцированный опсонинами *in vitro* фагоцитоз бактерий штамма тип Ia был опосредован активацией комплемента по классическому пути и не зависел от иммуноглобулинов [31]. Было показано, что бактерицидная активность сывороток новорожденных значительно коррелирует с уровнем общей гемолитической активности комплемента (CH₅₀) [33]. Подобно энтотоксину грамотрицательных организмов инфицирование стрептококками группы В [34] может активировать систему комплемента по альтернативному пути. При исследовании сывороток новорожденных было показано, что низкая концентрация специфичных антител и нарушения функции комплемента значительно снижают хемотаксис фагоцитов к стрептококкам группы В [32]. Совершенно очевидно, что предстоит выяснить еще многие другие стороны взаимозависимости между организмами матери, ребенка и всевозмож-

ными видами бактерий. Rojas и соавт. приводят результаты работы с токсином стрептококков группы В и эндотоксином грамотрицательных бактерий на экспериментальных животных [35]. Тромбоксан A_2 (образуемый простагландинами C_2 и H_2 в процессе их биосинтеза в легких), по-видимому, является наиболее важным веществом в механизме развития легочной гипертензии, наблюдаемой после введения стрептококкового токсина. Индометацин способен предотвращать развитие лихорадки, обычно возникающей после инфузии токсина (возможно, индуцируемой простагландином). Подобное действие индометацина не распространяется на повышенную проницаемость сосудистой стенки и нейтропению, наблюдаемые после введения токсина, вызываемые активацией системы комплемента по альтернативному пути, аналогичному таковому при грамотрицательной эндотоксемии. Поскольку легочная гипертензия и нейтропения выявляются у новорожденных со стрептококковой инфекцией, представляется весьма возможным, что некоторые результаты исследований, выполненных на животных, могут быть использованы у человека.

Клинические признаки¹. Широта спектра встречающихся в сообщениях клинических признаков инфекций обусловлена наличием большого числа инфицирующих микроорганизмов, их вирулентностью, а также сроком внутриутробного или постнатального развития ребенка к моменту развития инфекции. О наиболее вероятных начальных признаках инфекции было рассказано в гл. 7. Эти признаки могут быть различными при раннем развитии заболевания (обычно переданного матерью) и позднем развитии (как правило, приобретенного из внешней среды). При анализе 47 случаев бактериемии, развившейся в первые 48 ч после рождения, за 9-летний период (1975—1976) в Hammersmith Hospital (Лондон) Jeffery и соавт. выявили у $3/4$ новорожденных респираторный дистресс-синдром, сопровождавшийся частым «хрюкающим» дыханием, втяжением ребер и грудины, повторными приступами апноэ, причем эти клинические проявления не зависели от вида инфицирующего микроорганизма [13]. У $1/3$ новорожденных с ранним развитием заболевания в качестве начальных признаков, как правило, отмечались: изменение цвета и перфузии кожных покровов, сниженная сосательная и двигательная активность, гипотония, вздутие живота и гепатомегалия. В описываемом исследовании диагноз ставили значительно раньше в тех случаях, когда бактериемия была вызвана стрептококками группы В, а не другими грамположительными или грамотрицательными микроорганизмами. Средний возраст к моменту постановки диагноза у детей этих трех групп составлял соответственно 13, 24 и 39 ч. Следует отметить, что бактериемии, вызванные другими представителями стрептококковых (группы Лансфельда), а также

¹ См. также гл. 7.

такими возбудителями, как *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, могут клинически проявляться развитием респираторного дистресса и бурным течением заболевания уже в первые часы жизни. Не поддающаяся коррекции, несмотря на высокую концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси, гипоксемия должна настораживать в отношении возможности легочной гипертензии в сочетании с левосторонним шунтированием крови через открытый артериальный (боталлов) проток и овальное окно [36].

Напротив, поздно развивающаяся бактериемия (обычно приобретенная из внешней среды) гораздо реже представлена клинически синдромом респираторного дистресса. При одновременном развитии пневмонии более характерно появление повышенной частоты дыхания в сочетании с адвентициальным характером аускультативных звуков. Оценка клинической картины может слегка варьировать в зависимости от того, с какой точки зрения рассматривать бактериемию, как первичную или вторичную. Следует отметить, что ранние признаки ухудшения состояния новорожденного с установленным очагом местной инфекции (т. е. с наличием большого числа гнояничков, абсцессов, инфекционной диарей, воспалением среднего уха, септическим артритом или остеомиелитом), как правило, мало отличаются от таковых при отсутствии подобных очагов.

Большие диагностические трудности могут быть связаны с оценкой состояния новорожденных, перенесших оперативные вмешательства на пищеварительном тракте и других органах. Вздутие живота и гепатомегалия, легко пальпируемые почки, необычная желтуха (т. е. желтуха, характеризующаяся необычно высоким уровнем билирубина, или же повторное ее появление после угасания первоначальной «физиологической»), а также поражение кожи встречаются более часто (хотя и не всегда) в случаях с твердо установленной бактериемией [8, 24].

Обычно на ранних стадиях заболевания и особенно при его развитии в первые дни жизни клинически различить грамположительные и грамотрицательные инфекции невозможно. Было сделано предположение о том, что синдром грамотрицательного эндотоксического шока, отмечаемого у детей старшего возраста и взрослых, в периоде новорожденности не встречается. Используя экспериментальные модели, Wessel, Downing высказали мысль о том, что новорожденные поросята менее чувствительны к воздействию эндотоксина *E. coli*, чем более взрослые, главным образом вследствие функциональной незрелости легких и особенностей легочного кровообращения [37]. Однако у новорожденного ребенка при терминальных состояниях, без сомнения, могут отмечаться как шок, так и расстройства коагуляции, в то время как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания может наблюдаться и при тяжелой грамположительной бактериемии [38]. Выздоровление не приводит к образованию защитного механизма против повторных развитий ин-

фекции; в литературе описаны случаи рецидивов бактериемии с аналогичным типом стрептококка группы В [39]. Либо в подобных случаях во время первичного заболевания не происходит формирования антител вследствие недостаточного антигенного стимула, либо, что более вероятно, в ходе иммунного ответа вырабатываются первичные изотипы иммуноглобулинов, характеризующиеся коротким периодом полураспада и быстрым исчезновением [40].

Диагностика и дифференциальный диагноз. Установление диагноза бактериемии, судя по определению, основывается на лабораторном выделении инфицирующих организмов из крови. Эта проблема обсуждалась более подробно в гл. 5. Кроме того, разработаны шкалы риска бактериемии, некоторые из которых основаны на пренатальных факторах, сопутствующих и неинфекционных заболеваниях [41], другие — на клинических признаках и гематологических данных [42].

Дифференциальный диагноз, столь необходимый в неонатологии, включают большинство заболеваний новорожденных. В работе Klein, Marcus приводятся многие из них [26]. Наибольшую трудность представляет дифференциальный диагноз между бактериемией с ранним развитием и протекающей без инфекционных осложнений болезнью гиалиновых мембран. Известно, что подобные разграничения редко можно сделать в начале заболевания только на основании клинических признаков и рентгенологических данных [15]. В описанных выше исследованиях, проведенных в Hammersmith Hospital, средние массы тела у детей при рождении и гестационный возраст были несколько, хотя и незначительно, выше, чем у 254 новорожденных, погибших от неосложненной инфекцией болезни гиалиновых мембран и поступивших на вскрытие [13]. Без сомнения, развитие синдрома дыхательных расстройств у детей, родившихся в возрасте более 32 нед внутриутробного развития, должно всегдастораживать и требовать быстрого проведения скрининг-тестов. Не следует исключать возможность других причин дыхательных расстройств, таких как врожденные пороки сердца, врожденные аномалии грудной клетки, пневмоторакс и пневмомедиастинит, а также аспирационная пневмония.

Осложнения. Наиболее серьезным осложнением бактериемии является менингит (см. далее) с последующим распространением инфекции на другие органы и структуры, такие как кости, суставы и почки. Haggis и соавт. отметили связь между ранним проявлением бактериемии, вызванной стрептококком группы В, и диафрагмальными грыжами, как правило, правосторонними и появившимися позднее, обычно в пределах первых 2 нед жизни ребенка. Кроме собственных наблюдений, авторы описали еще 13 случаев, отмеченных в более ранних сообщениях [43].

Первоначально на рентгенограммах, сделанных в раннем периоде, отмечалось нормальное положение правого купола диафрагмы. Как отмечают Haggis и соавт., врожденные задне-

латеральные диафрагмальные грыжи встречаются не часто (1 на 2200 живорожденных), причем справа — только в 20% случаев, что делает такую зависимость заслуживающей внимания [43]. Однако связь со стрептококком группы В может носить случайный характер, так как этот микроорганизм в последние годы, по мере повышения выживания недоношенных и незрелых детей, стал наиболее частой причиной бактериемии раннего периода новорожденности. Точный механизм формирования грыжи остается неясным. Помимо диафрагмальной грыжи, у некоторых больных отмечался значительный выпот в плевральную полость справа. Таким образом, диагноз диафрагмальной грыжи следует рассматривать как возможный у каждого новорожденного с бактериемией, обусловленной стрептококком группы В, при появлении дыхательных расстройств или признаков выпота в плевральную полость. Имеются сообщения, также практически исключительно связанные с бактериемией, вызванной стрептококком группы В, о развитии транзиторных застойных явлений в желчном пузыре, притом, возможно, с неинфицированной застойной жидкостью [44, 45] (см. гл. 9).

Бактериальные инфекции довольно часто выявлялись при установлении патологоанатомического диагноза ядерной желтухи, прежде чем была твердо установлена связь с выраженностью желтухи и с желтушным окрашиванием базальных ганглиев головного мозга доношенных детей [46]. Сравнительно недавно было обнаружено, что у детей с низкой массой тела при рождении ядерная желтуха может развиваться и при относительно небольшом уровне билирубина в сыворотке крови [47]. Rearlman и соавт. указывают, что у таких детей фактором, ассоциирующимся с этим феноменом, может быть бактериемия [48].

Инфекции, вызванные такими микроорганизмами, как *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis* или *S. pneumoniae*, каждый из которых способен продуцировать фермент нейраминидазу, иногда приводят к «обнажению» эритроцитарного Т-антигена (Thomson) путем удаления с поверхности клетки защитной пленки, состоящей из N-ацетилнейраминовой кислоты. Т-антиген присутствует на всех эритроцитах крови человека. Уже к 6-месячному возрасту ребенок вырабатывает анти-Т-антитела, что, однако, не приводит в норме к развитию реакции антиген — антитело в результате наличия защитного покрытия. Однако в «обнаженном» или Т-активированном виде эритроциты вполне могут становиться причиной серьезных ошибок при определении групповой принадлежности крови, острых гемолитических анемий, а также тяжелых трансфузионных реакций. Некоторые из этих проблем возникают в неонатальном периоде, обычно после оперативного вмешательства на пищеварительном тракте, в результате инфекции, вызванной тем или иным видом кишечных анаэробов [49, 50]. Seges и соавт. подчеркивают, что

обнаружение Т-активизированных эритроцитов позволяет почти с полной уверенностью считать наличие анаэробной инфекции у таких детей доказанным. Условием к безопасности гемотрансфузий в таких случаях является применение отмытых эритроцитов или эритроцитарной массы.

Лечение. Вопросы терапии обсуждаются в гл. 13.

Прогноз. Независимо от вида возбудителя — только стрептококк группы В [15] или любые другие микроорганизмы [14] — у детей с ранним развитием бактериемии смертельный исход наблюдается гораздо чаще, чем у детей с поздним развитием заболевания. Для анаэробных микроорганизмов, хотя изредка и сочетающихся с серьезными бактериемическими состояниями, более типичны локализованная инфекция и благоприятный прогноз [17]. Показатели смертности в Yale (см. гл. 1) в результате возросшего внимания в отношении возможности всех видов ранней бактериемии постоянно улучшаются и, по последним данным (1966—1978 гг.), смертность у таких новорожденных составила лишь 26%. В Hammersmith Hospital, где средняя масса тела у детей с бактериемией при рождении в период 1976—1979 гг. была 1,3 кг, общая смертность составила 39%, при показателях смертности 64% при ранней и 29% при поздней инфекции [14].

Alfen и соавт. провели повторный осмотр детей, перенесших бактериемию в неонатальном периоде, при достижении ими возраста от 2½—6½ лет. Из 90 детей с диагнозом, поставленным в период 1969—1973 гг., 63 пережили двухмесячный возрастной рубеж, причем 49 из них рассматривали как здоровых. Большинство из 14 инвалидизированных детей составляли недоношенные, и только у 6 из них бактериемия не была осложнена менингитом или остеомиелитом. Незрелость новорожденных в сочетании с небольшим числом обследованных не дает возможности считать поздние осложнения связанными только непосредственно с бактериемией, и данное исследование позволяет полагать, что общий прогноз для случаев неосложненной бактериемии, диагностированной ранее, должен быть хорошим [51].

Инфекции центральной нервной системы

Менингит

Заболеемость. При анализе случаев бактериального менингита среди ограниченного населения (4 млн. человек) в районе северо-западной Темзы Лондона, обследованного в течение 5 лет (1969—1973), Goldacre обнаружил, что это заболевание чаще встречается в течение первой недели и первого месяца жизни, чем в течение любого последующего возрастного периода. После исключения случаев заболевания младенцев с «нейроанатомическими поражениями врожденного или травматиче-

ского генеза» заболеваемость неонатальным менингитом составила 0,26 на 1000 живорожденных [52]. Используя данные объединенного пренатального обследования за несколько предыдущих лет (1959—1966), Overall отметил, что заболеваемость составила 0,46 на 1000 живорожденных; для детей с массой тела при рождении больше и меньше 2,5 кг заболеваемость на 1000 живорожденных составила соответственно 0,37 и 1,36 [53]. Во многих других сообщениях отмечается особенная предрасположенность к заболеванию менингитом в неонатальном периоде у новорожденных с низкой массой тела при рождении [26, 52, 54—58].

Патогенез. Согласно имеющимся сообщениям, неонатальный менингит встречается у определенной части новорожденных с бактериемией, иногда достигающей $\frac{1}{4}$ от общего числа [26]. Вероятность возникновения менингита повышается при выделении более 1000 формирующих колонии единиц инфицирующих микроорганизмов из 1 мкл крови [59]. Удалось создать удобные экспериментальные модели для изучения менингита, вызванного *E. coli*, с использованием крысят-сосунков и потомства морских свинок, причем без нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [60—62]. И хотя экстраполяция результатов, полученных на животных, требует известной осторожности, исследование, во-первых, подтвердило значение масштаба бактериемии в качестве наиболее важного фактора в развитии заболевания у животных, во-вторых, показало, что бактериемия всегда за несколько часов предшествует менингиту [60, 61]. При использовании в качестве экспериментальных моделей крыс исключение из рациона их питания молозива приводило к повышению вероятности развития менингита [61].

В $\frac{2}{3}$ случаев было показано, что менингит связан с наличием бактериемии [26]. Кроме того, возможным путем проникновения инфекции в ЦНС является прямой путь, как и при миеломенингоцеле и при наличии врожденного кожного свища, что, согласно мнению Morison [63], встречается очень редко. Инфекции области волосистой части головы также могут проникать внутрь полости черепа по затромбированным разветвленным венам головы [63]; подобный путь распространения инфекции, возможно, играет роль в механизме возникновения менингита при инфицированной кефалогематоме [64, 65], остеомиелите костей черепа [66] и воспалении среднего уха [57, 67—69]. Третий возможный путь, предложенный Morison, заключается в поступлении инфекции из преневральных лимфатических сосудов, дренирующих полость носа [63]. Неонатальный менингит также осложнял течение или был связан с инфекциями большинства других органов и систем организма [70], кроме того, случаи заболевания наблюдались в виде небольших эпидемий, часто имевших общий источник инфекций [71, 72]. Поскольку неонатальный менингит наиболее часто встречается в течение первой недели жизни новорожденных [52], можно предполо-

жить, что в его генезе важную роль играет инфекция, переданная матерью. Инфекции матери в пренатальном периоде, в особенности инфекции мочевыделительной системы, длительный безводный промежуток и хориоамнионит занимают видное место в обзорах, посвященных этой проблеме [26, 57]. Сообщалось о редких случаях, когда развитие менингита у матери предшествовало его возникновению у новорожденного, причем и в том и в другом случае выделялся один и тот же микроорганизм [73, 74]. Низкая масса тела ребенка при рождении, как уже отмечалось, а также асфиксия в родах часто являются сопутствующими факторами [53].

Микробиология. В качестве инфицирующих, способных вызывать неонатальный менингит зарегистрировано большое число микроорганизмов [26] (см. также табл. 3, 7). Тем не менее в течение длительного времени в качестве микроорганизма, играющего важнейшую роль в развитии этого заболевания, рассматривалась *E. coli*, хотя в последние годы в США равное, а может быть и большее, значение придают стрептококкам группы В. Разновидности *Salmonella* относительно часто встречаются в странах Африки и Центральной Америки [75, 76], а *Listeria monocytogenes* распространены в некоторых районах Европы. В 1976 г. Schiffer и соавт. сообщили, что $\frac{3}{4}$ штаммов *E. coli*, способных вызывать неонатальный менингит, являются носителями капсулярного антигена К-1, который по своим иммунохимическим характеристикам сходен с капсулярным полисахаридом *Neisseria meningitidis* тип В [77]. Бессимптомное носительство подобных микроорганизмов — нередкое явление у людей всех возрастных групп [78]. В очень редких случаях удается выделить несколько видов инфицирующих микроорганизмов или различных штаммов. В литературе имеются сообщения о различных комбинациях, включающих *E. coli* в различных сочетаниях с *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* или *Aerobacter aerogenes* [76]; различные серогруппы *E. coli* [79]; *S. pneumoniae* и *Acinetobacter calcoaceticus* [80]; стрептококки группы В и *C. albicans* [81], а также β -лактомазоотрицательные и положительные штаммы *Haemophilus influenzae* тип В [82].

Время развития неонатальной инфекции может обуславливать различие в характере флоры, выявляемой при бактериологическом исследовании. Так, заболевания, встречающиеся на первой неделе жизни новорожденного, обычно обусловлены инфекцией, переданной матерью, и, судя по сообщениям, представленной *E. coli*, стрептококками группы В (тип Ia, Ib, Ic, II, III), *Listeria monocytogenes*, штаммами *Proteus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *Neisseria gonorrhoeae*. После первой недели жизни заболевание может быть также обусловлено указанными выше микроорганизмами, однако следует отметить, что штаммы стрептококков группы В, вызывающие менингит с поздним развитием, почти исключи-

тельно относятся к типу III. Относительно *Listeria monocytogenes* следует отметить, что серотип IVb обуславливает большинство случаев менингита с поздним развитием [83]. Причиной заболевания менингитом с поздним развитием могут быть и другие бактерии, среди которых встречается множество редких видов и грамотрицательных бактерий (см. табл. 3).

Клинические признаки (см. также 7). Klein, Magсу в своей работе приводят ряд клинических признаков менингита, распределив их по порядку, в соответствии с частотой проявления у 255 новорожденных, обследованных в шести исследовательских центрах. Авторы отметили следующие симптомы: подъем температуры (в 61% случаев), летаргия (50%), анорексия или рвота (49%), респираторный дистресс-синдром (в 47% случаев; в сочетании с апноэ в 7% случаев), судороги (40%), возбуждение ЦНС (32%), желтуха (28%), наличие выбухающего или выполненного родничка (28%), диарея (17%), ригидность шейной мускулатуры (в 15% случаев) [26]. Таким образом, по крайней мере у 60% новорожденных отсутствуют признаки, считающиеся характерными при заболеваниях ЦНС, чем, по-видимому, объясняется тот факт, что слишком часто диагноз заболевания устанавливают слишком поздно, когда прогноз уже неблагоприятен. Начальные признаки значительно варьируют в зависимости от возраста, в котором развилось заболевание, и степени зрелости новорожденного. Так, новорожденные с бактериемией, инфицированные внутриутробно или во время прохождения через родовые пути, могут при рождении находиться в тяжелом состоянии с проявлениями респираторного дистресс-синдрома, апноэ и шока. Однако менингит, начавшийся на 3-й или 4-й неделе жизни, может развиваться незаметно с появления лихорадки и летаргии. В качестве единственного клинического признака в одном из случаев была описана постепенно развивающаяся гидроцефалия [84]. Недоношенность оказывает влияние на характер клинических проявлений; ранние неспецифические признаки обсуждаются в гл. 7.

У некоторых новорожденных может отмечаться *tache segetale* (что не является патогномичным признаком для менингита) — красная полоска, появляющаяся на коже после постукивания и сохраняющаяся в течение нескольких минут [85]. Наблюдения за характером крика новорожденных с менингитом, проводившиеся с 1-го по 14-й день после постановки диагноза, показывают существенные различия целого ряда характеристик по сравнению с таковыми у здоровых детей и детей контрольной группы [86].

Патология. Bergman, Vanker в своем исчерпывающем описании патологической картины, обнаруженной у 25 новорожденных с неонатальным менингитом, отмечают, что «наблюдавшиеся изменения в характере экссудата менингеальных оболочек и рассасывание этого экссудата, происходившее в итоге, в основном были весьма схожи с эволюционными изменениями,

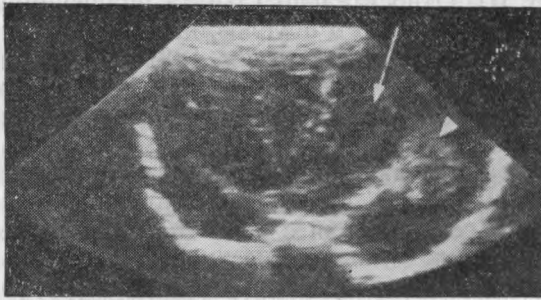


Рис. 27.

Сканограмма (сканирование с реальным временем) в случае неонатального менингита (вид сверху). Видно несимметричное расширение боковых желудочков. Большая стрелка указывает на скопление экзогенного материала, прикрепленного к поверхности эпендимы. Маленькая стрелка указывает на смежную область со значительно

повышенной плотностью. Картина, наблюдаемая у ребенка в возрасте 10 дней при менингите, вызванном *Klebsiella* и диагностированном на 4-й день жизни (собственное наблюдение J. B. Krijgsmann, Katholieke Universitet, Nijmegen, The Netherlands).

которые отмечаются при воспалительном процессе у детей старших возрастных групп» [70]. (По-видимому, подобные выводы сделаны на основании материалов, полученных до применения антибиотиков.) Менингеальная реакция у новорожденных отличалась от таковой у детей более старшего возраста лишь меньшим числом плазматических клеток и лимфоцитов, особенно на 2—3-й неделе болезни, когда обычно эти клетки представлены в больших количествах. Авторами были обнаружены венрикулит (рис. 27), блокада отверстий и латеральной борозды сильвиевой ямки, приведшая к развитию гидроцефалии, энцефалопатии и инфаркта мозговой ткани. Случаев выпота в субдуральное пространство не наблюдалось [70]. В ряде сообщений упоминаются случаи абсцесса мозга, хотя таковые отмечались особенно при менингите, вызванном штаммами *Citrobacter* и *Proteus* (см. далее). При инфекциях, обусловленных *Enterobacteriaceae*, например, такими как штамм *Proteus* и *Serratia marcescens*, наблюдался выраженный васкулит, приводивший к развитию геморрагического церебрального некроза [87, 88].

Диагноз. Для постановки диагноза необходимо выделить инфицирующие микроорганизмы в виде культуры из посевов спинномозговой жидкости. Всегда следует проводить исследование препаратов с окраской по Граму. В этом отношении авторы книги считают, что каждый новорожденный с подозрением на менингит заслуживает помощи опытного микробиолога в интерпретации результатов, поскольку ошибки на этой стадии заболевания могут приводить к очень серьезным последствиям. Нормальные уровни содержания белка, клеток и глюкозы в спинномозговой жидкости для новорожденных с повышенным риском, приведены в гл. 5.

Лечение. Подробности лечения обсуждаются в гл. 13, однако поскольку до сих пор относительно терапевтической тактики

существуют противоречивые мнения, авторы книги считают необходимым отметить в данном разделе основные терапевтические проблемы. В основном споры возникают в случае менингита, вызванного грамотрицательными энтеробактериями, причем основные вопросы связаны с выбором препаратов, способных охватить широкий спектр возможных инфицирующих бактерий, и с целесообразностью интрацекального введения препаратов с помощью люмбальной пункции или внутрижелудочкового введения. В связи с низкой распространенностью менингита для получения ответов на эти вопросы McGracken и соавт. предприняли обследование с осуществлением контроля, включавшее несколько исследовательских центров [76, 89]. По данным первого такого обследования, в случаях менингита, вызванного энтеробактериями и подтвержденного либо с помощью исследования культуры, либо с положительными результатами исследования мазков, люмбальное интрацекальное введение гентамицина (1 мг/сут на протяжении минимум 3 дней) в сочетании с системным применением ампициллина и гентамицина не приводило к результатам, существенно отличающимся от показателей выживаемости и заболеваемости, отмечаемых при проведении только системного введения препаратов. Это обследование включало 98 новорожденных в возрасте менее 30 дней из 117 детей в возрасте менее 2 лет, наблюдавшихся в 18 исследовательских центрах США и Латинской Америки [89].

Во втором обследовании принимали участие 20 аналогичных исследовательских центров, причем наблюдались 52 ребенка в возрасте моложе одного года (из них 36 в возрасте менее 30 дней), больных менингитом, вызванным энтеробактериями, в сочетании с венитрикулитом (более 50 лейкоцитов в 1 мл спинномозговой жидкости из желудочков, а также при наличии в окрашенных мазках грамотрицательных палочек или при отсутствии). Было показано, что при внутрижелудочковом введении гентамицина (с помощью непосредственной пункции желудочка иглой в дозе 2,5 мг/сут в течение минимум 3 дней) в комбинации с системным введением ампициллина и гентамицина показатель смертности в 4 раза превышал таковой при только системном введении препаратов [76]. Общий показатель смертности в первом исследовании (1971—1975) составил 32%, во втором исследовании (1976—1979) — 36%. По данным второго исследования, у детей, у которых не проводили внутрижелудочкового введения препаратов, смертность составила 12,5%. При анализе результатов обоих исследований сравнивали следующие характеристики: возраст при поступлении, пол ребенка, масса тела при рождении, гестационный возраст, а также число новорожденных в данной группе по сравнению с числом детей старшего возраста. Однако при сравнении результатов подобных обследований из-за отсутствия данных невозможно определить такой имеющий жизненно важное значение показатель, как длительность интервала между моментом возникно-

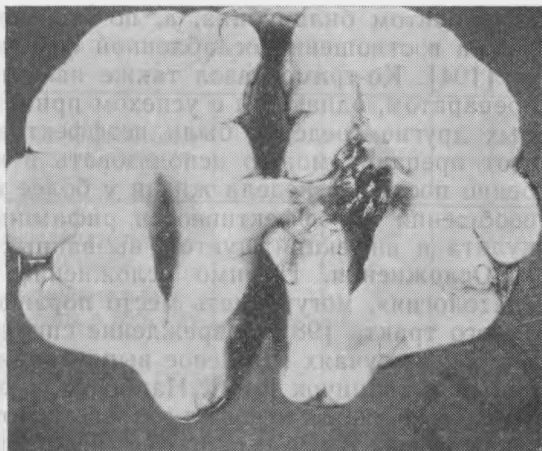
вения инфекции и временем постановки диагноза, а следовательно, и начала лечения.

В дискуссии, последовавшей после второго обследования, большое внимание уделено вопросу о нечувствительности некоторых инфицирующих микроорганизмов к действию применявшихся препаратов [90, 91]. В предшествующих работах авторы приводили данные, которые, по их мнению, свидетельствовали об обоснованности интрацекальной терапии [92—96], хотя во многих работах еще ранее было отмечено, что достигаемые уровни концентрации препаратов в спинномозговой жидкости варьируют в широчайших пределах, особенно при наличии гидроцефалии [97]. Авторы настоящей книги согласны с мнением McStacken и Mize, что «введение иглы сквозь отечные нежные и инфицированные ткани является опасной манипуляцией», и вряд ли кто-либо из педиатров может стремиться проникнуть в незрелый головной мозг ребенка подобным способом. Вполне возможно, однако, допустить, что внутрижелудочковое введение гентамицина или другого аминогликозида может обладать преимуществами в случаях, когда диагноз устанавливается на ранней стадии заболевания, до наступления отмеченных выше изменений в головном мозге. Использование приспособления, предложенного Rickham, в конструкции которого предусмотрен резервуар для периодического введения препаратов, может быть предпочтительнее по сравнению с однократными пункциями желудочков с помощью иглы, однако фактических данных, подтверждающих это, не имеется. Необходимость применения общей анестезии и продолжительность операции могут стать препятствием для выполнения этой манипуляции у тяжело больного ребенка. Кроме того, существует реальный риск последующего развития порэнцефалических кист по ходу иглы [98] или внутрижелудочкового кровоизлияния в результате непосредственного повреждения герминативной ткани у значительно недоношенных новорожденных [99] (рис. 28).

Таким образом, не теряет своей актуальности необходимость приложения всех усилий, направленных на создание таких препаратов для лечения менингита, вызванного грамотрицательными энтеробактериями, которые бы обладали способностью достигать в спинномозговой жидкости терапевтических уровней без системных проявлений токсического действия. Лишь 60—70% штаммов *E. coli* являются чувствительными к ампициллину, причем этот препарат не обладает активностью против видов *Klebsiella* и *Pseudomonas aeruginosa*. Аминогликозиды теряют антибактериальные свойства при снижении pH, и именно подобное явление, по-видимому, имеет место в инфицированной спинномозговой жидкости [100]; этому может способствовать повышение концентрации молочной кислоты в спинномозговой жидкости при бактериальном менингите [101]. В ходе измерений pH спинномозговой жидкости на экспериментальной моде-

Рис. 28.

Срез головного мозга новорожденного с массой тела при рождении 1010 г и гестационным возрастом 28 нед. Менингит, вызванный *E. coli*, был диагностирован в возрасте ребенка 24 ч. Следует обратить внимание на небольшие размеры боковых желудочков, след от иглы после внутрижелудочкового введения гентамицина и внутрижелудочковое кровоизлияние справа. Уровень гентамицина в спинномозговой жидкости находился в пределах 5—20 мг/мл; *E. coli* был выделен из проб спинномозговой жидкости, взятых на 2-й и 5-й день жизни; пробы, взятые на 3-й, 4-й и 6-й день, дали отрицательные результаты. Ребенок умер на 7-й день жизни. Гнойный экссудат покрывал поверхность мозжечка (приводится с разрешения д-ра J. S. Wigglesworth; Davies P. A. Neonatal bacterial meningitis. — Br. J. Hosp. Med., 18: 425—434, 1977).



ли менингита было также обнаружено, что уничтожение бактерий *in vivo* происходит лишь в случае, когда концентрации гентамицина в 10—30 раз превышают минимальные бактерицидные концентрации (МБК) для данных инфицирующих микроорганизмов. Кроме того, одновременное введение хлорамфеникола полностью исключало бактерицидное действие гентамицина [100]. Хлорамфеникол обладает чисто бактериостатическим свойством в отношении *E. coli* и видов *Klebsiella*; лабораторные исследования показывают наличие сниженной опсонической активности в спинномозговой жидкости, что связано с низкими уровнями содержания комплемента и иммуноглобулинов, и подтверждают необходимость применения бактерицидных, а не бактериостатических препаратов [102]. Описаны случаи развития резистентности микроорганизмов по отношению к хлорамфениколу в ходе лечения [103]. На модели экспериментального менингита с успехом был использован моксалактам, однако прежде чем его будет можно считать препаратом выбора, необходимо накопить дополнительный опыт по его применению у новорожденных, а также получить результаты третьего обследования с проведением контроля, осуществляемого в настоящее время. Фирмы, производящие ко-тримоксазол, не рекомендуют этот препарат для использования в неонатальном периоде, что вряд ли связано со способностью сульфамтоксазола вытеснять билирубин из точек связывания с протеинами, так как этот препарат не является наиболее активным

конкурентом билирубина, а, по-видимому, обусловлено опасениями в отношении ослабленной функции почек новорожденного [104]. Ко-тримоксазол также является бактериостатическим препаратом, однако он с успехом применялся в случаях, в которых другие средства были неэффективны [105, 106], поэтому этот препарат можно использовать в некоторых случаях, особенно после 1-й недели жизни у более крупных детей. Имеются сообщения об эффективности рифампицина в лечении венрикулита и инфекций шунтов, вызванных *S. epidemidis*. [107].

Осложнения. Помимо осложнений, отмеченных в разделе «патология», могут иметь место порэнцефалия по ходу пункционного тракта [98], повреждение спинного мозга [108] и даже в редких случаях грыжевое выпячивание головного мозга через большой родничок [109]. Наиболее грозным осложнением, естественно, является атрофия головного мозга.

Прогноз. В 1974 г. Lorber проанализировал 27 работ, появившихся в мировой литературе в период 1952—1973 гг.¹, и пришел к заключению, что «из 762 нормально сформированных младенцев, подвергшихся современным методам лечения в различных районах мира, причем в ведущих лечебных учреждениях, по поводу неонатального бактериального менингита, 470 (61%) умерли, а у значительной части выживших детей остались тяжелые физические или умственные дефекты» [92]. Некоторые из опубликованных с тех пор результатов приведены в табл. 9. Как можно видеть, в течение 1960—1979 гг. показатель смертности снизился почти в 2 раза, однако около 1/3 выживших детей остались инвалидами. Если выразить этот показатель как часть от общего числа детей, получивших лечение, то он будет означать, несомненно, что выживает еще большее число инвалидизированных детей. К сожалению, в настоящее время подобную картину можно наблюдать в некоторых областях неонатальной медицины. Eeskels и соавт. разработали прогностическую шкалу для детей, перенесших менингит в возрасте до 3 мес. Эти авторы обнаружили, что метаболический ацидоз (оценка в 2 балла), начало лечения спустя более чем 24 ч после появления симптомов (1 балл), возраст менее 30 дней (1 балл), концентрация белка в спинномозговой жидкости, превышающая 3 г/л (1 балл), и содержание глюкозы в спинномозговой жидкости менее 1,7 ммоль/л (1 балл) являются существенными факторами риска. При оценке 0—2 балла по этой шкале дети выживают без последствий, так же как и 2/3 детей с оценкой 3 балла; однако у детей с оценкой 4—6 баллов лишь у 1/4 части впоследствии не обнаруживается каких-либо отклонений [110]. Согласно результатам другой работы, хорошими прогностическими признаками, указывающими на вероятность выживания, являются: количество лейкоцитов в пери-

¹ Авторы книги благодарны почетному профессору Джону Лорберу за эту информацию.

Таблица 9

ИСХОДЫ МЕНИНГИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПО ДАННЫМ НЕКОТОРЫХ ПОСЛЕДНИХ СООБЩЕНИЙ¹

Источник литературы	Годы	Число новорожденных	Тип микроорганизмов, вызвавших менингит	Число умерших	Число инвалидизированных	Число здоровых
[168]	1960—1974	36	Грамотрицательные энтеробактерии	22	5	9
[169]	1961—1970	37	Грамотрицательные организмы в 65% случаев	17	8	12 ²
[170]	1968—1974	18	Стрептококки группы В	3	2	13
[110]	1973—1979	39 ²	Грамотрицательные организмы в 54 случаях	6	8	25
[94]	1974—1976	16	В большинстве случаев грамотрицательные микроорганизмы. Во всех случаях отмечен вентрикулит	1	8	7
Всего		146		49 (34%)	31 (21%)	66 (45%) ³

¹ Критерии для оценки качества здоровья выживших детей и длительность наблюдений за ними значительно варьировали.

² Включена часть детей в возрасте до 3 мес.

³ Включены 2 случая, не наблюдавшихся в катамнезе, исходы неизвестны.

ферической крови $2 \cdot 10^9$ /л, нормальное количество тромбоцитов (более $100 \cdot 10^9$ /л), масса тела при рождении более 2,5 кг, а также постановка диагноза в возрасте более одного дня жизни. Выживаемость у детей при наличии 3 или 4 указанных выше факторов составила 87%, а у детей с 1 или 2 факторами — 14%. Общий показатель смертности за период проведения работы (1968—1974 гг.) равнялся 48% [111]. К видам инвалидности, отмеченным впоследствии, относились: слепота, глухота, умственные дефекты, выраженные в различной степени (от легких до тяжелых), эпилепсия, гидроцефалия, церебральная атрофия и спастические формы церебрального паралича.

Абсцесс головного мозга

Абсцесс головного мозга, к счастью, редко встречается в неонатальном периоде. По крайней мере в прошлом диагнозу устанавливался поздно, смертность была высокой, а прогноз в отношении нормального развития у немногочисленных выживших детей был неблагоприятным. Опубликованные обзоры показывают, что до 3-месячного возраста это состояние у новорожденных ранее встречалось крайне редко [112, 113], хотя, возможно, в последние годы такие сообщения участились [114—

120], что, несомненно, может свидетельствовать об увеличении выпуска медицинской литературы или об усовершенствовании диагностики, связанном с разработкой новых методов, но не о росте выживаемости у детей с повышенным риском. Однако Samson и Clark отмечают увеличение числа больных, страдающих этим заболеванием, во всех возрастных группах за последние 5 лет из периода 10-летних наблюдений, проводимых с 1961 по 1971 г. в больницах Техаса, несмотря на то что число поступлений в больницы и число проведенных вскрытий не изменилось [121]. В то же время случаи абсцессов у маленьких новорожденных были отмечены в ходе течения менингита, — некротизирующая ткань стенок латеральных желудочков давала возможность для распространения инфекции в соседние зоны полушарий головного мозга, в других случаях абсцессы, по-видимому, явились следствием бактериемии.

Изучение данных литературы не позволяет составить четкого представления о ранних клинических признаках. В некоторых старых сообщениях и обзорах подчеркивается, что абсцессы часто имели крупные размеры, о чем свидетельствовали явные признаки гидроцефалии при первом осмотре ребенка, а также частое отсутствие подъема температуры. Некоторые абсцессы диагностировались случайно во время пункции желудочков или рентгенологического обследования на наличие гидроцефалии. У небольшого числа новорожденных отмечались судороги. Среди заболевших мальчики встречались чаще. У детей с цианотическими формами врожденных пороков сердца тенденции к возникновению абсцессов головного мозга не отмечается до 2-го года жизни [122]. Darby и соавт. описывают ребенка, развивавшегося нормально и считавшегося абсолютно здоровым до тех пор, пока внезапно не развилась мышечная слабость правой стороны тела [115]. Даже абсцессы, возникающие в ходе течения менингита, могут не отражаться на состоянии ребенка [120].

В большинстве публикаций сообщается о грамотрицательных микроорганизмах, причем наиболее часто упоминаются виды *Citrobacter* и *Proteus mirabilis*, хотя, несомненно, такая картина не отражает наиболее важных микроорганизмов из группы, вызывающих неонатальный менингит. Curless в 1980 г. провел обзор литературы и обнаружил, что инфицирующие микроорганизмы были представлены видами *Cytrobacter* в 12 из 16 случаев [118], хотя, по данным первого обследования по проблеме менингита, выполненного в США, эти микроорганизмы встречались лишь в 4% случаев этого заболевания у новорожденных младшего возраста, вызванного энтеробактериями [89]. Однако почти у половины детей, у которых менингит обусловлен другими микроорганизмами, а не *Citrobacter*, отмечается предрасположенность к возникновению абсцессов головного мозга [118]. Исключением являются данные медицинского центра детской больницы г. Бостона, за период 1945—1980 гг.

в связи с тем, что из 94 обследуемых детей у 6 из 7 младенцев в возрасте 4 мес жизни и менее были отмечены следующие грамположительные микроорганизмы: *S. aureus* — у 5 детей, β -гемолитический стрептококк — у одного ребенка (группа стрептококка не указана). Седьмой новорожденный, единственный ребенок в возрасте моложе 4 нед, был инфицирован *Mucor-lasma hominis* [113]. В белом веществе головного мозга недоношенных новорожденных, находившихся на парентеральном питании и погибших с явлениями генерализованного кандидоза, были обнаружены множественные гранулемы, содержащие грибы [123].

Создание новых методов, таких как радионуклидное сканирование головного мозга, компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое сканирование, значительно расширило диагностические возможности. Для улучшения результатов сканирования необходимо усиление контрастности окружающих тканей, причем для выявления множественных абсцессов необходимо послойное сканирование всего головного мозга [113]. При необходимости проведения частых повторных исследований в течение заболевания у новорожденного ультразвуковое исследование предпочтительнее по сравнению с КТ-сканированием, так как позволяет ограничить масштабы облучения ребенка. В прошлом обычно предпринимали попытки нейрохирургического вмешательства. Однако, возможно, что при ранней постановке диагноза и начале эффективного лечения с помощью антибактериальных препаратов можно было, по крайней мере в отдельных случаях, ожидать разрешения абсцесса [120]. Случаи, когда диагноз устанавливается очень рано, вряд ли следует считать прогностически благоприятными. Начальная антибактериальная терапия аналогична применяемой при менингите, вызванном грамотрицательными микроорганизмами (см. гл. 13).

Эпидуральный абсцесс

Это состояние встречается крайне редко, даже у детей старшего возраста. Имеются сообщения о 2 выживших новорожденных — девочке и мальчике, у которых первые начальные симптомы появились в возрасте 20 и 11 дней жизни соответственно [124, 125]. Из клинических признаков были отмечены лихорадка, раздражительность и крик при прикосновении к ребенку, снижение двигательной активности нижних конечностей, угнетение коленных сухожильных рефлексов, усиление голеностопных сухожильных рефлексов. У одного новорожденного содержание белка в спинномозговой жидкости составило 24 г/л; у другого ребенка, несмотря на то что он находился в полном сознании, при люмбальной пункции было получено всего несколько капель густого гноя. Выполненные миелограммы указывали на необходимость проведения двусторонней ламинэктомии грудных позвонков с целью декомпрессии, причем у обоих новорожден-

ных был выделен *S. aureus*. В послеоперационном периоде неврологическая симптоматика исчезла. Третий случай, также вызванный *S. aureus*, наблюдался у младенца, у которого начальные признаки заболевания появились в возрасте 5 нед жизни. По словам матери, она заметила, что с рождения ребенок не двигает левой рукой, однако она не подумала об отклонении от нормы. Данные клинического и рентгенологического исследования показали наличие паралича левого купола диафрагмы и, кроме того, некоторое снижение мышечного тонуса правой руки. Через несколько дней ребенок погиб, и при вскрытии был обнаружен абсцесс, распространяющийся от сегмента спинного мозга С4 до сегмента Т2. Не было ни малейших признаков, позволяющих предположить наличие старой гематомы, так же как не отмечалось повреждения плечевого сплетения, в связи с чем наблюдаемое снижение мышечного тонуса руки у ребенка не могло быть объяснено каким-либо видом травмы, обычно приводящим к параличу Эрба [126].

Palmer, Kelly отмечают, что прогноз в отношении стабильности функции спинного мозга после ламинэктомии, выполненной в столь раннем возрасте, должен быть сдержанным. Эти авторы при постановке предположительного диагноза на основании клинических данных (как это имело место в обоих случаях у выживших больных) считают показанным очень осторожное выполнение люмбальной пункции. Они рекомендуют часто извлекать стилет из пункционной иглы для осмотра, оставляя иглу в эпидуральном пространстве. В случае, если в этом положении обнаруживается гной, иглу следует удалить с тем, чтобы предотвратить распространение инфекции в субарахноидальное пространство [125]. У значительно недоношенного новорожденного, у которого образовался эпидуральный абсцесс (и остеомиелит позвоночника) после повторных люмбальных пункций, было проведено успешное лечение без создания хирургического дренажа [171].

Столбняк новорожденных

Это заболевание в настоящее время практически встречается лишь в экономически отсталых районах мира, причем смертность, связанная с этим заболеванием, все еще находится на высоком уровне. Отсутствие гигиенического ухода за остатком пуповины способствует проникновению *Clostridium tetani*, причем этот микроорганизм в подобном случае находит идеальные условия для роста и размножения в раневых некротических тканях. Проявления заболевания обусловлены действием экзотоксина и могут быть выражены в различной степени. Обычно первые симптомы появляются в конце 1-й недели жизни ребенка, однако чем короче инкубационный период, тем молниеноснее характер заболевания. Раздражительность, постоянный крик и плохая сосательная активность сменяются сначала

появлением тризма, общей ригидности, иногда переходящей в опистотонус, и лихорадки, а затем повторными судорогами согнутых конечностей и крепким сжиманием кулачков, причем вибрация и прикосновение к ребенку могут спровоцировать подобные судороги [127, 128]. В тяжелых случаях для лиц, знакомых с этим заболеванием, диагноз обычно не представляет трудностей [127], однако не всегда удается выделить микроорганизм.

У больного любого возраста необходимо очищать инфицированную рану от явно некротизированных тканей, чтобы ограничить дальнейшее размножение микроорганизмов в ране. Представляются целесообразными попытки нейтрализации остатков свободного токсина путем внутримышечного введения 500—3000 ЕД столбнячного иммуноглобулина. Однако наиболее важными задачами являются питание больного и поддержание эффективного дыхания. В тех районах, где это состояние отмечается редко, такие вопросы в настоящее время легко разрешимы, причем наблюдаются хорошие результаты [129], хотя иногда требуется проведение длительной вентиляции легких с проведением нейромышечной блокады. В других районах тщательный уход и различные режимы седативной терапии [127, 13, 131] позволяют достигать тех или иных уровней выживаемости, однако основной задачей остается предупреждение заболевания за счет пропаганды среди населения необходимости соблюдения гигиенических навыков и проведения иммунизации матерей. Adams и соавт. отмечают, что после заболевания, перенесенного в неонатальном возрасте, образовавшийся иммунитет не имеет перманентного характера, в связи с чем в более старшем возрасте переболевший ребенок должен пройти обычную иммунизацию [129]. При оценке состояния 38 детей в возрасте 5—12 лет, перенесших столбняк новорожденных, 34 ребенка выглядели клинически здоровыми; однако у 4 детей были отмечены выраженные неврологические и поведенческие отклонения, связанные, по-видимому, с периодами гипоксии во время первичного заболевания [132].

Ботулизм у детей грудного возраста

Ботулизм является заболеванием, вызываемым токсином *Clostridium botulinum*. Он блокирует высвобождение ацетилхолина в нейромышечных пластинках, что может приводить к выраженной мышечной слабости. Вариант этого заболевания у детей грудного возраста был выявлен только недавно [133] и до настоящего времени еще в более редких случаях отмечается у детей в неонатальном периоде; этот вариант заболевания отличается от непосредственно ботулизма у лиц старшего возраста в отношении путей инфицирования. Считают, что токсин образуется в желудочно-кишечном тракте после того, как проглоченные споры микроорганизма трансформируются в герми-

нативные формы и начинают размножаться в кишечнике. У лиц других возрастных групп уже готовый токсин попадает в организм вследствие потребления неправильно законсервированных пищевых продуктов или в редких случаях он образуется при заражении микроорганизмами поврежденных раневых тканей. В кишечнике грудных детей более старшего возраста в отдельных случаях споры попадали с медом, которым смазывали пустышки, что совершенно недопустимо. Однако, несомненно, *Clostridium botulinum* наиболее широко распространен в почве [134—136].

Описываемые в сообщениях новорожденные обычно до появления мышечной слабости были здоровыми. Начало заболевания проявлялось затруднениями при кормлении вследствие нарушения акта глотания, кроме того, отмечались запоры, слабый крик, скопление слюны в ротовой полости, гипотония, генерализованная вялость мускулатуры, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, а также параличи черепных нервов, приводящие к косоглазию, слабости мускулатуры лица иптозу. Выраженное вовлечение в процесс дыхательной мускулатуры и аспирация в легкие слизистого отделяемого или пищи являются двумя потенциально наиболее опасными признаками заболевания, которое может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель [128, 137]. Грудное вскармливание, по-видимому, предотвращает возможность развития наиболее молниеносных форм параличей [136]. Аминогликозиды могут потенцировать нервно-мышечную слабость, в отдельных случаях провоцируя развитие дыхательной недостаточности, в связи с этим следует избегать применения этих препаратов [138]. При условии умелого поддержания дыхательной функции полное выздоровление должно наступить практически во всех случаях; однако не всем новорожденным необходимо применять ИВЛ.

Заболевание, очевидно, характеризуется широким спектром проявлений. Описаны немногочисленные случаи, когда здоровые новорожденные являлись носителями микроорганизмов, содержащихся в фекальных массах, причем у этих детей был идентифицирован токсин. Кроме того, известны некоторые случаи наличия у новорожденных очень слабо выраженной гипотонии. Наиболее тяжелая форма этого заболевания была отмечена в качестве причины синдрома внезапной смерти новорожденного [136], хотя представляется маловероятным, что подобные случаи наблюдались часто [139]. Усовершенствование лабораторных методов по выявлению микроорганизмов и их токсинов и дальнейшие клинические исследования в итоге создают возможность более четкого представления о том, какие из разнообразных форм клинических проявлений заболевания следует считать наиболее характерными для различных контингентов населения. Окончательный диагноз основывается на выделении микроорганизмов *Clostridium botulinum*, а также на демонстрации наличия токсинов этого микроорганизма в фе-

кальных массах новорожденного с клинической картиной, позволяющей предположить заболевание. Описание характерных электромиографических признаков заболевания и других электродиагностических тестов, способствующих подтверждению диагноза, читатель может найти в других источниках [128, 133, 140], так же как и по вопросам дифференциального диагноза с заболеваниями, вызывающими похожую мышечную слабость.

Инфекции дыхательных путей

Верхние дыхательные пути

Описание дифтерийных поражений верхних дыхательных путей, чаще локализирующихся в носовых ходах, чем в области зева, в настоящее время представляет чисто исторический интерес; данные литературных источников, касающиеся новорожденных, приводятся в обзоре, представленном Klein, Marcu [26]. Поражения, вызванные стрептококками группы А, которые в свое время вызывали лихорадку и воспаление глотки [141], в настоящее время также встречаются редко.

У новорожденного, у которого в возрасте 12 ч жизни отмечался хриплый крик, был выявлен ларингит, причиной которого считают наличие *S. pneumoniae* [142]. Этот микроорганизм был также выделен из амниотической жидкости и шейки матки матери. Необычный случай поражения гортани микроорганизмами *S. albicans* наблюдался у новорожденного в возрасте 10 нед, у которого шумное дыхание отмечалось фактически с момента выписки домой. Диагноз был подтвержден при биопсийном исследовании папилломоподобного образования, располагавшегося на одной из голосовых связок [143].

Пневмония

«Врожденная», или «внутриутробная», пневмония — термины, часто используемые для описания явных признаков воспаления в легких, отмечаемых в некоторых случаях гибели плода или при очень ранней неонатальной смерти. В целом считается общепризнанным, что гистологическая картина, обычно наблюдаемая при пневмониях у детей других возрастных групп, включая пневмонии неонатального периода, приобретенные после рождения, при врожденных пневмониях обычно отсутствует. У новорожденных с молниеносной интранатальной инфекцией может иметь место совершенно иная гистологическая картина. В настоящем разделе будет сделана попытка выявить существенные различия у больных этих 3 групп. Однако, возможно, что у всех больных проявляются разные стороны одного и того же процесса, разнообразие гистологической картины в легких при котором обусловлено существенными различиями в вирулентности разнообразных инфицирующих микроорганизмов,

а также различиями в кровоснабжении легких до и после рождения. С целью различения этих трех форм заболевания будут использованы следующие термины: аспирационная пневмония, обусловленная аспирацией околоплодных вод; пневмония, связанная с бактериемией, и пневмония, приобретенная в постнатальном периоде (постнатальная пневмония).

Патология. При аспирационной пневмонии в альвеолах обнаруживаются лейкоциты, некоторые из которых имеют вид истощенных и дегенерирующих [144, 145]. Такие лейкоциты могут распределяться диффузно на протяжении обоих легочных полей или обнаруживаться в виде очаговых скоплений, часто расположенных по ходу бронхиол. Среди гистологических признаков аспирации околоплодных вод часто встречаются чешуйки и остатки органических веществ, за исключением случаев значительно недоношенных беременностей, когда околоплодные воды содержат относительно небольшое количество клеточного материала. Бактерии обнаруживаются в редких случаях. Обычно не наблюдается признаков фибринозной экссудации или разрушения тканей. Практически неизменным сопутствующим компонентом является хориоамнионит [146, 147]. Некоторые авторы считают, что эти изменения обусловлены пассивным процессом, в ходе которого плод при попытках совершить вдох во время асфиксии втягивает в легкие вместе с околоплодными водами содержащиеся в них лейкоциты материнского происхождения [148, 149].

Состояние большинства новорожденных, погибающих от бактериемии в течение первых 48 ч жизни, сопровождается пневмонией. У некоторых из них могут иметь место тяжелые формы интранатальной пневмонии без бактериемии [150]. Практически во всех случаях инфицирующие микроорганизмы происходят из родовых путей матери. Часто отмечается процесс образования гиалиновых мембран [151]. Последние морфологически не отличаются от мембран, наблюдаемых у новорожденных при болезни гиалиновых мембран, однако в отличие от них они могут быть инфильтрированы скоплениями как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [13]. Katzenstein и соавт., используя для изучения срезов легких при заболеваниях, вызванных стрептококками группы В, антисыворотки, меченные флюоресцеином, показали, что в отдельных случаях число кокков так велико, что они составляют основную массу мембраны. Эти авторы высказали предположение, что мембраны формируются вследствие поражения легочных альвеол, вызванного стрептококком группы В [152].

У детей, умирающих от пневмонии, приобретенной после рождения, отмечаются патологические признаки, характерные для других возрастных групп, кроме того, у них наблюдаются фибринозная экссудация и некроз тканей. Могут обнаруживаться, особенно у недоношенных новорожденных, множественные микроабсцессы; в отдельных случаях встречаются более крупные

Рис. 29.

Снимок множественных абсцессов легкого, вызванных *P. aegviposa* у недоношенного новорожденного (приводится с разрешения д-ра J.S. Wigglesworth).



абсцессы, как солитарные, так и множественные (рис. 29). В той или иной степени в процесс вовлекается плевра, при этом могут выявляться серозно-фибринозное скопление жидкости или явная эмпиема. В очень редких случаях при стафилококковых инфекциях может иметь место пиопневмоторакс. Течение любой пневмонии может осложняться формированием пневматоцеле в случаях, когда отделяемое слизистой оболочки частично блокирует воздушные пути небольшого диаметра по типу поплавкового клапана, в результате чего создается ситуация, при которой вдыхаемый воздух удерживается в легких. Применение полного парентерального питания в широких масштабах привело к тому, что в отдельных случаях при патологоанатомическом исследовании легких обнаруживаются поражения, являющиеся частью проявлений диссеминированного кандидоза. Окклюзия сосудов микроорганизмами кандиды может приводить к образованию зон инфаркта в легких [153].

Патогенез и эпидемиология. Патогенез и эпидемиология хориоамнионита, являющегося важным сопутствующим проявлением аспирационной пневмонии, вызванной аспирацией околоплодных вод, обсуждались в предыдущих главах (см. гл. 7).

Наличие многих аналогичных факторов отмечается также при пневмониях, сопутствующих ранней бактериемии. Пневмонии, приобретенные после рождения, встречаются в основном, хотя ни в коем случае не исключительно, у детей с низкой массой тела при рождении и небольшим гестационным возрастом. Для таких новорожденных источниками инфекции иногда служат инфицированное оборудование детской [154] или носи-

тели инфекции из числа медицинского персонала. Пневмония может явиться терминальным событием в состоянии грудных детей с летальными врожденными аномалиями или другими хроническими заболеваниями.

Заболеваемость. В литературных источниках, по-видимому, не разграничиваются различные формы пневмонии, и их обычно рассматривают совместно. Как следовало ожидать на основании факта постоянного снижения перинатальной и неонатальной смертности, пневмония в качестве причины смерти встречается все более редко, о чем можно судить по данным обследований населения. Так, за период, истекший между двумя обследованиями по перинатальной смертности, проведенными в Великобритании в 1958 и в 1970 гг., показатель перинатальной смертности, вызванной пневмонией, снизился с 1,3 до 0,1 на 1000 случаев общего числа родов, а число смертельных исходов в 1-ю неделю жизни уменьшилось с 1,0 до 0,1 на 1000 живорожденных [155]. Данные объединенного перинатального исследования показывают, что при вскрытии пневмония обнаруживается у 11,3% белых и 18,2% черных новорожденных [156]. Из 1044 последовательно выполненных вскрытий, проведенных в Нью-Йорке, врожденная пневмония была отмечена в 24% случаев. В эту цифру включены все случаи мертворожденных детей, у которых ткани были сохранены в достаточной степени для гистологического исследования, случаи неонатальной смерти новорожденных в возрасте до 12 ч жизни и некоторые смертельные исходы у детей в возрастном интервале между 12 и 72 ч жизни, при которых пневмония протекала в очень тяжелой форме и также сопровождалась хориоамнионитом [157].

Авторы не смогли обнаружить данные последних обследований населения относительно смертности в результате пневмонии, отмечаемой после 1-й недели жизни, однако, по результатам исследования, проведенного в Великобритании в 1958 г., число смертельных исходов, связанных с этой причиной, было значительно выше, чем при внелегочной инфекции. Многие младенцы, перенесшие пневмонию, приобретенную в постнатальном периоде, выживают, однако за последнее время было выполнено немного обследований относительно числа выживших и умерших детей. При наблюдении искусственно подобранных групп детей, например, детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии новорожденных, у 29% новорожденных в детском отделении штата Юта с 1970 по 1974 г., при условии их госпитализации более чем на 48 ч, было отмечено развитие заболевания [158]. Такая же картина наблюдалась у 2% из всех детей, поступивших в течение первого полугодия 1980 г. в Hammersmith Hospital, причем у этих детей был однозначно продемонстрирован первично бактериальный характер причины заболевания (за исключением *Chlamidia trachomatis* и микоплазм) [19]. В настоящее время в подобных отделениях при вскрытии умерших детей редко встречаются случаи, в которых

не были бы обнаружены те или иные признаки пневмонии, особенно если учесть, что большое число из этих детей в терминальном состоянии находятся на искусственной вентиляции легких.

Микробиология. Микробиологические исследования в случаях аспирационной пневмонии вследствие аспирации околоплодных вод не дали удовлетворительных результатов. На гистологических срезах бактерии редко удавалось наблюдать в альвеолах. В ходе проспективного обследования, выполненного в Нью-Йорке, приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев при посмертном исследовании не удалось вырастить ни аэробные, ни анаэробные бактериальные культуры [157]. В остальных $\frac{2}{3}$ случаев, по данным статистического анализа, некоторые виды высеянных микроорганизмов хорошо коррелировали с характером «воспаления органов», что не отмечалось в отношении других видов высеянных микроорганизмов. Вопрос о достоверности исследования культур материала, полученного при вскрытии, остается нерешенным, так как, если тело не подвергают быстрому замораживанию, бактерии могут сохранять способность к размножению после смерти макроорганизма. Исследование культур, проведенное авторами книги, в ходе которого делались посевы аспириатов культур, забираемых сразу же после смерти, не дало удовлетворительных результатов, так как бактерии обнаруживались с одинаковой частотой и при наличии признаков пневмонии, и при отсутствии их [159]. Основным видом микроорганизмов, полученным при исследовании культур легких у небольшой части детей с аспирационной пневмонией, вызванной аспирацией околоплодных вод, был *Ureaplasma urealyticum* (Т-микоплазма), однако эти данные тоже получены при вскрытиях [160]. Изучение наличия корреляции между *Chlamidia trachomatis* и аспирационной пневмонией, вызванной аспирацией околоплодных вод, с сопутствующим хориоамнионитом до настоящего времени не проводилось, однако, несомненно, существует вероятность, что этот микроорганизм играет роль в развитии этого состояния. Как *Ch. trachomatis*, так и *U. urealyticum* обладают относительно низкой вирулентностью даже в случаях восприимчивого плода. Для их выделения необходимы специальные методики, и в то время как наличие выраженной взаимосвязи между микроорганизмом *U. urealyticum* и хориоамнионитом установлено [16], причинная роль *Ch. trachomatis* должна быть доказана в ходе проспективных исследований. Если считать, что авторы книги верно интерпретируют многие случаи аспирационной пневмонии, то действие микроорганизмов проявляется лишь постольку, поскольку они вызывают лейкоцитарный ответ в слизистых оболочках, так как воздушные пространства альвеолы заполнены материнскими лейкоцитами. Кроме того, некоторые микроорганизмы, такие как *Ch. trachomatis*, могут в более поздние сроки не приводить к развитию первичных пневмоний.

Микробиологические характеристики пневмоний, сопровождающихся бактериемиями с ранним развитием, по-видимому, должны быть аналогичны таковым при непосредственно бактериемии. В последние годы наиболее часто выявляется стрептококк группы В, развитие заболевания могут вызывать и другие микроорганизмы, из которых наибольшее значение имеют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* и виды *Klebsiella*. В настоящее время признана роль *Ch. trachomatis* в развитии неонатальной пневмонии [162, 163]. Приобретение этого микроорганизма происходит, по-видимому, во время прохождения плода через родовые пути, но относительно позднее развитие пневмоний, вызванных этим микроорганизмом (в отличие от пневмоний, вызванных стрептококком группы В), может быть тоже связано с относительно низкой вирулентностью этого микроорганизма. Было проведено проспективное обследование 104 младенцев в возрасте 2—12 нед, в ходе которого пытались определить некоторые другие микроорганизмы, переданные матерью. Обследовались дети главным образом из плохо обеспеченных семей, поступающие в детскую больницу г. Бирменгема (штат Алабама) с такими явлениями, как кашель, тахипноэ, втяжение ребер, а также с рентгенологическими признаками инфильтрации легких и задержки воздуха. Исследовались посевы культур из отделяемого носоглотки, причем у 59 обследованных больных в 25% случаев был выделен *Ch. trachomatis*, а из 38 больных в 21% случаев — *U. urealyticum*. Ни в одной из 38 исследованных проб не был выделен *Mycoplasma pneumoniae*. У всех 104 больных для выявления наличия антигенов и специфических антител к *Pneumocystis carinii* были применены методы контраиммуноэлектрофореза и непрямой иммунофлюоресценции, причем в 18% случаев эти тесты дали результаты, предполагающие наличие инфекции. У некоторых младенцев было отмечено одновременное присутствие нескольких указанных выше видов патогенных микроорганизмов. В 20% случаев был выделен цитомегаловирус в чистом виде или в комбинации с другими микроорганизмами. Эти цифры были значительно выше полученных при обследовании контрольной группы младенцев того же возраста и социально-экономического статуса, госпитализированных по другим причинам [164].

Сам факт выделения *Ch. trachomatis* и *U. urealyticum*, как считают авторы книги, не может служить убедительным доказательством того, что именно эти микроорганизмы явились патогенами, вызвавшими заболевание, однако обнаружение их делает это весьма вероятным, кроме того, оба эти вида обычно передаются от матери. Выделение *Trichomonas vaginalis* из дыхательных путей двух младенцев с заболеваниями дыхательной системы при явном отсутствии бактериальных или вирусных патогенов является, вероятно, случайностью, хотя абсолютной уверенности в этом нет [165].

С течением времени наметилась тенденция к изменению характера флоры, наиболее часто вызывающей пневмонию, приобретенную после рождения. Так, еще 20—30 лет тому назад более частой причиной этого заболевания, иногда в сочетании с эмпиемой, был *S. aureus*. Относительно часто встречавшимися формами в 60—70-е годы являлись грамотрицательные микроорганизмы, особенно заселяющие увлажнители дыхательной аппаратуры, например *Pseudomonas aeruginosa*, а также целый ряд менее известных бактерий. По крайней мере у значительно недоношенных новорожденных в настоящее время к составу флоры следует добавить *S. epidermidis* [19], сравнительно недавно проявивших агрессивность. *Bordetella pertussis* являются редкой причиной пневмонии, однако в странах, в которых иммунизация населения находится не на должном уровне, а также в странах, где она вообще отсутствует, этот микроорганизм может играть роль в развитии заболеваний. В этих случаях источником инфекции обычно служит неиммунизированный sibling новорожденного.

Клинические признаки. При аспирационной пневмонии, вызванной аспирацией околоплодных вод, могут наблюдаться клинические проявления со стороны ЦНС, причем так же часто, как и со стороны системы дыхания, что является следствием внутриутробной гипоксии [159]. Повышение тонуса конечностей, крепкое сжимание кулачков, общее возбужденное состояние, раздражительность и судороги являются наиболее часто встречающимися признаками. Клинические проявления интранатальной пневмонии, сочетающейся с бактериемией, часто невозможно отличить от таковых при респираторном дистресс-синдроме [151]. Как уже отмечалось, могут наблюдаться симптомы сохранения фетального кровообращения с легочной гипертензией [36, 150]. При пневмонии, приобретенной в постнатальном периоде, как и у детей других возрастных групп, могут отмечаться тахипноэ, тахикардия, цианоз, втяжение податливых участков грудной клетки и кашель. Ребенок может быть не в состоянии сосать или может быстро уставать при этом. Нарастание респираторного дистресс-синдрома может свидетельствовать о коллапсе доли легкого или долей легкого в результате скопления густого отделяемого, пневмоторакса, диафрагмальной грыже, о развитии плеврита или эмпиемы. Ограниченный личный опыт авторов книги в отношении случаев коклюша в неонатальном периоде дает основание считать, что у наиболее младших по возрасту и наиболее незрелых новорожденных вместо повторных пароксизмов кашля, типичных для грудных детей и детей старшего возраста, могут наблюдаться повторные эпизоды апноэ. Однако коклюшеподобный пароксизмальный кашель может отмечаться при пневмонии, вызванной хламидиями. Клинические признаки со стороны респираторной системы развиваются постепенно по мере приближения к концу 1-го месяца жизни, причем фебрильной температуры у ребенка

может часто не быть. Кроме других признаков заболевания, могут появиться свистящее дыхание и воспаление среднего уха. На рентгенограммах грудной клетки обнаруживается характерное перерастяжение легких [166].

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Прогноз. В тексте уже упоминались показатели смертности в течение предыдущих лет для определенных контингентов населения. Поскольку отмечено дальнейшее снижение перинатальной смертности, то эти цифры к настоящему времени, несомненно, должны были быть ниже. Тем не менее пневмония остается одной из наиболее частых причин смерти в позднем неонатальном периоде. Коклюш новорожденных, заболевание, которое можно предупредить, все еще характеризуется нарастающими показателями смертности. Отдаленный прогноз респираторных инфекций, перенесенных в течение первых нескольких недель жизни, остается неясным. Кроме того, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что перенесенные в детстве респираторные инфекции могут предрасполагать к развитию обструктивных заболеваний дыхательных путей у взрослых [167].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kobak A. J.* Fetal bacteremia; a contribution to the mechanism of intrauterine infection and to the pathogenesis of placentitis. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1930, 19, 299—316.
2. *Tyler C. W. Jr., Albers W. H.* Obstetric factors related to bacteremia in the newborn infant. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 94, 970—976.
3. *Salem F. A., Thadepalli H.* Microbial invasion of the placenta, cord, and membranes during active labor. — *Clin. Pediatr.*, 1979, 18, 50—52.
4. *Polin J. I., Knox I., Baumgart S., Campman E., Mennuti M. T., Polin R. A.* Use of umbilical cord blood culture for detection of neonatal bacteremia. — *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57, 233—237.
5. *Pryles C. V., Steg N. L., Nair S., Gellis S. S., Tenney B.* A controlled study of the influence on the newborn of prolonged premature rupture of the amniotic membranes and/or infection in the mother. — *Pediatrics*, 1963, 31, 608—622.
6. *Ingomar C. J.* Bacteremia during the first day of life. — *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)*, 1970, 206, 106—107.
7. *Albers W. H., Tyler C. W., Boxerbaum B.* Asymptomatic bacteremia in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1966, 69, 193—197.
8. *Dunham E. C.* Septicemia in the new-born. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 229—253.
9. *McCracken G. H. Jr., Shinefield H. R.* Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1966, 112, 33—39.
10. *Gluck L., Wood H. F., Fousek M. D.* Septicemia of the newborn. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1966, 13, 1131—1148.
11. *Freedman R. M., Ingram D. L., Gross I., Ehrenkranz R. A., Warshaw J. B., Baltimore R. S.* A half century of neonatal sepsis at Yale 1928 to 1978. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 140—144.
12. *Bennet R., Eriksson M., Zetterstrom R.* Increasing incidence of neonatal septicemia: causative organism and predisposing risk factors. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 207—210.
13. *Jeffery H., Mitchison R., Wigglesworth J. S., Davies P. A.* Early neonatal bacteraemia. Comparison of Group B streptococcal, other Gram-positive and Gram-negative infections. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 683—686.

14. *Battisti O., Mitchison R., Davies P. A.* Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 775—778.
15. *Baker C. J.* Group B Streptococcal infections. — *Adv. Intern. Med.*, 1980, 25, 475—501.
16. *Davies P. A.* unpublished observations, 1983.
17. *Chow A. W., Leake R. D., Yamauchi T., Anthony B. F., Guze L. B.* The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: analysis of 23 cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 54, 736—745.
18. *Ohlsson A., Serenius F.* Neonatal septicemia in Riyadh, Saudi Arabia. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 825—829.
19. *Oto A.* Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — *J. Infect.*, 1982, 5, 117—126.
20. *Haley C. E., Donowitz L. G., Thompson S. Y., Wenzel R. P.* Emergence of Gram-positive bacteria as the major etiology of nosocomial bacteremias in a neonatal intensive care unit (abstract). — *Clin. Res.*, 1981, 29, 888A.
21. *Munson D. P., Thompson T. R., Johnson D. E., Rhame F. S., Van Druenen N., Ferrieri P.* Coagulase-negative staphylococcal septicemia: experience in a newborn intensive care unit. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 602—605.
22. *Baumgart S., Hall S. E., Campos J. M., Polin R. A.* Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. — *Am. J. Dis. Child.*, 1983, 137, 461—463.
23. *Waddell W. W. Jr., Balsley R. E., Grossmann W.* The significance of positive blood cultures in newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1948, 33, 426—443.
24. *Buetow K. C., Klein S. W., Lane R. B.* Septicemia in premature infants. The characteristics, treatment, and prevention of septicemia in premature infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 29—41.
25. *Clymo A. B., Hurley R., Norman A. P.* Coagulase-negative staphylococci from the blood of neonates (abstract). — *J. Clin. Pathol.*, 1971, 24, 477.
26. *Klein J. O., Marcy S. M.* Bacterial infections. — In: Remington J. S. and Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1976, pp. 747—891.
27. *Silverman W. A., Homan W. E.* Sepsis of obscure origin in the newborn. — *Pediatrics*, 1949, 31, 157—176.
28. *Harris H., Wirtschafter D., Cassidy G.* Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. — *Pediatrics*, 1976, 58, 816—823.
29. *Knudsen F. U., Steinrud J.* Septicaemia of the newborn, associated with ruptured foetal membranes, discoloured amniotic fluid or maternal fever. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1976, 65, 725—731.
30. *Shigeoka A. O., Jensen C., Pincus S. N., Hill H. R.* Protection against type III Group B streptococci by hybridoma IgM antibody: absolute requirement for complement (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 282A.
31. *Baker C. J., Edwards M. S., Webb B. J., Kasper D. L.* Antibody-independent classical pathway-mediated opsonophagocytosis of type Ia, Group B Streptococcus. — *J. Clin. Invest.*, 1982, 69, 394—404.
32. *Anderson D. C., Hughes B. J., Edwards M. S., Buffone G. J., Baker C. J.* Impaired chemotaxis by type III Group B streptococci in neonatal sera: relationship to diminished concentration of specific anticapsular antibody and abnormalities of serum complement. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 496—502.
33. *Edwards M. S., Buffone G. J., Fuselier P. A., Weeks J. L., Baker C. J.* Deficient classical complement pathway activity in newborn sera. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 685—688.
34. *Fenton L. J., Strunk R. C.* Complement activation and Group B streptococcal infection in the newborn: similarities to endotoxin shock. — *Pediatrics*, 1977, 60, 901—907.
35. *Rojas J., Larsson L. E., Ogletree M. L., Brigham K. L., Stahlman M.* Effects of cyclooxygenase inhibition on the response to Group B streptococcal toxin in the sheep. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 107—110.

36. *Shankaran S., Farooki Z. Q., Desai R.* β -hemolytic streptococcal infection appearing as persistent fetal circulation. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 725—727.
37. *Wessel D. L., Downing S. E.* A comparison of cardiovascular responses during endotoxic shock in neonatal and older animals (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 314A.
38. *Miller R., Kisker C. T.* Disseminated intravascular coagulation in a newborn infant with *Listeria sepsis*. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 640—642.
39. *Broughton D. D., Mitchell W. G., Grossman M., Hadley W. K., Cohen M. S.* Recurrence of Group B streptococcal infection. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 183—185.
40. *Edwards M. S., Fuselier P. A., Baker C. J.* Isotype specificity of neonatal immune response to type III, Group B streptococcal (III GBS) disease (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 269 A.
41. *Berqvist G., Eriksson M., Zetterstrom R.* Neonatal septicemia and perinatal risk factors. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 337—339.
42. *Tollner U.* Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. — *Eur. J. Pediatr.*, 1982, 138, 331—337.
43. *Harris M. C., Moskowitz W. B., Engle W. D., Rosenberg H., Templeton J., Kumar S.* Group B streptococcal septicemia and delayed-onset diaphragmatic hernia. A new clinical association. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 723—725.
44. *Peevy K. J., Wiseman H. J.* Gallbladder distension in septic neonates. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 75—76.
45. *Neu J., Arvin A., Ariagno R. L.* Hydrops of the gallbladder in childhood. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 891—892.
46. *Zuelzer W. W., Mudgett R. T.* Kernicterus. Etiologic study based on an analysis of 55 cases. — *Pediatrics*, 1950, 6, 452—474.
47. *Stern L., Denton R. L.* Kernicterus in small premature infants. — *Pediatrics*, 1965, 35, 483—485.
48. *Pearlman M. A., Gartner L. M., Lee K.-S., Eidelman A. I., Morecki R., Heroupiian D. S.* The association of kernicterus with bacterial infection in the newborn. — *Pediatrics*, 1980, 65, 26—29.
49. *Cooke R. W. I.* *Bacteroides fragilis* septicemia and meningitis in early infancy. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 241—243.
50. *Seges R. A., Kenny A., Bird G. W. G., Wingham J., Baals H., Stauffer U. G.* Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. — *J. Pediatr. Surg.*, 1981, 16, 905—910.
51. *Alfven G., Bergqvist G., Bolme P., Eriksson M.* Longterm follow-up of neonatal septicemia. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1978, 67, 769—773.
52. *Goldacre M. J.* Acute bacterial meningitis in childhood. Incidence and mortality in a defined population. — *Lancet*, 1976, 1, 28—31.
53. *Overall J. C. Jr.* Neonatal bacterial meningitis. Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. — *J. Pediatr.*, 1970, 76, 499—511.
54. *Cruickshank J. N.* The causes of neo-natal death. A study based on the post-mortem examination of 800 infants who died during the first four weeks of life. Special Report Series Medical Research Council, No. 145. London, His Majesty's Stationery Office, 1930, pp. 1—87.
55. *Craig W. S.* Meningitis in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1936, 11, 171—186.
56. *Kagan B. M., Hess J. H., Mirman B., Lundeen E.* Meningitis in premature infants. — *Pediatrics*, 1949, 4, 479—483.
57. *Haggerty R. J., Ziai M.* Acute bacterial meningitis in children. A controlled study of antimicrobial therapy, with particular reference to combinations of antibiotics. — *Pediatrics*, 1960, 25, 742—747.
58. *Groover R. V., Sutherland J. M., Landing B. H.* Purulent meningitis of newborn infants. Eleven-year experience in the antibiotic era. — *N. Engl. J. Med.*, 1961, 264, 1115—1121.

59. *Dietzman D. E., Fischer G. W., Schoenknecht F. D.* Neonatal *Escherichia coli* septicemia — bacterial counts in blood. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 128—130.
60. *Moxon E. R., Glode M. P., Sutton A., Robbins J. B.* The infant rat as a model of bacterial meningitis. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, 186(S)—190(S).
61. *Glode M. P., Sutton A., Moxon E. R., Robbins J. B.* Pathogenesis of neonatal *Escherichia coli* meningitis: induction of bacteremia and meningitis in infant rats fed *E. coli* K1. — *Infect. Immune*, 1977, 16, 75—80.
62. *Sinai R. E., Marks M. I., Powell K. R., Pai C. H.* Model of neonatal meningitis caused by *Escherichia coli* K1 in guinea pigs. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 141, 193—197.
63. *Morison J. E.* Foetal and Neonatal Pathology. 3rd Ed. London, Butterworths, 1970.
64. *Cohen S. M., Miller B. W., Orris H. W.* Meningitis complicating cephalhematoma. — *J. Pediatr.*, 1947, 30, 327—329.
65. *Burry V. F., Hellerstein S.* Septicemia and subperiosteal cephalhematomas. — *J. Pediatr.*, 1966, 69, 1133—1135.
66. *Ladewig W.* Über eine intrauterin entstandene umschriebene Osteomyelitis des Schädeldaches. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*, 1933, 289, 395—408.
67. *Hemsath F. A.* Intra-uterine and neonatal otitis. A study of seven cases including a case of otitic meningitis. — *Arch. Otolaryngol.*, 1936, 23, 78—92.
68. *deSa D. J.* Infection and amniotic aspiration of middle ear in stillbirths and neonatal deaths. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 872—880.
69. *Ermocilla R., Cassady G., Ceballos R.* Otitis media in the pathogenesis of neonatal meningitis with Group B beta-hemolytic streptococcus. — *Pediatrics*, 1974, 54, 643—644.
70. *Berman P. H., Banker B. Q.* Neonatal meningitis. A clinical and pathological study of 29 cases. — *Pediatrics*, 1966, 38, 6—24.
71. *Cabrera H. A., Davis G. H.* Epidemic meningitis of the newborn caused by *Flavobacteria*. I. Epidemiology and bacteriology. — *Am. J. Dis. Child.*, 1961, 101, 289—295.
72. *Rance C. P., Roy T. E., Donohue W. L., Sepp A., Elder R., Finlayson M.* An epidemic of septicemia with meningitis and hemorrhagic encephalitis in premature infants. — *J. Pediatr.*, 1962, 61, 24—32.
73. *Tempest B.* Pneumococcal meningitis in mother and neonate. — *Pediatrics*, 1974, 53, 759—760.
74. *Grossman J., Tompkins R. L.* Group B beta-hemolytic streptococcal meningitis in mother and infant. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 387—388.
75. *Barclay N.* High frequency of *Salmonella* species as a cause of neonatal meningitis in Ibadan, Nigeria. A review of thirty-eight cases. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1971, 60, 540—544.
76. *McCracken G. H. Jr., Mize S. G., Threlkeld N.* Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy. Report of the second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet*, 1980, 1, 787—791.
77. *Schiffer M. S., Oliveira E., Glode M. P., McCracken G. H. Jr., Sarff L. M., Robbins J. B.* Relation between invasiveness and the K1 capsular polysaccharide of *Escherichia coli*. — *Pediatr. Res.*, 1976, 10, 82—87.
78. *Glode M. P., Sutton A., Robbins J. B., McCracken G. H., Gotschlich E. C., Kaijser B., Hanson L. A.* Neonatal meningitis due to *Escherichia coli* K1. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, 93(S)—97(S).
79. *Goldenberg R. I., Neter E.* Meningitis due to two serotypes of *Escherichia coli*. An infant who recovered. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 213—214.
80. *Gromisch D. S., Gordon S. G., Bedrosian L., Sall T.* Simultaneous mixed bacterial meningitis in an infant caused by *Diplococcus pneumoniae* and *Herellea vaginicola*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1970, 119, 284—286.
81. *Ehlers R. E., Jarrett P. B., Kaplan A. M.* Mixed bacterial and fungal meningitis in a neonate. — *Dev. Med. Child Neurol.*, 1979, 21, 643—647.

82. *Stewardson-Krieger P., Naidu S.* Simultaneous recovery of β -lactamase negative and β -lactamase-positive *Haemophilus influenzae* type b from cerebrospinal fluid of a neonate. — *Pediatrics*, 1981, 68, 253—254.
83. *Albritton W. L., Wiggins G. L., Feeley J. C.* Neonatal listeriosis: distribution of serotypes in relation to age at onset of disease. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 481—483.
84. *Baker J. P., Chalhub L. B., Shackelford P. G.* Ventriculitis in Group B streptococcal (GBS) meningitis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1978, 12, 549.
85. *Martin G. I.* The significance of tache cerebrale in neonatal meningitis. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 321—322.
86. *Michelsson K., Sirvio P., Wasz-Hockert O.* Sound spectrographic cry analysis of infants with bacterial meningitis. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1977, 19, 309—315.
87. *Cussen L. J., Ryan G. B.* Hemorrhagic cerebral necrosis in neonatal infants with enterobacterial meningitis. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 771—776.
88. *Shortland-Webb W. R.* *Proteus* and coliform meningoencephalitis in neonates. — *J. Clin. Pathol.*, 1968, 21, 422—431.
89. *McCracken G. H., Jr., Mize S. G.* A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. Report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 66—72.
90. *Kaiser A. B., Wright P. F., McGee Z. A., Dupont W. D.* Intraventricular gentamicin in meningitis (letter). — *Lancet*, 1980, 2, 252.
91. *Frederiksen W., Schouenborg P.* Intraventricular gentamicin in meningitis (letter). — *Lancet*, 1980, 2, 253.
92. *Lorber J.* Neonatal bacterial meningitis. — *Medicine*, 1974, 27, 1579—1582.
93. *Yeung C. Y.* Intrathecal antibiotic therapy for neonatal meningitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 686—690.
94. *Lee E. L., Robinson M. J., Thong M. L., Puthuchery S. F., Ong T. H., Ng K. K.* Intraventricular chemotherapy in neonatal meningitis. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 991—995.
95. *Von Loewenich V., Knothe H., Miething R., Zichner R.* Neonatal meningitis: results of intrathecal treatment. *Curr. Chemother.*, 1978, 6, 263—265.
96. *Corbeel L., de Boeck K., Logghe N., Eggermont E., Eeckels R., Casaer P., Vandepitte J., Verbst L.* Intraventricular gentamicin in meningitis (letter). — *Lancet*, 1980, 2, 252—253.
97. *Lorber J., Kalhan S. C., Mahgreffe B.* Treatment of ventriculitis with gentamicin and cloxacillin in infants born with spina bifida. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 178—185.
98. *Lorber J., Emery J. L.* Intracerebral cysts complicating ventricular needling in hydrocephalic infants: a clinicopathological study. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1964, 6, 125—139.
99. *Davies P. A.* Neonatal bacterial meningitis. — *Br. J. Hosp. Med.*, 1977, 18, 425—434.
100. *Strausbaugh L. J., Sande M. A.* Factors influencing the therapy of experimental *Proteus mirabilis* meningitis in rabbits. — *J. Infect. Dis.*, 1978, 137, 251—260.
101. *Brook I., Bricknell K. S., Overturf G. D., Finegold S. M.* Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system. — *J. Infect. Dis.*, 1978, 137, 384—390.
102. *Landesman S. H., Corrado M. L., Shah P. M., Armengaud M., Barza M., Cherubin C. E.* Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. — *Am. J. Med.*, 1981, 71, 693—703.
103. *McGee Z. A., Kaiser A. B., Rubens C., Farrar W. E. Jr.* Emergence of chloramphenicol resistance during chloramphenicol therapy of gram-negative bacillary meningitis. Proc. 17th Intersci Conf. on Antimicrob Agents Chemother. (abstract 4). — *Am. Soc. Microbiol. Vol. 12*, 1977.
104. *Brodersen R.* The mechanism of drug-induced displacement of bilirubin from albumin. In: *Stern L., Friis-Hansen B., Kildeberg P. (eds.) Intensive Care in the Newborn.* New York, Masson Publishing USA, 1976, pp. 177—184.

105. *Sabel K. -G., Brandberg A.* Treatment of meningitis and septicemia in infancy with a sulphamethoxazole/trimethoprim combination. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, 64, 25—32.
106. *Greene G. R., Heitlinger L., Madden J. D.* Citrobacter ventriculitis in a neonate responsive to trimethoprim-sulfamethoxazole. — *Clin. Pediatr.*, 1983, 22, 515—517.
107. *Stanley T. V., Balakrishnan V.* Rifampicin in neonatal ventriculitis. — *Aust. Paediatr. J.*, 1982, 18, 200—201.
108. *Tal Y., Crichton J. U., Dunn H. G., Dolman C. L.* Spinal cord damage: a rare complication of purulent meningitis. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1980, 69, 471—474.
109. *Gibson N. F., Ball M. M., Kelsey D. S., Morrison L.* Anterior fontanelle herniation. — *Pediatrics*, 1975, 56, 466—469.
110. *Eeckels R., Corbeel L., de Boeck C., Casaer P., Eggermont E., Logghe N., Vandepitte J., Verbist L.* Intraventricular and or intralumbar treatment of purulent meningitis in infants. — *Acta Paediatr. Belg.*, 1980, 33, 243—251.
111. *Bortolussi R., Krishnan C., Armstrong D., Tovichayathamrong P.* Prognosis for survival in neonatal meningitis: clinical and pathologic review of 52 cases. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1978, 118, 165—168.
112. *Eberhard S. J.* Diagnosis of brain abscess in infants and children. A retrospective study of twenty-six cases. — *NC Med. J.*, 1969, 30, 301—313, 363—369.
113. *Fischer E. G., McLennan J. E., Suzuki Y.* Cerebral abscess in children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 746—749.
114. *Gwynn C. M., George R. H.* Neonatal Citrobacter meningitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 455—458.
115. *Darby C. P., Connor E., Kyong C. U.* Proteus mirabilis brain abscess in a neonate. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1978, 20, 366—368.
116. *Vogel L. C., Ferguson L., Gotoff S. P.* Citrobacter infections of the central nervous system in early infancy. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 86—88.
117. *Smith M. L., Mellor D.* Proteus mirabilis meningitis and cerebral abscess in the newborn period. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 308—310.
118. *Curless R. G.* Neonatal intracranial abscess: two cases caused by Citrobacter and a literature review. — *Ann. Neurol.*, 1980, 8, 269—272.
119. *Graham D. R., Band J. D.* Citrobacter diversus brain abscess and meningitis in neonates. — *J. A. M. A.*, 1981, 245, 1923—1925.
120. *Spirer Z., Jergenson U., Lazewnick R., Reider-Grossvasser I.* Complete recovery from an apparent brain abscess treated without neurosurgery. The importance of early CT scanning. — *Clin. Pediatr.*, 1982, 21, 106—109.
121. *Samson D. S., Clark K.* A current review of brain abscess. — *Am. J. Med.*, 1973, 54, 201—210.
122. *Tingelstad J. B., Young H. F., David R. B.* Brain abscess in an infant with cyanotic congenital heart disease. — *Pediatrics*, 1974, 54, 113—115.
123. *Tuck S.* Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 903—906.
124. *Alcardi J., Lepintre J.* Spinal epidural abscess in a 1-month-old child. — *Am. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 665—667.
125. *Palmer J. J., Kelly W. A.* Epidural abscess in a 3-week-old infant: case report. — *Pediatrics*, 1972, 50, 817—820.
126. *Miller W. H., Hesch J. A.* Nontuberculous spinal epidural abscess. Report of a case in a 5-week-old infant. — *Am. J. Dis. Child.*, 1962, 104, 269—275.
127. *Marshall F. N.* Tetanus of the newborn. With special reference to experiences in Haiti, W. I. *Adv. Pediatr.*, 1968, 15, 65—110.
128. *Volpe J. J.* Neurology of the Newborn. Major Problems in Clinical Pediatrics. Vol. 22. Philadelphia, WB Saunders Company, 1981.
129. *Adams J. M., Kenny J. D., Rudolph A. J.* Modern management of tetanus neonatorum. — *Pediatrics*, 1979, 64, 472—477.
130. *Khoo B. H., Lee E. L., Lam K. L.* Neonatal tetanus treated with high dosage diazepam. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 737—739.

131. *Tekur U., Gupta A., Tayal G., Agrawal K. K.* Blood concentrations of diazepam and its metabolites in children and neonates with tetanus. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 145—147.
132. *Teknetzi P., Manios S., Katsouyanopoulos V.* Neonatal tetanus — long-term residual handicaps. — *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 68—69.
133. *Pickett J., Berg B., Chaplin E., Brunstetter-Shafer M.-A.* Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 770—772.
134. *Wilcke B. W. Jr., Midura T. F., Arnon S. S.* Quantitative evidence of intestinal colonization by *Clostridium botulinum* in four cases of infant botulism. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 141, 419—423.
135. *Thompson J. A., Glasgow L. A., Warpinski J. R., Olson C.* Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology. — *Pediatrics*, 1980, 66, 936—942.
136. *Arnon S. S., Danus K., Chin J.* Infant botulism: epidemiology and relation to sudden infant death syndrome. — *Epidemiol., Rev.*, 1981, 3, 45—66.
137. *Hoffman R. E., Pincomb B. J., Skeels M. R., Burkhart M. J.* Type F infant botulism. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 270—271.
138. *L'Hommedieu C., Stough R., Brown L., Kettrick R., Polin R.* Potentiation of neuromuscular weakness in infant botulism by amnioglycosides. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 1065—1070.
139. *Brown L. W.* Infant botulism. — *Adv. Pediatr.*, 1981, 28, 141—157.
140. *Polin R. A., Brown L. W.* Infant botulism. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1979, 26, 345—354.
141. *Langewisch W. H.* An epidemic of Group A, type 1 streptococcal infections in newborn infants. — *Pediatrics*, 1956, 18, 438—447.
142. *Hazard G. W., Porter P. J., Ingall D.* Pneumococcal laryngitis in the newborn infant. Report of a case. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 361—362.
143. *Jacobs R. F., Yasuda K., Smith A. L., Benjamin D. R.* Laryngeal candidiasis presenting as inspiratory stridor. — *Pediatrics*, 1982, 69, 234—236.
144. *Osborn G. R.* Discussion of neonatal deaths: secondary causes of death in the foetus and newborn. — *Proc. R. Soc. Med.*, 1958, 51, 840—850.
145. *Macgregor A. R.* Pathology of Infancy and Childhood. Edinburgh, Livingstone, 1960, p. 68.
146. *Blanc W. A.* Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. — *J. Pediatr.*, 1961, 59, 473—496.
147. *Bourne G.* The Human Amnion and Chorion. London, Lloyd-Luke, 1962, p. 224.
148. *Osborn G. R.* Congenital pneumonia (letter). — *Lancet*, 1962, 1, 275.
149. *Aherne W., Davies P. A.* Congenital pneumonia. — *Lancet*, 1962, 1, 275.
150. *Christensen K. K., Christensen P., Dahlander K., Linden V., Lindroth M., Svenningsen N.* The significance of Group B streptococci in neonatal pneumonia. — *Eur. J. Pediatr.*, 1983, 140, 118—122.
151. *Ablow R. C., Driscoll S. G., Effmann E. L., Goss I., Jolles C. J., Uauy R., Warshaw J. B.* A comparison of early-onset Group B streptococcal neonatal infection and the respiratory-distress syndrome of the newborn. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 65—70.
152. *Katzenstein A.-L., Davis C., Braude A.* Pulmonary changes in neonatal sepsis due to Group B β -hemolytic *Streptococcus*: relation to hyaline membrane disease. — *J. Infect. Dis.*, 1976, 133, 430—435.
153. *Wiley E. L., Hutchins G. M.* Superior vena cava syndrome secondary to *Candida* thrombophlebitis complicating parenteral alimentation. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 977—979.
154. *Wheeler W. E.* Water bugs in the bassinet. — *Am. J. Dis. Child.*, 1961, 101, 273—277.
155. *Claireaux A.* Stillbirths and first week deaths. In: Chamberlain R., Chamberlain G., Howlett B., Claireaux A. (eds.) *British Births 1970. Vol. 1. The First Week of Life.* London, Heinemann Medical, 1975, pp. 235—253.
156. *Niswander K. R., Gordon M.* The Women and Their Pregnancies. Philadelphia, WB Saunders Company, 1972.

157. *Naeye R. L., Blanc W. A.* Relation of poverty and race to antenatal infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 555—560.
158. *Hemming V. G., Overall J. C. Jr., Britt M. R.* Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1310—1316.
159. *Davies P. A.* Congenital pneumonia. — *Clin. Pediatr.*, 1965, 4, 523—528.
160. *Tajari N., Ross S. M., Naeye R. L., Galask R. P., Zaar B.* Failure of bacterial growth inhibition by amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 187—189.
161. *Taylor-Robinson D., McCormack W. M.* The genital mycoplasmas. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1003—1010, 1063—1067.
162. *Schachter J., Lum L., Gooding C. A., Ostler B.* Pneumonitis following inclusion blennorrhoea. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 779—780.
163. *Beem M. O., Saxon E. M.* Respiratory-tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 306—310.
164. *Stagno S., Brasfield D. M., Brown M. B., Cassell G. H., Pifer L. L., Whitley R. J., Tiller R. E.* Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, *Chlamydia*, *Pneumocystis* and *Ureaplasma*: a prospective study. — *Pediatrics*, 1981, 68, 322—329.
165. *McLaren L. C., Davis L. E., Healy G. R., James C. G.* Isolation of *Trichomonas vaginalis* from the respiratory tract of infants with respiratory disease. — *Pediatrics*, 1983, 71, 888—890.
166. *Schaad U. B., Rossi E.* Infantile chlamydial pneumonia — a review based on 115 cases. — *Eur. J. Pediatr.*, 1982, 138, 105—109.
167. *Burrows B., Knudsen R. J., Lebowitz M. D.* The relationship of Childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, 115, 751—760.
168. *Heckmatt J. Z.* Coliform meningitis in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 569—573.
169. *Fitzhardinge P. M., Kazemi M., Ramsay M., Stern L.* Long-term sequelae of neonatal meningitis. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1974, 16, 3—10.
170. *Haslam R. H. A., Allen J. R., Dorsen M. M., Kanofsky D. L.* The sequelae of Group B β -hemolytic streptococcal meningitis in early infancy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 845—849.
171. *Bergman I., Wald E. R., Meyer J. D., Painter M. J.* Epidural abscess and vertebral osteomyelitis following serial lumbar punctures. — *Pediatrics*, 1983, 72, 476—480.

Инфекции желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем

Инфекции пищеварительной системы

Инфекции полости рта

Кандидоз полости рта. Наиболее часто встречающаяся инфекция полости рта у новорожденных вызывается *Candida albicans*. Большинство детей инфицируется во время родов, в родовых путях матери. Иногда мать заражает ребенка в постнатальном периоде, возможно и перекрестное инфицирование новорожденных в детском отделении.

Исследование мазков и посевов слизистой оболочки полости рта более чем у 2000 новорожденных (постнатальный возраст не указывается) выявило инфицирование (*C. albicans*) в 4,6% случаев; в 3,1% случаев имела место молочница полости рта в виде налетов, причем микроорганизм всегда обнаруживался в каловых массах [3]. Shrand отмечает, что частота выявления *C. albicans* у детей, рожденных женщинами с нелеченым вагинитом, вызванным молочницей, была очень высокой; по мере того как лечение матерей стало более адекватным, частота кандидоза слизистой оболочки рта у новорожденных снизилась до нуля [4]. Затрудненные пролонгированные и преждевременные роды, меры реанимации, рН ротовой полости, метод вскармливания, сопутствующие заболевания и антимикробная терапия не рассматриваются как предрасполагающие факторы [3, 4]. Различия показателей частоты заболевания, по данным разных авторов, зависят от адекватности лечения матерей и тщательности обследования полости рта новорожденных. Поскольку число случаев кандидоза полости рта новорожденных до 7-го дня жизни относительно невелико, то, по всей вероятности, показатели заболеваемости этой инфекцией у доношенных новорожденных существенно занижаются [4].

Поражения локализируются на слизистых оболочках щек, десен, неба, языка, миндалин; они могут быть сплошными или разрозненными, большими или маленькими.

После удаления шпателем или тампоном характерных серобелых бляшек обнаруживается подлежащая воспаленная зона на слизистых оболочках. Считается, что инфекция носит ограниченный характер и обычно исчезает в течение 2—3 нед даже без специфической противогрибковой терапии. Другие поражения полости рта, клинически напоминающие кандидоз, встреча-

ются очень редко; к ним относятся ангина Винцента¹ и поражения, вызываемые вирусами группы Герпес и Коксаки [2].

Диагноз может быть установлен либо путем прямой микроскопии соскобов слизистой оболочки, либо путем исследования культуры. Лечение обсуждается в гл. 13.

Абсцессы. Имеются сообщения о целлюлите дна ротовой полости [5] и заглоточном абсцессе [6], вызванных *S. aureus*, соответственно, у 12-дневного и 6-недельного ребенка.

Нома новорожденных. Ghosal и соавт. описывают 48 новорожденных из детского отделения больницы в Индии с гангренозным процессом, захватывающим полость рта, а также в некоторых случаях нос, губы, веки. У многих детей отмечалась бактериемия, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, и практически у всех детей этот микроорганизм был выделен из гангренозных зон. Поражения первоначально возникали в сосудах и около них в подкожной клетчатке и мышечном слое, а затем распространялись на различные слои кожи. Почти все дети погибли в течение 3 дней с момента заболевания [7]. В других странах это состояние у детей встречается в настоящее время очень редко.

Гастроэнтериты

Диарея постоянно, а рвота лишь в отдельных случаях сопутствуют гастроэнтеритам в периоде новорожденности, следовательно, это состояние лучше называть «диареей новорожденных». В прошлом это заболевание было одной из ведущих инфекций у детей этого возраста, хотя смертность снизилась в результате разработки поддерживающей терапии и мер профилактики. Относительная значимость инфицирующих микроорганизмов должна быть пересмотрена в последующем десятилетии по двум причинам. Во-первых, сравнительно недавнее открытие ротавирусов и родственных им некультивируемых вирусов поставило вопрос о взаимосвязи (если таковая существует) вирусов и бактерий в возникновении диарей. Во-вторых, после того как значение *Escherichia* в качестве агента, способного вызывать диарею, было оценено, в результате всех последовавших вслед за этим исследований сложилось мнение, что относительно способности нормальных обитателей кишечника провоцировать заболевание многое еще предстоит выяснить. Полная оценка ситуации, относящейся к последним годам, приводится в работе Marcu, Guerrant [8].

Частота заболевания. Точные данные относительно заболеваемости населения бактериальной и другими видами невирусной диарей, а также вирусной диареей новорожденных отсутствуют. Время года, район проживания, климат и преобладающие гигиенические навыки, распространенность грудного вскарм-

¹ Vincent's angina — ангина Симановского — Плаута. — *Примеч. пер.*

ливания, отношение числа домашних родов к числу родов в стационаре, наличие или отсутствие вспышек заболеваний в условиях данной местности являются несопоставимыми показателями для населения разных стран мира.

Эпидемиология и патогенез. Низкие социально-бытовые и санитарные условия способствуют распространению кишечных инфекций [9], хотя в деревнях Центральной Америки среди новорожденных, вскармливаемых грудью, отмечена очень невысокая частота инфекций энтеропатогенными *E. coli* и *Shigella*. В случаях, когда эти инфекции встречались, они протекали в легкой форме и непродолжительно [10, 11]. Аналогичные выводы сделаны относительно холеры у новорожденных (возраст не указывается) [12]. Парадоксально, но именно искусственно вскармливаемые новорожденные из городского населения индустриально развитых стран подвержены наибольшему риску заболевания, хотя Felliffe, Felliffe неоднократно указывали, что искусственное вскармливание, перенятое экономически отсталыми странами, создает условия для широкого распространения диареи среди новорожденных, которая при грудном вскармливании отмечается значительно реже. [13]. Вспышки бактериальной диареи более часто отмечаются летом.

Наиболее часто это заболевание у новорожденных развивается по двум путям. По первому пути инфицирующий микроорганизм передается матерью во время родов. Большинство микроорганизмов, вызывающих диарею, возможно, за исключением *Escherichia coli*, в норме не заселяют шейку матки и влагалище, таким образом, заражение через промежность более вероятно, чем восходящим путем. Клинический опыт указывает на то, что мать чаще бывает клинически здоровым (обычно неподозреваемым) носителем, чем больной острой или хронической диареей.

Второй путь инфицирования связан с орально-фекальной передачей и почти всегда зависит от контакта с руками персонала. Такие инфекции могут быстро принимать эпидемические масштабы в детских отделениях и отделениях интенсивной терапии новорожденных в больницах. Кроме того, ребенок, рожденный в стационаре и получивший инфекцию от матери (первый путь), может оказаться источником последующего эпидемического распространения инфекции в результате контактирования с персоналом детского отделения (второй путь). Бактериальное загрязнение искусственных смесей, предназначенных для детей, теоретически может быть третьим путем инфицирования. Его не должно быть в относительно благополучных районах мира, если учесть современные методы приготовления смесей, включая окончательную стерилизацию. Однако возможность инфицирования приготовленной смеси лицами, связанными с раздачей пищи, не исключена.

Количество заражающего материала, способного вызывать диарею у новорожденного, неизвестно, но можно предполагать,

что оно прямо зависит от гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении. Марсу, Guegrant проанализировали факторы, способствующие достижению жизнеспособными бактериями тонкого кишечника. У новорожденных более высокий рН желудочного содержимого, чем у детей старшего возраста, буферное действие частых приемов пищи и относительно короткое время опорожнения способствуют продвижению микроорганизмов через верхние отделы желудочно-кишечного тракта в жизнеспособном виде [8]. При попадании в тонкий кишечник поверхностные жгутики обеспечивают прикрепление бактерий к слизистой оболочке кишечника, где последние могут размножаться, продуцировать токсины или проникать в стенку кишечника. Механизмы, с помощью которых определенные бактерии вызывают диарею, были описаны ранее (см. гл. 3). Антитела к жгутиковым антигенам *E. coli* обнаружены в секреторных фракциях IgA и IgM женского молока, таким образом, новорожденные, находящиеся на естественном вскармливании, могут быть защищены от прикрепления бактерий в кишечнике [14]. Однако секретлируемый кишечником IgA может не вырабатываться в достаточном количестве в течение нескольких недель после рождения (см. гл. 2).

Микробиология. Энтеропатогенные штаммы *E. coli* наиболее часто вызывают диарею у новорожденных и грудных детей [8]. Обычные лабораторные тесты не позволяют дифференцировать штаммы *E. coli*, вызывающие диарею, и нормальную колиформную флору. Для их идентификации необходима помощь специализированной лаборатории, поэтому истинная причина диареи новорожденных нередко остается невыясненной. Некоторые другие бактерии, считающиеся нормальными обитателями кишечника или по крайней мере обнаруживаемые у части населения, также рассматривают в качестве этиологических причин заболевания в неонатальном периоде. К ним относятся штаммы *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Candida albicans*. Их действительную роль в развитии диареи анализируют Марсу, Guerant [8]. Некоторые из этих микроорганизмов, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, как теперь известно, способны, подобно *E. coli*, вырабатывать энтеротоксины. Это повышает вероятность их возможной роли в отношении диареи новорожденных. Однако отсутствие чистых культур, характерных для исследования вирусов, а также специализированного лабораторного подтверждения энтеропатогенности всегда должно ставить под сомнение достоверность полученных результатов. Давно известны случаи бессимптомного носительства энтеропатогенных, энтеротоксигенных и энтероинвазивных штаммов *E. coli*, в связи с чем, по-видимому, более важно установить общую кишечную флору. Тщательные клинические наблюдения показали, что *S. albicans* можно рассматривать как истинный кишечный патогенный фактор в тех случаях, когда в фекальных мазках при диарее обна-

руживается мицелий гриба. Выявление только дрожжевых форм свидетельствует о том, что *S. albicans* присутствует в кишечнике только в качестве сапрофита [15].

Из известных кишечных патогенных микроорганизмов, не относящихся к нормальной флоре кишечника, таких как *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, — все способны вызвать диарею у детей в течение непосредственного периода новорожденности или нескольких последующих недель [8, 16, 17]. Несмотря на то что эти виды часто эндемичны для многих районов мира, их численная роль в развитии диареи новорожденных невелика [8], что связано с защитной реакцией, обеспечиваемой грудным вскармливанием. Инфекции, вызванные *Entamoeba histolytica*, отмечаются в периоде новорожденности очень редко [18, 19], хотя в странах, эндемичных для амебной дизентерии, нередко наблюдается бессимптомное носительство [8].

Клинические проявления. Как уже отмечалось, климатические условия, доза инфицирующего материала, вирулентность микроорганизмов, гестационный возраст и масса тела новорожденного, а также путь передачи инфекции — все это влияет на клиническую картину заболевания. Таким образом, отмечается широкий спектр клинических проявлений болезни. К продromальным признакам можно отнести отказ от приема пищи (у доношенных новорожденных), остановку в прибавлении массы тела, летаргию. При легком течении заболевание проявляется лишь непостоянным разжиженным калом с кратковременным учащением стула и без рвоты. При тяжелом течении наблюдаются неукротимая рвота, диарея с метеоризмом, быстрая дегидратация, шок и распространение инфицирующих микроорганизмов в другие органы и системы ребенка. Инфекции, приобретенные после рождения, иногда начинаются в виде легкого заболевания с быстрым переходом в состояние протрации, особенно у недоношенных детей, количество потери воды с калом у таких детей обычно расценивают недостоверно, так как влажные разводы вокруг скудных фекальных масс на пеленках ошибочно принимают за мочу. Истинную картину можно установить, наблюдая за такими новорожденными во время акта дефекации, определяя струю жидкости, выделяющуюся из анального отверстия. По мере нарастания диареи цвет кала меняется от желтого к зеленому, появляются примесь слизи и раздражение кожи вокруг анального отверстия. Примесь крови в кале редко отмечается при инфекции, вызванной *E. coli*, хотя может наблюдаться в некоторых случаях диареи, вызванных *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter fetus*. Диарея может принимать затяжной характер, иногда продолжаться несколько недель, нередки рецидивы. Повторную диарею не всегда вызывают бактерии, она может быть обусловлена преходящей толерантностью к лактозе, предшествующей кишечной инфекцией. Сопутствующие нарушения обмена электролитов и кислотно-

основного состояния (КОС) и прежде всего гипонатриемия и гипернатриемия, ведущие к судорогам, а также ацидоз могут осложнять клиническую картину.

Осложнения. Местные осложнения со стороны кишечника, такие как перфорация с последующим развитием перитонита, отмечаются в некоторых случаях, вызванных *Shigella*, так как микроорганизмы живут и размножаются в поверхностных эпителиальных слоях толстого кишечника [8]. Имеются сообщения о развитии некротизирующего энтероколита при инфицировании *Salmonella* [20], *Pseudomonas aeruginosa* [21] и энтеропатогенными *E. coli* [22, 23]. Из осложнений диареи, вызванной *Salmonella*, упоминаются как наиболее важные диссеминированные инфекции: бактериемия и менингит, кроме того, остеомиелит, артрит, перикардит и холецистит [8]. Эти осложнения связаны со способностью *Salmonella* проникать сквозь эпителиальный барьер кишечной стенки. Однако такая диссеминация энтеропатогенных *E. coli* наблюдается редко, хотя имеется сообщение о бактериемии и менингите у новорожденного с диареей, связанной с переданной матерью серогруппой O 26 : B6 [24]. При рвоте, сопровождающей диарею, возможно развитие аспирационной пневмонии, что представляет особую опасность для недоношенных детей.

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Прогноз. В развитых странах ранняя постановка диагноза и соответствующая поддерживающая терапия в настоящее время позволяют обеспечивать выживание всех новорожденных с неосложненной диареей. В других странах можно ожидать постоянного снижения высоких показателей смертности при условии применения пероральной регидратации в широких масштабах.

Некротизирующий энтероколит

Роль бактерий в развитии некротизирующего энтероколита до настоящего времени точно не выяснена.

Некротизирующий энтероколит представляет собой очаговый или диффузный некроз слизистой или подслизистой оболочки тонкого или толстого кишечника [25], который может приводить к перфорации стенки кишечника и развитию перитонита. Диагноз основывается либо на рентгенологических данных, указывающих на расширение петель кишечника или интрамуральное расположение пузырьков воздуха в сочетании с его наличием или отсутствием в портальной системе печени, либо на обнаружении типичной картины в ходе операции или при вскрытии. При отсутствии интрамуральной локализации воздуха диагноз подтверждается позднее, при гистопатологическом исследовании [26]. Авторы предшествующих обзоров отмечают разнообразие терминов, которые употреблялись в прошлом для описания различных степеней этого состояния. К ним можно отнести: «нео-

натальный аппендицит с перфорацией», «неонатальный перитонит», «кишечный пневматоз» (pneumatosis intestinalis), синдром «наличия газа в портальной вене» и «спонтанную перфорацию желудочно-кишечного тракта» [27, 28]. Заболевание, по-видимому, известно уже более 100 лет и было описано в конце XIX — начале XX века главным образом в Европе. Целый ряд дополнительных сообщений, в основном из Европы, появился в 50-е годы текущего столетия. Waldhausen и соавт. (США) опубликовали множество описаний этого состояния [30]. Описываемое заболевание, поражающее взрослых больных, в особенности лиц преклонного возраста, известно под различными названиями, такие как «псевдомембранозный колит», «диарея послеоперационного периода», «колит, связанный с антибиотиками», Bartlett, Gorbach считают фактически идентичным некротизирующему энтероколиту новорожденных [31]. Как отмечают цитируемые авторы, при этом заболевании очень трудно собрать разнообразные факторы риска, а также результаты клинических патологоанатомических и экспериментальных наблюдений в единое целое. В настоящее время считают, что ведущими факторами являются: 1) нарушение состояния равновесия кишечной флоры, вследствие чего некоторые бактерии приобретают способность размножаться до критических уровней, и 2) нарушение целостности слизистой оболочки кишечника.

Заболеваемость. В ходе проспективного обследования, выполненного в 1976 г. на базе нескольких исследовательских центров (12 учреждений) и организованного центром по борьбе с заболеваниями г. Атланта (штат Джорджия), были обследованы 111 новорожденных с рентгенологическими и патологическими признаками заболевания и такая же контрольная группа новорожденных, отобранных в соответствии с массой тела (с точностью до 500 г) и продолжительностью госпитализации до момента появления симптомов [32]. На основании публикуемых данных Brown, Sweet подсчитали, что в США следует ежегодно ожидать появления около 7600 случаев заболевания, из которых свыше 3000 могут закончиться смертельным исходом. Однако на основании данных, содержащихся в материалах 31-го отчета, полученного этими авторами в ходе проведенного ими неофициального изучения ряда отделений новорожденных на третьем этапе обследования в США и Канаде в период с 1975 по 1977 г., они пришли к выводу, что предполагаемые цифры для США составят около 3500 и 1000 соответственно. Распространенность заболевания среди отдельных отделений широко варьирует, однако общий показатель составил $1,1 \times 1000$ живорожденных, хотя, по данным Центра по борьбе с заболеваниями, он более чем в 2 раза выше [33].

Наиболее часто заболевают дети с наименьшей массой тела при рождении. Так, данные одной из больниц в г. Эдмонтон (провинция Альберто), основанные на наблюдении 13 860 родов за тот же трехлетний период (1975—1977), показывают, что

распространенность заболевания составляла 2,02 случая на 1000 живорожденных. Однако у детей с массой тела при рождении, равной 1,0—1,49 кг, это соотношение было 140 на 1000; среди детей с массой тела 1,5—1,99 кг — 27,3 на 1000; среди детей с массой тела 2,0—2,49 кг — 6,1 на 1000, а среди детей с массой тела более 2,5 кг — лишь 0,39 на 1000 [134]. Подобно ретроленгальной фиброплазии, наблюдавшейся в предыдущие годы [35], некротизирующий энтероколит встречается более часто в отделениях, где отношение к терапии новорожденных, говоря современным языком, носит «агрессивный» характер. Так, за 2—3-летний период (сентябрь, 1976 г. — август 1978 г.) в трех больших родильных домах г. Дублина, принявших за этот период около 4300 живых новорожденных, распространенность этого заболевания составила $0,3 \times 1000$. При этом 13 из 14 случаев были отмечены в родильном доме с самым низким показателем перинатальной смертности [36].

Эпидемиология и патогенез. Обширная литература по этой проблеме была с успехом проанализирована Brown, Sweet [33, 37]. Эти авторы пришли к выводу, что это заболевание является фактически актуальным для новорожденных с низкой массой тела при рождении, выхаживаемых в отделениях интенсивной терапии. В отдельных случаях это заболевание отмечается у доношенных детей, однако половина из них имеет маленькую массу тела для своего гестационного возраста. Возраст новорожденного, в котором возникают симптомы заболевания, может зависеть от массы его тела при рождении, — так, случаи раннего развития заболевания отмечаются обычно у более крупных и доношенных новорожденных. Считают, что географические и климатические факторы, время года и пол ребенка не играют какой-либо роли в развитии заболевания [33, 37]. В ходе немногочисленных обследований проводилось сравнение заболевших детей с низкой массой тела при рождении со всеми живорожденными из аналогичной весовой группы (учитывалась масса при рождении) в отношении возможных факторов, способствующих развитию заболевания. Но немногочисленность наблюдений привела к появлению противоречивых утверждений относительно наличия взаимосвязи этого заболевания с такими разнообразными факторами, как гипоксия, катетеризация сосудов пуповины и связанные с ней осложнения, а также респираторный дистресс-синдром. В ходе проспективного обследования, проведенного Центром по борьбе с заболеваниями, при сравнении случаев заболевания с контрольными случаями проводился мультивариантный дискриминирующий анализ данных, полученных в отношении свыше 400 переменных. Кроме того, были выделены 10 независимых факторов, игравших значительную роль в развитии заболевания [32]. Эти факторы приведены в табл. 10. Установить какой-либо единый критерий так и не удалось, и, как отмечают многие авторы, это заболевание характеризуется множеством предрасполагающих факторов.

- 1) Более низкая оценка по шкале Апгар на 5 мин жизни.
- 2) Наличие незаращенного артериально-венозного протока, диагностированного кардиологом.
- 3) Применение анестезии у матери при родоразрешении³.
- 4) Отсутствие в терапии гентамицина на протяжении по меньшей мере 48 ч за период более 72 ч до появления признаков некротизирующего энтероколита.
- 5) Внутривенное введение 10% глюкозы новорожденному до начала некротизирующего энтероколита.
- 6) Введение антибиотиков матери в течение антенатального периода.
- 7) Парентеральное питание новорожденного.
- 8) Более высокая оценка по шкале Апгар на 1 мин жизни.
- 9) Кормление новорожденного через зонд.
- 10) Продолжительность безводного промежутка более 24 ч.

¹ Данные приводятся по результатам обследования, проведенного Центром по борьбе с заболеваниями (CDC) (Ryder R. W., Shelton J. D., Guinay M. E.) и Комитетом по некротизирующему энтероколиту. Necrotizing enterocolitis. A prospective multicenter investigation. *Am. J. Epidemiol.* 112: 113—123, 1980.

² Факторы приведены в очередности, отражающей их соответствующее значение.

³ Подробности не указаны.

Давно известно, что у детей, страдающих болезнью Гиршпрунга, отмечается повышенный риск развития некротизирующего энтероколита. Среди других предрасполагающих факторов, описанных в литературе и заслуживающих внимания, можно отметить ранний период на неограниченное вскармливание молоком или комбинацию указанного выше фактора с одновременной внутривенной терапией, заменное переливание крови, врожденные пороки сердца, полицитемию и повышенную вязкость крови, гиперосмолярность питательных смесей и инфекционную диарею [33, 37]. В литературе подчеркивается возможность возникновения некротизирующего энтероколита после абдоминальных хирургических операций, особенно по поводу врожденных дефектов брюшной стенки [38]. Некоторые авторы постоянно упоминают ранний перевод на неограниченное вскармливание молоком как основной фактор, обусловивший рост заболеваемости в неонатальном периоде, отмеченный в 70-е годы [33, 37, 39, 40], и мы согласны с этим мнением. Brown, Sweet сообщают лишь о 2 из 5518 новорожденных, поступивших в отделение специального ухода с середины 1974 г. Вначале наблюдения эти авторы назначали крайне осторожный режим вскармливания молоком новорожденных с низкой массой тела при рождении, у которых, возможно, отмечались периоды снижения сердечного выброса и ухудшения микроциркуляции (перфузия органов), о чем свидетельствовало наличие гипоксии плода или новорожденного, водянки плода или острой кровопотери [33]. Факт, что некротизирующий энтероколит был отмечен у небольшого числа новорожденных, которые никогда не вскармливались перорально и никогда не получали молоко, не противоречит точке

зрения этих авторов, так как вряд ли следует ожидать стерильности кишечника в указанных выше случаях. Подобные сравнительные данные о вскармливании в случаях заболевания некротизирующим энтероколитом показывают, что значение таких факторов, как время начала кормления молоком, количество и качество молока, используемого для кормления недоношенных новорожденных, не следует недооценивать. Перегрузка венозного русла при внутривенной терапии также может иметь значение [42].

Различия, существующие в практике больниц и встречающиеся в разных местностях, оказывают характерное влияние на это заболевание, причем иногда из них можно извлечь полезный опыт. Так, Неу и соавт. приводят обзор 430 операций заменного переливания крови, проведенных в г. Ньюкестол-Апонтин за период 1969 г. Не было отмечено ни одного случая некротизирующего энтероколита; наблюдаемые дети не были переведены на «модное» в то время раннее неограниченное вскармливание молоком [43]. Shapiro и соавт. также приводят описание собственных наблюдений в Южной Африке. Заболевание некротизирующим энтероколитом у детей после заменного переливания крови отмечалось лишь в двух больницах на протяжении шестинедельного периода, в течение которого имели место случаи кишечной инфекции; после проведения той же бригадой врачей 856 заменных переливаний крови у детей в других больницах не было отмечено ни одного случая заболевания [44]. Следовательно, эту процедуру нельзя считать ответственной за происхождение заболевания.

Хотя некротизирующий энтероколит часто рассматривают в качестве эндемичного заболевания для некоторых отделений интенсивной терапии, многие факты свидетельствуют об эпидемическом характере этого заболевания. Однако, по данным одного сообщения, несмотря на выраженный интимный характер контакта у сямских близнецов вследствие наличия общего анального отверстия, лишь у одного из них было отмечено заболевание некротизирующим энтероколитом [45]. При вспышке эпидемии могут поражаться более крупные новорожденные [33, 37]. На протяжении многих месяцев может не отмечаться ни одного случая заболевания, а затем в течение всего лишь нескольких недель оно может развиться сразу у нескольких детей. Один из наиболее ярких подобных эпизодов произошел в бесплатном Королевском госпитале Лондона в 1977 г. У 12 новорожденных, у 8 из которых масса тела при рождении была более 2,5 кг, развилось заболевание на протяжении 6 нед, причем у 5 из них — в течение 10 дней. До этого некротизирующий энтероколит был отмечен в этом отделении за 11 мес до описываемого случая. У большинства новорожденных не было выявлено обычных предрасполагающих факторов. У 7 из 10 обследованных новорожденных в крови был обнаружен *Clostridium butyricum* [46].

В связи с увеличением частоты заболевания было предпринято множество экспериментальных исследований на животных, многие из которых, возможно, были стимулированы сообщением Lloyd о «спонтанной» перфорации желудочно-кишечного тракта новорожденных [47]. Этот автор показал, что 80% новорожденных с этим заболеванием перенесли «эпизоды выраженной асфиксии или шока в перинатальном периоде». Он провел аналогию с физиологическим рефлексом, отмечаемым у тонущих животных и птиц, в результате которого кровоснабжение сердца и головного мозга во время погружения животного в воду обеспечивается за счет брыжеечного, почечного и периферического кровообращения [47]. Было созданы экспериментальные модели, показывающие развитие избирательной ишемии в участках кишечника, вовлеченного в процесс, развивавшийся после эпизодов гипоксии или после заменного переливания крови, выполнявшегося при различных положениях кончика катетера; однако не у всех животных были отмечены изменения слизистой оболочки кишечника [33, 37]. Была высказана гипотеза, что подобный ишемический процесс нарушает выработку муцина и целостность слизистой оболочки, что приводит в действие аутопротеолитические ферменты, а также делает возможными инвазию бактериями и пролиферацию газообразующих микроорганизмов [49]. Необходимы дальнейшие экспериментальные работы на животных для выяснения роли бактерий. Эксперименты, в ходе которых с помощью гипоксии и холодового стресса индуцировалась ишемия, показали наличие защитного действия материнского молока при условии присутствия в нем лейкоцитов [50, 51]. Другие эксперименты подтвердили опасность применения гиперосмолярных питательных смесей [52]. Авторы книги считают, что вряд ли возможно найти какое-либо сообщение о заболевании у новорожденного, находившегося исключительно на грудном вскармливании. Использование женского молока, как свежего сцеженного, так и предварительно охлажденного или пастеризованного, не предупреждало развития заболевания [33].

Микробиология. Kliegman проанализировал опубликованные результаты исследования культур крови в 388 случаях неэпидемического некротизирующего энтероколита. В 29% из них были получены положительные результаты, причем выделялись главным образом грамотрицательные аэробные микроорганизмы, среди которых ведущее место занимали *E. coli*. Анаэробные бактерии, особенно *Clostridium*, более часто высевались из перитонеальной жидкости, полученной во время операции, и тем не менее среди микроорганизмов, выделяемых из этого источника, несомненно, доминируют *E. coli* [53]. Затруднения, встречающиеся при оценке сообщений об исследовании культур, полученных из посевов фекальных масс, которые в большей степени отражают характер флоры в прямой кишке, чем в толстом и тонком кишечнике, связаны с тем, что публикуемые данные не всегда содержат точную информацию относительно соответствия геста-

ционного и постнатального возраста сравниваемых детей. Как уже отмечалось в гл. 4, процесс установления стабильной фекальной флоры занимает больше времени у недоношенных детей, чем у доношенных. Результаты многих сообщений свидетельствуют об очень низкой частоте выделения анаэробных микроорганизмов, однако это, возможно, связано с техническими причинами.

Grantz и соавт. показали наличие значительно более высокой степени колонизации фекальных масс микроорганизмами *Klebsiella* (главным образом тип 26, или 33, или оба эти типа) у детей в день появления у них симптомов заболевания по сравнению с детьми контрольной группы, точно подобранными в соответствии с массой тела при рождении и гестационным возрастом [54]. Bell и соавт. исследовали флору желудка и прямой кишки у детей, наблюдаемых ими в детском отделении на протяжении 13 мес, и обнаружили, что в периоды, когда доминировало присутствие *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, случаи некротизирующего энтероколита встречались относительно часто. В периоды, когда число случаев было небольшим или же они вообще отсутствовали, с большей частотой обнаруживались культуры *Proteus mirabilis* [55]. В 4 других сообщениях, 3 из которых носят предварительный характер, также подчеркивается значение высокой степени колонизации микроорганизмами *Klebsiella* [56—59]. Другие авторы описывают вспышку септицемии и некротизирующего энтероколита при наличии внутрибольничной колонизации микроорганизмами *K. pneumoniae* тип 26 [60]; энтеропатогенными штаммами *E. coli*, которые не приводили к развитию диареи [61], и *E. cloacae* [62].

Известны случаи некротизирующего энтероколита, сочетавшиеся с диареей, часто с примесью крови, причиной которых служили *Salmonella* [20], *Pseudomonas aeruginosa* [21], аденовирус тип 19 [63], Коксаки-вирус В и энтеровирус (без указаний спецификации) [64, 65], ротавирус [66]; а также коронавирусные инфекции [67]. Rozansky и соавт. приводят обзор случаев диареи у младенцев, вызванных энтеропатогенными *E. coli*, которые имели место в Иерусалиме в 1957—1962 гг. По данным этого обзора можно сделать вывод, что у некоторых из инфицированных детей имел место кишечный пневматоз [22]. Другие авторы наблюдали диарею, вызванную энтеропатогенными или энтеротоксическими *E. coli*, или колонизацию, представленную этими микроорганизмами, в сочетании с некротизирующим энтероколитом [23, 68, 69]. У детей после неонатального периода тяжелая диарея также может сочетаться с кишечным пневматозом [70]. Вряд ли кто-либо будет оспаривать тот факт, что при инфекционной диарее нарушается целостность слизистой оболочки кишечника. Как подчеркивают по крайней мере две группы авторов, широкий спектр микроорганизмов, отмечаемых в качестве причины диарей, вряд ли следует считать вызывающим некротизирующий энтероколит [32, 68]. Причинная роль грамотрица-

тельных аэробных микроорганизмов, выделяемых из крови и брюшины, судя по данным других сообщений, также представляется маловероятной.

В последние несколько лет повышенный интерес проявлялся к возможной важной роли в развитии неонатального некротизирующего энтероколита микроорганизмов *Clostridium*. Отмечается тесная взаимосвязь этого рода микроорганизмов, хотя не обязательно носящая причинный характер, со случаями некротизирующего энтероколита, встречающимися у детей в других возрастных группах. *C. perfringens* тип С и β -токсин этого микроорганизма были выделены при состоянии, известном под местным названием «pigbel», встречающемся в высокогорных районах Папуа Новой Гвинеи и возникающем после традиционных праздников, сопровождающихся употреблением в пищу свинины [71]; этот микроорганизм был также выделен у больных с «darmbrand», аналогичным состоянием, которое отмечалось в Северо-Западной Германии в конце второй мировой войны и после нее [72]. Имеются сообщения о таких же симптомах из Восточной Африки [73], Таиланда [74] и Китая [75]. Lawrence, Walker высказали предположение о том, что жители высокогорных районов Новой Гвинеи предрасположены к этому заболеванию вследствие низкого уровня протеолитической активности, отмечаемого у них в кишечнике, приводящего к недостаточному уничтожению летального β -токсина *C. perfringens* [76].

Обширные исследования, проведенные в последнее время в отношении псевдомембранозного, часто связанного с антибиотиками колита у взрослых, который, как уже было сказано, некоторые авторы считают практически аналогичным состоянию, отмечаемому в неонатальном периоде, продемонстрировали, что, во-первых, у больных в фекальных массах присутствовал токсин, оказывающий цитопатическое действие [77], и, во-вторых, этот токсин являлся продуктом жизнедеятельности *C. difficile* [78]. Исследования, проведенные на человеке и на экспериментальных животных, свидетельствующие о наличии тесной связи между этим микроорганизмом и заболеванием у взрослых [79—82], в настоящей книге обсуждаться не будут. Важное наблюдение сделано Vlenkinsopp, Dupont, описавшими 70-летнего мужчину, у которого после абдоминальной хирургической операции развился тяжелый некротизирующий энтероколит. Возникла необходимость в проведении повторной лапаротомии, и исследование резецированного участка тонкого кишечника, подвергшегося некрозу, выявило наличие множества грамположительных бацилл в омертвевшей слизистой оболочке и экссудате. Метод прямой иммунофлюоресценции позволил идентифицировать эти бактерии как *C. perfringens*, хотя попытки установить тип микроорганизма остались безуспешными. Спустя 5 дней этот больной погиб, и на вскрытии из оставшейся подвздошной кишки было выделено множество грамположительных кокков, однако не удалось выявить ни грамотрицательных микроорганизмов, ни *Clos-*

tridium. Авторы в своей работе обсуждают причины резкого изменения бактериальной флоры, наблюдаемого после терапии пенициллином, и высказывают предположение, что в некоторых случаях инфекция, первично вызванная микроорганизмами Clostridium, может протекать без установления диагноза, в связи с чем возникновение заболевания может ошибочно приписываться действию других микроорганизмов [83].

В очень небольшом числе случаев удалось выделить Clostridium из посевов крови, перитонеальной жидкости или фекальных масс. Это может быть главным образом связано с отсутствием соответствующих методов выращивания культур, так как клостридии колонизируют кишечник уже в течение нескольких дней после рождения [84] (см. гл. 4) и, кроме того, большое число их видов может быть получено из фекальных масс больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении при использовании адекватных методов выращивания культур [85, 86].

В 1968 г. Pereira и соавт. сообщили о наличии многочисленных грамположительных бактерий, морфологически идентичных Clostridium, в стенке толстой кишки, резецированной у пораженного заболеванием новорожденного [87]. В 1976 г. Pedersen и соавт. высказали предположение о том, что неонатальный некротизирующий энтероколит, возможно, является формой газовой гангрены кишечника. С помощью метода окрашивания по Граму в пробах кишечника, полученных от больных в ходе хирургической операции или при вскрытии, были выявлены скопления грамположительных палочек, напоминающих Clostridium, в слизистой оболочке, подслизистой и в мышечном слое кишки. Исследования культур перитонеальной жидкости, сделанные до операции у одного новорожденного, выявили *C. perfringens* (и *E. coli*), последующее типирование 6 различных проб показало, что 3 из них представлены штаммом типа А, т. е. классическим возбудителем газовой гангрены, в других 3 пробах были выявлены некротизирующие штаммы типа А [88].

В бесплатном Королевском госпитале в качестве первичной причины вспышки заболевания, которое носило все признаки эпидемии, был отмечен *C. butyricum* [46]. В сообщении не отмечается конкретный источник инфекции, однако позднее микроорганизмы были обнаружены в молокосорнике молокоотсоса, трубках, располагавшихся дистальнее молокосорника, а также в растворе гипохлорита, использовавшегося для дезинфекции резиновых сосок [89], что предполагает возможность передачи инфекции спищей. Имеется сообщение о выявлении в перитонеальной и спинномозговой жидкости у пораженного недоношенного новорожденного микроорганизма, который, как было показано, оказывал цитотоксическое действие [90]. Kosloske и соавт. сообщают о выделении *C. perfringens* и других видов Clostridium из посевов перитонеальной жидкости у 7 из 17 новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Заболевание у этих 7 детей

протекало молниеносно и характеризовалось выраженным кишечным пневматозом, обширной гангреной и ранней перфорацией кишечника [91].

В более ранних сообщениях предполагалось, что в фекальных массах новорожденных с некротизирующим энтероколитом токсин *C. difficile* отсутствует [92, 93]. Однако в настоящее время очевидно, что он вместе с другими видами *Clostridium* является нормальным колонизирующим микроорганизмом кишечника у детей в этом возрасте. Кроме того, установлено, что как у здоровых детей, так и у больных токсин может быть выделен, причем с высоким титром [94—100]. Представляет также интерес тот факт, что численность микроорганизмов у здоровых грудных детей на протяжении всего первого года жизни соответствует численности микроорганизмов или даже превышает таковую у взрослых с псевдомембранозным энтероколитом, хотя, возможно, следует сделать скидку на некоторые различия в методах исследования [101].

По крайней мере до последнего времени микробиологические исследования в области неонатального некротизирующего энтероколита отставали в целом от клинических и экспериментальных. По мнению авторов книги, необходимо проведение дальнейшей количественной оценки относительной численности всех видов фекальных бактерий, включая, возможно, даже вирусные микроорганизмы, колонизирующих пораженных младенцев, с обследованием тщательно подобранных в соответствии с гестационным и постнатальным возрастом и полученной антибактериальной терапией контрольных детей. Только тогда мы сможем узнать, действительно ли виды *Clostridium* значительно преобладают над другими микроорганизмами в случаях некротизирующего энтероколита. Известны несколько видов токсинов, вырабатываемых *C. difficile* [102], методы идентификации которых постоянно совершенствуются. Необходимо проведение иммунологических исследований в местном масштабе. Эта работа требует очень много времени, однако именно в изучении видов *Clostridium*, возможно, находится ключ к разгадке этого заболевания, а также многих аналогичных состояний, встречающихся у детей других возрастных групп. В некоторых немногочисленных ситуациях *Clostridium* могут играть действительно первичную роль, как, например, при вспышке заболевания, имевшей место в бесплатном Королевском госпитале. В большинстве случаев эти микроорганизмы находят благодатную почву вследствие того, что целый ряд факторов приводит к состояниям, характеризующимся сниженным кровотоком и ослабленной перистальтикой кишечника, причем последнее обстоятельство в наиболее выраженной форме наблюдается при болезни Гиршпрунга.

Патология. Четкое описание картины, наблюдавшейся при операции, приводят Stewenson и соавт.: наиболее часто поражаются терминальный отдел подвздошной кишки, слепая кишка

и восходящий отдел поперечной ободочной кишки, хотя в отдельных случаях заболевание может распространяться и на другие участки толстого кишечника и тощую кишку [103]; лишь в очень редких случаях отмечается поражение желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении [104]. Наиболее часто наблюдается очаговый характер распространения процесса, при этом явно здоровые сегменты кишечника соседствуют с участками некроза. Расширение пораженных петель кишечника — обычное явление, при этом внешние проявления варьируют от наблюдающегося в легких случаях легкого помутнения поверхности вовлеченной в процесс серозной оболочки, в сочетании с отложением фибрина, очаговыми изменениями цвета в виде темно-красных пятен при выраженном поражении, вплоть до появления черно-красных участков некротизированного кишечника с наличием лишь серозной оболочки, сохранившейся в интактном состоянии, в наиболее тяжелых случаях. При этой стадии заболевания кишечник может «разваливаться» при прикосновениях или может наблюдаться спонтанная перфорация кишечника, ведущая к развитию перитонита. В кишечной стенке могут появляться пузырьки газа различного размера. Газ в желудочно-кишечном тракте продуцируется главным образом вследствие метаболической активности колонизирующих микроорганизмов [105] в зависимости от поступления к ним ферментируемого субстрата [106]. Пробы, сделанные в ходе операции по поводу некротизирующего энтероколита, показывают, что более $\frac{1}{3}$ объема газа, находящегося в стенках кишечника и в его просвете, занимает водород, а оставшаяся часть состоит из азота, углекислого газа и кислорода в следовых количествах [107].

Результаты гистологического исследования, полученные при этом фактически ишемическом некрозе кишечника, подробно проанализированы de Sa [108]. Этот автор отмечает, что скорость нарастания ишемии, степень колонизации кишечника у ребенка в первые дни после рождения, степень доношенности новорожденного и относительная резистентность некоторых структур кишечной стенки (таких как мышечные пучки и автономные ганглии) к гипоксии — все эти факторы влияют на характер окончательной картины. Автор указывает, что наиболее ранние изменения отмечаются в *Lamina propria* слизистой оболочки, в которой наблюдаются расширенные и лопнувшие капилляры в сочетании с некрозом и десквамацией поверхностного эпителия. По мере прогрессирования процесса отмечается обширный коагуляционный некроз пораженной слизистой оболочки. Хотя образование псевдомембранозного экссудата, представленного постнекротическими и послевоспалительными органическими остатками и фибрином, может быть характерным для пожилых больных, образование псевдомембран редко бывает у новорожденных. Одно такое явление отмечалось у детей в первые недели жизни при распространенном энтероколите, который иногда сопровождает болезнь Гиршпрунга [109, 110]. У взрослых боль-

ных с нейтропенией наблюдается атипичная картина [111], и это может объяснить отсутствие воспалительного ответа у некоторых наиболее тяжело больных и быстро умирающих новорожденных [112, 113]. Было обнаружено, что распространенный пневматоз редко встречается в случаях молниеносных форм некроза кишечника [108]. Метод непрямой иммунофлюоресценции позволил получить у некоторых грудных детей с некротизирующим энтероколитом данные, свидетельствующие о наличии васкулита, вызванного иммунными комплексами, в зонах пораженной кишечной стенки [114].

Окклюзия крупных кровеносных сосудов редко встречается в качестве первичной причины ишемии кишечника, хотя иногда она отмечалась в сочетании с катетеризацией сосудов пуповины; в большинстве случаев при этом заболевании не обнаруживают тромбоза сосудов внутренних органов [108, 112]. Заживление осуществляется путем эпителизации, фибропластической пролиферации и формирования грануляционной ткани [115]. Если первоначальный ишемический процесс носит выраженный характер, то могут образовываться локализованные стриктуры, ведущие к образованию стеноза кишечника и последующей кишечной непроходимости; в редких случаях возникает полная атрезия кишечника [108, 116]. Формирование стриктуры может произойти очень быстро, всего за 10 дней после появления первоначальных симптомов [117], хотя обычно этот процесс занимает более длительное время; это состояние может сопровождаться образованием энтерокисты [117—120]. Вторичная кишечная непроходимость вследствие образования стриктуры была отмечена в пределах трехнедельного периода после появления четко определяемого образования в правой подвздошной впадине. Во время операции было обнаружено, что кишечник в области стриктуры макроскопически выглядел нормальным¹. Во время восстановительной стадии в кишечнике после перенесенного неонатального некротизирующего энтероколита были обнаружены рентгенологические и патологические признаки доброкачественного лимфоидного полипоза [121].

Клинические признаки. Как уже отмечалось, к группе детей с повышенным риском относятся дети с низкой массой тела при рождении, хотя ни один ребенок не застрахован от возможности заболевания. Наиболее часто в сообщениях приводят следующие начальные признаки заболевания (перечисляются по порядку в зависимости от частоты появления в сообщениях): вздутые живота (80%); повышенный объем остаточного содержимого желудка, причем немногим менее чем в половине случаев в содержимом желудка имеется примесь желчи (77%); отсутствие перистальтических звуков при аускультации (66%); рвота (62%); примесь крови в фекальных массах — явная (53%) или

¹ Авторы книги благодарны мистеру Полу Сайду, члену Королевского колледжа хирургов, за эту информацию.

скрытая (25%) [122—125]. Истинная диарея встречается менее чем в 10% случаев [125]. Несмотря на консервативную терапию, проводимую на этой стадии, иногда отмечается прогрессирующее заболевание, при этом могут наблюдаться напряжение брюшной стенки, крепитация, наличие локального болезненного внутрибрюшного образования (часто, хотя и не во всех случаях, локализующегося в правой подвздошной впадине), отек и блестящий оттенок кожи передней стенки живота. При начале заболевания у ребенка вскоре после рождения оно протекает более быстро, с нарастанием шока и развитием апноэ, чем у детей более старшего возраста. Kosloske и соавт. сообщают о случае заболевания доношенного ребенка. За 12 дней до родов его матери был начат курс терапии по поводу инфекции мочевыводительной системы, вызванной *Klebsiella*. При рождении ребенок выглядел здоровым, однако уже в возрасте 33 ч отмечались сонливость и снижение сосательной активности. В возрасте 36 ч началась рвота, а через 4½ ч произошла перфорация кишечника; смерть наступила в возрасте 43 ч. При вскрытии было обнаружено обширное поражение тонкого и толстого кишечника на всем их протяжении [91]. Состояние другого доношенного ребенка, переведенного в отделение, где работают авторы книги, столь резко и быстро ухудшилось, что было предположено наличие врожденного дефекта метаболизма. В пользу этого диагноза свидетельствовали выявленные с помощью методов газовой хроматографии в крови и моче различные аномальные органические кислоты. Однако тип биохимических нарушений не соответствовал какому-либо из известных врожденных нарушений метаболизма, а при вскрытии было обнаружено выраженное и обширное поражение кишечника.

Диагноз. Диагноз заболевания в стадии выраженных признаков основывается на данных клинического и рентгенологического обследования. Рентгенологические признаки, как отмечают Richmond, Mikity, не являются специфическими для некротизирующего энтероколита [126] и могут иметь место при любых состояниях, ведущих к образованию некроза кишечника, например, таких как заворот кишок и даже закупорка кишечника створоженным молоком [127]. У недоношенного ребенка клиническая картина заболевания имеет признаки, характерные для инвагинации [128]. На обзорных снимках брюшной полости обнаруживаются расширения петель кишечника и кишечный пневматоз, который имеет вид линейных полосок, расположенных параллельно кишечной стенке, или представлен в виде пузырьков, напоминающих мыльную пену (рис. 30). Имеются сообщения о наблюдении доброкачественной формы кишечного пневматоза, не сопровождавшегося расширением петель кишечника [126, 129]. В случае перфорации может отмечаться наличие свободного воздуха в брюшной полости при вертикальном положении тела, часто локализующегося под диафрагмой (рис. 31). Воздух также может присутствовать в печеночных и портальных



Рис. 30.

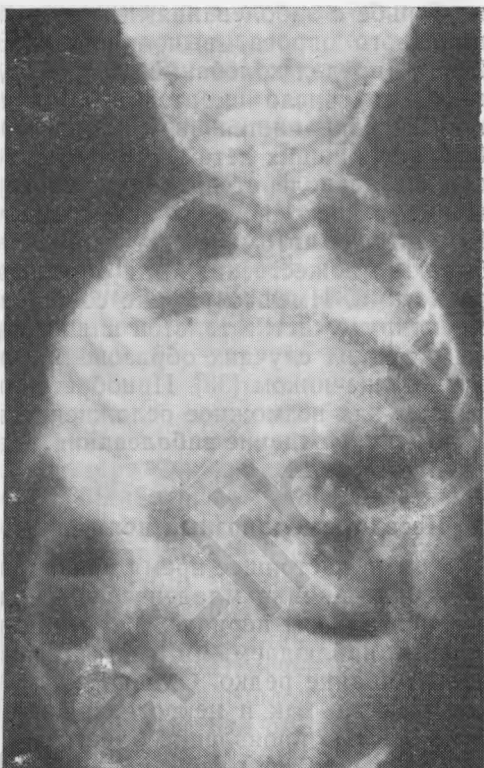
Обзорный снимок брюшной полости при некротизирующем энтероколите. Видны расширенные петли кишечника и кишечный пневматоз.

венах, что лучше можно видеть на боковых снимках [130—132]. Однако подобные явления следует дифференцировать от отдельных случаев наличия воздуха в указанных участках после катеризации пупочной вены при отсутствии заболевания кишечника. Наличие значительных количеств перитонеальной жидкости может рентгенографически проявляться выбуханием подвздошных впадин, диффузной нечеткостью рентгенологического изображения брюшной области и центральным положением в брюшной полости «плавающего» кишечника [133]. Мы, однако, лишь в редких случаях наблюдали подобную картину при некротизирующем энтероколите. В любой стадии остро протекающего заболевания исследования с барием являются абсолютно противопоказанными вследствие опасности возможной перфорации кишечника.

Чтобы получить данные для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства Kosloske, Lilly предложили использовать парацентез брюшной полости. Получение жидкости коричневого цвета с последующим обнаружением в мазках и посевах бактерий сочеталось с выявлением в ходе операции наличия гангрены кишечника; при соломенно-желтом или розовом цвете полученной при парацентезе жидкости гангрена ки-

Рис. 31.

Снимок брюшной полости при некротизирующем энтероколите. Следует обратить внимание на наличие перфорации кишечника, свободного воздуха в поддиафрагмальном пространстве, расширенных петель кишечника и наличие интрамурального воздуха.



щечника во время операции не выявлялась [134]. Вок и соавт. сообщили, что еще до появления клинических признаков заболевания, используя метод «Clinitest», у недоношенных детей, вскармливаемых искусственными смесями, можно продемонстрировать наличие сниженной способности к всасыванию углеводов. У 10 из 14 таких детей, у которых в фекальных массах количество восстановленных продуктов превышало оценку ++ Clin-

ipitest, впоследствии развилось заболевание [135]. Другие авторы считают эти критерии ненадежными [136]. Наблюдение за количеством водорода в выдыхаемом воздухе, как проявления этой же способности, также не дало полезных результатов. Гематологические исследования показали, что снижение общего количества нейтрофилов является плохим прогностическим признаком, а также что при тяжелых формах заболевания может отмечаться тромбоцитопения, сопровождающаяся признаками молниеносного внутрисосудистого свертывания крови или без него [137—139]. Некоторые виды Clostridium и Bacteroides продуцируют нейтротинидазу, которая при некротизирующем энтероколите выявляла антиген Томпсона (Т) на эритроцитах (см. также гл. 8). Это может создавать опасность при гемотрансфузии, в связи с чем необходим особенно тщательный подбор доноров с помощью проб на совместимость [140].

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Прогноз. С тех пор как стало известно о возможности возникновения этого заболевания в отделениях интенсивной терапии новорожденных, наблюдавшаяся повсеместно высокая смертность значительно снизилась. Показатель смертности, зарегистрированный в ходе обследования, проведенного Центром

по борьбе с заболеваниями, составил 40,5%; по данным неофициального опроса, выполненного Brown, Sweet, он равнялся 29,7% (предел колебаний от 0 до 55,5%) [33]. Эти авторы считают, что число смертельных случаев при этом заболевании в США сохраняется на уровне 1000—3000 в год [33]. У $\frac{1}{5}$ или более выживших детей отмечается вероятность развития в отдаленном периоде стеноза кишечника, наиболее часто встречающегося в нисходящем отделе поперечной ободочной кишки [141]. При этом симптомы могут варьировать. Кроме того, структуры бывают множественными, с образовавшимися между ними энтерокистами. Имеются также сообщения о формировании абсцессов вокруг участка толстой кишки и ретроперитонеальных, а также о редких случаях образования свищей между тонким и толстым кишечником [33]. Приобретенный аганглиоз также описывают как возможное осложнение этого заболевания [142, 143].

Предупреждение заболевания. Меры предупреждения обсуждаются в гл. 14.

Псевдомембранозный колит

Хотя в настоящее время признана возможность развития этого заболевания в младенческом и детском возрасте [144—146], в неонатальном периоде, в сочетании с типичными псевдомембранами, наблюдаемыми в других возрастных группах, оно отмечается крайне редко. Однако, как уже указывалось, это состояние, так же как и некротизирующий энтероколит, может быть лишь частью проявлений одного и того же заболевания. Имеется сообщение об одном таком случае, при котором симптомы появились у ребенка в возрасте 3 дней [147]. Более убедительным представляется сообщение о смерти погибшего пятидневного мальчика, находившегося на искусственном вскармливании и в предшествующем периоде получавшего антибактериальную терапию (амоксициллин) на протяжении всего лишь 2 дней. На вскрытии был обнаружен выраженный гнойно-фибринозный эксудат в сочетании с потерей слизистой и во многих отделах подслизистой оболочек на протяжении всего толстого кишечника. За 3 дня до смерти и на 8-й день заболевания число лейкоцитов у ребенка составляло $69,6 \times 10^9/\text{л}$ [148]. Из фекальных масс был выделен *S. difficile*, а токсин был обнаружен в титре 1 : 1000. Другой пятидневный ребенок, у которого диагноз не был подтвержден при сигмоидоскопии, хотя *S. defficile* и токсин были обнаружены в фекальных массах (что, естественно, может иметь место и у многих здоровых детей), выжил после лечения с помощью перорального введения ванкомицина [149].

Стафилококковый энтероколит

Gutman и соавт. высказали предположение о том, что стафилококковый энтероколит — крайне редкое явление в неонатальном периоде — может быть вызван главным образом ятроген-

ными причинами. Эти авторы сообщили о 4 случаях, при которых все дети получали питание через постоянные катетеры (назодуоденальный в 3 случаях, гастростома — в 1 случае) при наличии колонизации *S. aureus* носовых ходов и гастростомы. У этих детей была отмечена диарея, фекальные массы были водянистыми с примесью зелени; окраска по Граму выявила доминирование грамположительных кокков в фекальных массах (при явном отсутствии избытка нейтрофильных лейкоцитов); кроме того, у 2 из 4 больных *S. aureus* был выявлен в культурах крови [150]. Однако стафилококковый энтероколит не был обнаружен в фекальных массах в отличие от картины, наблюдаемой при этом заболевании у взрослых, поэтому диагноз, возможно, носит несколько условный характер.

Аппендицит

Магсу, Клеин сделали обзор литературы по проблеме первичного гнойного неонатального аппендицита, за исключением случаев, сочетающихся с некротизирующим энтероколитом и другими заболеваниями. Эти авторы отмечают, что с 1908 г. в литературе описано около 50 случаев этого заболевания, при которых отмечалась обычная характерная триада: преобладание мальчиков среди заболевших (3 : 1), недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Отмечена необычная частота поражения новорожденных при многоплодных беременностях [151]. Srauci, Bick, придерживаясь менее строго определения, обнаружили 106 случаев заболевания у детей в первые 30 дней жизни за период с 1901 по 1975 г. [152]. Следовательно, это состояние следует считать относительно редким. Магсу, Клеин выделили четыре фактора, которые, как считается, снижают вероятность закупорки просвета червеобразного отростка (что обычно рассматривается в качестве предрасполагающей причины в других возрастных группах) в неонатальном периоде. Эти факторы следующие: 1) прием питания в виде жидкостей; 2) непродолжительность пребывания новорожденного в вертикальном положении; 3) немногочисленность респираторных инфекций, которые могут приводить к гиперплазии лимфоидной ткани червеобразного отростка; 4) до некоторой степени коническая форма червеобразного отростка, с относительно широким устьем, в связи с чем закупорка просвета происходит крайне редко [151]. Значительное число случаев заболевания сопровождалось наличием паховых грыж, с ущемлением грыжи или без него [152, 153]. Показатель роста выживания младенцев с очень маленькой массой тела при рождении и их необычная предрасположенность к образованию паховых грыж [154] заставляют ожидать, что это осложнение станет более распространенным.

По данным, приведенным в обзоре Магсу, Клеин, как правило, начало заболевания имело место в течение первых 2 нед жизни. Оно характеризовалось признаками кишечной непроходи-

мости, наиболее часто наблюдались вздутие живота и рвота, обычно с примесью желчи. К поздним проявлениям относились целлюлит передней брюшной стенки и наличие образования в правом нижнем квадранте живота, указывающего на перфорацию с локализацией процесса. Такую локализацию следует считать относительно благоприятным явлением, так как в $\frac{3}{4}$ случаев во время операций и при вскрытии обнаруживались непредполагаемая перфорация и генерализованный перитонит, причем почти 70% всех детей умерли [151]. Даже при перитоните температура тела может не повышаться [155].

Клинические признаки аппендицита могут явно напоминать таковые при некротизирующем энтероколите, что может привести к задержке оперативного вмешательства [156]. Вначале эти два состояния можно различить лишь по наличию или отсутствию воздуха в интрамуральном пространстве на обзорных снимках брюшной полости. В последние годы многие новорожденные с задержкой содержимого желудка и вздутием живота, образовавшимся после отхождения нормального мекония, а также при отсутствии положительных рентгенологических признаков получали лечение, показанное при некротизирующем энтероколите, заключающееся в прекращении перорального питания, назначении соответствующей внутривенной терапии и антибактериальных препаратов. В связи с этим можно предположить, что при раннем выявлении с помощью такого лечения можно добиться ликвидации воспалительного процесса в червеобразном отростке. Однако тем не менее при подозрении на аппендицит в выборе лечения, кроме клинициста, должен участвовать хирург. Srouji, Виск предупреждают о необходимости длительного и тщательного наблюдения после ручного вправления паховой грыжи на случай того, если червеобразный отросток был вовлечен в процесс [152].

Перитонит

По нашему мнению, так называемый первичный перитонит, из которого мы исключаем случаи перитонита, наступившего вследствие пупочного сепсиса [157], в неонатальном периоде встречается редко. Этиология этого заболевания у детей в любом возрасте остается неясной, хотя одним из возможных вариантов является проникновение бактерий через стенку кишечника [158]. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев заболевание развивается в результате внутриабдоминальных осложнений и требует вмешательства хирургов или же возникает вторично вследствие гематогенного распространения инфекции. В первом из этих случаев перфорации желудочно-кишечного тракта с количественной точки зрения имеют наибольшее значение, затем в порядке распространенности следуют: разрыв омфалоцеле или гастросхиз, омфалит, ведущий к пилефлебиту, септический артрит или послеоперационные осложнения [151]. При гидроцефалии, возникшей вследствие кровоизлияния в же-

лудочки головного мозга, в настоящее время все чаще применяются вентрикулоперитонеальные шунты, что создает возможность для возникновения вторичного перитонита. В подобных ситуациях инфицирующим микроорганизмом обычно является *S. epidermidis*. В других случаях, когда причиной возникновения перитонита является перфорация кишечника, в качестве инфицирующих микроорганизмов наиболее часто встречаются представители семейства энтеробактерий (см. гл. 3), а также *P. aeruginosa*. Вследствие недостатков применявшихся ранее методов частота анаэробной инфекции при этом состоянии в сообщениях, очевидно, занижалась; имеются редкие публикации о роли *C. albicans* [159, 160]. Стафилококковый перитонит, обычно вторичный вследствие омфалита [161], в настоящее время встречается гораздо реже; имеется недавнее сообщение, относящееся к 1975 г., об инфицированности асцитической жидкости стрептококком группы А [161].

Время проявления клинических признаков до некоторой степени зависит от характера причины, вызвавшей заболевание. В случаях, когда инфекция возникает после оперативных вмешательств по поводу врожденных аномалий брюшной полости или омфалита, клинические симптомы обычно наблюдаются рано. Вторичные перфорации, осложняющие течение некротизирующего энтероколита и ведущие к развитию перитонита, могут иметь место в раннем или в более позднем периоде, в то время как перфорации, являющиеся вторичными по отношению к таким состояниям, как ущемление грыжи [163], обычно отмечаются после первой недели жизни. Начало заболевания может проявляться вздутием живота, отсутствием перистальтических звуков при аускультации, запором, шоком или рвотой, часто с примесью желчи, с последующими отеком и изменением цвета кожи передней стенки живота.

Подтверждение клинического диагноза перитонита может быть получено с помощью парацентеза [134, 157, 164—166] и последующего исследования мазков, метода окрашивания по Граму полученного в аспирате материала и рентгенограмм брюшной полости, сделанных в вертикальном положении ребенка и в положении его на спине. При перфорации на снимке, выполненном при вертикальном положении ребенка, под диафрагмой может быть обнаружен свободный воздух, однако это наблюдается не во всех случаях. Большое количество жидкости в брюшной полости на снимке фиксируется как диффузная нечеткость теней петель кишечника в центре [153]. При меньшем количестве жидкости лишь в области таза рентгенологическая картина может быть смазанной, с наличием расхождений наполненных газом петель кишечника (которые могут быть расширены при имеющейся непроходимости) вследствие увеличения объема содержимого брюшной полости [167]. Выбор лечения в большей степени зависит от характера причины заболевания, часто требуется хирургическое вмешательство.

Абсцесс печени

Заболеваемость и патогенез. Поражение печени при абсцессе можно различить невооруженным глазом. Одиночные абсцессы встречаются чаще, чем множественные. Немногочисленная литература по этим вопросам главным образом представлена сообщениями об отдельных случаях и несколькими обзорами [161, 168—189]. Невозможно составить точное представление о заболеваемости без информации об общем числе родов среди обследуемого населения. Dehner, Kissane изучили документацию вскрытий, выполненных на медицинском факультете Вашингтонского университета за 50 лет (1917—1967). В 27 случаях абсцесса печени из 7697 вскрытий, выполненных у умерших в возрасте менее 15 лет, в 3 случаях абсцесс имел место у новорожденных [177]. По данным 20-летнего обследования, проведенного в Хартфорде (штат Канектикут) (1942—1962), из 61-го случая, включавших лиц всех возрастных групп (как живых, так и умерших), один случай отмечался у новорожденного в возрасте 2 нед [173].

Таким образом, такое состояние является редким.

Инфекция может проникать в печень различными путями. Поскольку во время внутриутробного периода жизни кишечник обычно бывает стерильным, проникновение инфекции с кровотоком (трансплацентарное), по-видимому, является наиболее частым путем распространения инфекции и приводит к возникновению множественных абсцессов. По литературным данным, у одного новорожденного с одиночным абсцессом клинические симптомы заболевания, а также подозрительные рентгенологические признаки возникли так быстро после рождения [183], что, вероятно, этот случай связан с внутриутробной инфекцией. Не было выявлено явных предрасполагающих факторов, позволяющих предположить путь проникновения инфекции. Возможным с теоретической точки зрения представляется случайное, непосредственное поражение печени плода при проведении внутриматочной трансфузии по поводу тяжелой формы несовместимости по Rh-фактору. Несмотря на то что во время осмотра в ходе дальнейшего наблюдения за больными авторы книги отмечали наличие рубцов на коже в области печени после подобных процедур, они тем не менее не располагают данными о случаях возникновения абсцесса печени. После рождения наиболее частой причиной абсцесса у детей является распространение воспаления по пупочной вене. Такое осложнение часто упоминается в сообщениях в сочетании с катетеризацией пупочной вены с целью инфузионной терапии [168, 171—174, 178—180, 182, 184, 185]. Другие пути распространения инфекции могут наблюдаться у лиц всех возрастных групп; в качестве примера можно привести вторичный внутриабдоминальный сепсис [161, 177], проникновение инфекции по портальной вене вследствие септицемии или септического эмбола из других инфицированных органов

[185], распространение инфекции через печеночную артерию или лимфатические сосуды, по системе желчных протоков в случае гнойного холангита [174] или путем непосредственного проникновения с соседних инфицированных структур.

Клинические признаки. У мальчиков абсцесс печени отмечается почти в 2 раза чаще, чем у девочек, и, хотя данные в сообщаемых случаях содержат весьма ограниченные подробности относительно массы тела детей при рождении и их гестационного возраста, приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев поражаются дети с маленькой массой тела при рождении или недоношенные, хотя практически во всех наблюдениях масса тела у детей была более 2000 г. В литературе приводится нечеткая картина общего недомогания. Из начальных признаков заболевания наиболее часто упоминаются сонливость, вялое сосание и лихорадка. Желтуха отмечается редко, что, возможно, связано с тем, что у большинства детей первые признаки заболевания появляются после первой недели жизни. Лишь в редких случаях отмечается резкое ухудшение состояния, сопровождающееся выраженной желтухой и нарушениями гемостаза [179]. У небольшого числа детей, несмотря на постепенно увеличивающиеся размеры живота, отсутствуют субъективные проявления заболевания. Наиболее часто встречающимся клиническим признаком является гепатомегалия, лишь в очень редких случаях сочетающаяся со спленомегалией. В целом ряде наблюдений обнаружение четко определяемого образования вело к предположительному диагностированию опухоли, например нейробластомы [175, 176]. Ярко протекающий омфалит был отмечен в исключительном случае, хотя при многих вскрытиях наличие инфекции в пупочной вене было четко продемонстрировано при гистологическом исследовании.

Диагноз. На обзорных снимках брюшной полости могут отсутствовать изменения. К данным, дающим основание предположить это заболевание, следует отнести изменения уровня или контура правого купола диафрагмы, размеров печени и, кроме того, выявленные при помощи флюороскопии подъем или ограничение движений диафрагмы [185]. В некоторых случаях наличие газового пузыря значительных размеров в области печени давало возможность постановки клинического диагноза [179, 180, 189]. В одном наблюдении, для того чтобы отличить такой пузырь от кишечника, использовалась бариевая взвесь per os. Новейшие радиологические методы исследования, используемые при подозрении на абсцесс печени у детей старшего возраста и у взрослых, такие как скинтиляционное [184, 185] и ультразвуковое сканирование, по-видимому, найдут более широкое применение у новорожденных и, несомненно, будут предпочтительнее применяемой в настоящее время ангиографии пупочной вены [171, 180]. С помощью, например, метода скинтиляционного сканирования можно обнаружить абсцесс, размеры которого должны быть более 1—2 см в диаметре.

Микробиология. По имеющимся сообщениям, наиболее часто встречающимися инфицирующими микроорганизмами при абсцессах печени являются представители семейства энтеробактерий, второе место по частоте занимают стафилококки, обычно *S. aureus*. В одном случае был выделен β -гемолитический стрептококк группы А [186], в другом обнаружен *Asp. sydowi*, причем при вскрытии этот микроорганизм наблюдался во многих других органах [170]. Два случая абсцессов печени сопровождались подтвержденной амебной инфекцией кишечника, по-видимому, приобретенной при рождении или вскоре после него. Однако ни в одном случае из печени не были выделены *E. histolytica* [18, 19]. Небольшая часть всех посевов, судя по сообщениям, не дала роста культур; однако можно предположить, что с помощью новейших методик, применяемых в настоящее время, этого можно достичь.

Инфекции желчевыводящих путей

Спектр проявлений инфекций желчевыводящих путей включает явную эмпиему желчного пузыря [190, 191], наличие заполненных гноем пузырного и общего желчного протоков [192] и воспалительную инфильтрацию клеток портального тракта при нераспространении этого процесса на желчный проток, процесс, который *Macgy*, *Klein* [151] назвали перихолангитом. Явления перихолангита отмечались в сочетании с бактериемией [193], тромбозом пупочной вены [194] или с распространенными поражениями вследствие врожденного сифилиса [195]. Весьма вероятно, что в небольшом числе случаев это состояние явилось следствием восходящей инфекции. У новорожденных погибших в родильном доме во время эпидемии, вызванной *S. enteritidis*, при вскрытии были обнаружены явления отека дуоденального сосочка (фатерова соска) и среднего отдела двенадцатиперстной кишки в случаях, когда в желчном пузыре обнаруживался гной [190]. По-видимому, аналогичный путь распространения инфекции имеет место в случаях, отмечавшихся после печеночной портоэнтеростомии по поводу атрезии желчевыводящих путей [196]. *Wesgoff* высказал предположение, что у недоношенного новорожденного из племени Майори, погибшего в возрасте 3 ч, восходящая инфекция была представлена *L. monocytogenes*. В качестве гипотезы этот автор выдвинул следующую последовательность развития процесса: во-первых, хориоамнионит; во-вторых, инфекция пищеварительной системы в результате заглатывания плодом околоплодных вод; в-третьих, восходящий холангит [197]. У детей в возрасте 10 нед с фебрилитетом биопсия печени позволила в итоге выявить бактериальный холангит (*Enterobacter agglomerans*), причем никаких predisposing факторов обнаружено не было. После двухнедельного лечения ампициллином наступило выздоровление [198].

В последнее время было обращено внимание на наличие растяжения желчного пузыря у младенцев с инфекциями (часто вызванными стрептококками группы В) в других частях тела. Хотя было исследовано небольшое количество посевов на культуры содержимого желчных пузырей, результаты указывают на то, что оно может быть не инфицировано, причем состояние может напоминать таковое при водянке, вызванной функциональной или в отдельных случаях органической непроходимостью выводящих протоков. По мере выздоровления растяжение желчного пузыря ликвидируется [199, 200]. В случаях, когда диагноз предполагается на основании клинических данных, полученных при пальпации живота, некоторые подтверждающие сведения о природе пальпируемого образования и представление о том, какой орган вовлечен в процесс, могут быть получены с помощью абдоминальной трансиллюминации и ультразвукового сканирования.

Абсцесс надпочечников

Абсцесс надпочечников упоминается в литературе еще более редко, чем абсцесс печени [201—206]. Патогенез этого заболевания неясен, однако авторы двух сообщений предполагают, что фактором, преципитирующим развитие последующей инфекции, может служить кровоизлияние в надпочечники. Gross и соавт. описали ребенка, родившегося в тазовом предлежании с выпадением пуповины в родах, у которого вскоре после рождения пальпировались двусторонние абдоминальные образования. В связи с тем что эти образования сохранялись, на 42-м дне жизни была проведена операция, в ходе которой были обнаружены двусторонние кистозные образования в надпочечниках с гнойным содержимым [208]. Van de Water, Fonkalsrud описывают случай, когда заболевание у новорожденного началось со рвоты в возрасте 3 нед. У девочки было обнаружено образование в области правой подвздошной впадины. В ходе операции было обнаружено, что оно происходит из надпочечника и содержит смесь крови и некротизированного материала, из которого были выделены *E. coli* [207]. У большинства других новорожденных заболевание начиналось либо с появления умеренно выраженных неспецифических симптомов, либо с увеличения размеров живота, причем у всех этих детей при осмотре были обнаружены легко пальпируемые абдоминальные образования.

Многие авторы отмечают, что стенки абсцесса могут быть очень толстыми, что затрудняет дифференцирование этого образования от плотной опухоли, а также от любого другого поражения, проявляющегося абдоминальным образованием в neonatalном периоде. Поэтому в исследованиях должно быть предусмотрено проведение обычного дифференциального диагноза [209, 210] и, кроме других методов, использована абдоминальная трансиллюминация, сделаны обзорный снимок брюшной поло-

сти, внутривенная пиелография или ультразвуковое сканирование брюшной полости и исследование содержания ванилилманделиевой кислоты в пробе мочи за 12- или 24-часовой период. Почти во всех случаях необходимо проведение лапаротомии, причем хирурги будут, несомненно, стремиться при наличии малейшей возможности сохранить почку на пораженной стороне. Из инфицирующих микроорганизмов, отмеченных в сообщениях до настоящего времени, следует указать *E. coli* [201, 202, 207], грамотрицательные палочки [204], стрептококк группы В [203, 206] и виды *Bacteroides* [205].

Ретроперитонеальный абсцесс

В 3 из 4 описанных случаев ретроперитонеального абсцесса заболевание началось с нарушения проницаемости подвздошной вены, что привело к выраженной отечности одной или обеих нижних конечностей [211, 212]; в 4-м случае было отмечено увеличение размеров живота, на основании чего была предположена нейробластома [213]. Ни у одного из 4 детей, 2 мальчиков и 2 девочек, попавших под наблюдение на 2-й и 3-й неделе жизни, не было серьезных проявлений заболевания; у большинства из них отмечались небольшое повышение температуры и нейтрофильный лейкоцитоз.

В 3 случаях диагноз был установлен в ходе хирургического вмешательства с целью ревизии, в 4-м случае правильный диагноз был поставлен без хирургического вмешательства [211]. Все дети выздоровели. У всех больных из гноя был выделен *S. aureus*. Высказывалось предположение о том, что возможной предрасполагающей причиной у 2 мальчиков было обрезание [211], пункция бедренной вены у одной из девочек [212] и, возможно, травма прямой кишки, связанная с отхождением твердых фекальных масс или введением ректального термометра [213] — у другой девочки.

Параректальный абсцесс

Параректальный абсцесс недостаточно хорошо описан в литературе, хотя, несомненно, встречается. *Agminski, McLean* в результате обследования 700 детей с анарктальными осложнениями отмечали, что анальный свищ имел место у 28 больных; более 90% из них составляли новорожденные мальчики или мальчики грудного возраста, причем у $\frac{3}{4}$ из них заболевание было впервые выявлено в стадии образования абсцесса [214]. *Enberg* и соавт. [215] сообщили, что 17 из 29 детей с параректальными абсцессами, наблюдавшихся на протяжении девятилетнего периода, были в возрасте не более 2 лет; число мальчиков и девочек было одинаково. *Krieger, Chusid* [216] также описывают 29 случаев параректальных абсцессов у детей, наблюдавшихся в течение 10 лет; 13 детей были в возрасте менее

2 лет, причем свыше $\frac{3}{4}$ из них составляли мальчики. В отличие от ситуации, наблюдаемой у взрослых больных, хронические кишечные расстройства или другие заболевания наблюдались лишь у меньшинства детей, хотя было отмечено, что у одного недоношенного ребенка имел место фибробластоз эндокарда [216]. У небольшого числа детей развитию заболевания предшествовали транзиторные кишечные расстройства, диарея или запор. Из основных признаков выделялись повышение температуры или наличие опухолевидных образований, обнаруживаемых при ректальном обследовании. Было высказано предположение, что инфекция начинается в поврежденной слизистой оболочке, однако, как это ни удивительно, ни один из указанных выше авторов не считает введение ректального термометра возможной причиной заболевания.

Бактерии проникают в перианальные ткани и железы анального отверстия и при отсутствии лечения могут распространяться дальше, формируя анальный свищ. Возможно, что абсцесс может развиваться в обратном направлении, вызывая ретроперитонеальное скопление гноя, о чем шла речь выше. Наиболее важным методом лечения является быстрое создание хирургического дренажа; по крайней мере у недоношенных детей желательно проведение антибактериальной терапии. Авторы книги не наблюдали случаев параректального абсцесса. Как и у грудных детей, у детей старшего возраста это заболевание более часто бывает вызвано анаэробными бактериями, чем аэробными [217].

Инфекции пупочной ранки

Инфекции пупочной ранки следовало бы, вероятно, рассматривать совместно с инфекциями сердечно-сосудистой системы, однако уместно упомянуть о них и в этой главе. Под термином «омфалит» обычно понимают воспаление вокруг культи пуповины с наличием гнойного отделяемого. Инфекции сосудов — септический пупочный артериит и пилефлебит пупочной и портальной вен и венозного протока — могут протекать в сочетании с омфалитом или без него. «Фунисит» — термин, применяемый для описания инфильтрации пуповины нейтрофильными лейкоцитами, происходящей до рождения в сочетании с хориоамнионитом (см. гл. 7), может в отдельных случаях распространяться на наружную поверхность брюшной стенки. Это состояние в данном разделе рассматриваться не будет. Специфическая инфекция, вызываемая *S. tetani*, обсуждается в гл. 8.

Нормальный процесс отслойки пуповины. Последовательность событий, происходящих после наложения зажима на пуповину, четко описана Morison [194, 218]. Любое активное вовлечение в процесс нейтрофильных лейкоцитов ограничено формированием грануляционной ткани. Такая фибробластная реакция, обычно создающая барьер для проникновения бактерий, распро-

страняется несколько латеральнее и глубже пупочной ранки. Тканевая реакция обнаруживается в оболочке, неплотно облегающей пупочные артерии. Внутренняя половина слоев интимы и среднего слоя артериальной стенки хотя и подвергается некрозу после сокращения сосудов, не вовлекается в процесс тканевой реакции. Пупочная вена не снабжена наружной оболочкой, однако образующийся в ее просвете сгусток подвергается организации, и таким образом, уже к 3-му или 4-му дню жизни ребенка формируется барьер в виде грануляционной ткани. Вскоре после отпадения пуповинного остатка, в конце 1-й, начале 2-й недели жизни, грануляционная ткань покрывается эпителием. В отличие от тройного красителя, как было показано, применение антибактериальных мазей приводит к более поздней отслойке пуповины [219]. Задержка отслойки на несколько недель считается ненормальным явлением, причем было отмечено его сочетание с синдромом повторных бактериальных инфекций и нарушением подвижности нейтрофилов [220, 221], возможно, обусловленным генетически [220].

Пути проникновения инфекций. Существуют четыре основных пути проникновения инфекций: 1) продвижение инфицированного тромба по просвету пупочной вены (вследствие движений абдоминальной мускулатуры, так как в вене отсутствует кровоток) в порталную систему печени; 2) распространение бактерий в просвет или некротизированные слои стенки одной или обеих артерий (которые не защищены грануляционной тканью); 3) поражение бактериями подкожно-жировую ткань и фасций, покрывающих абдоминальную мускулатуру; 4) распространение бактерий в ткани, находящиеся непосредственно между венами и артериями, и затем из соединительнотканых оболочек артерий — в нижележащую брюшину.

Возникновение и границы распространения процесса асептического пупочного артериита и пилефлебита, поражающего пуповину и выходящего за ее пределы, естественно, не поддаются прижизненной оценке, и их масштабы могут быть с точностью выяснены только при вскрытии с помощью послойных исследований гистологических срезов. Отсутствие омфалита ни в коем случае не исключает возможности указанных выше процессов [218]. Очевидно, что картина ярко протекающего пупочного сепсиса, описанная в обзоре Chamberlain [222], Forshall [223], характерная для XIX — начала XX столетий, в настоящее время встречается редко. Авторам книги, однако, не удалось обнаружить работ последних лет, посвященных исключительно этому вопросу, возможно, что в настоящее время значение омфалита, и особенно артериита и флебита, недооценивают.

Внедрение в практику катетеризации пупочных сосудов привело к необходимости проведения некоторых исследований в отношении возможных инфекционных осложнений. Однако полученные результаты складываются в неясную картину, что, несомненно, связано с проведением исследований на различных кон-

тингентах населения. Результаты проспективного исследования по проблеме катетеризации пупочных сосудов, проведенного в детском отделении больницы города Чикаго, показывают, что у 8% из 86 обследованных детей во время нахождения в сосудах пуповины катетера отмечалась бактериемия, кроме того, в момент удаления катетера были колонизированы в 52% случаев. С кончика катетера и из кровяного русла выделялись микроорганизмы одного и того же вида [224]. Аналогичное проспективное исследование, проведенное в Швеции, выявило наличие бактериемии во время катетеризации у 12% из 65 детей, катетеры были колонизированы при удалении у 24% детей [225]. При ретроспективном исследовании 287 детей в Бостоне, подвергавшихся в течение жизни катетеризации пупочной артерии, в 7 из 86 случаев на вскрытии был обнаружен артериит (8%) [226]. По данным двух патологоанатомических исследований, вероятность возникновения флебита или артериита после катетеризации вены или артерии составляет 8—10% (5/61 и 2/19) и 0—3% (0/28 и 2/77) соответственно [227, 228]. В ходе третьего патологоанатомического исследования по проблеме катетеризации пупочной вены пилефлебит был выявлен лишь в 3% случаев (3/92) [229]. На основании этих данных вряд ли можно категорически утверждать, что артериальные инфекции встречаются реже, чем венозные (см. также гл. 5), но можно сделать вывод, что при малейшей возможности следует избегать этих процедур.

Клинические признаки. Бактериальная колонизация области пупочной ранки происходит вскоре после рождения. Вполне очевидно, как отмечает Morison, что, развившись, инфекция должна закрепиться на ранних этапах, т. е. до полного формирования барьера, представленного грануляционной тканью [218]. Омфалит может проявляться наличием скудного или обильного гнойного отделяемого и в редких случаях сопровождается вовлечением в процесс окружающей кожи, подкожной жировой клетчатки и даже фасций (см. гл. 11). При тщательном уходе и внимательном отношении к остатку пуповины (см. гл. 14) эти явления не должны иметь места. Если отделяемое имеет особенно зловонный запах, нельзя исключать анаэробную инфекцию (см. далее) [230]. Пупочный пилефлебит может клинически проявляться пальпируемой уплотненной пупочной веной в супраумбиликальной области, в отдельных случаях с линейным покраснением вышележащей кожи. Вздутие живота и генерализованное расширение вен на коже брюшной стенки свидетельствуют о переходе процесса в систему портальной вены. Процесс может еще более осложниться развитием абсцессов печени. В 3 из 6 описанных Forshall случаев пупочного септического артериита он сопровождался перитонитом, причем все 3 больных умерли. У одного больного заболевание сохранялось в скрытом состоянии до более позднего периода детства; в возрасте 4 лет и 3 м у этого ребенка из пупка появились гнойные выделения. В ходе

операции было обнаружено, что на участке от пупка до паховой области левая пупочная артерия была «толщиной с сигарету», а брюшина и сальник были спаянными [223].

Микробиология. Микроорганизмы, колонизирующие пупочную область в нормальных условиях, описаны в гл. 4, и очевидно, что именно они принимают участие в развитии пупочной инфекции. Вгоок приводит результаты бактериологических исследований, проведенных в Калифорнии у 23 новорожденных, у которых при среднем возрасте 9 дней (предел колебаний 6—15 дней жизни) появились эритема и гнойное отделяемое из пупочной ранки. В 20 посевах были выделены аэробные микроорганизмы. По степени частоты выделения они распределялись в следующем порядке: β -гемолитический стрептококк группы В, *E. coli*, *S. aureus* и *P. mirabilis*. В 6 случаях были обнаружены смешанные инфекции, представленные аэробными и анаэробными микроорганизмами; только анаэробные микроорганизмы были выделены в 3 случаях. Из выявленных в 22 случаях анаэробных видов отмечались *Bacteroides*, грамположительные кокки и *C. perfringens* [230].

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Предупреждение заболевания. Меры профилактики обсуждаются в гл. 14.

Инфекции сердечно-сосудистой системы

Бактериальный эндокардит

Бактериальный эндокардит является очень редкой неонатальной инфекцией, причем на основании разрозненных сообщений, имеющих по этому вопросу, вывести показатели заболеваемости или распространенности этого заболевания невозможно. Такое состояние наблюдается чаще в острой, чем в подострой форме, диагноз обычно определяется при вскрытии, хотя получающий в настоящее время все большее распространение метод эхокардиографии делает возможным прижизненное распознавание этого заболевания. Магсу, Клеп обнаружили 29 сообщений о случаях, укладывающихся в рамки строгих гистологических и бактериологических критериев [151]. Однако возможно, что отмеченный в последнее время рост показателя выживаемости тяжелобольных младенцев и новорожденных с низкой массой тела при рождении может обусловить более частое выявление этого состояния [231—233]. Из предрасполагающих факторов следует отметить гипоксическое и вызванное непосредственно катетером поражение эндотелия клапанов с последующим бактериальным обсеменением тромбов, образовавшихся в результате этого поражения, причем следует отметить, что аналогичное обсеменение стерильных тромбов, состоящих из тромбоцитов и фибрина, иногда отмечается у младенцев с коагулопатией потребления, врожденными пороками сердца и бактериемией

[232, 234, 235]. Однако в серии работ, проведенных Dunham, бактериальный эндокардит не был выявлен при вскрытии (когда оно производилось), и у некоторых из описанных детей, несомненно, имело место длительное клиническое течение заболевания с признаками распространения инфекции в другие органы [236]. К причинам этого заболевания на современном этапе следует добавить полное парентеральное питание, однако в этом случае наиболее вероятным инфицирующим микроорганизмом является *S. albicans* [237]. В таких ситуациях эндокардит может представлять собой лишь одно из проявлений диссеминированного кандидоза. Сообщалось о сочетании эндокардита с отеком верхней половины тела у ребенка с кандидозным тромбофлебитом, распространившимся на верхнюю полую вену, по-видимому, вторично, вследствие присутствия центрального катетера [238]. Возможно, что число случаев заболевания эндокардитом в неонатальном периоде будет увеличиваться, как это имеет место в более поздних периодах детства [239]. В других описанных случаях эндокардита в качестве причины его развития упоминаются следующие бактерии: *S. aureus*, *S. epidermidis*, стрептококки (во многих наблюдениях без указания вида, однако включая группы В), *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae*, причем последние два вида вместе с α -гемолитическими стрептококками были одновременно выделены у одного младенца [151, 231, 232]. Клиническая картина не отличается от таковой у любого больного ребенка. У некоторых детей во время заболевания появлялись ранее не отмечавшиеся сердечные шумы и иногда — признаки сердечной недостаточности с застойными явлениями, а также гематурия [231, 233, 240]. Такие симптомы должны побудить к быстрому проведению серийной эхокардиографии в двух измерениях. Это исследование в настоящее время делает возможным прижизненное установление диагноза бактериального эндокардита. Характерный «мохнатый», «шершавый» вид неравномерно утолщенных створок клапанов, обнаруживаемый при помощи эхокардиографии, должен настораживать. Однако до сих пор не известно, как велики должны быть наросты на клапанах, что затрудняет возможность их определения с помощью этого метода [240]. Кроме того, применение этого метода не всегда приводит к успешным результатам [233]. Почти все случаи бактериального эндокардита, описанные в литературе, закончились смертью больных и последующим проведением вскрытия, хотя это заболевание не всегда является главной причиной смерти. Имеется одно недавнее сообщение о благоприятном исходе [250]. Наиболее часто отмечалось поражение митрального клапана в изолированной форме или в комбинации с поражением других клапанов. При гистологическом исследовании обнаруживаются множественные, сливающиеся между собой, ломкие вегетации, состоящие из бактерий и тромбов [152]. Результаты вскрытий приведены в работах Potter [195], Morison [218].

Перикардит

Гнойный перикардит, как и бактериальный эндокардит, в типичных случаях осложняет течение других тяжелых неонатальных инфекций, главным образом легочных. Хорошим дополнительным методом исследования при постановке клинического диагноза является метод эхокардиографии. Теоретически использование этого метода обеспечивает лучший прогноз исхода заболевания. Гнойный перикардит наблюдается редко, Marcus, Klein смогли обнаружить лишь 20 случаев заболевания, описанных в литературе за последние 50 лет [151]. По данным этих сообщений, инфицирующими микроорганизмами являлись: *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. wichita*. Был описан также случай перикардита, вызванного *Mycoplasma hominis*, однако в этом наблюдении хотя и имел место массивный выпот в полость перикарда, но он не был выражено гнойным [241].

Клинически начало заболевания, как правило, проявляется респираторным дистресс-синдромом в сочетании с признаками системного заболевания, такого как вялое сосание и летаргия. По мере увеличения количества жидкости в полости перикарда становится очевидным ухудшение сердечной деятельности. Иногда очень трудно дифференцировать перикардит от миокардита только на основании клинических данных, так как при обоих этих нарушениях могут наблюдаться приглушенные сердечные тоны, тахикардия, гепатомегалия, а также низкий вольтаж электрокардиографической кривой в сочетании с отклонением сегмента *ST* вверх и появлением отрицательного зубца *T* [242]. Шум трения перикарда обычно не выслушивается, однако у большого ребенка бывает трудно продемонстрировать наличие классических признаков сердечной тампонады: парадоксальный пульс (значительное уменьшение пульсовой волны при входе), снижение величины пульсового толчка, наполнение яремных вен и падение артериального давления. Рентгенологические признаки шарообразного увеличения сердца могут часто наблюдаться как при миокардите, так и при перикардите. Наиболее надежным методом диагностики является эхокардиография; на эхокардиограмме между перикардом и эпикардом определяется пространство, свободное от эха. «Раскачивающееся сердце» (при наличии массивного выпота в полость перикарда) является дополнительным признаком перикардита [243].

По данным литературы, для перикардита характерен плохой прогноз. В обзоре, представленном Marcus, Klein, описан лишь один выживший больной; первыми о таком случае сообщили Neimann и соавт. [244]. Ребенок, у которого в младенческом возрасте при помощи метода чистой культуры из пробы выпота были выделены *Mycoplasma hominis*, также выжил после длительного лечения. Подробности лечения обсуждаются в гл. 13.

Миокардит

Наиболее часто выделяемым микроорганизмом при миокардите является *Toxoplasma gondii*. В мышечных волокнах миокарда могут обнаруживаться кисты, причем сами волокна часто остаются интактными. Однако при разрыве кисты в окружающие ткани возникает воспалительная реакция, сопровождающаяся инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими и мононуклеарными клетками и ведущая к возникновению гиалинового некроза и фрагментации мышечных волокон миокарда. У тяжело больных детей, в случае развития инфекции в начале беременности, при рождении могут отмечаться генерализованные отеки [245].

Аневризмы кровеносных сосудов, сопровождающиеся бактериальной инфекцией

Аневризмы кровеносных сосудов, сопровождающиеся бактериальной инфекцией, часто определяют термином «микотические аневризмы», что, однако, не совсем верно, так как грибковые инфекции редко являются причиной возникновения аневризм. Thompson и соавт. [246] считают, что впервые этот термин ввел Уильям Ослер, говоря о возможности «возникновения аневризмы в результате бактериальной инфекции стенки сосуда». Однако его работа была главным образом посвящена бактериальному эндокардиту, и, по-видимому, еще до ее появления термин уже применялся для описания некоторых форм этого состояния [247]. Grenner использовал термин «микотический» для описания аневризм легочной артерии, имея в виду инфекцию врожденной аневризмы или аневризмы, возникшей в результате пристеночного стояния септического эмбола [248]. Предпочтительнее избегать употребления этого термина.

Септические аневризмы сосудистой стенки, которые подразделяются на первичные и вторичные, а также истинные и ложные [248], в неонатальном периоде встречаются крайне редко. У девочки в возрасте 33 дней заболевание, вызванное *S. aureus*, началось с бактериемии, пневмонии и эмпиемы, а позднее образовалась истинная аневризма легочной артерии. Диагноз был поставлен с помощью катетеризации сердца. Конкретные условия не позволили провести резекцию аневризмы без одновременной тотальной левосторонней пульмонэктомии [249]. Нельзя исключить возможность, что аневризма была вторичной по отношению к септическому эмболическому эндартерииту ампулы артериального протока.

Аневризмы аорты, возникающие в качестве осложнения катетеризации пупочной артерии, наиболее полно представлены в обзоре Thompson и соавт. [246]. В нем описаны два случая, наблюдаемые этими авторами, а также 9 других случаев из литературных источников. У 10 из 11 детей, у большинства из ко-

торых была низкая масса тела при рождении, были получены положительные результаты исследования культуры крови, причем во всех случаях выявлялись стафилококки, коагулазоположительные, коагулазоотрицательные, а также неуказанной принадлежности. В 2 случаях были выделены смешанные культуры — коагулазоотрицательные стафилококки в сочетании с *E. coli* или *Klebsiella pneumoniae* соответственно. В 7 случаях отмечалось поражение грудного отдела аорты, в 3 — абдоминального отдела аорты, в одном случае точная локализация не указана. Thompson и соавт. в своей работе напоминают, что при отсутствии повреждений нормальная аорта обладает выраженной резистентностью к бактериальной инвазии, однако в случае нарушения целостности эндотелия создаются условия для агрегации тромбоцитов и формирования тромба [246]. В настоящее время хорошо известно, что тромбоз катетеров пупочной артерии или сосудистой стенки, обычно вблизи кончика катетера, встречается относительно часто. Одновременное наличие бактериемии создает условие для непосредственной бактериальной инвазии пораженной стенки артерии либо сгустка, находящегося в катетере. Инфицированные тромбоэмболы, происходящие из обоих этих участков, могут отрываться и прикрепляться к артериальной стенке вазавазорум. В обоих случаях может иметь место формирование аневризмы.

По мнению Thompson и соавт., диагноз установить очень трудно. Повторное повышение температуры, тахипноэ, кашель, свистящее дыхание и грубый крик являются малоспецифичными симптомами, однако пальпация пульсирующего абдоминального образования, особенно при внезапном увеличении его размеров, должна наводить на мысль о возможности аневризмы. Двое из 11 грудных детей считались здоровыми вплоть до момента разрыва аневризмы со смертельным исходом. При рентгенологическом обследовании можно обнаружить абдоминальное или медиастинальное образование, кроме того, были описаны случаи кальцификации сосудов в виде кольцевидных образований. Среди других методов диагностики следует отметить ангиографию или компьютерную томографию. Определенную роль в постановке диагноза может играть метод ультразвукового сканирования брюшной полости. Семь из 11 детей умерли, однако не во всех случаях причиной смерти была аневризма аорты [246].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mauriceau F.* The Diseases of Women with Child and in Child Beds. Translated from the French by Hugh Chamberlen, M. D. 1983, p. 398.
2. *Miller M. J.* Fungal infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 464—506.
3. *Kozinn P. J., Taschdjian C. L., Wiener H., Dragutsky D., Minsky A.* Neonatal candidiasis. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1958, 5, 803—815.
4. *Shrand H.* Thrush in the newborn. — *Br. Med. J.*, 1961, 2, 1530—1533.

5. *Steinhauer P. F.* Ludwig's angina: report of a case in a 12-day-old boy. — *J. Oral. Surg.*, 1967, 25, 251—254.
6. *Clark F. H., Barysh N.* Retropharyngeal abscess in an infant of six weeks, complicated by pneumonia and osteomyelitis, with recovery. Report of a case. — *Arch. Pediatr.*, 1936, 53, 417—419.
7. *Ghosal S. P., Sen Gupta P. C., Mukherjee A. K., Choudhury M., Dutta N., Sarkar A. K.* Noma neonatorum: its aetiopathogenesis. — *Lancet*, 1978, 2, 289—291.
8. *Marcy S. M., Guerrant R. L.* Microorganism responsible for neonatal diarrhea. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 917—1013.
9. *Mata L.* Comparison of tropical and temperate zone diarrheal problems. In: *Etiology, Pathophysiology, and Treatment of Acute Gastroenteritis*. Report of the Seventy-Fourth Ross Conference on Pediatric Research. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1978, pp. 52—55.
10. *Mata L. J., Urrutia J. J., Garcia B., Fernandez R., Behar M.* Shigella infection in breast-fed Guatemalan Indian neonates. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 142—146.
11. *Mata L. J., Urrutia J. J.* Intestinal colonization of breast-fed children in a rural area of low socioeconomic level. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1971, 176, 93—109.
12. *Glass R. I., Svennerholm A.-M., Stoll B. J., Khan M. R., Belayet Hos-sain K. M., Huq M. I., Holmgren J.* Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1389—1392.
13. *Jelliffe D. B., Jelliffe E. F. P.* *Human Milk in the Modern World*. Psychosocial, Nutritional, and Economic Significance. Oxford, England, Oxford University Press, 1978.
14. *Svanborg Eden C., Carlsson B., Hanson L. A., Jann B., Jann K., Korhonen T., Wadstrom T.* Anti-pili antibodies in breast milk (letter). — *Lancet*, 1979, 2, 1235.
15. *Kozinn P. J., Taschdjian C. L.* Enteric candidiasis. Diagnosis and clinical considerations. — *Pediatrics*, 1962, 30, 71—85.
16. *Anders B. J., Lauer B. A., Paisley J. W.* Campylobacter gastroenteritis in neonates. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 900—902.
17. *Shapiro E. D.* Yersinia enterocolitica septicemia in normal infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 477—478.
18. *Botman T. H., Ruys P. J.* Amoebic appendicitis in a newborn infant. — *Trop. Geogr. Med.*, 1963, 15, 221—224.
19. *Axton J. H. M.* Amoebic proctocolitis and liver abscess in a neonate. — *S. Afr. Med. J.*, 1972, 46, 258—259.
20. *Stein H., Beck J., Solomon A., Schmaman A.* Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies. — *Br. Med. J.*, 1972, 2, 616—619.
21. *Henderson A., Maclaurin J., Scott J. M.* Pseudomonas in a Glasgow baby unit. — *Lancet*, 1969, 2, 316—317.
22. *Rozansky R., Berant M., Rosenmann E., Ben-Ari Y., Sterk V. V.* Enteropathogenic Escherichia coli infections in infants during the period from 1957 to 1962. — *J. Pediatr.*, 1964, 64, 521—527.
23. *Farmer K., Hassall I. B.* An epidemic of E. coli type 055:K59 (B5) in a neonatal unit. — *NZ Med. J.*, 1973, 77, 372—375.
24. *Kenna A. P.* Personal communication, 1983.
25. *Dickson J. A. S.* Necrotizing enterocolitis in the newborn infant. In: Moore T. D. (ed.) *Necrotizing Enterocolitis in the Newborn Infant*. Report of the Sixty-Eighth Ross Conference on Pediatric Research. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1975, pp. 13—18.
26. *Kliegman R. M., Fanaroff A. A.* Neonatal necrotizing enterocolitis in the absence of pneumatosis intestinalis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 618.
27. *Berdon W. E., Grossman H., Baker D. H., Mizrahi A., Barlow O., Blanc W. A.* Necrotizing enterocolitis in the premature infant. — *Radiology*, 1964, 83, 879—887.

28. *Fetterman G. H.* Neonatal necrotizing enterocolitis—old pit-fall or new problem? — *Pediatrics*, 1971, 48, 345—348.
29. *Henley W. L.* *History.* In: Brown E. G., Sweet A. Y. (eds.) *Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Monographs in Neonatology.* New York, Grune and Stratton, 1980, pp. 1—10.
30. *Waldhausen J. A., Herendeen T., King H.* Necrotizing colitis of the newborn: common cause of perforation of the colon. — *Surgery*, 1963, 54, 365—372.
31. *Bartlett J. G., Gorbach S. L.* Pseudomembranous enterocolitis (antibiotic-related colitis). — *Adv. Intern. Med.*, 1977, 22, 455—476.
32. *Ryder R. W., Shelton J. D., Guinan M. E. and the Committee on Necrotizing Enterocolitis.* Necrotizing enterocolitis. A prospective multicenter investigation. — *Am. J. Epidemiol.*, 1980, 112, 113—123.
33. *Brown E. G., Sweet A. Y.* Neonatal necrotizing enterocolitis. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1982, 29, 1149—1170.
34. *Finer N. N., Moriarty R. R.* Incidence of necrotizing enterocolitis (letter). — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 170—171.
35. *Silverman W. A.* *Retroileal Fibroplasia: A Modern Parable. Monographs in Neonatology.* New York, Grune and Stratton, 1980.
36. *Puri P., Guiney E. J.* Neonatal necrotizing enterocolitis: comparative study in three large maternity hospitals. — *Br. Med. J.*, 1980, 281, 482—483.
37. *Brown E. G., Sweet A. Y. (eds.)* *Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Monographs in Neonatology.* New York, Grune and Stratton, 1980.
38. *Mollitt D. L., Golladay E. S.* Postoperative neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1982, 17, 757—763.
39. *Krouskop R. W., Brown E. G., Sweet A. Y.* The relationship of feeding to necrotizing enterocolitis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1974, 8, 383.
40. *Goldman H. I.* Feeding and necrotizing enterocolitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 553—555.
41. *Krouskop R. W.* Influence of feeding practices. In: Brown E. G., Sweet A. Y. (eds.) *Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Monographs in Neonatology.* New York, Grune and Stratton, 1980, pp. 57—68.
42. *Bell E. F., Warburton D., Stonestreet B. S., Oh W.* High-volume fluid intake predisposes premature infants to necrotizing enterocolitis (letter). — *Lancet*, 1979, 2, 90.
43. *Hey E. N., Ellis M. I., Walker W.* Ileocolitis after exchange transfusion (letter). — *Lancet*, 1972, 1, 266.
44. *Shapiro M., Stein H., Olinsky A.* Necrotizing enterocolitis and exchange transfusion. — *S. Afr. Med. J.*, 1973, 47, 1236—1238.
45. *Votteler T. P.* Necrotizing enterocolitis in a pyropagus conjoined twin. — *J. Pediatr. Surg.*, 1982, 17, 555—557.
46. *Howard F. M., Flynn D. M., Bradley J. M., Noone P., Szawatkowski M.* Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by *Clostridium butyricum*. — *Lancet*, 1977, 2, 1099—1102.
47. *Lloyd J. R.* The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. — *J. Pediatr. Surg.*, 1969, 4, 77—84.
48. *Touloukian R. J., Spencer R. P., Stinson K. K.* Alimentary circulation in the pup during the postnatal period. — *Arch. Surg.*, 1971, 102, 516—520.
49. *Barlow B., Santulli T. V., Heird W. C., Pitt J., Blanc W. A., Schullinger J. N.* An experimental study of acute neonatal enterocolitis—the importance of breast milk. — *J. Pediatr. Surg.*, 1974, 9, 587—594.
50. *Barlow B., Santulli T. V.* Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on the development of enterocolitis in an animal model. — *Surgery*, 1975, 77, 687—690.
51. *Pitt J., Barlow B., Heird W. C.* Protection against experimental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I. Role of milk leukocytes. — *Pediatr. Res.*, 1977, 11, 906—909.
52. *deLemos R. A., Rogers J. H. Jr., McLaughlin G. W.* Experimental production of necrotizing enterocolitis in newborn goats (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1974, 8, 380.

53. *Kliegman R. M.* Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1979, 26, 327—344.
54. *Frantz I. D. III, L'Heureux P., Engel R. R., Hunt C. E.* Necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 259—263.
55. *Bell M. J., Shackelford P., Feigin R. D., Ternberg J. L., Brotherton T.* Epidemiologic and bacteriologic evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1979, 14, 1—4.
56. *Westra-Meijer C. M. M., Degener J. E., Dzoljic-Danilovic G., Michel M. F., Mettau J. W.* Quantitative study of the aerobic and anaerobic faecal flora in neonatal necrotising enterocolitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 523—528.
57. *Stanley M. D., Null D. M. Jr., deLemos R. A.* Relationship between intestinal colonization with specific bacteria and the development of necrotizing enterocolitis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1977, 11, 543.
58. *Moomjian A. S., Peckham G. J., Fox W. W., Pereira G. R., Schaberg D. A.* Necrotizing enterocolitis — endemic vs epidemic form (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1978, 12, 530.
59. *Tseng P. I., Zarafu I. W.* Late onset enterocolitis in small prematures (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 508.
60. *Hill H. R., Hunt C. E., Matsen J. M.* Nosocomial colonization with *Klebsiella* Type 26, in a neonatal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis, and necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 415—419.
61. *Speer M. E., Taber L. H., Yow M. D., Rudolph A. J., Urteaga J., Waller S.* Fulminant neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis associated with a «nonenteropathogenic» strain of *Escherichia coli*. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 91—95.
62. *Powell J., Bureau M. A., Pare C., Gaildry M.-L., Cabana D., Patriquin H.* Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 330—5573 in a neonatal intensive care unit. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1152—1154.
63. *Fraga J. R., Hierholzer J. C., Lagoc A. T., Sinkford S. M.* Necrotising enterocolitis (letter). — *J. Infect. Dis.*, 1981, 3, 196—197.
64. *Johnson F. E., Crnic D. M., Simmons M. A., Lilly J. R.* Association of fatal Coxsackie B₂ viral infection and necrotizing enterocolitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 802—804.
65. *Lake A. M., Lauer B. A., Clark J. C., Wesenberg R. L., McIntosh K.* Enterovirus infections in neonates. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 787—791.
66. *Dearlove J., Latham P., Dearlove B., Pearl K., Thomson A., Lewis I. G.* Clinical range of neonatal rotavirus gastroenteritis. — *Br. Med. J.*, 1983, 286, 1473—1475.
67. *Chany C., Moscovici O., Lebon P., Rousset S.* Association of coronavirus infection with neonatal necrotising enterocolitis. — *Pediatrics*, 1982, 69, 209—214.
68. *Ryder R. M., Buxton A. E., Wachsmuth I. K., Mason E., Barrett F. F.* Heat-stable enterotoxigenic *Escherichia coli* and necrotizing enterocolitis: lack of an association. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 302—303.
69. *Cushing A. H.* Necrotizing enterocolitis with *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. — *Pediatrics*, 1983, 71, 626—630.
70. *Coello-Ramirez P., Gutierrez-Topete G., Lifshitz F.* Pneumatosis intestinalis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1970, 120, 3—9.
71. *Murrell T. G. C., Roth L., Egerton J., Samels J., Walker P. D.* Pig-bel enteritis necroticans. A study in diagnosis and management. — *Lancet*, 1966, 1, 217—222.
72. *Zeissler J., Rassfeld-Sternberg L.* Enteritis necroticans due to *Clostridium welchii* type F. — *Br. Med. J.*, 1949, 1, 267—269.
73. *Foster W. D.* The bacteriology of necrotizing jejunitis in Uganda. — *East Afr. Med. J.*, 1966, 43, 550—553.
74. *Headington J. T., Sathornsumathi S., Simark S., Sujatanond W.* Segmental infarcts of the small intestine and mesenteric adenitis in Thai children. — *Lancet*, 1967, 1, 802—806.

75. *Shann F., Lawrence G., Jun-Di P.* Enteritis necroticans in China (letter). — *Lancet*, 1979, 1, 1083—1084.
76. *Lawrence G., Walker P. D.* Pathogenesis of enteritis necroticans in Papua New Guinea. — *Lancet*, 1976, 1, 125—126.
77. *Larson H. E., Parry J. V., Price A. B., Davies D. R., Dolby J., Tyrrell D. A. J.* Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 1246—1248.
78. *George W. L., Sutter V. L., Goldstein E. J. C., Ludwig S. L., Finegold S. M.* Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. — *Lancet*, 1978, 1, 802—803.
79. *Rifkin G. D., Fekety F. R., Silva J. Jr., Sack R. B.* Antibiotic-induced colitis. Implication of a toxin neutralised by *Clostridium sordelli* antitoxin. — *Lancet*, 1977, 2, 1103—1106.
80. *Larson H. E., Price A. B.* Pseudomembranous colitis: presence of clostridial toxins. — *Lancet*, 1977, 2, 1312—1314.
81. *Bartlett J. G., Chang T. W., Gurwith M., Gorbach S. L., Onderdonk A. B.* Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing *Clostridia*. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 531—534.
82. *Larson H. E., Price A. B., Hanour P., Borriello S. P.* *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. — *Lancet*, 1978, 1, 1063—1066.
83. *Blenkinsopp W. K., Dupont P. A.* Bacteria in necrotising enterocolitis (letter). — *Lancet*, 1977, 2, 617.
84. *Graham J. M.* An investigation into the aerobic and anaerobic bacterial flora of normal and ill/low birth-weight newborn babies. PhD Thesis, University of London, 1975.
85. *Gothevors L., Blenkarn I.* *Clostridium butyricum* and necrotising enterocolitis (letter). — *Lancet*, 1978, 1, 52—53.
86. *Gothevors L. A., Davies P. A.* Feeding pre-term infants with raw and heat-sterilised human milk: effects on faecal flora. In: Visser H. K. A. (ed.) *Nutrition and Metabolism of the Fetus and Infant*. The Hague, Netherlands, Martinus Nijhoff Publishers, 1979, pp. 285—295.
87. *Pereira V. L., Turcot R., Brunet C.* Colite necrotique du nouveau-ne avec survie. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1968, 98, 600—603.
88. *Pedersen P. V., Hansen F. H., Halvæg A. B., Christiansen E. D., Justesen T., Høgh P.* Necrotising enterocolitis of the newborn — is it gas-gangrene of the bowel? — *Lancet*, 1976, 2, 715—716.
89. *Bradley J. M., Szawatkowski M., Noone P., Howard F. M., Flynn D. M.* *Clostridia* in necrotising enterocolitis (letter). — *Lancet*, 1978, 1, 389—390.
90. *Sturm R., Staneck J. L., Stauffer L. R., Neblett W. W.* III Neonatal necrotizing enterocolitis associated with penicillin-resistant, toxigenic *Clostridium butyricum*. — *Pediatrics*, 1980, 66, 928—931.
91. *Kosloske A. M., Ulrich J. A., Hoffman H.* Fulminant necrotising enterocolitis associated with *Clostridia*. — *Lancet*, 1978, 2, 1014—1016.
92. *Chang T.-W., Areson P.* Neonatal necrotizing enterocolitis: absence of enteric bacterial toxins (letter). — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 424.
93. *Kelsey M. C., Vince A. J.* *Clostridia* in neonatal faeces (letter). — *Lancet*, 1979, 2, 100.
94. *Cashore W. J., Peter G., Lauermann M., Stonestreet B. S., Oh W.* *Clostridia* colonization and *Clostridial* toxin in neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 308—311.
95. *Donta S. T., Myers M. G.* *Clostridium difficile* toxin in asymptomatic neonates. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 431—434.
96. *Sherertz R. J., Sarubbi F. A.* The prevalence of *Clostridium difficile* and toxin in a nursery population: a comparison between patients with necrotizing enterocolitis and an asymptomatic group. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 435—439.
97. *Stark P. L., Lee A.* *Clostridia* isolated from the feces of infants during the first year of life. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 362—365.

98. *Mardh P.-A., Helin I., Colleen I., Oberg M., Holst E.* Clostridium difficile toxin in faecal specimens of healthy children and children with diarrhoea. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 275—278.
99. *Han V. K. M., Sayed H., Chance G. W., Shaheed W. A. K., Brabyn D. G.* Outbreak of *C. difficile* necrotizing enterocolitis (NEC): a case for oral vancomycin therapy? (Abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 290A.
100. *Larson H. E., Barclay F. E., Honour P., Hill I. D.* Epidemiology of Clostridium difficile in infants. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 727—733.
101. *Stark P. L., Lee A., Parsonage B. D.* Colonization of the large bowel by Clostridium difficile in healthy infants: quantitative study. — *Infect. Immun.*, 1982, 35, 895—899.
102. *Taylor N. S., Thorne G. M., Bartlett J. G.* Separation of an enterotoxin from the cytotoxin of Clostridium difficile (abstract). — *Clin. Res.*, 1980, 28, 285A.
103. *Stevenson J. K., Oliver T. K., Graham C. B., Bell R. S., Gould V. E.* Aggressive treatment of neonatal necrotizing enterocolitis: 38 patients with 25 survivors. — *J. Pediatr. Surg.*, 1971, 6, 28—35.
104. *Santulli T. V., Schullinger J. N., Heird W. C., Gongaware R. D., Wigger J., Barlow B., Blanc W. A., Berdon W. E.* Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. — *Pediatrics*, 1975, 55, 376—387.
105. *Gall N. Y.* The role of intestinal flora in gas formation. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1968, 150, 27—30.
106. *Levitt M. D.* Production and excretion of hydrogen gas in man. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 122—127.
107. *Engel R. R., Virnig N. L., Hunt C. E., Levitt M. D.* Origin of mural gas in necrotizing enterocolitis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1973, 7, 292.
108. *deSa D. J.* The spectrum of ischemic bowel disease in the newborn. In: Rosenberg H. S., Bolande R. P. (eds.) *Perspectives in Pediatric Pathology*. Vol. 2. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1976, pp. 273—309.
109. *Fraser G. C., Berry C.* Mortality in neonatal Hirschsprung's disease: with particular reference to enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1967, 2, 205—211.
110. *Hobin F. P.* Pseudomembranous enterocolitis. A fatal complication of congenital aganglionic megacolon. — *Am. J. Dis. Child.*, 1966, 111, 661—663.
111. *Rampling A., Warren R. E., Berry P. J., Swirsky D., Hoggarth C. E., Bevan P. C.* Atypical Clostridium difficile in neutropenic patients (letter). — *Lancet*, 1982, 2, 162—163.
112. *Joshi V. V.* Implications of pathologic findings in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (letter). — *Pediatrics*, 1977, 59, 954—955.
113. *Rodin A. E., Nichols M. M., Hsu F. L.* Necrotizing enterocolitis occurring in full-term neonates at birth. — *Arch. Pathol.*, 1973, 96, 335—338.
114. *Gray E. S., Lloyd D. J., Miller S. S., Davidson A. I., Balch N. J., Horne C. H. W.* Evidence for an immune complex vasculitis in neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 759—763.
115. *Joshi V. V., Winston Y. E., Kay S.* Neonatal necrotizing enterocolitis. Histologic evidence of healing. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 113—116.
116. *Chiba T., Watanabe I., Kasai M.* Colonic atresia following necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1975, 10, 965—966.
117. *Krasna I. H., Becker J. M., Schneider K. M., Beck A. R.* Colonic stenosis following necrotizing enterocolitis of the newborn. — *J. Pediatr. Surg.*, 1970, 5, 200—206.
118. *Lloyd D. A., Cywes S.* Intestinal stenosis and enterocyst formation as late complications of neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1973, 8, 479—486.
119. *Cockrill H., Oliphant M., Grossman H.* Intestinal strictures in the neonate. A complication of ischemic bowel disease. — *Am. J. Roentgenol.*, 1975, 123, 764—769.
120. *Bell M. J., Ternberg J. L., Askin F. B., McAlister W., Shackelford G.* Intestinal stricture in necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1976, 11, 319—327.

121. *Rabinowitz J. G., Wolf B. S., Feller M. R., Krasna I.* Colonic changes following necrotizing enterocolitis in the newborn. — *Am. J. Roentgenol.*, 1968, 103, 359—364.
122. *Hopkins G. B., Gould V. E., Stevenson J. K., Oliver T. K. Jr.* Necrotizing enterocolitis in premature infants. A clinical and pathologic evaluation of autopsy material. — *Am. J. Dis. Child.*, 1970, 120, 229—232.
123. *Yu V. Y. H., Tudehope D. I., Gill G. J.* Neonatal necrotizing enterocolitis. I. Clinical aspects. — *Med. J. Aust.*, 1977, 1, 685—688.
124. *Bunton G. L., Durbin G. M., McIntosh N., Shaw D. G., Taghizadeh A., Reynolds E. O. R., Rivers R. P. A., Urman G.* Necrotizing enterocolitis. Controlled study of 3 years' experience in a neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 772—777.
125. *Lister J., Asopa H., Cardenas F., Gill B.* Neonatal necrotizing enterocolitis. — *Progr. Pediatr. Surg.*, 1978, 11, 75—86.
126. *Richmond J. A., Mikity V.* Benign form of necrotizing enterocolitis. — *Am. J. Roentgenol.*, 1975, 123, 301—306.
127. *Berkowitz G. P., Buntain W. L., Cassidy G.* Milk curd obstruction mimicking necrotizing enterocolitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 989—990.
128. *Stine M. J., Harris H.* Intussusception in a premature infant simulating neonatal necrotizing enterocolitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 76—77.
129. *Leonidas J. C., Hall R. T.* Neonatal pneumatosis coli: a mild form of neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 456—459.
130. *Wolje J. N., Evans W. A.* Gas in the portal veins of the liver in infants. A roentgenographic demonstration with postmortem anatomical correlation. — *Am. J. Roentgenol.*, 1955, 74, 486—489.
131. *Miskin M., Reilly B. J.* Gas in the intestinal wall and portal venous system in infants. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1969, 101, 129—134.
132. *Arnon R. G., Fishbein J. F.* Portal venous gas in the pediatric age group. Review of the literature and report of twelve new cases. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 255—259.
133. *Leonidas J. C., Krasna I. H., Fox H. A., Broder M. S.* Peritoneal fluid in necrotizing enterocolitis: a radiologic sign of clinical deterioration. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 672—675.
134. *Kosloske A. M., Lilly J. R.* Paracentesis and lavage for diagnosis of intestinal gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1978, 13, 315—320.
135. *Book L. S., Herbst J. J., Jung A. L.* Comparison of fast- and slow-feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 463—466.
136. *Pearlman M. A., Gupta V., Fong-de Leon E., Skalina M. E.* The clintest: an inadequate screen for necrotizing enterocolitis (NEC) (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 330A.
137. *Torma M. J., deLemos R. A., Rogers J. R. Jr., Diserens H. W.* Necrotizing enterocolitis in infants. Analysis of forty-five consecutive cases. — *Am. J. Surg.*, 1973, 126, 758—761.
138. *Hutter J. J. Jr., Hathaway W. E., Wayne E. R.* Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 1026—1031.
139. *Tudehope D. I., Yu V. Y. H.* The haematology of neonatal necrotizing enterocolitis. — *Aust. Paediatr. J.*, 1977, 13, 193—199.
140. *Seger R., Joller P., Bird G. W. G., Wingham J., Wuest J., Kenny A., Rapp A., Garzoni D., Hitzig W. H., Duc G.* Necrotising enterocolitis and neuraminidase-producing bacteria. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1980, 35, 121—128.
141. *Schullinger J. N., Mollitt D. L., Vinocur C. D., Santulli T. V., Driscoll J. M. Jr.* Neonatal necrotizing enterocolitis. Survival, management, and complications: a 25-year study. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 612—614.
142. *Touloukian R. J., Duncan R.* Acquired aganglionic megalocolon in a premature infant: report of a case. — *Pediatrics*, 1975, 56, 459—462.
143. *Weinberg R. J., Klish W. J., Smalley J. R., Brown M. R., Putman T. C.* Acquired distal aganglionosis of the colon. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 406—409.

144. *Lazar H. L., Wesley J. R., Weintraub W. H., Coran A. G.* Pseudomembranous colitis associated with antibiotic therapy in a child: report of a case and review of the literature. — *J. Pediatr. Surg.*, 1978, 13, 488—491.
145. *Scopes J. W., Smith M. F., Beach R. C.* Pseudomembranous colitis and sudden infant death (letter). — *Lancet*, 1980, 1, 1144.
146. *Adler S. P., Chandrika T., Berman W. F.* Clostridium difficile associated with pseudomembranous colitis. Occurrence in a 12-week-old infant without prior antibiotic therapy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 820—822.
147. *Donta S. T., Stuppy M. S., Myers M. G.* Neonatal antibiotic-associated colitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 181—182.
148. *Richardson S. A., Brookfield D. S. K., French T. A., Gray J.* Pseudomembranous colitis in a 5-week-old infant. — *Br. Med. J.*, 1981, 283, 1510.
149. *Mandal B. K., Watson B., Ellis M.* Pseudomembranous colitis in a 5-week-old infant. — *Br. Med. J.*, 1982, 284, 345—346.
150. *Gutman L. T., Idriss Z. H., Gehlbach S., Blackmon L.* Neonatal staphylococcal enterocolitis: association with indwelling feeding catheters and *S. aureus* colonization. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 836—839.
151. *Marcy S. M., Klein J. O.* Focal bacterial infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 782—819.
152. *Srouji M. N., Buck B. E.* Neonatal appendicitis: ischemic infarction in incarcerated inguinal hernia. — *J. Pediatr. Surg.*, 1978, 13, 181—182.
153. *Bar-Maor J. A., Zeltzer M.* Acute appendicitis located in a scrotal hernia of a premature infant. — *J. Pediatr. Surg.*, 1978, 13, 177—179.
154. *Walsh S. Z.* The incidence of external hernias in premature infants. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1962, 51, 161—164.
155. *Fowkes G. L.* Neonatal appendicitis. — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 997—998.
156. *Kwong M. S., Dinner M.* Neonatal appendicitis masquerading as necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 917—918.
157. *Duggan M. B., Khwaja M. S.* Neonatal primary peritonitis in Nigeria. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 130—132.
158. *Fowler R. Jr.* Primary peritonitis. — *Aust. NZ J. Surg.*, 1957, 26, 204—213.
159. *Scott J. E. S.* Intestinal obstruction in the newborn associated with peritonitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1963, 38, 120—123.
160. *Johnson D. E., Conroy M.-M., Foker J. E., Ferrieri P., Thompson T. R.* Candida peritonitis in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 298—300.
161. *Beaven D. W.* Staphylococcal peritonitis in the newborn. — *Lancet*, 1958, 1, 869—871.
162. *Peter G., Hazard J.* Neonatal Group A streptococcal disease. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 454—455.
163. *Cooke R. W. I.* Bacteroides fragilis septicaemia and meningitis in early infancy. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 241—243.
164. *Germain M., Jezequel C., Coutel Y.* Les peritonites neonatales. A propos de 15 observations. — *Ann. Pediatr.*, 1968, 15, 725—738.
165. *Singer B., Hammar B.* Neonatal peritonitis. — *S. Afr. Med. J.*, 1972, 46, 987—993.
166. *Fowler R.* Primary peritonitis: changing aspects 1956—1970. — *Aust. Paediatr. J.*, 1971, 7, 73—83.
167. *Hardman R. P., Bowerman D.* Appendicitis in the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 99—101.
168. *Katsunai T.* Abscess of the liver of umbilical origin in infants. Report of two cases. — *Am. J. Dis. Child.*, 1936, 51, 1385—1396.
169. *Pouyanne (M.), Martin M.* Abces du foie a staphylocoques chez un nouveau-ne, complice de suppuration sous-phrenique puis de peritonite a evolution subaigue. Guerison. — *J. Med. Bordeaux*, 1953, 130, 929—930.
170. *Zimmerman L. E.* Fatal fungus infections complicating other diseases. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1955, 25, 46—65.

171. *Betke K., Richarz H.* Nabelsepsis mit Pylephlebitis, multiplen Leberabscessen, Lungenabscessen und Osteomyelitis. Ausgang in Heilung. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1957, 105, 70—72.
172. *Madsen C. M., Secouris N.* Solitary liver abscess in a newborn. — *Surgery*, 1960, 47, 1005—1009.
173. *Pyrttek L. J., Bartus S. A.* Hepatic pyemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1965, 272, 551—554.
174. *Heck W., Rehbein F., Reismann B.* Pyogene Leberabszesse in Sauglingsalter. — *Z. Kinderchir (Suppl.)*, 1966, 49—57.
175. *Sharma K., Kumar R.* Solitary abscess of the liver in a newborn infant. — *Surgery*, 1967, 61, 812—813.
176. *Jaubert de Beaujeu M., Bethenod M., Mollard P., Campo-Paysaa A., Nivelon J. L.* Abces hepaticque a forme tumorale chez un nourrisson. — *Pediatrie*, 1968, 23, 363—365.
177. *Dehner L. P., Kissane J. M.* Pyogenic hepatic abscesses in infancy and childhood. — *J. Pediatr.*, 1969, 1369, 74, 763—773.
178. *Sarrut S., Alain J., Alison F.* Les complication precoces de la perfusion par la veine ombilicale chez le premature. — *Arch. Fr. Pediatr.*, 1969, 26, 651—667.
179. *Martin C., Saint-Supery G., Babin J.-P., Bondonny J.-M., Demarquez J.-L., Allain D., San Juan B.* Abces gazeux du foie avec coagulopathie chez le nouveau-ne: guerison. (A propos de 3 observations). — *Bordeaux Med.*, 1972, 5, 1181—1182.
180. *Menzel K., Buttenberg H.* Pylephlebitis mit multiplen Leberabszessen als Komplikation mehrfacher Sondierungen der Nabelvene. — *Kinderraztl. Prax.*, 1972, 40, 14—19.
181. *Brans Y. W., Ceballos R., Cassidy G.* Umbilical catheters and hepatic abscesses. — *Pediatrics*, 1974, 53, 264—266.
182. *Fraga J. R., Javate B. A., Venkatessan S.* Liver abscess and sepsis due to Klebsiella pneumoniae in a newborn. A complication of umbilical vein catheterization. — *Clin. Pediatr.*, 1974, 13, 1081—1082.
183. *Kandall S. R., Johnson A. B., Gartner L. M.* Solitary neonatal hepatic abscess. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 567—569.
184. *Tariq A. A., Rudolph N., Levin E. J.* Solitary hepatic abscess in a newborn infant. A sequel of umbilical vein catheterization and infusion of hypertonic glucose solutions. — *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 577—578.
185. *Chusid M. J.* Pyogenic hepatic abscess in infancy and childhood. — *Pediatrics*, 1978, 62, 554—559.
186. *Larsen L. R., Raffensperger J.* Liver abscess. — *J. Pediatr. Surg.*, 1979, 14, 329—331.
187. *Moss T. J., Pysher T. J.* Hepatic abscess in neonates. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 726—728.
188. *Gwinn J. L., Lee F. A., Baker C. J., Yow M. D.* Radiological case of the month. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 49—50.
189. *Williams J. W., Rittenberry A., Dillard R., Allen R. G.* Liver abscess in newborn. Complication of umbilical vein catheterization. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 125, 111—113.
190. *Guthrie K. J., Montgomery G. L.* Infections with Bacterium enteritidis in infancy with the triad of enteritis cholecystitis and meningitis. — *J. Pathol.*, 1939, 49, 393—409.
191. *Noble-Jamieson C. P., Shaw D. G.* Empyema of gallbladder in an infant. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 482—484.
192. *Faller W., Berkelhamer J. E., Esterly J. R.* Neonatal biliary tract infection coincident with maternal methadone therapy. — *Pediatrics*, 1971, 48, 997—998.
193. *Bernstein J., Brown A. K.* Sepsis and jaundice in early infancy. — *Pediatrics*, 1962, 29, 873—882.
194. *Morison J. E.* Umbilical sepsis and acute interstitial hepatitis. — *J. Pathol.*, 1944, 56, 531—542.
195. *Potter E. L., Craig J. M.* Pathology of the Fetus and the Infant. 3rd Ed. London, Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., 1976.

196. *Chaudhary S., Turner R. B.* Trimethoprim-sulfamethoxazole for cholangitis following hepatic portoenterostomy for biliary atresia. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 656—658.
197. *Becroft D. M. O.* Biliary atresia associated with prenatal infection by *Listeria monocytogenes*. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 656—660.
198. *Wyllie R., Fitzgerald J. F.* Bacterial cholangitis in a 10-week-old infant with fever of undetermined origin. — *Pediatrics*, 1980, 65, 164—167.
199. *Neu J., Arvin A., Ariagno R. L.* Hydrops of the gallbladder. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 891—892.
200. *Peevy K. J., Wiseman H. J.* Gallbladder distension in septic neonates. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 75—76.
201. *Smith R. T., Platou E. S., Good R. A.* Septicemia of the newborn. Current status of the problem. — *Pediatrics*, 1956, 17, 549—575.
202. *Favara B. E., Akers D. R., Franciosi R. A.* Adrenal abscess in neonate. — *J. Pediatr.*, 1970, 77, 682—685.
203. *Carty A., Stanley P.* Bilateral adrenal abscesses in a neonate. — *Pediatr. Radiol.*, 1973, 1, 63—64.
204. *Blankenship W. J., Bogren H., Stadalnik R. C., Vitale D. E.* Suprarenal abscess in the neonate: a case report and review of diagnosis and management. — *Pediatrics*, 1975, 55, 239—243.
205. *Ohta S., Shimizu S., Fujisawa S., Tsurusawa M.* Neonatal adrenal abscess due to *Bacteroides*. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 1063—1064.
206. *Walker K. M., Coyer W. F.* Suprarenal abscess due to group B streptococcus. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 970—971.
207. *Van de Water J., Fonkalsrud E. W.* Adrenal cysts in infancy. — *Surgery*, 1966, 60, 1267—1270.
208. *Gross M., Kottmeier P. K., Waterhouse K.* Diagnosis and treatment of neonatal adrenal hemorrhage. — *J. Pediatr. Surg.*, 1967, 2, 308—312.
209. *Longino L. A., Martin L. W.* Abdominal masses in the newborn infant. — *Pediatrics*, 1958, 21, 596—604.
210. *Koop C. E.* Abdominal mass in the newborn infant. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 569—571.
211. *Grunwaldt E., Tomsovic E. J.* Iliac vein obstruction caused by retroperitoneal abscess in newborn infants. Review of the literature and report of two cases. — *J. Pediatr.*, 1957, 50, 361—370.
212. *Lipnitz P. J.* Iliac vein obstruction due to a retroperitoneal abscess. — *Arch. Dis. Child.*, 1960, 35, 399—401.
213. *Sedaghatian M. R., Barkhordar J., Gerami S.* Retroperitoneal abscess presenting as an abdominal mass in neonate. — *J. Pediatr. Surg.*, 1978, 13, 544—545.
214. *Arminski T. C., McLean D. W.* Proctologic problems in children. — *J. A. M. A.*, 1965, 194, 1195—1197.
215. *Enberg R. N., Cox R. H., Burry V. F.* Pirirectal abscess in children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 360—361.
216. *Krieger R. W., Chusid M. J.* Perirectal abscess in childhood. A review of 29 cases. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 411—412.
217. *Brook I., Martin W. J.* Aerobic and anaerobic bacteriology of perirectal abscess in children. — *Pediatrics*, 1980, 66, 282—284.
218. *Morison J. E.* Foetal and Neonatal Pathology. 3rd Ed. London, Butterworths, 1970.
219. *Arad I., Eyal F., Fainmesser P.* Umbilical care and cord separation. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 887—888.
220. *Hayward A. R., Harvey B. A. M., Leonard J., Greenwood M. C., Wood C. B. S., Soothill J. F.* Delayed separation of the umbilical cord, widespread infections, and defective neutrophil mobility. — *Lancet*, 1979, 1, 1099—1101.
221. *Abramson J. S., Mills E. L., Sawyer M. K., Regelman W. R., Nelson J. D., Quie P. G.* Recurrent infections and delayed separation of the umbilical cord in an infant with abnormal phagocytic cell locomotion and oxidative response during particle phagocytosis. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 887—894.

222. *Chamberlain J. W.* Omphalitis in the newborn. — *J. Pediatr.*, 1936, 9, 215—222.
223. *Forshall I.* Septic umbilical arteritis. — *Arch. Dis. Child.*, 1957, 32, 25—30.
224. *Balagtas R. C., Bell C. E., Edwards L. D., Levin S.* Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 86 newborn patients. — *Pediatrics*, 1971, 48, 359—367.
225. *Wesstrom G., Finnstrom O.* Umbilical artery catheterization in newborns. II. Infections in relation to catheterization. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 713—718.
226. *Cochran W. D., Davis H. T., Smith C. A.* Advantages and complications of umbilical artery catheterization in the newborn. — *Pediatrics*, 1968, 42, 769—777.
227. *Larroche J. C.* Umbilical catheterization: its complications. Anatomical study. — *Biol. Neonate*, 1970, 16, 101—116.
228. *Wigger H. J., Bransilver B. R., Blanc W. A.* Thromboses due to catheterization in infants and children. — *J. Pediatr.*, 1970, 76, 1—11.
229. *Scott J. M.* Iatrogenic lesions in babies following umbilical vein catheterization. — *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 426—429.
230. *Brook I.* Bacteriology of neonatal omphalitis. — *J. Infect.*, 1982, 5, 127—131.
231. *Edwards K., Ingall D., Czapek E., Davis A. T.* Bacterial endocarditis in 4 young infants. Is this complication on the increase? — *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 607—609.
232. *McGuinness G. A., Schieken R. M., Maguire G. F.* Endocarditis in the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 577—580.
233. *Oelberg D. G., Fisher D. J., Gross D. M., Denson S. E., Adcock E. W.* III Endocarditis in high-risk neonates. — *Pediatrics*, 1983, 71, 392—397.
234. *Symchych P. S., Krauss A. N., Winchester P.* Endocarditis following intracardiac placement of umbilical venous catheters in neonates. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 287—289.
235. *Blieden L. C., Morehead R. R., Burke B., Kaplan E. L.* Bacterial endocarditis in the neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 747—749.
236. *Dunham E. C.* Septicemia in the new-born. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 229—253.
237. *Stopfkuchen H., Benzing F., Jungst B.-K., Meyer W.* Echocardiographic diagnosis of *Candida* endocarditis of the tricuspid valve and of the right atrium in a young infant. — *Pediatr. Cardiol.*, 1983, 4, 49—51.
238. *Wiley E. L., Hutchins G. M.* Superior vena cava syndrome secondary to *Candida* thrombophlebitis complicating parenteral alimentation. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 977—979.
239. *Mendelsohn G., Hutchins G. M.* Infective endocarditis during the first decade of life. An autopsy review of 33 cases. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 619—622.
240. *Lundstrom N.-R., Bjorkhem G.* Mitral and tricuspid valve vegetations in infancy diagnosed by echocardiography. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 345—350.
241. *Miller T. C., Baman S. I., Albers W. H.* Massive pericardial effusion due to *Mycoplasma hominis* in a newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 271—272.
242. *Wynn R. J.* Neonatal *E. coli* pericarditis. — *J. Perinat. Med.*, 1979, 7, 23—26.
243. *Pieroni D. R., Park S. C., Holbrook P. R., Houghton P. B.* Echocardiographic diagnosis of septic pericarditis in infancy. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 689—691.
244. *Neimann N., Pernot C., Gentin G., Duprez A.* Les pericardites purulentes neonatales. A propos du premier cas gueri. — *Arch. Fr. Pediatr.*, 1965, 22, 238—246.
245. *Remington J. S., Desmonts G.* Toxoplasmosis. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 144—263.

246. *Thompson T. R., Tilleli J., Johnson D. E., Britt W., L'Heureux P., Williams H., Jarvis C., Burke B. A.* Umbilical artery catheterization complicated by mycotic aortic aneurysm in neonates. — *Adv. Pediatr.*, 1980, 27, 275—318.
247. *Osler W.* Malignant endocarditis. — *Br. Med. J.*, 1885, 1, 467—470.
248. *Brenner O.* Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. — *Arch. Intern. Med.*, 1935, 56, 1189—1241.
249. *Viard P., Cattelain C., Gallez A.* Acquired pulmonary artery aneurysm in an infant. — *Pediatrics*, 1980, 65, 89—93.
250. *Ward K. E., Matson J. R., Chartrand S. R., Wilson D. A.* Successfully treated pulmonary valve endocarditis in a normal neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1983, 137, 913—914.

akusher-lib.ru

Инфекции мочевыделительной системы и опорно-двигательного аппарата

Инфекции мочевыделительной системы

Инфекции мочевыделительного тракта

Неонатальные инфекции мочевыделительных путей наблюдаются главным образом у мальчиков, у которых врожденные аномалии мочевыделительных путей отмечаются редко, за исключением различных форм рефлюкса. В литературе накапливаются данные о том, что необратимые поражения от инфекции возникают именно в период наиболее бурного роста почек, что подчеркивает потенциальное значение этих инфекций. Риск выражен в наибольшей степени при наличии непроходимости мочевыделительных путей, пузырно-мочеточникового или внутрипочечного рефлюкса. Трудно переоценить значение диагностики этих нарушений и начала быстрого эффективного лечения для того, чтобы избежать развития рубцовых изменений в почках или свести их к минимуму. Следует проводить мероприятия, направленные на предупреждение рецидивов болезни, которые также часто наблюдаются и наносят наибольший ущерб ребенку в течение первого года жизни. Для постановки первичного диагноза решающее значение имеют тщательное соблюдение методов сбора и правильная обработка незагрязненных проб мочи (см. гл. 5). Нам кажется целесообразным привести в общем виде терминологию, получившую в последнее время распространение, которой мы будем пользоваться по мере необходимости [1].

Бактериурия — присутствие 100 000 единиц формирующих колоний в 1 мл свежей порции мочи, или любой рост бактерий из мочи, полученной с помощью надлобковой аспирации.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — затекание мочи из мочевого пузыря в мочеточник в результате несостоятельности пузырно-мочеточникового клапанного механизма. Различают три степени тяжести: I (легкая) — контрастное вещество подтекает в мочеточник, но не достигает почки; II (средняя) — контрастное вещество достигает почки, однако почечные чашечки и мочеточник не расширены; III (тяжелая) — контрастное вещество по отдельности или одновременно заполняет расширенные почечные чашечки, мочеточники и лоханки.

Внутрипочечный рефлюкс — обратное подтекание контрастного вещества из почечных чашечек в собирательные каналы.

Рецидив — повторное развитие бактериурии после лечения,

вызванное тем же микроорганизмом, что и в исходном случае.

Реинфекция — повторное развитие бактериурии после лечения, вызванное другим, не исходным видом микроорганизма.

Патогенез. Общеизвестно, что наиболее частая заболеваемость девочек после первых недель жизни объясняется относительно небольшой длиной уретры женского организма, что позволяет бактериям из области промежности легко проникать в мочевой пузырь. Хотя конкретных доказательств этого предположения все еще не имеется, но большое число мальчиков среди детей, пораженных в неонатальном периоде, показывает, что в это время гематогенный путь распространения инфекции имеет место чаще, чем восходящий [2, 3]. Новорожденные мужского пола, несомненно, более предрасположены к бактериемии, однако случаи подтвержденного заболевания с одновременным наличием подтвержденной бактериурии встречаются редко [4], как, впрочем, и обратная ситуация [5]. Экспериментальные данные, приведенные в обзоре Smollpus, дают основание считать, что необходимым условием для развития инфекции в паренхиме почек вследствие наличия инфекции в кровяном русле являются выраженные в той или иной степени поражения почек, или препятствия на пути оттока мочи, или дегидратация организма [6]. У небольшого числа новорожденных с инфекциями мочевыделительного тракта действительно отмечается его непроходимость, связанная с наличием врожденных аномалий мочеполовой системы. Обычно еще до развития инфекции у таких детей обнаруживаются другие признаки заболевания, которые выявляются иногда через многие месяцы после рождения ребенка.

Асфиксия в родах, наблюдающаяся более часто у мальчиков, сопровождается значительным повышением выделения клеточных элементов с мочой [7]. Lincolns, Wymberg отметили, что в раннем неонатальном периоде у мальчиков с мочой выделяется значительно большее число неплоских эпителиальных клеток [8]. Следовательно, локальное поражение почек, как напоминают Smoallpeice, Littlewood [6, 9], может явиться очагом для пролиферации бактерий, особенно если учесть, что возможность транзитной бактериемии в первые дни жизни ребенка документально установлена (см. гл. 8). Несомненно, некроз коркового или мозгового (сосочковый некроз) слоя почки может явиться следствием циркуляторного шока, при котором наиболее тяжело поражаются поверхностные отделы коркового слоя почки [10, 11]. Зоны дисплазии также могут явиться очагами развития инфекции [12]. Считают, что имеется взаимосвязь между инвазией уретры взрослых женщин микроорганизмами *T. vaginalis* и повторными эпизодами бактериального цистита. В неонатальном периоде трихомонадный вагинит встречается крайне редко, однако данные двух сообщений позволяют предполагать наличие подобной взаимосвязи между этим состоянием и бактериурией [13, 14].

Обсуждение патогенеза не может считаться полным без упоминания о пузырно-мочеточниковом рефлюксе, хотя, несомненно, последнее слово в изучении этого вопроса еще не сказано. Рефлюкс может способствовать развитию инфекции, так как в этом случае происходит заброс инфицированной остаточной мочи, образующейся в мочевом пузыре, в почки. После выравнивания давлений в мочевом пузыре и в почечной лоханке любой подъем внутрипузырного давления может неблагоприятно воздействовать на почечные сосочки.

Имеются данные, позволяющие считать, что пузырно-мочеточниковый рефлюкс непосредственно не приводит к поражению почек, и при отсутствии препятствия к оттоку мочи, а также при отсутствии инфекции возможен нормальный рост почек без возникновения рубцовых изменений [15, 16]. Со временем, по мере развития состоятельности запорного аппарата устья мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс постепенно снижается и исчезает. Экспериментальные работы, выполненные на молодых обезьянах, показывают, что пузырно-мочеточниковый рефлюкс часто наблюдается у детей в первые годы жизни, однако по мере функционального созревания запорного аппарата устья мочеточника, приблизительно в возрасте 3 лет, он исчезает, хотя повторные инфекции могут задерживать процесс функционального созревания запорного аппарата устья мочеточника [17, 18]. При обследовании 66 новорожденных с низкой массой тела при рождении, главным образом негритянского происхождения, среди которых, по-видимому, были недоношенные, ни в одном случае не обнаружилось наличия рефлюкса [19]. Однако известно, что у негритянок школьного возраста рефлюкс встречается реже, чем у белых [20]. Получены убедительные данные, отрицающие наличие рефлюкса у здоровых новорожденных в возрасте менее 48 ч при отсутствии инфекции мочевыделительного тракта [21]. Однако Drow, Acton смогли продемонстрировать наличие рефлюкса у 42% детей после лечения инфекции мочевыделительного тракта в течение 7 дней, которая была диагностирована с помощью надлобковой аспирации мочи [22].

Удвоение почек и наличие зон почечной дисплазии часто сочетаются с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [12, 23]. В настоящее время установлено, что возникновение рубцовых изменений в почках наиболее вероятно у маленьких детей, у которых почки находятся в процессе роста, при наличии как инфекций мочевыделительной системы, так и пузырно-мочеточникового рефлюкса [24]. Rollstoun и соавт. показали, что у грудных детей и маленьких детей более старшего возраста свежие рубцовые изменения возникали в тех зонах, в которых было продемонстрировано наличие внутривнепочечного рефлюкса (или изменение направления тока мочи в собирательных трубках) [25]. Морфологические различия в расположении отверстий выводящих протоков, по-видимому, predisposing

к возникновению внутривисочечного рефлюкса [26], особенно в полярных зонах, где наиболее часто отмечаются рубцовые изменения почек. Было экспериментально показано, что у поросят с помощью быстро начатого и эффективного лечения инфекции, сопровождающейся пузырно-мочеточниковым рефлюксом, можно сгладить течение процесса или вообще предупредить возникновение рубцовых изменений в почках [27]. Это свидетельствует о том, что раннее выявление и лечение инфекций мочевыделительной системы у новорожденных и детей грудного возраста имеют большое значение [24].

По сообщению Patric, у новорожденных, матери которых страдали бактериурией, отмечается более высокая частота случаев бессимптомной бактериурии и клинических проявлений пиелонефрита, чем у новорожденных, у матерей которых не было этого заболевания [28]. Gouet и соавт. не смогли подтвердить эти результаты и отмечают, что для постановки окончательного диагноза инфекции метод сбора мочи с помощью собирательных мешков является ненадежным [29]. Тем не менее была выявлена тенденция к внутрисемейной агломерации случаев пузырно-мочеточникового рефлюкса, что свидетельствует о наличии мультифакторного характера наследования [30—33]. Кроме того, было показано наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса у обоих однояйцовых близнецов [34, 35].

Микробиология. В мочевыделительной системе преобладает кишечная флора. Природа этих микроорганизмов и их чувствительность к лекарственным препаратам зависят от влияния окружающей среды и от характера антибактериальной терапии. В большинстве случаев, не сопровождающихся нарушениями проходимости мочевыделительных путей, инфицирующим микроорганизмом является *E. coli*. По данным одной из наиболее крупных по объему использованного материала работ, этот микроорганизм был выделен у 57 из 75 больных (в 76% случаев) при анализе серии последовательных случаев инфекций мочевыделительной системы у новорожденных [3]. Результаты других исследований близко согласуются с этими данными [4, 36, 37]. В остальных наблюдениях, по данным двух обследований, в 7—11% случаев были выделены виды *Klebsiella* [3, 4], однако у детей, находящихся в отделении интенсивной терапии новорожденных, их обнаруживали чаще — в 20,9% случаев [37], что, конечно, отражает патологический характер отмечаемой колонизации [38]. В отдельных случаях, по данным литературы, наблюдаются смешанные инфекции, подтвержденные с помощью метода надлобковой аспирации мочи [4, 36, 37]. Присутствие смешанных инфекций должно вызывать предположение о наличии некоторых системных аномалий мочевыделительного тракта. Сообщается также об отдельных случаях, вызванных *S. epidermidis* [4], *A. fecalis*, энтерококками, α -стрептококками, *G. vaginalis* [3, 4, 37], *Proteus* [37] и *Serratia* [39]. Широкое применение полного паренте-

рального питания у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении может привести к росту частоты инфекций, вызванных *S. albicans*, которые, как правило, представляют собой проявления генерализованного кандидоза [40]. Иногда отмечается эпидемический характер развития инфекции, что подтверждается скоплением случаев заболевания, вызванного каким-либо одним конкретным представителем серогрупп *E. coli* [41, 42, 39].

В общей фекальной флоре *E. coli* занимает менее 1%, что обуславливает наиболее частое инфицирование ею мочевыделительной системы. Относительно небольшое число из множества известных серотипов этого микроорганизма вызывает развитие инфекции у взрослых и детей старшего возраста [43—46]. Большая часть этих микроорганизмов представлена штаммами, несущими большое количество К-антигенов [47]. Как было показано, способность штаммов *E. coli* прикрепляться к эпителиальным клеткам мочевыделительного тракта в наибольшей степени проявляется у девочек, страдающих острым пиелонефритом, в наименьшей степени — в случаях бессимптомной бактериурии и имеет промежуточный характер в случаях, сопровождающихся острым циститом [48]. Возможно, что прикрепление *E. coli* осуществляется с помощью ворсинок [49]. Насколько все эти данные актуальны в отношении неонатального периода, до сих пор не известно. Liffwood и соавт. отметили присутствие у 3 инфицированных новорожденных серогрупп 04, 06, 07 соответственно [36]. Bergström и соавт. обнаружили, что 68% штаммов, которые были классифицированы серологически в ходе проведенных этими авторами исследований, относились к одной из восьми групп (01, 02, 04, 06, 07, 08, 018, 075), т. е. являлись штаммами, часто присутствующими в фекальной флоре у детей и взрослых [3]; с этими штаммами также были связаны случаи инфекции мочевыделительных путей у детей и взрослых [50].

Много усилий было затрачено на разработку тестов для определения локализации инфекций, например, на подразделение их на инфекции верхних и нижних отделов мочевыделительного тракта. До настоящего времени ни один из тестов с использованием антител или какие-либо другие тесты не удовлетворяют всем предъявляемым требованиям [51], причем Bergström и соавт. не удалось продемонстрировать у новорожденного даже наличия ответа IgM [3]. Авторы пришли к выводу, что этот ответ был угнетен приобретенными трансплацентарно антителами IgG. Вместе с тем есть основания считать, что в большинстве случаев у новорожденных с инфекциями мочевыделительной системы инфекционный процесс протекает также в паренхиме почек [52].

Распространенность. В целом ряде выполненных ранее работ проводились скрининг-тесты на выявление инфекции мочевыделительной системы у новорожденных, однако, поскольку

методы сбора мочи и критерии постановки диагноза за последние годы значительно усовершенствовались, то в настоящее время лишь небольшая часть этих работ способна выдержать критический анализ. Ни в одной из них не проводилось обследование коренного населения, более того, все эти работы были основаны на наблюдениях детей, родившихся в условиях больницы, и охватывали главным образом первые недели жизни ребенка.

В настоящем разделе будут рассмотрены только те исследования, в которых критерием для постановки диагноза являлась бактериурия, а применяемые методы сбора мочи включали тщательную обработку области промежности, причем подтверждение бактериурии осуществлялось с помощью исследования мочи, полученной методом надлобковой аспирации. Были обследованы три основные группы новорожденных: 1) относительно произвольно выбранные дети [4, 36, 53]; 2) дети с подозрением на наличие инфекции мочевыделительного тракта в связи с симптомами заболевания [3]; 3) строго отобранные дети, такие, как недоношенные и другие с высоким риском, уход за которыми осуществлялся в отделениях интенсивной терапии новорожденных [37, 54]. В первой группе инфекция была обнаружена приблизительно у 1% новорожденных, в третьей группе процент инфицированных детей был более высоким. Более подробная информация о результатах этого обследования приведена в табл. 11. Очевидно, что, поскольку большинство здоровых доношенных новорожденных выписывают из больницы к концу первой недели жизни и даже раньше, то истинную распространенность бактериурии в неонатальном периоде определить невозможно и в настоящее время показатели ее могут значительно занижаться. Более того, антибактериальная терапия, чаще применяемая у детей с низкой массой тела при рождении, может задерживать постановку диагноза, а в случаях, если обследование в более поздние сроки не проводится, инфекция может быть не диагностирована.

Клинические признаки. Инфекции мочевыделительных путей у новорожденных, так же как у детей других возрастных групп, могут характеризоваться как отсутствием каких-либо клинических признаков, так и наличием острых проявлений заболевания, тяжелым или скрытым его течением. Невыявление или недооценка значимости таких клинических признаков, как остановка в прибавлении массы тела, ее снижение или вялое сосание, могут способствовать переходу легкой формы заболевания в гораздо более тяжелую [6]. Littlewood в тщательном анализе проведенных им 66 наблюдений приходит к заключению, что по степени частоты клинические проявления распределяются следующим образом: невыраженные, но несомненные клинические симптомы — в 59% случаев; острое заболевание, сопоставимое с септицемией, — в 26% случаев; минимальные проявления или отсутствие клинических признаков при усло-

Таблица 11

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
СРЕДИ ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

Литературный источник	Число обследованных в группе	Случаи бактериурии, абс. число, %	Отношение числа мальчиков к числу девочек	Возраст, дни	Особенности обследованной группы	Группа обследованных
[8]	584	8 (1,4)	Только мальчики	1—7	Из группы исключены: недоношенные дети, родившиеся в асфиксии, с явными пороками развития	
[36]	600	8 (1,3)	7,6/1	6	Из группы исключены новорожденные, получавшие антибактериальные препараты	Первая
[4]	1460	14 (1,0)	3,4/1	3—6	То же	
[3]	1042	80 (0,14) из 57 000 живорожденных, 80 (7,7) из числа обследованных		Различный	У всех детей, включенных в обследование, отмечались слабовыраженные симптомы	Вторая
[54]	206	6 (2,9)*			Все дети были «незрелыми»	
[37]	1762	43 (2,4) 37 нед: 10/634 (1,6) 37—42 нед: 29/1014 (2,8) 42 нед: 4/14 (3,5)		Различный	Дети, поступившие в отделение интенсивной терапии новорожденных. У $\frac{1}{5}$ инфицированных детей симптоматика отсутствовала	Третья

Примечание. * Бактериурия — наличие более 10^4 микроорганизмов в 1 мл мочи.

вии случайного выявления инфекции при обследовании — в 12% случаев; вторичные инфекции при наличии врожденных аномалий мочеполовой системы — в 3% случаев [9].

Опубликованные сообщения позволяют считать, что независимо от характера клинических проявлений инфекции мочевыделительной системы раньше редко выявлялись в первые дни жизни ребенка и фактически их следует рассматривать как инфекции с поздним развитием [3, 9, 42, 55—61]. Остается невыясненным вопрос — не остаются ли эти инфекции в первые дни жизни новорожденных нераспознанными, как это

имело место в предыдущие годы в отношении бактериемии (см. гл. 1), хотя последние работы с одновременным исследованием культур крови и мочи, взятых в первые 72 ч жизни ребенка, дают основание считать, что это не так [5]. Интересно отметить, что в ходе двух больших серий исследований, вызванных повышением интереса и настороженности в отношении этих инфекций, отмечался значительный рост числа случаев выявленных инфекций мочевыделительной системы в течение года. На основании этого можно предположить, что в целом распространенность таких инфекций в значительной степени недооценивается, а первоначальный диагноз устанавливается с запозданием [3, 9].

Личный опыт авторов показывает, что в настоящее время острое течение этих заболеваний наблюдается очень редко, хотя еще 10—20 лет назад оно встречалось значительно чаще. В литературе описываются такие признаки заболевания, как шок, нарушение сознания, цианоз, бледность в сочетании с серым оттенком кожи, лихорадка или иногда гипотермия, выраженная гепатомегалия, сопровождающаяся явными клиническими проявлениями желтухи или без них, а также менее часто встречающиеся симптомы — спленомегалия и увеличение почек (что, как правило, не сочетается с наличием врожденных дефектов развития) [3, 6, 9, 58, 61, 62]. Исследование культур крови часто дает положительные результаты, причем в большинстве случаев удается выделить *E. coli*, иногда даже после неонатального периода. Приводятся сообщения о сочетании этих инфекций с менингитом или выявлении плеоцитоза в спинномозговой жидкости при наличии отрицательных культур [3, 6]. При исследовании мазков периферической крови могут быть обнаружены изменения, напоминающие таковые при гемолитико-уремическом синдроме [61], причем анемия [6] и уремия [63] в отдельных случаях могут быть выражены в значительной степени.

Инфекции мочевыделительной системы совсем не обязательно сопровождаются гепатомегалией, необычайно выраженной желтухой и гемолитической анемией, кроме того, эти признаки наиболее часто отмечаются у небольшого числа детей с острым развитием заболевания. Все эти симптомы могут иметь место и при других тяжелых неонатальных бактериальных инфекциях внепеченочного происхождения, хотя, возможно, наиболее часто они наблюдаются при инфекциях мочевыделительной системы. После первой недели жизни ребенка гипербилирубинемия проявляется в значительной степени фракцией прямого билирубина [57, 58, 61, 64]. При патолого-анатомическом исследовании печени в случаях с летальным исходом был выявлен холестаз, причем в качестве наиболее постоянного гистопатологического признака отмечалась закупорка канальцев густой желчью. Эта картина сопровождалась внутриклеточным накоплением непрямого билирубина и нали-

чем «токсических» изменений со стороны клеток, таких как гигантоклеточная трансформация, дающих основание предполагать наличие первичного поражения гепатоцитов [57]. У новорожденных, погибших после длительного септического заболевания, наблюдали некроз центральных долек печени, однако у детей, умерших в ранние сроки, не обнаружилось существенных изменений в структуре печени [58]. Nell и соавт. при исследовании функции печени у взрослых с внепеченочными бактериальными инфекциями при отсутствии желтухи получили данные, вызвавшие предположение, что у обследованных была нарушена в основном экскреторная функция печени [65]. Возможно, что это также справедливо и в отношении новорожденных [57]. У небольшого числа тяжелобольных детей грудного возраста, несомненно, имеет место гемолитическая анемия [6]. Osky, Neimann считают, что такие анемии являются вторичными по отношению к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, при котором эритроциты повреждаются и фрагментируются по мере прохождения через частично облитерированные за счет депозитов фибрина капилляры [66].

При наличии препятствия оттоку мочи, например клапана уретры, может иметь место значительное увеличение почек; вследствие чего моча будет отделяться по каплям; увеличение размеров почек может также отмечаться и при других врожденных дефектах развития мочеполовой системы, при которых инфекции могут возникать вторично. Однако многие авторы обращают внимание на наличие пальпируемых увеличенных почек при бактериемии в сочетании с подтвержденным вовлечением в инфекционный процесс мочевыделительной системы [9, 67] либо без него [68, 69]. В отдельных наблюдениях увеличение почек у новорожденных отмечалось до появления клинических признаков заболевания [67], при этом после лечения размеры почек нормализовались [9, 67] и при последующей экскреторной урографии не наблюдалось никаких структурных изменений. По крайней мере в некоторых случаях такое временное увеличение размеров почек может быть связано с появлением обратимого гидронефроза [70] или с наличием отека паренхимы почек, характерного для острого пиелонефрита.

Более часто начальные клинические признаки бывают выражены слабо или отсутствуют совсем. Снижение массы тела, превышающее 10% массы тела при рождении, последующее вторичное ее снижение после предшествующего увеличения или остановка в прибавлении были обнаружены у 85% из 112 детей с инфекциями мочевыделительной системы, у которых изучались эти параметры [3, 9]. Лихорадка, второй по частоте признак, отмечалась у 64% из 141 грудных детей [3, 9]. По данным серии исследований, проведенных в Швеции, повышение температуры тела значительно более часто отмечалось после 11-го дня жизни [3]. Сильно выраженная желтуха хотя

и описана в отдельных работах, тем не менее не является характерным признаком для легко протекающих случаев заболевания.

Диагноз. Вопросы диагностики обсуждаются в гл. 5. Диагноз устанавливается на основании выявления бактериурии в двух последовательно взятых пробах мочи [71]. Лейкоцитурия, которая определяется в случае обнаружения более 10 лейкоцитов в 1 мл³ мочи для детей обоих полов [72, 73], не является обязательным условием для постановки диагноза [4, 74], хотя ее наличие, помимо бактериурии, является несомненным подтверждением диагноза [75]. Протеинурия обычно не наблюдается [4].

Патология. Основным различием между патологической картиной при инфекциях мочевыделительной системы у новорожденных, умерших при остром течении заболевания, у детей старшего возраста и взрослых, является тот факт, что у детей в младенческом возрасте рубцовые изменения макроскопически еще не выявляются [76], за исключением новорожденных с дисплазией и наличием в течение внутриутробного периода жизни пузырно-мочеточникового рефлюкса, у которых макроскопическая оценка почек может вызывать затруднения. Многие сообщения, проявившиеся в литературе прошлых лет, когда прижизненный диагноз нередко не устанавливался, приводятся в обзорах Porter, Gails [76], Neimann, Prauls [77]. Последние авторы приводят сообщение об одном новорожденном, погибшем в возрасте 1 ч, у которого отмечался подтвержденный пиелит при отсутствии поражений паренхимы почек. Однако в целом в процесс вовлекаются и корковый, и мозговой слой почек, причем имеются сообщения о множественных абсцессах различного размера. Отмечается инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами клубочков, канальцев и интерстициальной ткани, причем канальцы могут быть расширены и заполнены гноем. Почечные лоханки могут утрачивать выстилающий их поверхность эпителий, обнаруживая при этом зоны некроза. У новорожденных, проживших более продолжительное время, Porter, Gails наблюдали измененные клубочки в виде серпа, наличие выраженной инфильтрации интерстициальной ткани лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, присутствие коллоидных цилиндров в канальцах с одновременной атрофией эпителия, выстилающего эти канальцы, а также перикапсулярный фиброз. На микросрезях, сделанных через нефроны, наблюдались изменения, причем нефроны напоминали таковые у незрелых новорожденных [76]. Имеется сообщение о выявлении перинефрального абсцесса, приведшего к смещению и сдавливанию почки у одного недоношенного новорожденного в возрасте 32 дней на фоне инфекции, вызванной *S. albicans*. По-видимому, паренхима также была вовлечена в инфекционный процесс, поскольку микроорганизмы постоянно выявлялись в моче [78].

Другие клинические признаки отмечаются при наличии сопутствующей бактериемии и проявляются в зависимости от ее продолжительности. У небольшого числа детей имеют место врожденные аномалии мочеполовой системы, например, нарушение оттока мочи, вызванное наличием клапанов задней уретры. Поражения печени были описаны выше. Известно, что в настоящее время пупочный сепсис не редкое явление, однако Neimann и Pgauls отмечают этот вид инфекции в качестве возможного пути проникновения бактерий лишь у 2 из 21 новорожденного [77].

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Прогноз. Ближайший прогноз на современном этапе должен быть благоприятным практически во всех случаях, за исключением, возможно, небольшого числа новорожденных, у которых инфекция протекает вторично на фоне тяжелых врожденных дефектов мочеполовой системы или при наличии врожденных нарушений других органов и сопутствующих заболеваний, как, например, глубокая недоношенность, и связанных с этим состоянием осложнений. Тем не менее прогноз будет зависеть от ранней постановки диагноза, а также от степени вовлечения в инфекционный процесс почечной ткани, от степени выраженности атрофии, связанной с нарушением оттока или дисплазией, от наличия других врожденных изменений почек. По данным серии наблюдений, 15% новорожденных до открытия антибиотиков погибло [55]. Littlewood на основании своих исследований сообщает, что с 1950 по 1968 г. 5 из 66 новорожденных (7,6%), не имеющих сопутствующих аномалий, умерли, причем все в раннем возрасте [9].

Относительно отдаленного прогноза пока трудно делать какие-либо выводы вследствие недостаточности сведений. В предварительном сообщении Ebotт описывает свои наблюдения за 14 новорожденными, 11 из которых он обследовал в течение 3—5 лет, остальных 3 детей — в течение одного года [79]. У 11 детей была проведена внутривенная пиелография, у 6 из 8 детей, у которых имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс в неонатальном периоде, была выполнена цистоуретрография во время мочеиспускания. Во всех случаях отмечались удовлетворительные результаты, на основании которых автор сделал вывод о хорошем прогнозе для новорожденных с леченой неонатальной бактериурией, не имеющих сопутствующих тяжелых врожденных аномалий мочеполовой системы [79]. Berkström и соавт., наблюдая 80 больных, некоторые из которых умерли в неонатальном периоде, обнаружили у 3 из них наличие прогрессирующих рубцовых изменений в почках, однако по данным этой публикации трудно понять, какие именно из указанных больных находились под наблюдением [3]. Velsh и соавт. проводили рентгенологическое обследование 14 новорожденных с инфекцией мочеполовой системы, выявленной в неонатальном периоде, в течение 1¹/₂—6 лет. У 8 из 14 де-

тей были обнаружены рентгенологические отклонения, такие, как рубцовые изменения паренхимы почек, сосочковый некроз, персистирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс, не во всех случаях значительно выраженный, и общая атрофия почек. Эти авторы указывают на сходство рентгенологических признаков, наблюдаемых при таких состояниях, как рубцовые изменения, связанные с пиелонефритом, отдаленные последствия сосудистых заболеваний почек, перенесенных в неонатальном периоде, и, так называемая дисплазия почек [80]. Таким образом, на основании весьма ограниченных данных можно прийти к выводу, что имеются определенные варианты исходов, которые могут быть обусловлены различиями в первоначальной клинической картине, а также связаны с признаками отбора детей для обследования. Вопрос об исходе заболевания, по-видимому, будет решен только после проведения систематических исследований, охватывающих значительное число новорожденных, с применением соответствующих рентгенологических методов обследования детей, у которых имела место бактериурия, и последующим повторным обследованием их. В идеальном случае должны наблюдаться также дети, бактериурия у которых носила транзиторный характер и исчезла без лечения, что описано многими авторами [3, 4, 9].

Относительно частое наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса в сочетании с инфекциями мочевыделительной системы в неонатальном периоде, наличие взаимосвязи между выраженным пузырно-мочеточниковым и внутрипочечным рефлюксом и рубцовыми изменениями, наблюдаемыми в период детства [81], а также тот факт, что первые рубцовые изменения, как известно, возникают именно на ранних периодах жизни [24, 82], когда быстро растущая почечная ткань особенно подвержена повреждающим воздействиям, — все это дает основание считать, что инфекции мочевыделительной системы в неонатальном периоде следует уделять большое внимание, не допуская недооценки потенциально серьезного воздействия, которое она оказывает на дальнейший рост и развитие почек.

Вагинит

У девочек в препубертатном периоде отмечается гипоэстрогенное состояние влагалища с относительно низким содержанием гликогена и, следовательно, щелочным рН среды. Считают, что именно эти факторы являются одной из причин редкого развития вагинита в этом возрасте. Однако при рождении вследствие воздействия эстрогенов матери влагалище новорожденной девочки напоминает таковое у взрослой женщины, с характерным утолщенным эпителием и избытком гликогена, который ни в одном из последующих возрастных периодов вплоть до наступления половой зрелости не содержится в таких ко-

личествах. Но и в неонатальном периоде вагинит встречается также крайне редко, хотя имеются сообщения о том, что два вида микроорганизмов — *T. vaginalis* и *N. gonorrhoeae*, являющихся причиной вагинита в период половой зрелости, способны вызывать инфекцию у новорожденных.

Вероятность колонизации влагалища новорожденной *T. vaginalis* (см. гл. 4), по-видимому, связана с уровнем антенатальной охраны плода [83] и лишь у небольшого числа колонизированных новорожденных отмечаются выделения из влагалища. Однако многие авторы описывают отдельные случаи наличия таких выделений [13, 14, 83—89]. Было высказано предположение о возможной взаимосвязи между рецидивирующим бактериальным циститом, наблюдаемым у взрослых женщин, и инвазией уретры микроорганизмами *T. vaginalis*. Клинические проявления инфекции мочевыделительной системы, связанные с этим простейшим микроорганизмом, были отмечены у новорожденных [85, 88, 90, 91]. Postlethwaite описал случай инфекции мочевыделительной системы, вызванной *E. coli*, что было подтверждено с помощью метода надлобковой аспирации мочи у недоношенной девочки, у которой отмечались профузные выделения из влагалища, в которых были обнаружены *T. vaginalis*. После лечения ампициллином, когда моча стала стерильной, в ее «чистой порции» продолжали выявляться в избыточном количестве лейкоциты и *T. vaginalis*, хотя в одновременно полученных пробах, взятых с помощью надлобковой аспирации, они отсутствовали. Автор не смог обнаружить в литературе сообщений, которые подтверждали бы инвазию мочевого пузыря и мочевыделительной системы в целом этими простейшими микроорганизмами, поскольку в исследованиях, проводившихся ранее, не применялось надлобковой аспирации мочи и она могла быть загрязнена влагалищными выделениями [14]. Тем не менее он предполагал, что между этими двумя состояниями существует взаимосвязь. Так, Dagenais-Pegusse ссылается на опубликованное ранее наблюдение [13], в котором рецидивы инфекции мочевыделительных путей отмечались до проведения курса успешного лечения метронидазолом сопутствующего вагинита, вызванного *T. vaginalis*. Лечение метронидазолом в настоящее время считается методом выбора.

Гонококковый вагинит был отмечен у небольшого для своего гестационного возраста новорожденного, мать которого страдала наркоманией и принимала героин [92]. На 25-й день жизни у ребенка отмечались гнойные выделения, микроорганизмы *N. gonorrhoeae* были выделены в виде культуры. Посев отделяемого шейки матки матери также дал положительный результат на присутствие микроорганизмов; профилактическое применение ляписа сразу после рождения предупредило развитие у ребенка гонококкового поражения глаз (бленнорея). В другом сообщении описывается новорожденная, родившаяся в ягодичном предлежании (глазная инфекция у нее, по-видимому.

не развилась вследствие такого предлежания), однако на 2-й неделе жизни у нее появились выделения из влагалища. При исследовании мазков отделяемого были обнаружены как микроорганизмы *T. vaginalis*, так и располагавшиеся внутриклеточно грамотрицательные диплококки [93].

Абсцесс предстательной железы и орхит

Сообщения об абсцессах предстательной железы у мальчиков появлялись в литературе очень редко, причем главным образом в те годы, когда стафилококковая колонизация и инфекции, вызванные стафилококками, отмечались довольно часто в отделениях новорожденных. Однако, как отмечают авторы обзоров, сделанных в 60-е годы, такие абсцессы имели место [94—97]. После появления первых неспецифических признаков, сопровождающихся лихорадкой, часто отмечалась задержка мочеиспускания. В некоторых случаях, хотя и не во всех, в одной половине мошонки определялось плотное образование, в 3—4 раза превышающее по объему ее неизменную половину. Клинически диагноз должен быть предположен при обнаружении во время ректального обследования, проводимого после опорожнения мочевого пузыря, опухолевидного образования, располагающегося ниже мочевого пузыря и переходящего непосредственно в него. Получение гноя при аспирации позволяет дифференцировать это образование от опухоли. Дренаж обычно создается с помощью надреза в области промежности, при этом повторное заполнение полости абсцесса может быть сведено к минимуму путем сдавления этой области пальцем, введенным в прямую кишку [94].

Сообщения о случаях орхита встречаются еще более редко [98, 99]. Трудности дифференцирования перекрута яичка от опухоли при наличии твердой, болезненной тестикулярной массы, по-видимому, приводили к необходимости хирургического вмешательства, хотя наличие перекрута могло быть исключено при осмотре; эпидидимоорхидэктомия была произведена в обоих описанных в литературе случаях [98, 99]. В одном случае инфекция была вызвана *E. coli*, в другом — *P. aeruginosa*.

Инфекции опорно-двигательного аппарата

Остеомиелит и септический артрит

Эти два состояния мы описываем вместе, поскольку лишь в редких случаях они не сопутствуют друг другу. Во многих сообщениях, которые мы проанализировали, в категорию «неонатальных» включены случаи заболевания, развившегося после первых 28 дней жизни ребенка. Мы не исключили рассмотрения этих случаев, поскольку заболевание у детей первого месяца жизни протекает аналогично таковому у детей старше-

го возраста и у взрослых. Для течения остеомиелита в первый месяц или первые 2 мес жизни характерна следующая картина: локализация в области метафизов; относительно частое возникновение множественных очагов; раннее проникновение в полость сустава, эпифиз, поднадкостничную область и диафиз; редкое формирование свищей; относительно частое формирование обширного периостального инволюкрума [100]. Остеомиелит является относительно редкой инфекцией, однако имеет важное значение, так как может препятствовать дальнейшему нормальному росту кости.

Патогенез. Трансплацентарное вовлечение скелета в инфекционный процесс во время внутриутробного развития может иметь место, но встречается крайне редко; в качестве убедительных доказательств можно привести инфекции, вызванные *Treponema pallidum*. Клинический случай, имевший место много лет тому назад, при котором отмечалось трансплацентарное распространение другой бактериальной инфекции, касается новорожденного мальчика, у матери которого незадолго до родоразрешения развился острый ревматизм. Посевы из крови матери и из двух опухолевидно измененных суставов ребенка, взятые в конце первой недели жизни, дали рост *St. viridans* в виде чистой культуры [101]. Аналогичный случай был отмечен в еще более отдаленную эпоху, в 1882 г., когда бактериологическое подтверждение диагноза вообще отсутствовало. В этом наблюдении у матери, страдающей острым ревматизмом, родился ребенок, у которого припухлость суставов отмечалась уже в возрасте 12 ч [102].

Большинство инфекционных заболеваний скелета новорожденных развивается в постнатальном периоде, характеризуется поздним развитием и, как считают, наиболее часто возникает в результате бактериемии. К предшествующим септическим очагам или септическим процессам, которые могут вызвать бактериемию, следует отнести пустулезные инфекции кожи, омфалит, введение катетеров в предположительно инфицированные сосуды пуповины, паронихии и мастит [103].

В случаях с поздним развитием, помимо проникновения инфекции с кровотоком, следует отметить такие пути ее распространения, как прямое попадание с инфицированных тканей, а также непосредственное инфицирование вследствие неправильно выполненных пункций вены, артерий или внутримышечных инъекций. В качестве примера первого из вышеуказанных путей распространения инфекций можно привести проникновение инфекций из инфицированной цефалогематомы на подлежащие кости черепа [104, 105], а также аналогичное попадание ее из абсцесса кожи головы, возникающего спонтанно и наиболее часто располагающегося в области правого теменного бугра [106], или, что более характерно для последних лет, вторичное развитие инфекции в результате мониторингового слежения за состоянием плода [107]. Было высказано предполо-

женне о возможности прямого инфицирования тазобедренного сустава в результате пункции одного из бедренных сосудов [108—110], однако в данных сообщениях отмечается, что прямых доказательств такого пути попадания инфекции не получено; более достоверным представляется вовлечение пяточной кости в инфекционный процесс при повторных пункциях кожи в области пятки [111].

При создании в экспериментальных условиях на животных моделей остеомиелита было обнаружено, что только лишь одно присутствие бактерий в кости является недостаточным условием для развития заболевания [112] и что для развития остеомиелита необходимы факторы, способствующие локализации инфекции (такие как сосудистый стаз) и поддерживающие бактериальный рост (наличие кровяного сгустка или некроз) [100]. Hamoguchi и соавт. считают, что для развития заболевания необходимы фундаментальные изменения в синусоидах костного мозга, — процесс, названный авторами «капилляризацией», который способствует селективному переходу жидкости и клеток, что создает условия, необходимые для бактериального роста [113]. Цитируемым авторам удалось вызвать подобные изменения у морских свинок при помощи повторных введений растворимых иммунных комплексов.

Педиатры-хирурги давно пришли к выводу, что остеомиелит у детей грудного возраста отличается от такового у детей старшего возраста [114—118], однако именно Truetta в результате предшествующей экспериментальной работы отметил, что эти различия вызваны главным образом различиями в характере кровоснабжения [119]. В течение последнего периода внутриутробной жизни, а также в первые месяцы постнатального периода сосуды метафиза перфорируют ростковую пластинку, которая еще не содержит костной ткани и состоит из хрящевой ткани на стороне эпифиза; эти сосуды распространяются по всей костной матрице, образуя большие венозные лакуны в тесной близости к поверхности эпифиза. Лишь к концу первого года жизни ребенка кровоснабжение от метафизов к эпифизам нарушается, в связи с чем ростковая пластинка становится барьером для распространения инфекции от одной локализации к другой. Правильность наблюдений Truetta была подтверждена при патологоанатомических исследованиях в случаях неонатального остеомиелита [120]. Кю и соавт. обследовали 15 детей, перенесших в грудном возрасте инфекционные заболевания костей и суставов, причем 3 детей были обследованы во время заболевания, а 12 — после него. У 9 детей авторы обнаружили нарушения уровня иммуноглобулинов, комплемента и фагоцитов, на основании чего они пришли к выводу, что иммунодефицитные состояния могут являться причиной скрытого развития заболевания и отсроченной постановки диагноза. Авторам удалось связать степень поражения головки бедренной кости при инфекционном артрите

тазобедренного сустава с выраженностью иммунодефицитного состояния [121].

Микробиология. Если признать, что остеомиелит и септический артрит имеют первично гематогенное происхождение, то можно сделать вывод, что характер инфицирующих микроорганизмов должен отражать меняющиеся тенденции в неонатальном сепсисе (см. гл. 1), что до некоторой степени и имеет место, при условии, что определенные виды микроорганизмов не обладают специфической предрасположенностью к поражению костной ткани (как инфицирование *E. coli* мочевыделительной системы). В 1936 г. Green, Shenem сообщили о результатах наблюдений, проведенных в детской больнице г. Бостона за 20 лет: у детей в возрасте до 6 мес гемолитические стрептококки были причиной остеомиелита в 2 раза чаще, чем стафилококки [115]. Более свежее обследование грудных детей в возрасте первых 10 нед жизни, проводимое в детской больнице г. Нью-Йорка в течение 25 лет, показало, что, за редким исключением, на протяжении 15-летнего периода (1951—1965) в качестве первичного инфицирующего микроорганизма отмечался *S. aureus*. В следующем десятилетии, однако, *S. aureus* выявлялся менее часто, причем в этот период впервые причиной инфекции был стрептококк группы В, а в отдельных случаях стрептококк группы А и *E. coli* [122]. В серии исследований, проведенных в Техасе Edward и соавт., доминировал стрептококк группы В, отмеченный в 8 случаях из 21, наблюдавшихся этими авторами с 1965 по 1977 г. [123]; эти микроорганизмы были также обнаружены в других районах США [124]. Из грамотрицательных инфекций, помимо *E. coli* [105, 122], выявлялись следующие микроорганизмы: виды *Proteus* [110, 125]; виды *Klebsiella* [126], *P. aeruginosa* [127], виды *Salmonella* [128—130], *Serratia marcescens* [39, 131], *H. influenza* (132), *N. meningitidis* (133), *N. gonorrhoeae* (134—136). Сравнительная сообщения из различных стран мира, можно прийти к выводу, что грамотрицательные бактерии в значительной степени уступают место грамположительным микроорганизмам в развитии инфекций. Marcus отмечает, что грамотрицательные микроорганизмы, как правило, поражают только суставы и в редких случаях — одновременно кость [103]. Кроме стафилококков и стрептококков, которые вместе являются причиной остеомиелита и септического артрита в 90% случаев, из грамположительных микроорганизмов следует отметить *D. viridans* [101] и *S. pneumoniae* [117]. В последние годы в связи с распространением метода полного парентерального питания были отмечены случаи, когда артрит был вызван *S. albicans*, причем заболевание часто возникало через несколько недель после доказанного инфицирования кровяного русла этими микроорганизмами [137—139].

Распространенность. Из более 43 000 последовательно обследованных живорожденных в Йоркширской больнице в тече-

ние 1947—1967 гг. заболевание было отмечено у 7 [140]. Магсу наблюдал только 3 случая заболевания при обследовании 42 000 новорожденных в Калифорнии с 1963 по 1982 г. [103]. Эти данные, по-видимому, являются заниженными, поскольку во многих случаях инфекция развивается в более поздний период, после выписки новорожденного из родильного дома. Магсу считает, что в США остеомиелит и септический артрит наблюдались менее часто, чем в других странах, даже в период, когда стафилококковая колонизация была распространена среди новорожденных. Несмотря на то что недоношенные новорожденные в настоящее время выживают гораздо чаще, чем когда-либо, они тем не менее составляют очень небольшую часть от общего числа новорожденных. Более того, большинство недоношенных детей колонизировано главным образом грамотрицательными бактериями, в связи с чем представляется маловероятным, что они существенно увеличат общее число случаев заболевания. Весьма логично предположить, что при условии значительного снижения частоты стафилококковой колонизации, преобладающей в настоящее время, она будет встречаться более редко. Это соответствует результатам личных наблюдений одного из авторов настоящей книги, сделанных в течение более 25 лет.

Клинические признаки. В многочисленных сообщениях на протяжении многих лет отмечается, что в большинстве случаев остеомиелит развивается незаметно и первоначально протекает «благоприятно». Тяжелое течение заболевания, как правило, бывает лишь одним из проявлений распространенного септического процесса. В прошлом иногда отмечался переход благоприятного течения в тяжелые формы [141]; кроме того, у некоторых детей, у которых остеомиелит развивается постепенно, может быть отмечено наличие предшествующих септических очагов, не ведущих к системному распространению септического процесса [103, 136]. Хотя в целом ряде сообщений упоминается об остеомиелите у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, однако при этом заболевании их число не превалирует, как в случаях других септических заболеваний, например, при некротизирующем энтероколите. Как уже отмечалось авторами, доминирование грамотрицательной флоры у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, возможно, защищает их от развития этого заболевания. В большинстве сообщений отмечается наиболее частое заболевание мальчиков.

К главным проявлениям остеомиелита и септического артрита следует отнести: припухлость в области пораженной кости или сустава, выраженную раздражительность и беспокойство при пеленании, связанные, возможно, с болевым синдромом, и сниженную двигательную активность пораженной конечности; часто отмечается повышение температуры тела, однако в незначительной степени [115, 117, 136, 142—144].

Местные признаки зависят от локализации заболевания. Практически все кости скелета, по данным тех или иных сообщений, вовлекаются в процесс, разумеется, при условии, что кости позвоночника, черепа, пястные кости, кости плюсны и предплюсны, а также фаланги пальцев рассматриваются как единые группы. Магсу суммировал частоту случаев поражения костей при остеомиелите у 292 грудных детей по данным 27 литературных источников; к 4 наиболее частым локализациям поражения он отнес: бедренную кость (55%), плечевую кость (27%), большеберцовую кость (23%) и верхнюю челюстную кость (10%), причем у некоторых детей отмечалось одновременное поражение нескольких костей.

Из сказанного выше можно сделать вывод: наиболее часто поражаются кости тазобедренного, коленного и плечевого суставов [103].

При поражении бедренной кости новорожденный часто лежит в позе «лягушки», при этом бедро находится в положении отведения, наружной ротации и флексии. Припухлость может быть ограничена верхней областью бедра (или нижней при поражении дистального метафиза) или распространяться на ягодицу, а иногда на всю конечность. Может наступить полная обездвиженность конечности, как при псевдопараличе в случае распространенного сифилитического поражения костей или при скорбуте (цинге). Имеются подробные описания клинической картины при остеомиелите верхней челюсти, характерном для детей в неонатальном периоде, как правило, не сопровождающемся инфекционным поражением кишечника или суставов [145, 146]. Отечности век, иногда очень выраженной, сопутствуют хемоз и проптоз. Щека и альвеолярный отросток, как правило, утолщены, причем в последнем почти всегда имеется свищ, легко определяемый в области клыка или I молочного моляра, твердое небо может выбухать вниз, а носовой ход часто содержит гной, причем все эти признаки отмечаются на пораженной стороне. В последнем случае абсцесс может открываться в районе внутреннего или наружного угла глазной щели или же может образоваться свищ неба. Надавливание на щеку приводит к выделению гноя из свища или носового хода. В отдельных случаях I молочный моляр смещается вниз под давлением гноя или же выступает вверх к нижнему отделу носового хода. Диагностика остеомиелита костей позвоночника, который наблюдается, к счастью, редко — в 2% случаев от всех локализаций [103], — представляет собой трудную проблему по многим причинам. Так, например, к первым признакам, которые обращают на себя внимание, относятся образования в заднем средостении [147], ретроперитонеальный абсцесс [118], а иногда только повышение температуры тела и легкое вздутие живота [148]. Припухлость мягких тканей, покрывающих ребра, грудиноключичные сочленения, а также другие участки, множественные поражения пястных костей

могут напомнить врачам старшего поколения холодный абсцесс и туберкулезный дактилит, часто наблюдаемые в прошлом. В настоящее время, к счастью, микобактерии туберкулеза не обнаруживаются в качестве инфицирующего микроорганизма в неонатальном периоде. Следует надеяться, что в настоящее время лишь в редких случаях у детей может наблюдаться такая запущенная форма заболевания, как описанная в одной из статей [145], когда зонд, введенный в свищ альвеолярного отростка больного ребенка, пройдя через тело кости верхней челюсти, вышел у наружного угла глазной щели.

Диагноз. Неподвижность какой-либо конечности, ограничение движений в суставе или припухлость, выраженная даже в самой незначительной степени, располагающаяся над костью и даже охватывающая только мягкие ткани, — все эти признаки должны немедленно натолкнуть на мысль о возможности остеомиелита или септического артрита. Как отмечает Воу и соавт., у детей этой возрастной группы, за исключением травмы, наиболее вероятной причиной припухлости является инфекция [117]. Поэтому именно ее наличие следует предполагать до тех пор, пока не будут проведены все исследования для опровержения этого предположения. В качестве диагностической процедуры была предложена прямая аспирация пробы из пораженной области с помощью иглы [136]. Немедленное окрашивание по Граму любого аспирированного материала может дополнить информацию относительно характера инфицирующих микроорганизмов. Рентгенограммы, выполненные на ранних стадиях заболевания у новорожденных, обнаруживают отчетливость глубоко залегающих мягких тканей [136], так же как и у больных других возрастных групп [149]. Кроме того, может быть обнаружено расширение внутрисуставной полости, однако непосредственные признаки поражения костей тем не менее появляются относительно поздно, несмотря на то что у больных других возрастных групп этот процесс отмечается на более ранних стадиях заболевания. Новейшие методы (см. также гл. 5) исследования, как, например, сцинтилляционное сканирование, в настоящее время успешно применяются у детей старшего возраста [150, 151]. Этот метод позволяет выявить изменения в костной ткани в результате усиленного поглощения дифосфоната технеция-99, отмечаемого задолго до того, как костные поражения можно будет наблюдать на обычных рентгенограммах.

Дифференциальный диагноз относительно прост в связи с тем, что двумя другими наиболее вероятными причинами неподвижности конечности, определяемыми в неонатальном периоде, являются перелом кости и паралич нервного сплетения. Припухлость сопровождает перелом костей, однако обычно не отмечается при параличах. Однако следует отметить, что истинный паралич плечевого сплетения наблюдался при доказанном остеомиелите [152]. При осмотре грудных детей после

выписки из родильного дома нельзя исключать возможности переломов в результате нанесения намеренных повреждений.

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Прогноз. Gryngard [142], а также Tomson, Lues [143] и многие другие авторы обратили внимание на то, что термин «благоприятный», используемый большинством исследователей для описания начальной стадии заболевания, не может применяться в отношении прогнозов с функциональной точки зрения. Хотя ближайший прогноз в отношении выживания новорожденных в настоящее время относительно неплохой [122, 136] по сравнению с описанным в более ранних сообщениях, когда умирало до 50% детей, длительная инвалидизация детей все еще остается серьезной проблемой. Позднее поражение тазобедренного сустава показано на рис. 32. Многие авторы подчеркивают, что вероятность наступления поздней инвалидизации находится в прямой зависимости от задержки проведения адекватной терапии. Воу и соавт. установили, что более серьезной является отсрочка начала лечения, связанная с неправильной оценкой первых признаков заболевания медицинским персоналом, чем запоздалое обращение родителей больного ребенка за медицинской помощью [117]. Liudol, Parcullappen, однако, считают, что функциональный прогноз для новорожденных менее благоприятен, чем для детей грудного и старшего возраста, независимо от задержки начала лечения [153].

Linblad и соавт. повторно обследовали 49 детей, перенесших остеомиелит в первый год жизни. Из этих детей 7 были тяжело инвалидизированы, причем заболевание у них протекало в неонатальном периоде; большинство детей с умеренной инвалидизацией перенесли инфекцию в этот же период [154]. По данным других исследований, из 17 детей, перенесших остеомиелит в первые 28 дней жизни, деформации были выявлены у 10 обследованных в возрасте от 4 мес до 7 лет после перенесенного заболевания, а у 6 из 10 этих детей отмечались функциональные нарушения [136]. Fox, Sprunt наблюдали 41 ребенка из 45 перенесших остеомиелит в первые 10 нед жизни. У 19 из них они обнаружили остаточные нарушения, хотя состояние всех детей с функциональной точки зрения определялось как «вполне удовлетворительное». Наиболее значительные поражения отмечались при вовлечении в процесс длинной трубчатой кости и близлежащего сустава, причем у 15 из 22 больных с сопутствующим вовлечением сустава обнаружались персистирующие дефекты, выраженные в незначительной степени. Они обычно проявлялись укорочением конечности и ограничением объема движений в суставе. Инфекции длинных трубчатых костей без сопутствующего повреждения сустава, как правило, отличались хорошим прогнозом [122]. К отдаленным последствиям, обусловленным поздней постановкой диагноза при инфицировании верхней челюсти, следует отнести обезображивающий эктропион, вызванный рубцовыми образованиями вокруг глаза,



Рис. 32.

Картина септического артрита левого тазобедренного сустава, вызванного *S. aureus*.

а — через 4 нед после появления клинических признаков заболевания; б — спустя еще 8 мес; в — в возрасте 2 лет. В возрасте 4 лет левая нога у ребенка была на 6 см короче правой, движения в тазобедренном суставе были ограничены.

асимметрию лица, значительное утолщение альвеолярного отростка и нарушение формирования постоянных зубов. Зубы, выступившие в нижние отделы носовых ходов, вызывали побочные явления через несколько лет [145]. В литературе сообщалось о случае прогрессирующего кифоза, развившегося вследствие остеомиелита костей позвоночника, что потребовало проведения повторных ортопедических корректирующих операций [148]. Другие авторы описывают случаи прогрессирующего коллапса позвонков, слабость и спастичность обеих нижних конечностей [147].

В одном из опубликованных сообщений приводится случай, когда «остаточные поражения тазобедренного сустава обусловили необходимость в корректирующих процедурах на протяжении последующих 11 лет» [155]. Это наблюдение является серьезным напоминанием о том, что неконтрольное течение инфекции способствует ее разрушительному воздействию на растущий организм, вследствие чего многие дети вынуждены переживать повторные госпитализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Medical Research Council Bacteriuria Committee: Recommended terminology of urinary-tract infection.* — *Br. Med. J.*, 1979, 2, 717—719.
2. *Laplane R., Lasfargues G., Roy C., Etienne M. L' infection urinaire du nourrisson (a propos de 111 cas).* — *Ann. Med. Interne (Paris)*, 1970, 121, 205—211.
3. *Bergstrom T., Larson H., Lincoln K., Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infections.* — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 858—866.
4. *Abbott G. D. Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1,460 infants.* — *Br. Med. J.*, 1972, 1, 267—269.
5. *Visser V. E., Hall R. T. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis.* — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 635—638.
6. *Smallpeice V. Urinary Tract Infection in Childhood and Its Relevance to Disease in Adult Life.* London, William Heinemann Medical Books Ltd., 1968.
7. *Halvorsen S., Aas K. Observations on the urine of asphyxiated and dysmature newborn infants.* — *Acta Paediatr. Scand.*, 1962, 51, 417—426.
8. *Lincoln K., Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. III. Quantitative estimation of cellular excretion in unselected neonates.* — *Acta Paediatr. Scand.*, 1964, 53, 447—453.
9. *Littlewood J. M. 66 infants with urinary tract infection in first month of life.* — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 218—226.
10. *Royer P., Habib R., Mathieu H., Broyer M. Pediatric Nephrology. Vol. XI. Major Problems in Clinical Pediatrics.* Philadelphia, WB Saunders Company, 1974, p. 137.
11. *James J. A. Renal Disease in Childhood.* 3rd Ed. St. Louis, CV Mosby Company, 1976, pp. 135—136.
12. *Bialestock D. Renal malformations and pyelonephritis. The role of vesicoureteral reflux.* — *Aust. NZ J. Surg.*, 1963, 33, 114—127.
13. *Dagenais-Perusse P., Baril E., Ouadahi S., Bener R., Noe A. Vaginite a Trichomonas du nourrisson.* *Union Med. Can.*, 1964, 93, 1228—1231.
14. *Postlethwaite R. J. Trichomonas vaginitis and Escherichia coli urinary infection in a newborn infant.* — *Clin. Pediatr.*, 1975, 14, 866—867.
15. *Belman A. B. The clinical significance of vesicoureteral reflux.* — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1976, 23, 707—720.

16. *Edwards D., Normand I. C. S., Prescod N., Smellie J. M.* Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. — *Br. Med. J.*, 1977, 2, 285—288.
17. *Roberts J. A., Riopelle A. J.* Vesicoureteral reflux in the primate: II. Maturation of the ureterovesical junction. — *Pediatrics*, 1977, 59, 566—568.
18. *Roberts J. A., Riopelle A. J.* Vesicoureteral reflux in the primate: III. Effect of urinary tract infection on maturation of the ureterovesical junction. — *Pediatrics*, 1978, 61, 853—857.
19. *Peters P. C., Johnson D. E., Jackson J. H. Jr.* The incidence of vesicoureteral reflux in the premature child. — *J. Urol.*, 1974, 97, 259—260.
20. *Kunin C. M.* A ten-year study of bacteriuria in school-girls: final report of bacteriologic, urologic, and epidemiologic findings. — *J. Infect. Dis.*, 1970, 122, 382—393.
21. *Lich R. Jr., Howerton L. W., Davis L. A.* Ureteral reflux and the vesical neck of the normal newborn. In: *Kass E. H. (ed.) Progress in Pylonephritis*, Philadelphia, FA Davis Company, 1965, pp. 645—652.
22. *Drew J. H., Acton C. M.* Radiological findings in newborn infants with urinary infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 628—630.
23. *Atwell J. D., Cook P. L., Howell C. J., Hyde I., Parker B. C.* Familial incidence of bifid and double ureters. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 390—393.
24. *Smellie J. M., Normand I. C. S.* Bacteriuria, reflux, and renal scarring. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 581—585. *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 210—217.
25. *Roileston G. L., Mating T. M. J., Hodson C. J.* Intrarenal reflux and the scarred kidney. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 531—539.
26. *Ransley P. G., Risdon R. A.* Reflux and renal scarring. — *Br. J. Radiol. Suppl.*, 1978, 14, 1—35.
27. *Ransley P. G., Risdon R. A.* Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. — *Kidney Int.*, 1981, 20, 733—742.
28. *Patrick M. J.* Influence of maternal renal infection on the foetus and infant. — *Arch. Dis. Child.*, 1967, 42, 208—213.
29. *Gower P. E., Husband P., Coleman J. C., Snodgrass G. J. A. I.* Urinary infection in two selected neonatal populations. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 259—263.
30. *Burger R. H., Smith C.* Hereditary and familial vesico-ureteral reflux. — *J. Urol.*, 1971, 106, 845—851.
31. *Lewy P. R., Belman A. B.* Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 851—856.
32. *Vesicoureteral reflux and its familial distribution.* — *Br. Med. J.*, 1975, 4, 726.
33. *DeVargas A., Evans K., Ransley P., Rosenberg A. R., Rothwell D., Sherwood T., Williams D. I., Barratt T. M., Carter C. O.* A family study of vesicoureteric reflux. — *J. Med. Genet.*, 1978, 15, 85—96.
34. *Stephens F. D., Joske R. A., Simmons R. T.* Megaureter with vesico-ureteric reflux in twins. — *Aust. NZ J. Surg.*, 1955, 24, 192—194.
35. *Hampel N., Levin D. R., Gersh I.* Bilateral vesicoureteral reflux with pyelonephritis in identical twins. — *Br. J. Urol.*, 1975, 47, 535—537.
36. *Littlewood J. M., Kite P., Kite B. A.* Incidence of neonatal urinary tract infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1969, 44, 617—620.
37. *Maherzi M., Guignard J.-P., Torrado A.* Urinary tract infection in high-risk newborn infants. — *Pediatrics*, 1978, 62, 521—523.
38. *Graham J. M.* An investigation into the aerobic and anaerobic bacterial flora of normal and ill/low birthweight newborn babies. PhD Thesis, University of London, 1975.
39. *McCormack R. C., Kunin C. M.* Control of a single source nursery epidemic due to *Serratia marcescens*. — *Pediatrics*, 1966, 37, 750—755.
40. *Hill H. R., Mitchell T. G., Matsen J. M., Quie P. G.* Recovery from disseminated candidiasis in a premature neonate. — *Pediatrics*, 1974, 53, 748—752.

41. Sweet A. Y., Wolinsky E. An outbreak of urinary tract and other infections due to *E. coli*. — *Pediatrics*, 1964, 33, 865—871.
42. Kenny J. F., Medearis D. N. Jr., Klein S. W., Drachman R. H., Gibson L. E. An outbreak of urinary tract infections and septicemia due to *Escherichia coli* in male infants. — *J. Pediatr.*, 1966, 68, 530—541.
43. Andersen H. J., Hanson L. A., Lincoln K., Ørskov I., Ørskov F., Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. IV. Relation of the coli antibody titre to clinical picture and to serological type of the infecting *Escherichia coli* in acute, uncomplicated urinary tract infections. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1965, 54, 247—259.
44. Gruneberg R. N., Leigh D. A., Brumfitt W. *Escherichia coli* serotypes in urinary tract infection: studies in domiciliary, antenatal and hospital practice. In: O'Grady F., Brumfitt W. (eds.) *Urinary Tract Infection*. London, Oxford University Press, 1968, pp. 68—79.
45. Spencer A. G., Shooter R. A., Bettleheim K. A., Mulcahy D., O'Grady F. W., Taylor J. *Escherichia coli* serotypes in urinary-tract infection in a medical ward. — *Lancet*, 1968, 2, 839—842.
46. Mabeck C. E., Ørskov F., Ørskov I. *Escherichia coli* serotypes and renal involvement in urinary-tract infections. — *Lancet*, 1971, 1, 1312—1314.
47. Glynn A. A., Brumfitt W., Howard C. J. A antigens of *Escherichia coli* and renal involvement in urinary-tract infections. — *Lancet*, 1971, 1, 514—516.
48. Svanborg Eden C., Hanson L. A., Jodal U., Lindberg U., Aker-Lund A. S. Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary-tract infection. — *Lancet*, 1976, 2, 490—492.
49. Svanborg Eden C., Hansson H. A. *Escherichia coli* pili as possible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells. — *Infect. Immunol.*, 1978, 21, 229—237.
50. Smellie J. M., Pursell R., Prescod N., Brumfitt W. Relationship between serum antibody titre and radiological findings in children with urinary tract infection. In: Brumfitt W., Asscher A. W. (eds.) *Urinary Tract Infection*. London, Oxford University Press, 1973, pp. 31—38.
51. *Bacteriuria—when does it matter?* — *Lancet*, 1979 2, 1166—1167.
52. Winberg J., Bergstrom T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. — *Kidney Int.*, 1975, 8 (Suppl. 4), S101—S106.
53. Lincoln K., Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. II. Quantitative estimation of bacteriuria in unselected neonates with special reference to the occurrence of asymptomatic infections. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1964, 53, 307—316.
54. Edelmann C. M. Jr., Ogwo J. E., Fine B. P., Martinez A. B. The prevalence of bacteriuria in full-term and premature newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 125—132.
55. Craig W. S. Urinary disorders occurring in the neonatal period. — *Arch. Dis. Child.*, 1935, 10, 337—354.
56. James U. Urinary infection in the newborn. — *Lancet*, 1959, 2, 1001—1002.
57. Bernstein J., Brown A. K. Sepsis and jaundice in early infancy. — *Pediatrics*, 1962, 29, 873—882.
58. Hamilton J. R., Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. — *J. Pediatr.*, 1963, 63, 121—132.
59. Smellie J. M., Hodson C. J., Edwards D., Normand I. C. S. Clinical and radiological features of urinary infection in childhood. — *Br. Med. J.*, 1964, 2, 1222—1226.
60. Seeler R.A., Hahn K. Jaundice in urinary tract infection in infancy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 118, 553—558.
61. Ng S. H., Rawstron J. R. Urinary tract infections presenting with jaundice. — *Arch. Dis. Child.*, 1971, 46, 173—176.
62. Ribadeau-Dumas L., Chabrun J. Formes graves des colibacillooses urinaires des nourrissons. — *Arch. Med. Enf.*, 1938, 41, 785—797.
63. Meadow S. R., Cameron J. S., Ogg C. S., Saxton H. M. Children referred for acute dialysis. — *Arch. Dis. Child.*, 1971, 46, 221—227.

64. Rooney J. C., Hill D. J., Danks D. M. Jaundice associated with bacteria infection in the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1971, 122, 39—41.
65. Neale G., Caughey D. E., Mollin D. L., Booth C. C. Effects of intrahepatic and extrahepatic infection on liver function. — *Br. Med. J.*, 1966, 1, 382—387.
66. Oski F. A., Naiman J. L. Hematologic Problems in the Newborn. 3rd Ed. Vol. IV. Major Problems in Clinical Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders Company, 1982, p. 69.
67. Davis J. A. Urinary infection in childhood (letter). — *Br. Med. J.*, 1964, 2, 1460.
68. Dunham E. C. Septicemia in the new-born. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 229—253.
69. Silverman W. A., Homan W. E. Sepsis of obscure origin in the newborn. — *Pediatrics*, 1949, 3, 157—176.
70. Pais V. M., Retik A. B. Reversible hydronephrosis in the neonate with urinary sepsis. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 465—467.
71. Kass E. H. Asymptomatic infections of the urinary tract. — *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1956, 69, 56—63.
72. Stansfeld J. M. Clinical observations relating to incidence and aetiology of urinary-tract infections in children. — *Br. Med. J.*, 1966, 1, 631—635.
73. Cruickshank G., Edmond E. «Clean cath» urines in the newborn—bacteriology and cell excretion patterns in first week of life. — *Br. Med. J.*, 1967, 4, 705—707.
74. Littlewood J. M., Jacobs S. I., Ramsden C. H. Comparison between microscopical examination of unstained deposits of urine and quantitative culture. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 894—896.
75. Houston I. B. Urinary white cell excretion in childhood. — *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 313—316.
76. Porter K. A., Giles H. M. cC. A pathological study of five cases of pyelonephritis in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1956, 31, 303—309.
77. Neumann C. G., Pryles C. V. Pyelonephritis in infants and children. Autopsy experience at the Boston City Hospital, 1933—1960. — *Am. J. Dis. Child.*, 1962, 104, 215—229.
78. Noe H. N., Tonkin I. L. D. Renal candidiasis in the neonate. — *J. Urol.*, 1982, 127, 517—519.
79. Abbott G. D. Five year follow-up of a prospective study of neonatal bacteriuria (abstract). — *NZ Med. J.*, 1976, 84, 288.
80. Welch T. R., Nogrady B., Outerbridge E. W. Roentgenologic sequelae of neonatal septicemia and urinary tract infection. — *Am. J. Roentgenol.*, 1973, 118, 28—38.
81. Rolleston G. L., Shannon F. T., Utley W. L. F. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. — *Br. Med. J.*, 1970, 1, 460—463.
82. Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group: Sequelae of covert bacteriuria in school girls. A four-year follow-up study. — *Lancet*, 1978, 1, 889—893.
83. Al-Salihi F. L., Curran J. P., Wang J.-S. Neonatal *Trichomonas vaginalis*: report of three cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 53, 196—200.
84. Trussell R. E., Wilson M. E. Vaginal trichomoniasis. Complement fixation, puerperal morbidity, and early infection of newborn infants. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1942, 44, 292—295.
85. Crowther I. A. *Trichomonas vaginitis* in infancy (letter). — *Lancet*, 1962, 1, 1074.
86. Komorowska A., Kurnatowska A., Liniecka J. Występowanie rzesistka pochwowego (*Trichomonas vaginalis* donne) u dziewcząt w zależności od warunków higienicznych. — *Wiad Parazytol.*, 1962, 8, 247—251.
87. Blattner R. J. *Trichomonas vaginalis* infection in a newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 608—610.
88. Metze H., Van Bergen A. *Trichomonadeninfektion* bei Frühgeburten. — *Arch. Kinderheilkd.*, 1971, 183, 334—338.
89. Theopold W. *Vulvovaginitis* beim Säugling durch *Trichomonas vaginalis* *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1948, 96, 226—228.

90. *Littlewood J. M., Kohler H. G.* Urinary tract infection by *Trichomonas vaginalis* in a newborn baby. — Arch. Dis. Child., 1966, 41, 693—695.
91. *Sokol A. B., Min D. S.* *Trichomonas* cystitis in a six-week-old infant — effective treatment with oral metronidazole. — J. Indiana State Med. Assoc., 1972, 65, 1084—1086.
92. *Stark A. R., Glode M. P.* Gonococcal vaginitis in a neonate. — J. Pediatr., 1979, 94, 298—299.
93. *Chandiok S.* Gonococcal and trichomonal vaginitis in a newborn. — J. Obstet. Gynaecol., 1982, 2, 177.
94. *Williams D. I., Martins A. G.* Periprostatic haematoma and prostatic abscess in the neonatal period. — Arch. Dis. Child., 1960, 35, 177—181.
95. *Mann S.* Prostatic abscess in the newborn. — Arch. Dis. Child., 1960, 35, 396—398.
96. *Heyman A., Lombardo L. J. Jr.* Metastatic prostatic abscess with report of a case in a newborn infant. — J. Urol., 1962, 87, 174—177.
97. *Nkposong E. O., Osunkoya B. O.* Metastatic prostatic abscess in the newborn. — Niger Med. J., 1978, 8, 389—390.
98. *McCartney E. T., Stewart I.* Suppurative orchitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. — J. Pediatr., 1958, 52, 451—453.
99. *Malkin R. B., Joshi V. V., Koontz W. W. Jr.* Bacterial orchitis, abscess and sepsis in a newborn: a case report. — J. Urol., 1974, 112, 530—531.
100. *Kahn D. S., Pritzker K. P. H.* The pathophysiology of bone infection. — Clin. Orthop., 1973, 96, 12—19.
101. *Richdorf L. F., Griffith W. H.* Polyarthrits. Report of a case in an infant six days old. Associated with acute rheumatic fever in the mother. — Am. J. Dis. Child., 1926, 31, 250—252.
102. *Pocock F. E.* Case of acute rheumatism, occurring in a newly-born infant, treated with salicylate of soda. — Lancet, 1882, 2, 804.
103. *Marcy S. M.* Bacterial infections of the bones and joints. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp 755—770.
104. *Levy H. L., O'Connor J. F., Ingall D.* Bacteremia, infected cephalhematoma, and osteomyelitis of the skull in a newborn. — Am. J. Dis. Child., 1967, 114, 649—651.
105. *Ellis S. S., Montgomery J. R., Wagner M., Hill R. M.* Osteomyelitis complicating neonatal cephalhematoma. — Am. J. Dis. Child., 1974, 127, 100—102.
106. *MacCarthy D., Walker A. H. C., Matthews S.* Scalp abscess in the newborn. A discussion of their causation. — J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp., 1952, 59, 37—44.
107. *Overturf G. D., Balfour G.* Osteomyelitis and sepsis: severe complications of fetal monitoring. — Pediatrics, 1975, 55, 244—247.
108. *Asnes R. S., Arendar G. M.* Septic arthritis of the hip: a complication of femoral venipuncture. — Pediatrics, 1966, 38, 837—841.
109. *Chacha P. B.* Suppurative arthritis of the hip joint in infancy. A persistent diagnostic problem and possible complication of femoral venipuncture. — J. Bone Joint Surg., 1971, 53A, 538—544.
110. *Nelson D. L., Hable K. A., Matsen J. M.* *Proteus mirabilis* osteomyelitis in two neonates following needle puncture. Successful treatment with ampicillin. — Am. J. Dis. Child., 1973, 125, 109—110.
111. *Lilien L. D., Harris V. J., Ramamurthy R. S., Pildes R. S.* Neonatal osteomyelitis of the calcaneus: complication of heel puncture. — J. Pediatr., 1976, 88, 478—480.
112. *Robertson D. E.* Acute haematogenous osteomyelitis. — J. Bone Joint Surg., 1927, 9, 8—23.
113. *Yamaguchi H., Takeuchi H., Torikata C., Ashizawa M., Shiobara H., Ishii Y.* Experimental osteomyelitis induced by repeated administration of soluble immune complexes: consideration of the fundamental pathogenesis of osteomyelitis. — Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1975, 49, 763—773.
114. *Paschlau G.* Die Besonderheiten der Osteomyelitis im fruhen Kindesalter. Monatsschr. Kinderheilkd., 1932, 55, 280—306.

115. *Green W. T., Shannon J. G.* Osteomyelitis of infants. A disease different from osteomyelitis of older children. — *Arch. Surg.*, 1936, 32, 462—493.
116. *Dennison W. W., MacPherson D. A.* Haematogenous osteitis of infancy. — *Arch. Dis. Child.*, 1952, 27, 375—381.
117. *Boyes J., Bremner A. E., Neligan G. A.* Haematogenous osteitis in the newborn. — *Lancet*, 1957, 1, 544—548.
118. *Clarke A. M.* Neonatal osteomyelitis: a disease different from osteomyelitis of older children. — *Med. J. Aust.*, 1958, 1, 237—239.
119. *Trueta J.* The three types of acute haematogenous osteomyelitis. A clinical and vascular study. — *J. Bone Joint Surg.*, 1959, 41B, 671—680.
120. *Ogden J. A., Lister G.* The pathology of neonatal osteomyelitis. — *Pediatrics*, 1975, 55, 474—478.
121. *Kuo K. N., Lloyd-Roberts G. C., Orme I. M., Soothill J. F.* Immunodeficiency and infantile bone and joint infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 51—56.
122. *Fox L., Sprunt K.* Neonatal osteomyelitis. — *Pediatrics*, 1978, 62, 535—542.
123. *Edwards M. S., Baker C. J., Wagner M. L., Taber L. H., Barrett F. F.* An etiologic shift in infantile osteomyelitis: the emergence of the group B streptococcus. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 578—583.
124. *Memon I. A., Jacobs N. M., Yeh T. F., Lilien L. D.* Group B streptococcal osteomyelitis and septic arthritis. Its occurrence in infants less than 2 months old. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 921—923.
125. *Bogdanovitch A.* Neonatal arthritis due to *Proteus vulgaris*. — *Arch. Dis. Child.*, 1948, 23, 65—66.
126. *Berant M., Kahana D.* Klebsiella osteomyelitis in a newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 118, 634—637.
127. *Nelson J. D.* The bacterial etiology and antibiotic management of septic arthritis in infants and children. — *Pediatrics*, 1972, 50, 437—440.
128. *Kuttner A. G., Zepp H. D.* Salmonella suipestifer infections in man. Further observations. — *JAMA*, 1933, 101, 269—272.
129. *Turf A. F., Gartoch O. O.* Ein Fall von Erkrankung eines früh geborenen Kindes in ersten Lebensmonate an multipler Arthritis durch den Bacillus suipestifer. — *Z. Kinderheilkd.*, 1934, 56, 696—698.
130. *Konzert W.* Über eine Salmonella-Osteomyelitis im Rahmen einer Salmonella-typhi-murium-Epidemie auf einer Neugeborenen-Station. — *Wien Klin. Wochenschr.*, 1969, 81, 713—716.
131. *Nelms D. K., Golman A. S., O'Donnell A. A., Henry M. J.* *Serratia marcescens* osteomyelitis in an infant. — *J. Pediatr.*, 1968, 72, 222—227.
132. *Granoff D. M., Nankervis G. A.* Infections arthritis in the neonate caused by *Haemophilus influenzae*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 730—733.
133. *Hammerschlag M. R., Baker C. J.* Meningococcal osteomyelitis: a report of two cases associated with septic arthritis. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 519—520.
134. *Kleiman M. B., Lamb G. A.* Gonococcal arthritis in a newborn infant. — *Pediatrics*, 1973, 52, 285—287.
135. *Kohen D. P.* Neonatal gonococcal arthritis: three cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 53, 436—440.
136. *Weissberg E. D., Smith A. L., Smith D. H.* Clinical features of neonatal osteomyelitis. — *Pediatrics*, 1974, 53, 505—510.
137. *Freeman J. B., Wienke J. W., Soper R. T.* Candida osteomyelitis associated with intravenous alimentation. — *J. Pediatr. Surg.*, 1974, 9, 783—784.
138. *Svirsky-Fein S., Langer L., Milbauer B., Khermosh H. O., Rubenstein E.* Neonatal osteomyelitis caused by *Candida tropicalis*: report of two cases and review of the literature. — *J. Bone Joint Surg.*, 1979, 61A, 455—459.
139. *Keller M. A., Sellers B. B., Melish M. E., Kaplan G. W., Miller K. E., Mendoza S. A.* Systemic candidiasis in infants. A case presentation and literature review. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1260—1263.
140. *Craig W. S.* Care of the Newly Born Infant. 4th Ed. Edinburgh, E. and S. Livingstone Ltd., 1969, p. 386.
141. *Boer G. E., Bertaggia A.* L'osteomielite del neonato e del piccolo lattante. — *Acta Paediatr.* — Latina, 1960, 13, 610—650.
142. *Greengard J.* Acute hematogenous osteomyelitis in infancy. — *Med. Clin. North Am.*, 1946, 30, 135—145.

143. Thomson J., Lewis I. C. Osteomyelitis in the newborn. — Arch. Dis. Child., 1950, 25, 273—279.
144. Dennison W. M. Haematogenous osteitis in the newborn. — Lancet, 1955, 2, 474—476.
145. Cavanagh F. Osteomyelitis of the superior maxilla in infants. A report on 24 personally treated cases. — Br. Med. J., 1960, 1, 468—472.
146. Allibone E. C., Mills C. P. Osteomyelitis of the premaxilla. — Arch. Dis. Child., 1961, 36, 562—564.
147. De Lorimier A. A., Haskin D., Massie F. S. Mediastinal mass caused by vertebral osteomyelitis. — Am. J. Dis. Child., 1966, 111, 639—643.
148. Bolivar R., Kohl S., Pickering L. K. Vertebral osteomyelitis in children: report of four cases. — Pediatrics, 1978, 62, 549—553.
149. Capitanio M. A., Kirkpatrick J. A. Early roentgen observations in acute osteomyelitis. — Am. J. Roentgenol., 1970, 108, 488—496.
150. Trauner D. A., Connor J. D. Radioactive scanning in diagnosis of acute sacroiliac osteomyelitis. — J. Pediatr., 1975, 87, 751—753.
151. Treves S., Khettry J., Broker F. H., Wilkinson R. H., Watts H. Osteomyelitis: early scintigraphic detection in children. — Pediatrics, 1976, 57, 173—186.
152. Clay S. A. Osteomyelitis as a cause of brachial plexus neuropathy. — Am. J. Dis. Child., 1982, 136, 1054—1056.
153. Lindell L., Parkkulainen K. V. Osteitis in infancy and early childhood. With special reference to neonatal osteitis. — Ann. Paediatr. Fenn., 1960, 6, 34—52.
154. Lindblad B., Ekengren K., Aurelius G. The prognosis of acute haematogenous osteomyelitis and its complications during early infancy after the advent of antibiotics. — Acta Paediatr. Scand., 1965, 54, 24—32.
155. Simmons P. B., Harris L. E., Bianco A. J. Complications of exchange transfusion. Report of two cases of septic arthritis and osteomyelitis. — Mayo Clin. Proc., 1973, 48, 190—193.

Инфекции органов зрения, слуха, лимфатических узлов, кожи, подкожных тканей и мускулатуры

Инфекции органа зрения

Ophthalmia neonatorum

Воспалительные заболевания глаз наиболее часто имеют поверхностный характер. Термин «*ophthalmia neonatorum*» различными авторами используется для описания отдельно или в сочетании таких состояний, как конъюнктивит, дакриоцистит и кератит. Большинство описаний, по-видимому, касаются только конъюнктивита, в отдельных случаях вызванного лишь одним микроорганизмом — гонококком. В данной главе будут рассмотрены конъюнктивиты различной этиологии.

Сувенеп приводит наиболее исчерпывающее описание истории изучения этого вопроса; взаимосвязь между заболеванием матери и инфекцией глаз новорожденного была отмечена в середине XVIII века, хотя в то время считали, что мать передает инфекцию ребенку через кровяное русло [1]. В 1979 г. Neisser установил, что обильные выделения из влагалища матери и тяжело протекающий конъюнктивит новорожденных вызваны одним и тем же микроорганизмом. Приблизительно в это же время Crede начал свои исследования по методам предупреждения этого заболевания, опубликовав свою работу несколькими годами позднее [2]. Большое значение его исследований отражено в анализе статистических данных, сделанном Сувенеп по европейским литературным источникам. Автор подчеркивает важнейшую роль *N. gonorrhoeae* в развитии конъюнктивита [1]. Однако Стопер [3] ввел понятие «абактериальная» форма неонатального конъюнктивита, а в начале XX века Lindner ввел понятие бленнореи с включениями [4—6], причем микроорганизм, вызывающий это заболевание (в настоящее время известный под названием *Chlamidia trachomatis*), был выделен в 1959 г. [7]. В настоящее время *N. gonorrhoeae* остается наиболее важной причиной конъюнктивита в неонатальном периоде, не играя, однако, главной роли в развитии этого заболевания в другие периоды жизни. Тем не менее еще в 60-е годы *N. gonorrhoeae* в некоторых городах все еще считались наиболее частой причиной офтальмии новорожденных [8].

Частота заболевания. Проблемы, связанные с отсутствием единой терминологии, осложняют точную оценку данных по

частоте инфекций органов зрения. Это обстоятельство играло важную роль еще до широкого профилактического использования нитрата серебра (ляписа), продолжая сохранять свое значение в настоящее время. Точные клинические описания приводятся довольно редко, поэтому одни авторы в группу признаков заболевания включают такие, как легкое слипание век или повышенная увлажненность глаз, другие — только выраженные гнойные выделения. Внутрибольничные данные по частоте заболевания зависят от контингента населения, а также от частоты развития инфекции, вызванной *S. trachomatis* и возникающей у детей после выписки из родильного дома. У 90% новорожденных, которым после рождения закапывали в глаза раствор нитрата серебра, обычно отмечается «химический конъюнктивит», выраженный в той или иной степени и, как правило, кратковременный [9]. Хотя большинство исследователей не уделяют внимания подобным случаям конъюнктивита, тем не менее небольшое число сообщений опубликовано в литературе [10]. До настоящего времени при наличии стерильных результатов исследования посевов и отсутствии попыток выявить наличие телец-включений частота постановки диагноза конъюнктивита, вызванного хламидиями, занижалась. В настоящее время, учитывая возможность выделения микроорганизмов *S. trachomatis*, следует пересмотреть старые данные.

В этом разделе мы лишь кратко рассмотрим результаты 4 обследований, выполненных в Финляндии, Австралии, США и Великобритании. Они продолжались в течение последних 20 лет, причем в 3 из них по различным причинам, по-видимому, содержатся заниженные данные [1,10—12]. В первом проспективном исследовании, проведенном в Хельсинки, не содержится никаких материалов относительно бленнореи с включениями [1]. Во второй работе, выполненной Брисбене (Австралия), не проводилось всеобщей профилактики с применением нитрата серебра и оценка частоты заболевания основывалась на количестве мазков, взятых из глаз новорожденных [11]. Третья работа, выполненная в Атланте, в ходе которой учитывались случаи бленнореи с включениями, проводилась в виде ретроспективного анализа историй заболевания [10]. Четвертое, наиболее позднее обследование, проведенное в Саут-Хейвене (США), было выполнено, пожалуй, наиболее тщательно. Около 500 детей, в порядке их рождения, обследовали в течение 2 нед, а затем продолжали наблюдение за ними в домашних условиях. В группу микроорганизмов, в отношении которых проводились исследования, были включены *S. trachomatis*, однако изучение культур для выявления микоплазм не проводилось [12]. По данным этих исследований, офтальмия новорожденных встречается в 3%, 2,7%, 0,9% и 12% случаев соответственно.

Микробиология. По данным исследований, проведенных в больничных условиях, в материалах посевов из глаз преобла-

дают три вида микроорганизмов. К ним относятся: *Chlamidia trachomatis* (присутствие которых иногда устанавливается лишь на основании наличия телец-включений), *N. gonorrhoeae* и *S. aureus*, хотя, по данным одного из сообщений, последний у заболевших встречается не чаще, чем у неинфицированных детей контрольной группы [12]. Относительная частота инфекций, вызванных хламидиями и гонококками, варьирует в зависимости от контингента обследуемого населения. По данным работы, выполненной в Сан-Франциско, 1,4% новорожденных поражается конъюнктивитом, вызванным хламидиями [13]; по сообщениям из Саут-Хейвена, эта цифра составляет только 0,4% [12]. Pirs и соавт. в проведенном ими обзоре литературы отмечают, что *S. trachomatis* были выделены более чем у 1/3 грудных детей, обследованных в Глазго, на основании выраженности течения гнойного конъюнктивита, и у обследованных в Ливерпуле, на основании резистентности течения конъюнктивита по отношению к обычной терапии [12]. По данным работы, проведенной в Атланте, *S. trachomatis* выделялись 2 раза чаще, чем *N. gonorrhoeae* [10]. У детей, обследованных в Хельсинки и Саут-Хейвене, гонококк вообще не был обнаружен [1, 12]. Пенициллиназопродуцирующие штаммы *N. gonorrhoeae* являются эндемичными для Юго-Восточной и Западной Африки. О появлении этих штаммов в настоящее время имеются сообщения из многих стран мира. По данным Центра борьбы с заболеваниями США за первый квартал 1981 г., частота выделения таких штаммов увеличилась в 3 раза по сравнению с таковым в 1980 г. [14]. Имеются данные о том, что эти штаммы были причиной офтальмии у новорожденных [14, 15].

Больные и недоношенные новорожденные особенно предрасположены к развитию инфекций, вызванных целым рядом грамотрицательных микроорганизмов, из которых наибольшее значение в количественном отношении имеют *E. coli*, а также встречаются *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, виды *Proteus*. Хламидии были частой причиной конъюнктивита новорожденных в отделении интенсивной терапии новорожденных в Hammersmith Hospital. За последнее время этот микроорганизм был выделен у 1,4% из 280 новорожденных [16].

В ходе обследования, проведенного в 60-е годы в Манчестере, *Mycoplasma hominis* при отсутствии каких-либо патогенных микроорганизмов были выделены в 3,2% случаев у детей с наличием слипшихся век или инфицированных глаз (исследования телец-включений не проводилось) [17]. Показатель частоты анаэробных инфекций глаз, по-видимому, занижается, и вопрос о степени значения этих микроорганизмов в развитии инфекции конъюнктив остается открытым. Brook сообщает о 2 случаях выделения клостридий, причем в одном случае были обнаружены также и пептострептококки [18].

Эпидемиология и патогенез. В настоящее время в случаях, когда офтальмия новорожденных бывает вызвана *S. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, инфекция передается ребенку от матери до родов или во время них. Практически невозможно полностью исключить возможность передачи инфекции матерью или медицинским персоналом, ухаживающим за ребенком в постнатальном периоде, однако такой путь инфицирования гонококками отмечается гораздо реже, чем в прошлые годы [19]. Обследования, проведенные в США, показали, что обычно бывают инфицированы молодые, незамужние женщины негритянского происхождения с низким экономическим статусом [19, 20]. У этого контингента женщин часто отмечается триада в виде дородового излития вод, хориоамнионита и преждевременных родов [21, 22]. Оба указанных выше микроорганизма выделены из амниотической жидкости, в связи с чем офтальмия новорожденных может иметь место и после родоразрешения при помощи кесарева сечения [23, 24].

Стафилококковые инфекции, по-видимому, более часто приобретаются в постнатальном периоде и передаются через руки медицинского персонала. Саувепен установил, что частота таких инфекций «весьма высока при несоблюдении правил асептики и очень низка, когда эти правила соблюдаются» [1]. Часто причиной заболевания детей бывают установившиеся госпитальные штаммы микроорганизмов. Грамотрицательные инфекции у недоношенных детей могут быть приобретены как от матери, так и из окружающей среды. Конъюнктивит, по-видимому, чаще наблюдается у недоношенных новорожденных [11], хотя показатель распространенности его у доношенных детей, по-видимому, занижается. По данным работы, выполненной в Брисбене, у новорожденных, поступивших в отделение для недоношенных, конъюнктивит развивался в 5 раз чаще, чем у всех других детей [11].

Работы по изучению инфекции, вызванной хламидиями, выполненные при исследовании небольшого числа пар мать — дитя, за которыми осуществлялось проспективное наблюдение, свидетельствуют о том, что около $2/3$ младенцев, рожденных колонизированными женщинами, сами становятся колонизированными, а у половины из них развивается конъюнктивит [13, 25, 26]. Вопрос о том, вызовет или нет колонизирующий микроорганизм заболевание, зависит от таких типичных факторов, как исходное количество микроорганизмов, вирулентность штамма, а также особенность местного и общего иммунитета организма-хозяина. Длительный безводный промежуток, несомненно, является условием, способствующим размножению бактерий в околоплодном пузыре. Лицевое предлежание приводит к развитию местного отека. Теоретически офтальмия должна наблюдаться более редко у доношенных детей, родившихся в ягодичном предлежании, но авторы настоящей книги не предполагают данными, подтверждающими это предположение.

Клинические признаки. Признаки конъюнктивита могут проявляться в пределах от легкого «слипания» век при отсутствии каких-либо других симптомов до выраженной гиперемии конъюнктив, хемоза и гнойных выделений, сопровождающихся отеком и эритемой век. В отдельных случаях при закрытых глазах внешний вид больного может создавать обманчивое впечатление отсутствия патологии, но при разведении век отмечается отделение гноя при надавливании. Любое промедление в начале лечения гонококковой офтальмии может привести к прогрессированию заболевания с распространением процесса на роговицу и последующим образованием рубцовых изменений. В редких случаях гонококковая инфекция, а также инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, переходила в еще более глубокие стадии, обуславливая гораздо более тяжелое состояние, известное под названием «эндофтальмит» (см. далее) [19, 27, 28]. Инфекции, вызванные хламидиями, обычно не распространяются на роговицу. Утолщенная диффузно-гиперемированная в хрящевом отделе конъюнктивы считается характерным явлением при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами. Ухудшение зрения как результат этих инфекций отмечается в редких случаях, за исключением экономически отсталых районов мира. Однако при неадекватной терапии и, в особенности, когда она вообще не проводилась в результате неонатальных инфекций могут отмечаться такие остаточные явления, как формирование микропануса, локализирующегося обычно в области верхнего лимба, локальная васкуляризация роговицы, а также рубцовые изменения век. У некоторых больных инфекция сохраняется в активной стадии в течение нескольких месяцев [29—32].

Время начала конъюнктивита может оказывать определенную помощь при постановке дифференциального диагноза. Так называемый химический конъюнктивит обычно развивается в течение 6, в крайнем случае 24 ч после рождения, инфекции, вызванные гонококками, — со 2-го дня жизни, хламидиями — с 4-го дня. Стафилококковые инфекции и инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, у недоношенных новорожденных могут начинать развиваться еще позднее. Разумеется, бывают и исключения из этого правила, вследствие чего, в зависимости от местных условий, наиболее разумно провести лабораторные исследования для исключения инфекции, вызванной *N. gonorrhoeae*, или, по крайней мере, попытаться выявить наличие телец-включений в каждом клиническом случае, если отсутствуют условия для выделения микроорганизмов *S. trachomatis*.

Все эти меры позволят приступить к адекватной терапии вовремя.

Методы получения мазков, необходимых для определения инфекции, вызванной *S. trachomatis*, обсуждаются в гл. 5.

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Дакриоцистит

Дакриоцистит развивается в результате инфекции, поступающей из заблокированного или стенозированный слезного протока. Это заболевание следует предполагать при наличии покраснения кожи с подлежащим кистозным образованием, локализующимся ниже внутреннего угла глаза. При осторожном надавливании на опухолевидное образование может отделяться гной, причем либо вверх, через отверстие слезного протока, расположенное во внутреннем углу глаза, либо вниз, через носовой ход.

Кератит

В литературе описан случай, когда у ребенка, рожденного матерью, у которой за неделю до родоразрешения наблюдалась пневмококковая эмпиема, были обнаружены признаки некротизирующего кератита, по-видимому, бактериального происхождения. В возрасте 5 дней у новорожденного имела место перфорация роговицы с экстррузией хрусталика и ткани сетчатки; вскоре после этого ребенок умер [33].

Инфекции глазного яблока и глазницы

В литературе можно найти лишь небольшое число сообщений о случаях, когда неонатальный конъюнктивит распространялся на роговицу с последующим развитием эндофтальмита. Такое развитие заболевания может иметь место в случае не леченного гонококкового поражения глаз [19], а также при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, у недоношенных детей [27, 28, 34]. Berns, Routs сообщают о 4 случаях тяжелого течения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у таких детей, причем у 3 из них развилась септицемия и они умерли. У выжившего ребенка на пораженной стороне наступила полная слепота. Во всех случаях заболевание началось с гнойного конъюнктивита. Типичное течение характеризовалось выражено отечной, почти полностью некротизированной роговицей, эпителий которой был вытеснен нейтрофильным инфильтратом. В передней камере глаза выявлено гнойное содержимое [27]. Плотные прилегающие кислородные маски, а также глазные экраны, применяемые во время фототерапии, при несоблюдении осторожности могут повредить конъюнктиву, что способствует прогрессированию инфекции глаз [28]. Кроме того, заболевание глаз может развиваться в течение инфекционных заболеваний систем и органов ребенка.

У новорожденного в возрасте 7 дней развился панофтальмит, вызванный микроорганизмами *S. enteritidis*, причем заболевание началось через 4 дня после появления диареи. Инфекция прогрессировала быстро, что привело к необходимости провести

энуклеацию глаза. Все ткани глаза были плотно инфильтрированы нейтрофилами, передняя и задняя камеры заполнены гноем, отмечались полное разрушение структуры хрусталика и отслойка сетчатки [35].

В литературе имеются также сообщения о случаях грибкового эндофтальмита. Обычно такая форма заболевания отмечалась во время течения диссеминированного кандидоза, явившегося осложнением полного парентерального питания. В одном из отделений интенсивной терапии новорожденных в течение года (июль 1979 г. — июнь 1980 г.) было проведено проспективное обследование новорожденных [36]. У 4 из 8 недоношенных детей с диссеминированным кандидозом развился грибковый эндофтальмит, причем всем детям неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии, обеспечивалось полное парентеральное питание при помощи внутрисосудистых катетеров. У всех наблюдавшихся детей отмечалось помутнение стекловидного тела, а при офтальмоскопическом исследовании обнаруживались множественные белые перистые поражения. У одного новорожденного помутнению стекловидного тела, проявляющемуся воспалительной реакцией, предшествовало развитие перистых поражений. Последние располагались в центре стекловидного тела, однако у одного ребенка они отмечались и на его поверхности со стороны сетчатки. У 3 больных перистые поражения исчезли, 4-й ребенок умер, когда они еще прогрессировали. Авторы проанализировали 13 подобных случаев у детей в возрасте моложе 11 мес. У 8 из них инфекция развилась в неонатальном периоде, причем 7 детей были недоношенными [36].

Абсцессы глазницы также описаны в литературе [37, 38]. Первым признаком их может быть проптоз, и это состояние следует дифференцировать от остеомиелита верхней челюсти (см. гл. 10) или неинфекционных образований. У 2 детей ультразвуковое сканирование позволило выявить кистозные образования в нижнезавальном квадранте глазницы и позади глаза. В одном случае инфицирующим микроорганизмом был *S. aureus*, в другом — *S. pneumoniae*. Было высказано предположение, что причинами вызвавшими это состояние, были аномалии конъюнктив [38].

Инфекции органа слуха

Средний отит (otitis media)

Приступая к написанию настоящего раздела, авторы понимали, что непрослительно редко использовали отоскоп при работе в отделении новорожденных. Осмотр барабанной перепонки должен стать частью обычного обследования детей, по крайней мере недоношенных, у которых инфекции среднего уха встречаются во много раз чаще, чем у доношенных.

Патогенез и эпидемиология. Анатомические особенности слуховой (евстахиевой) трубы всегда играли ведущую роль в развитии среднего отита в период раннего детства. У детей раннего грудного возраста слуховая труба расположена более горизонтально, имеет небольшую длину и больший просвет, чем у детей более старшего возраста. Все эти обстоятельства повышают вероятность аспирации. Paradise в обзоре литературы по этому вопросу подчеркивает роль трех функций этого структурного образования: вентиляционную, защитную и очистительную. Наиболее важной считается вентиляционная функция, так как для нормальной жизнедеятельности слизистой оболочки среднего уха необходим доступ воздуха из носоглотки [39]. У детей в период внутриутробного развития барабанная полость омывается амниотической жидкостью, как и все другие отделы дыхательных путей. После рождения отмечается быстрое дренирование этой жидкости из барабанных полостей. У 83 из 101 новорожденного, обследованного при помощи метода пневматической отоскопии, на 2-й день жизни были обнаружены свободно аэрирующиеся полости среднего уха с подвижными барабанными перепонками [40]. По данным, приведенным в обзоре Blant, у еще большего числа детей в течение 1-й недели жизни происходит освобождение барабанных полостей от жидкости [41]. В случаях, когда дренирование жидкости не происходит, создаются условия развития инфекции.

Более глубокому пониманию патогенеза среднего отита у детей в неонатальном периоде способствовали патологоанатомические испытания. Chemsat обобщил главные положения большого числа опубликованных сообщений, относящихся к раннему периоду исследований по этому вопросу, начиная с середины XIX века, когда впервые был описан случай наличия гноя в полости среднего уха мертворожденного ребенка. Он также наблюдал 7 таких случаев и пришел к выводу, как и другие авторы, что присутствие в полости среднего уха составных элементов амниотической жидкости может приводить к возникновению воспалительной реакции по типу инородного тела [42]. При дородовом излитии вод всего лишь через 8 ч после родов в полости среднего уха могут быть обнаружены «скопления гноя, клеток и бактерий». Venner наблюдал воспалительные процессы в среднем ухе, протекающие одновременно с воспалительными явлениями в синусах носовой плоскости и в легких, причем часто в сочетании с хориоамнионитом [43]. Dausa приводит результаты проведенного проспективного патологоанатомического исследования полости среднего уха в 130 случаях. Во всех этих случаях хориоамнионит не был характерным признаком, на основании чего автор предположил, что причиной наличия в полостях аспирированного материала явилась внутриутробная асфиксия [44]. Dausa описывает более поздние изменения, отмеченные у 3 детей, у кото-

рых полости не очистились от остатков амниотической жидкости: наблюдались метапластические изменения, а элементы, содержащиеся в осадке околоплодных вод, подверглись организации с формированием полипоидных структур, напоминая поражение плаценты, аналогичные таковым при амнионитом. Имела место утрата нормального реснитчатого эпителия [45]. Цитируемый автор при патологоанатомическом исследовании умерших детей, находившихся в течение по меньшей мере, 2 нед на вспомогательном питании в отделении интенсивной терапии новорожденных, обнаружил плоскоклеточные полипы и разрушение слуховых косточек [46].

Таким образом, независимо от того, инфицирована амниотическая жидкость, как при хориоамнионите, или стерильна, недостаточное очищение от нее полости среднего уха создает условия для развития инфекции. Одно из клинических исследований, на которое мы уже ссылались, подтверждает важность этого фактора, так как у детей (17%), у которых не происходило полного удаления амниотической жидкости из полости среднего уха ко 2-му дню жизни, отмечалась большая частота развития отита среднего уха к пятимесячному возрасту, причем гнойный процесс наблюдался в 2 раза чаще у недоношенных новорожденных [40]. По данным Nay, Peters, наиболее часто хориоамнионит развивается между 20-й и 26-й неделями внутриутробной жизни [47]. В этот же период отмечается повышенная вязкость амниотической жидкости, постепенно снижающаяся по мере приближения срока родов [48]. Ioffe высказал предположение, что вязкость жидкости непосредственно может быть причиной задержки околоплодных вод в полости среднего уха [49].

В настоящее время можно предполагать, что у новорожденных с расщеплением неба может иметь место функциональная непроходимость слуховых труб, как и у некоторых детей с синдромом Дауна. Вслед за возникновением непроходимости слуховых труб, вызванной описанными выше или какими-либо механическими причинами, например наличием гипертрофированной лимфоидной ткани (что маловероятно у детей в первые недели жизни), может развиваться воспалительная реакция, сопровождающаяся выпотом жидкости в барабанную полость [39]. Почти все дети с расщеплением неба, как и с синдромом Дауна, предрасположены к развитию отита среднего уха [39, 50]. В заключение следует отметить, что отит среднего уха у новорожденных может быть вызван *P. aeruginosa*, обитающими в воде и проникающими в организм во время купания ребенка. В Гетеборге (Швеция) было проведено следующее наблюдение: после первого купания, сразу же после рождения, новорожденных укладывали на правый бок и в таком положении они находились в родовой палате вместе со своими матерями в течение 2 ч. Через неделю у многих из них отмечалось развитие левостороннего наружного отита. У одно-

го ребенка отит среднего уха был выявлен при миринготомии, а у 2 детей диагноз был поставлен на основании только клинических данных. У всех детей были выделены микроорганизмы *P. aeruginosa* с одинаковой резистентностью. Инфекция была вызвана зараженным детергентом, применявшимся для мытья ванночки перед купанием каждого ребенка [51]. Недоношенные новорожденные инфицируются чаще, чем доношенные [41]. Результаты патологоанатомических исследований также подтверждают это положение [52, 53]. По данным одного исследования, более $\frac{2}{3}$ новорожденных с массой тела 1000—1500 г были поражены этим микроорганизмом [53]. Относительно новорожденных, умерших вскоре после рождения, можно предположить, что если бы они выжили, то за следующие несколько дней полость среднего уха, возможно, очистилась бы от попавшей в нее амниотической жидкости и содержащихся в ней гнойных клеток. Поэтому результаты многих исследований, выполненных на материале вскрытий, могут искажать реальное положение вещей. Считают, что дети, длительно находящиеся на искусственной вентиляции легких (если по недосмотру они длительно находятся в положении лежа на спине), особенно предрасположены к развитию этого вида инфекции [44, 46, 54]. Такая же тенденция отмечается у мальчиков [41]. Отоскопические признаки отита среднего уха чаще наблюдались у детей, родившихся более чем через 6 ч после отхождения околоплодных вод. Эти симптомы хорошо коррелировали с гистологическим диагнозом хориоамнионита [55]. Однако Blund не обнаружил взаимосвязи между родовым излитием околоплодных вод и развитием отита среднего уха [41]. Грудное вскармливание может способствовать повышению сопротивляемости инфекции [56].

Частота заболевания. Авторам не удалось обнаружить в литературе сообщений о крупных перспективных исследованиях по этому вопросу относительно доношенных новорожденных. Следует отметить, что серии исследований, выполненных в больничных условиях, вряд ли могут отражать реальную картину, характерную для всего неонатального периода. Из 21 новорожденного, обследованного Blund в отделении новорожденных или в поликлиническом отделении больницы Гонолулу в 1970 г., только у 3 диагноз отита среднего уха не был подтвержден аспирацией гноя. Эти дети были направлены для обследования в связи с разнообразной «симптоматологией». Blund считает, что частота заболевания, составившая 0,6% от 3500 родов, является в значительной степени заниженной [41]. Проспективное обследование 127 новорожденных с массой тела при рождении менее 2300 г, проводившееся в детском отделении Филадельфии в 1969 г. в течение 8 мес, выявило, что отит среднего уха, также подтвержденный обнаружением жидкости или гноя при миринготомии, отмечался у 2,4% детей за время их нахождения в отделении новорож-

денных [57]. У 38 из 125 детей, обследовавшихся в отделении интенсивной терапии новорожденных в Денвере в течение 6 мес (1975—1976), были выявлены изменения со стороны барабанных перепонок, дающие основание предполагать наличие отита среднего уха; 25 новорожденных к моменту постановки диагноза уже получали антибактериальные препараты, однако у 10 из остальных 13 детей диагноз был подтвержден при тимпаноцентезе [54].

Микробиология. Результаты 17 исследований, обобщенные Paradise, не оставляют сомнений, что *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, и именно в такой очередности, являются наиболее важными видами микроорганизмов, выделяемых при отите среднего уха у детей [39]. Значительная часть результатов более старых бактериологических исследований по этому вопросу, приведенная в обзоре, опубликованном Blund, получена на материале патологоанатомических исследований и выявляет значительную преобладающую роль грамотрицательных микроорганизмов в развитии этого заболевания [41]. В нескольких сообщениях, опубликованных в 70-е годы, описаны живорожденные дети в возрасте 6—12 нед, у которых исследование бактериологической природы отита среднего уха осуществлялось с помощью тимпаноцентеза [41, 57—60]. Обобщенные данные показывают, что даже у детей этой возрастной группы наиболее часто выделяемыми микроорганизмами являются респираторные патогенные бактерии. Грамотрицательные бактерии, обычно кишечных видов, практически во всех случаях выделялись у самых младших новорожденных, все еще находившихся в больнице. Однако даже у этих детей, среди которых было небольшое число недоношенных, находившихся в отделении интенсивной терапии [59], такие микроорганизмы не превалировали. В качестве причины заболевания в отдельных случаях были отмечены *S. epidermidis* и *Branchamella catarrhalis*. Вопрос о роли хламидий и микоплазм в развитии заболевания еще не решен. Взаимосвязь этих микроорганизмов с хориоамнионитом позволяет высказать подобное предположение, однако у детей в возрасте от 9 мес до 7 лет, страдающих отитом среднего уха, не удалось выделить *Chlamidia trachomatis*, как и установить наличие в жидкости, заполнявшей полость среднего уха, антител к хламидиям [61]. Еще более удивительно, что Blund не удалось обнаружить существенной корреляции между характером микроорганизмов, выделяемых из носоглотки и полости среднего уха [41]. Отит среднего уха является частым сопутствующим заболеванием при множественных поражениях врожденного туберкулеза, вследствие чего *M. tuberculosis* может быть выделен из полости среднего уха при наличии этого редкого заболевания.

Клинические признаки. У недоношенных новорожденных, которые, как было показано, наиболее подвержены этому виду инфекции, редко наблюдается четкая клиническая картина

заболевания. Наличие невыраженных, неспецифических признаков, которые могут предшествовать развитию любой инфекции (см. гл. 7), вызывает необходимость незамедлительного обследования состояния барабанных перепонки. В одном опубликованном сообщении приводятся результаты анализа 59 случаев заболевания новорожденных, из которых почти все имели нормальную массу тела при рождении и у которых был поставлен диагноз среднего отита [58]. У всех этих детей жидкость из полости среднего уха аспирировали. В 37% случаев полученные культуры были стерильны или содержали микроорганизмы, патогенность которых вызвала сомнение. Из этих детей 42 ребенка были в возрасте 6 нед, 17 детей — в возрасте 6—11 нед. Наиболее частыми признаками были раздражительность или летаргия (69%), лихорадка (52%), кашель (36%), рвота (21%), диарея (20%), тахипноэ (20%) и анорексия (18%). У 33 детей (54%) отмечались сопутствующие заболевания, которые по частоте наблюдались в следующем порядке: респираторные инфекции, менингит, конъюнктивит и омфалит. Наличие признаков или анамнестических данных о пренатальной инфекции не было характерным. Часто отмечалось сочетание отита среднего уха с менингитом [58].

Отоскопическое исследование. К сожалению, часто отоскопическое исследование вообще не проводится при обследовании новорожденных, хотя этот метод исследования является обязательным при осмотре детей грудного и старшего возраста. Несомненно, основной причиной этого является трудность четкой экспозиции барабанной перепонки, а также определения ее основных параметров. В связи с этим авторы рекомендуют ознакомиться с тщательными отчетами, представленными MacLeen и соавт., а также с обзором, сделанным Paradise [39, 62, 63]. В настоящее время для оценки подвижности барабанной перепонки решающим методом исследования считается пневматическая отоскопия, при этом необходимым условием является яркое освещение. У доношенных новорожденных слуховой канал обычно заполнен серовидным материалом белого или серо-белого цвета, по-видимому, первородной смазкой, которая к концу 1-й недели жизни ребенка исчезает. Наличие этого материала в слуховом канале легче обнаружить у значительно недоношенных детей, хотя узость просвета канала и извилистость его хода почти одинаковы как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. Наиболее легко устанавливаемым ориентиром является латеральный (короткий) отросток молоточка. Световой рефлекс часто не определяется или бывает слабым, неправильной формы и различается с трудом. Барабанная перепонка в большинстве случаев имеет красноватый оттенок. Легкое оттягивание ушной раковины облегчает обследование. Veren, Stool считают, что возможность отита среднего уха можно предполагать при наличии 2 или более из следующих признаков: персистирующее покраснение и при-

тупление барабанной перепонки, выпячивание перепонки, выраженное в такой степени, что оно скрывает очертание молоточка, и персистирующее явное снижение или отсутствие подвижности перепонки [57]. Наиболее важное значение для постановки диагноза, по мнению Blund, имеет снижение подвижности барабанной перепонки. Аспирация жидкости обычно выполняется с помощью пункционной иглы № 18 и небольшого шприца. Перед манипуляцией кожу наружного слухового канала следует подвергнуть стерильной обработке на максимальном возможном протяжении с применением одного из кожных антисептиков. Аспирацию, как правило, производят из нижней части барабанной перепонки [41].

Прогноз. Чем раньше появляются первые признаки отита среднего уха, тем больше вероятность рецидива инфекции или персистирующего течения инфекционного процесса [39].

Инфекции кожи

Пустулы

Пустулы могут встречаться или в виде отдельных элементов, размер которых может в значительных пределах варьировать, или в виде скоплений. Их появление практически во всех случаях связано с инфекцией, вызванной *S. aureus*. Пустулы часто обнаруживаются в тех случаях, когда колонизация этими микроорганизмами является характерной для данного отделения новорожденных, или в случаях, когда конкретный новорожденный интенсивно колонизирован ими. Пустулы особенно часто образуются на участках повышенной влажности кожи, в складках шеи, за ушными раковинами, в паховой области, а также в области пупка. Их следует дифференцировать от транзиторного неонатального пустулезного меланоза, элементы которого стерильны и (в отличие от пустул) обычно уже имеются при рождении ребенка [64, 65].

Паронихия

При наличии стафилококковой колонизации в отделении новорожденных инфекция в зоне кутикулы, сопровождающаяся припухлостью вокруг ногтевого ложа, отмечается довольно часто. Многие авторы считают, что паронихия может служить первичным очагом для последующего развития остеомиелита, причем не только в терминальной фаланге пораженного пальца, но также и в отдаленных точках скелета [66]. В большинстве случаев инфицирующим микроорганизмом является *S. aureus*.

Кандидоз промежности

Из 117 детей не только периода новорожденности, страдающих опрелостями, *S. albicans* были обнаружены у 41%. У здоровых детей они были выделены лишь в 1,6% случаев. Счита-

ют, что эти микроорганизмы часто внедряются вторично при разнообразных формах опрелостей и вряд ли являются первичной причиной их образования, особенно в случаях, когда они одновременно выделяются в пищеварительном тракте [67]. Цитируемые авторы отмечают, что при оценке роли *S. albicans* в развитии любого вида опрелости следует учитывать количество и морфологические характеристики этого микроорганизма. В случаях, когда обнаружение *S. albicans* при микроскопическом исследовании пораженных участков кожи или слизистых оболочек в виде мицелия является признаком инвазивности и патогенности, наличие только бластоспор свидетельствует о том, что в данном случае микроорганизм является сапрофитом (см. также гл. 5).

Лечение. Лечение обсуждается в гл. 13.

Другие инфекционные поражения кожи

Множественная эритема была отмечена в 3 случаях, сочетающихся с бактериемией [68]. В 2 из них были выделены β -гемолитические стрептококки (группа по Лансфелду не указывается) и *S. epidermidis* соответственно. В 3-м случае, который, по-видимому, был связан с бактериемией, поскольку имел место метастатический абсцесс мягких тканей, были получены стерильные культуры посевов крови. Как и другие авторы [69, 70], мы наблюдали быстро проходящие поражения кожи различных размеров в случаях, сопровождавшихся бактериемией, вызванной *P. aeruginosa*. Однако этот микроорганизм может быть причиной характерных поражений кожи, известных под названием *ectima gangrenosum*. Такие поражения начинаются с образования везикул, окруженных участками покраснения кожи, которые затем вскрываются в течение нескольких часов и превращаются в безболезненные язвы с некротическим центром и приподнятыми уплотненными краями. Наиболее часто они локализируются в нижней половине тела и могут появляться во время течения какого-либо хронического заболевания [71]. В литературе описана везикулярная сыпь, имеющаяся уже при рождении ребенка, вызываемая микроорганизмами *H. influenza* тип В [72].

Синдром «обваренной кожи» при стафилококковой инфекции

Melish, Glasgow предложили объединить в более широкое понятие — синдром «обваренной кожи» — токсический эпидермальный некролиз (типа Риттера), стафилококковую скарлатиноподобную сыпь и буллезное импетиго при стафилококковой инфекции. Свое предложение они мотивировали тем, что клинические признаки этих синдромов часто во многом совпадают при наличии единой этиологии [73]. Считают, что случай наиболее обширного поражения кожи впервые описал G. Ritter

[74], в результате чего этот синдром известен под названием «болезнь Риттера». Термин «токсический эпидермальный некролиз» [75] был признан неточным [76], так как клетки эпидермиса не погибают под действием эпидермолитического токсина, наличие которого, как теперь известно, характерно для стафилококковой инфекции. Существование такого токсина впервые предположили Li и соавт. [77]. Melish, Glasgow в эксперименте на мышах показали наличие взаимосвязи заболевания со стафилококками (фаготип II) [78]. В результате этой работы авторами был открыт экзотоксин [79]. Его иногда называют эксфолиативным токсином или эксфолиатином, хотя Li отмечает, что предпочтительнее применять название — эпидермолитический токсин [76]. К настоящему времени этот токсин был обнаружен при инфекциях, вызванных стафилококками фагогрупп I—III [80, 81]. Различные фаготипы стафилококков приведены в обзоре, представленном Cattan, Al-Salihhi [82]. В течение одного и того же времени в одной и той же детской могут сосуществовать две и даже все три разновидности фаготипов стафилококков [73, 82]. В последние годы в литературе сообщалось о небольших эпидемиях [81, 83, 84]. Кроме того, была описана эпидемия среди 68 грудных детей, продолжающаяся 115 дней [82].

Клинические признаки. Болезнь Риттера может начаться внезапно, часто в конце 1-й — начале 2-й недели жизни ребенка. Образуются зоны эритемы, которые иногда сливаются, приобретая генерализованные формы (как правило, за исключением кожи головы). В течение 24 ч появляется морщинистость кожи, которая при похлопывании отслаивается (симптом Никольского). Затем на коже образуются многочисленные пузырьки и кожа отслаивается в виде лоскутов, под которыми обнаруживается влажное основание. В отдельных случаях, непосредственно перед развитием этой стадии заболевания, кожа на ощупь напоминает наждачную бумагу [73, 76]. Термин «буллезное импетиго» используют для описания локальных буллезных поражений кожи, появляющихся на внешне не измененной коже при отсутствии эритемы; на пораженных участках симптом Никольского не определяется. Сыпь, напоминающая таковую при скарлатине, с последующим умеренным отслаиванием кожи, в отдельных случаях дополняет триаду [84]. Можно предполагать, что различная вирулентность инфицирующих штаммов, а также разные количества вырабатываемого экзотоксина могут приводить к возникновению трех описанных клинических симптомов, однако точных доказательств этого нет.

При обширных поражениях кожи ребенок становится беспокойным, у него появляются болезненные ощущения, особенно при прикосновении, однако развитие тяжелого общего состояния в настоящее время отмечается редко [82]. Общее состояние детей с легкой формой описанной сыпи или наличием

локальных буллезных элементов в большинстве случаев бывает вполне удовлетворительным.

Поражения кожи при болезни Риттера характеризуются интраэпидермальным расслоением, причем не отмечается гибели клеток эпидермиса [85]. Обращает внимание отсутствие воспалительного экссудата. В течение нескольких дней наступает быстрое и полное заживление участков пораженной кожи, рубцовые изменения почти никогда не образуются. Точный диагноз не может быть поставлен на основании выделения микроорганизмов *S. aureus* только с кожи (или из носоглотки, или области пупка), так как необходимо продемонстрировать способность этих микроорганизмов вырабатывать эпидермолитический токсин. Как отмечает Lyell, для конкретных клинических случаев это представляет чисто академический интерес, так как заживление пораженных участков происходит раньше получения результатов экспериментальных исследований [76]. По данным сообщения из Нью-Джерси, во время одной крупной эпидемии соотношение мальчиков и девочек при генерализованной форме заболевания составляло 5 : 1, при сыпи, сходной с таковой при скарлатине, — 1,5 : 1, при буллезном импетиго — 1 : 1 [82]. Была отмечена взаимосвязь заболевания с инфицированием раны во время циркумцизии [73]. У мальчика в возрасте 18 дней за день до грыжесечения образовалась пустула в паховой области. В послеоперационном периоде появились поражения кожи, особенно в области паховых складок и низа живота [86].

Дифференциальный диагноз. Синдром «обваренной кожи» при стафилококковой инфекции следует прежде всего дифференцировать от врожденного везикулеза, элементы которого в большинстве случаев уже имеются у ребенка при рождении. Течение заболевания при стафилококковой инфекции, заканчивающегося быстрым и полным выздоровлением, позволяет различить эти два состояния; при необходимости диагноз может быть подтвержден специализированными лабораторными исследованиями для обнаружения эпидермолитического токсина. Несколько лет тому назад был описан несчастный случай отравления нескольких детей борной кислотой. У них появились везикулезные элементы, напоминающие таковые при болезни Риттера [88]. Сопутствующая колонизация детей микроорганизмами *S. aureus* затрудняла постановку диагноза. В настоящее время токсическое действие борной кислоты хорошо известно и запрещение ее применения в период неонатального развития должно исключить возможность повторения таких случаев.

Синдром токсического шока

В литературе синдром токсического шока описан в основном у молодых женщин, использующих влагалищные тампоны в период менструации. Однако это стафилококковое заболева-

ние отмечается не только в подобных ситуациях. Спорадические случаи отмечались и у грудных детей. Имеется предварительное сообщение о развитии такого состояния у новорожденного, после смерти которого на вскрытии наблюдалась типичная гистопатологическая картина диффузного васкулита [89]. Другой ребенок, у матери которого имел место синдром токсического шока, был колонизирован идентичным микроорганизмом, вследствие чего у него появилась слабовыраженная генерализованная макулезная сыпь без отслаивания кожи [90]. В течение заболевания поражения кожи имели вид слабой, а затем выраженной макулоэритемы, напоминающей сыпь при скарлатине, с последующей десквамацией через 1—2 нед.

Инфекции подкожных тканей, лимфатических узлов и слюнных желез

Целлюлит

Целлюлит является редким проявлением неонатальных бактериальных инфекций. Целлюлит отмечался во время течения инфекций, вызванных β -гемолитическими стрептококками, по-видимому, группы А [91] и, несомненно, группы В, обычно серотипа III [92—95]. При инфицировании некоторыми грамотрицательными организмами, обитающими преимущественно в воде, такими, например, как *Alcaligenes faecalis*, отмечается уплотненная эритематозная сыпь, элементы которой имеют четкие границы и напоминают рожистое воспаление [96, 97]. Поражение кожи часто впервые появляется на груди, иногда распространяются на все лицо, шею и верхний отдел грудной клетки [97]. Для инфекций, вызванных стрептококками группы В, характерно поражение субмандибулярной области и лица, причем всегда только одностороннее. Поражения кожи могут иногда сопровождаться лимфаденитом, который, в отличие от такового при инфекциях, вызванных *S. aureus* [92—95], никогда не подвергается нагноению. Хотя практически во всех случаях имеется сопутствующая бактериемия, предполагают, что инфекции, вызванные стрептококками группы В, могут распространяться по лимфатической системе из первичного очага (например, из очага отита среднего уха, отмечавшегося при некоторых случаях лицевого целлюлита) [95]. Прямое распространение инфекции из полости рта также, по-видимому, может иметь место. Дети, инфицированные стрептококком группы В, были в возрасте 2—10 нед. Заболевают чаще мальчики, в начале развития инфекции у них отмечаются вялое состояние, раздражительность, лихорадка [95]. Клиническая картина напоминает таковую при лицевом целлюлите, наблюдающемся у детей во второй половине первого года жизни и вызываемом *H. influenza* тип В [98—100] или в более редких случаях *S. pneumoniae* [101—102]. Однако выявление при

пальпации лимфаденопатии и отсутствие характерного вишнево-красного цвета кожи позволяют отделить это состояние от наблюдаемого у детей более старшего возраста. Аспирация материала из области целлюлита или любого вовлеченного в процесс лимфатического узла и последующая окраска мазков по Граму способствуют предварительной идентификации инфицирующих микроорганизмов, что позволяет приступить к адекватной антибактериальной терапии.

Склерома новорожденных (*sclerema neonatorum*) является состоянием, наиболее напоминающим целлюлит по внешним признакам. При склероме пастозное уплотнение кожи и подкожных тканей обычно отмечается у тяжело больных (и, несомненно, часто септических) детей и локализуется чаще в нижней половине тела, хотя может распространяться на лицо и шею.

Целлюлит, несомненно, может поражать и другие поверхности тела. В большинстве случаев заболевание локализуется в области живота, и в последних сообщениях наиболее часто отмечается в сочетании с некротизирующим энтероколитом. В качестве исходных причин в литературе также упоминаются омфалит и открытый уракус [103, 104]. В таких случаях кожа в области живота воспалена, болезненна, отечна. Иногда инфекция может переходить на подлежащие фасции и мышцы (см. ниже). Подобное тяжелое течение инфекции связано со смешанными анаэробными и аэробными микроорганизмами [104]. Сообщалось о случае, когда у девочки в возрасте 7 нед на внутренней поверхности колена обнаружилась локализованная зона с проявлениями эризипелоида или целлюлита, связанных с *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Источник этой инфекции (которая обычно является профессиональным заболеванием мясников и рыбаков) выявлен не был [105].

Абсцессы

В литературе имеются описания абсцессов, отмеченных в неонатальном периоде в подкожных тканях, поверхностных лимфатических узлах и слюнных железах. Подкожный абсцесс может сочетаться с царапиной или раной на поверхности кожи. В последние годы такие поражения наблюдаются на коже головы в местах прикрепления электродов для мониторинга наблюдения за состоянием плода. Вероятно, частота распространения абсцессов занижается в отчетах больниц, так как такие поражения могут не развиваться вплоть до 2 нед жизни ребенка и появляются только после выписки из больницы. Частота возникновения этих абсцессов, по данным больниц, варьирует в широких пределах: от 0 среди 1000 новорожденных, подвергшихся мониторинговому наблюдению между 1968 и 1971 гг. [106], — до 5% случаев [107—113]. До настоящего

времени не проводилось хорошо спланированных проспективных исследований с целью определения наличия тенденции к росту этого показателя. Длительный безводный промежуток и затянувшиеся роды [110], эпизиотомия IV степени и инфекции матери во время родов способствуют возникновению абсцессов у новорожденных. Только исследование, проведенное Okada, Chow, можно до определенной степени считать проспективным: эти авторы сравнили две модели спиральных электродов и не обнаружили существенных различий в частоте инфекции; общий показатель составил 4,5% [113]. Winkel и соавт. сообщили о внезапном скачке частоты развития абсцессов кожи головы (появившихся вторично после мониторингового наблюдения) с 1 до 5,4% случаев в течение 4 мес. В этот период использовалась другая модель спирального электрода (сплоским срезом вместо круглого), длина которого была больше, что обеспечивало более глубокое проникновение в ткани. Конец электрода был заострен. При переходе к применению старой модели электрода частота возникновения абсцессов снизилась до обычного уровня [112]. Тем не менее прогрессирование инфекции с развитием абсцесса и остеомиелита подлежащих костей черепа [109, 110], а также потеря тканей, вызывавшая необходимость пересадки кожи [111, 115], были отмечены в литературе.

Выделялись инфицирующие микроорганизмы различных видов: анаэробные, аэробные, стрептококки (как α -, так и β -гемолитические), *E. coli*, виды *Klebsiella* и *Proteus*, энтерококки, *Veillonella parvula*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium* и *Gordnerella vaginalis*. Было высказано предположение о том, что тщательное выбривание кожи (вокруг места прокола электродом) и ежедневная обработка антисептическим раствором способствуют предупреждению возникновения абсцессов [116].

Другой вид поражения кожи головы, наблюдаемый в настоящее время, когда затяжные роды бывают редко, описали MacCarthy и соавт. Они сообщили о 19 случаях, в которых инфекционное поражение образовалось в области правого теменного бугра и прогрессировало с образованием явного абсцесса у 9 детей. Авторы отметили у всех детей левую позицию затылочного предлежания или левую позицию заднего затылочного предлежания. Они предположили, что вторичная инфекция развилась в области, в которой под давлением лонного сочленения образовался участок некроза во время затяжных родов [117]. Другие виды абсцессов кожи головы могут образовываться на месте кефалгематомы (в сочетании с бактериемией или в результате непоказанной пункции кефалгематомы с целью аспирации содержимого); на участках поврежденной кожи акушерскими щипцами или же в местах пункций подкожных головных вен, особенно при наличии экстравазатов.



Рис. 33.
Стафилококковый мастит.

Так называемый мастит новорожденных может вторично инфицироваться. В большинстве случаев причиной также является *S. aureus*, однако иногда выявляются *E. coli* [66] и *P. mirabilis* [118] (рис. 33).

Гнойная лимфаденопатия в чистом виде редко наблюдается в неонатальном периоде. В 3 случаях она отмечалась в области шеи, в одном из которых располагалась в надключичной области. Во всех 3 наблюдениях были выделены *Mycoplasma hominis* [119—121]. Все 3 новорожденных были оперативно извлечены с помощью акушерских щипцов, однако лишь у одного из них имелось повреждение кожи в месте наложения ложки щипцов, что, по-видимому, послужило входными воротами для инфекции [119]. В период, когда практически у всех детей, родившихся в больничных условиях, отмечалась колонизация носоглотки *S. aureus*, относительно часто наблюдался стафилококковый аденит в области шеи. Интересно отметить три небольшие «эпидемии» этого состояния, поскольку их развитие было весьма схожим. Они имели место в последние годы в Англии, Шотландии и США. Все заболевшие дети родились в основном в трех больницах, в которых, несмотря на тщательное ретроспективное расследование, причины, которые могли бы объяснить предрасположенность к описанной локализации заболевания, установлены не были. В первом сообщении описаны 27 детей, наблюдавшихся за двухлетний период (1970—1972). Из их числа 25 детей родились в одной и той же больнице в Англии (1,8% от общего числа родов) и лишь 2 ре-

бенка — в другой больнице, расположенной рядом (0,2% от общего числа родов). За этот же период не было отмечено ни одного случая заболевания у 299 детей, родившихся в домашних условиях.

Абсцессы слюнных желез наиболее часто развиваются при наличии распространенной стафилококковой колонизации. Околоушные железы поражаются чаще, чем подчелюстные, кроме того, этот вид инфекции наиболее часто наблюдается у мальчиков. Диагноз может быть поставлен на основании выделения гноя из околоушного (стенонова) протока при осторожном сдавливании околоушной железы. В отдельных случаях инфекция была вызвана *E. coli* и *P. aeruginosa*, однако большинство случаев связано с *aureus* [66].

Некротизирующий фасциит

Некротизирующий фасциит представляет собой инфекцию фасциальных влагалищ, распространяющуюся по ходу фасций, сопровождающуюся целлюлитом, часто инфарктами и отслаиванием надлежащих тканей. Это заболевание встречается крайне редко. Оно может приводить к тяжелым осложнениям с обезображиванием тела. Wilson, Haltalin сделали обзор литературы, освещающей в первую очередь возраст больных при поступлении для лечения. В среднем он составлял 86 дней после рождения (предел колебаний 15—181 день). Из 25 штаммов микроорганизмов, подвергнутых типированию, все, за исключением четырех (нетипируемых), принадлежали к группе I фаготипу 81 [122]. В группе из 9 детей, родившихся в течение 78 дней в небольшом родильном доме в Шотландии, признаки заболевания появились в среднем в возрасте 78 дней жизни (в пределах 58—102 дня). Большинство штаммов, выделенных из гноя, относилось к фаготипу 88 [123]. В третьем сообщении описаны 12 детей, родившихся в одной из больниц США (1,7% от общего числа родов), у которых развилась инфекция в течение последующих 6 мес жизни (октябрь 1972 г. — март 1973 г.). Были выделены два фаготипа — 52/80 и 52/52A/80; у небольшого числа из этих детей отмечались продромальные симптомы [124]. Можно лишь предполагать причины локализации инфекции в шейном отделе; возможно, имели место какие-либо минимальные травмы. В указанном обзоре рассмотрены также различные названия этого заболевания и вопросы микробиологии. Авторы описывают случай развития некротизирующего фасциита у ребенка в возрасте 3 нед, который перенес хирургическое вмешательство по поводу крипторхизма [125]. Другие немногочисленные сообщения, касающиеся неонатального периода, как правило, также связаны с хирургическими вмешательствами, такими как циркумцизия (это состояние иногда называют синдромом Форнера [126—

128], или с повреждениями кожи в результате мониторингового наблюдения за состоянием плода [111]. Однако некротизирующий фасциит наблюдался и при полном отсутствии каких-либо первичных повреждений кожи [129], а также в качестве сопутствующего другим видам поверхностной инфекции, таким как омфалит или абсцесс молочной железы [104]. Состояние ребенка может быть очень тяжелым, в отдельных случаях имели место смертельные исходы. Однако при применении антибактериального, хирургического лечения, а также поддерживающей терапии наступало выздоровление [104, 126]. Широкое хирургическое вмешательство, столь популярное в прошлом, в настоящее время не считается ведущим методом лечения [130]. При некротизирующем фасциите выделяется целый ряд микроорганизмов. Среди этих микроорганизмов следует отметить стрептококки, стафилококки, виды *Clostridium*, *E. coli* и виды *Bacteroides*; часто, особенно в тяжелых случаях, выявляется несколько видов микроорганизмов. Стронники хирургического лечения утверждают, что все некротические ткани должны быть удалены в ходе операции. В случаях, если кожа, располагающаяся над областью фасциита, при осмотре имеет нормальный вид, но во время операции не кровоточит, следует произвести иссечение такого участка в пределах жизнеспособных тканей [104]. В последующем может возникнуть необходимость выполнения пластической операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kaivonen M.* Prophylaxis of ophthalmia neonatorum. — *Acta Ophthalmol. Suppl.*, 1965, 79, 9—70.
2. *Crede.* Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen. — *Arch. Gynaekol.*, 1881, 17, 50—53.
3. *Kroner T.* Zur Aetiologie der Ophthalmoblennorrhoea neonatorum. — *Zentralbl. Gynak.*, 1884, 8, 643—645.
4. *Lindner K.* Die freie Initialform der Prowazekschen Einschlüsse. — *Wien Klin. Wochenschr.*, 1909, 22, 1697—1698.
5. *Lindner K.* Ueber den jetzigen Stand der Trachomforschung. *Wien Klin. Wochenschr.*, 1909, 22, 1742—1746.
6. *Lindner K.* Zur Aetiologie der gonokokkenfreien Urethritis. *Wien Klin. Wochenschr.*, 1910, 23, 283—284.
7. *Jones B. R., Collier L. H., Smith C. H.* Isolation of virus from inclusion blennorrhoea. — *Lancet*, 1959, 1, 902—905.
8. *Smith J. A.* Ophthalmia neonatorum in Glasgow. — *Scot. Med. J.*, 1969, 14, 272—276.
9. *Nishida H., Risemberg H. M.* Silver nitrate ophthalmic solution and chemical conjunctivitis. — *Pediatrics*, 1975, 56, 368—373.
10. *Armstrong J. H., Zacarias F., Rein M. F.* Ophthalmia neonatorum: a chart review. — *Pediatrics*, 1976, 57, 884—892.
11. *Johnson D., McKenna H.* Bacteria in ophthalmia neonatorum. — *Pathology*, 1975, 7, 199—201.
12. *Pierce J. M., Ward M. E., Seal D. V.* Ophthalmia neonatorum in the 1980s: incidence, aetiology and treatment. — *Br. J. Ophthalmol.*, 1982, 66, 728—731.
13. *Schachter J., Grossman M., Holt J., Sweet R., Goodner E., Mills J.* Prospective study of chlamydial infection in neonates. — *Lancet*, 1979, 2, 377—380.

14. *Raucher H. S., Newton M. J., Stern R. H.* Ophthalmia neonatorum caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 925—926.
15. *Pang R., Teh L. B., Rajan V. S., Sng E. H.* Gonococcal ophthalmia neonatorum caused by beta-lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. — *Br. Med. J.*, 1979, 1, 380.
16. *Rudd P. T., Carrington D.* A prospective study of chlamydial, mycoplasmal and viral infections in a neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1984, 59, 120—125.
17. *Jones D. M., Tobin B.* Neonatal eye infections due to *Mycoplasma hominis*. — *Br. Med. J.*, 1968, 3, 467—468.
18. *Brook I., Martin W. J., Finegold S. M.* Effect of silver nitrate application on the conjunctival flora of the newborn: and the occurrence of clostridial conjunctivitis. — *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 1978, 15, 179—183.
19. *Holmes K. K.* Gonococcal infection. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 619—635.
20. *Frommell G. T., Rothenberg R., Wang S.-P., McIntosh K.* Chlamydial infection of mothers and their infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 28—32.
21. *Handfield H. H., Hodson W. A., Holmes K. K.* Neonatal gonococcal infection. I. Orogastric contamination with *Neisseria gonorrhoeae*. — *J. A. M. A.*, 1973, 225, 697—701.
22. *Naeye R. C., Peters E. C.* Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. — *Lancet*, 1980, 1, 192—194.
23. *Thompson T. R., Swanson R. E., Wiesner P. J.* Gonococcal ophthalmia neonatorum. Relationship of time of infection to relevant control measures. — *J. A. M. A.*, 1974, 228, 186—188.
24. *Givner L. B., Rennels M. B., Woodward C. L., Huang S.-W.* Chlamydia trachomatis infection in infant delivered by cesarean section. — *Pediatrics*, 1981, 68, 420—421.
25. *Chandler J. W., Alexander E. R., Pfeiffer T. A., Wang S.-P., Holmes K. K., English M.* Ophthalmia neonatorum associated with maternal chlamydial infections. — *Trans. Acad. Ophthalmol. Otol.*, 1977, 83, 302—308.
26. *Persson K., Ronnerstam R., Svanberg L., Holmberg L.* Maternal and infantile infections with Chlamydia in a Swedish population. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 101—105.
27. *Burns R. P., Rhodes D. H. Jr.* Pseudomonas eye infection as a cause of death in premature infants. — *Arch. Ophthalmol.*, 1961, 65, 517—525.
28. *Cole G. F., Davies D. P., Austin D. J.* Pseudomonas ophthalmia neonatorum: a cause of blindness. — *Br. Med. J.*, 1980, 281, 440—441.
29. *Watson P. G., Gairdner D.* TRIC agent as a cause of neonatal eye sepsis. — *Br. Med. J.*, 1968, 3, 527—528.
30. *Mordhorst C. H., Dawson C.* Sequelae of neonatal inclusion conjunctivitis and associated disease in parents. — *Am. J. Ophthalmol.*, 1971, 71, 861—867.
31. *Coscienski P. J., Sexton R. R.* Follow-up studies in neonatal inclusion conjunctivitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 180—182.
32. *Sundmacher R., Harnisch J. P., Darougar S., Mates A., Witschel H., Bredt W.* Chlamydienkrankungen des Auges. Bericht über 27 Patienten, Klinik — Differentialdiagnose — Therapie. — *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 1981, 179, 149—156.
33. *Jensen O. A.* Necrotizing keratitis (keratomalacia) with corneal perforation and expulsive uveal hemorrhage in a newborn. — *Acta Ophthalmol.*, 1968, 46, 215—217.
34. *Anderson E. L., Stager D., Levin D. L.* Pseudomonas aeruginosa corneal infections in seriously ill children. — *Clin. Pediatr.*, 1982, 21, 123—124.
35. *Corman L. I., Poirier R. H., Littlefield C. A., Sumaya C. V.* Endophthalmitis due to *Salmonella enteritidis*. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 1001—1002.
36. *Baley J. E., Annable W. L., Kliegman R. M.* Candida endophthalmitis in the premature infant. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 458—461.

37. *Burnard E. D.* Proptosis as the first sign of orbital sepsis in the newborn. — *Br. J. Ophthalmol.*, 1959, 43, 9—12.
38. *Maruszczak D., Krarup J. C., Fledelius H. C.* Orbital abscess in two neonates deriving from conjunctival malformations. — *Acta Ophthalmol.*, 1979, 57, 643—648.
39. *Paradise J. L.* Otitis media in infants and children. — *Pediatrics*, 1980, 65, 917—943.
40. *Jaffe B. F., Hurtado F., Hurtado E.* Tympanic membrane mobility in the new born (with seven months' follow-up). — *Laryngoscope*, 1970, 80, 36—48.
41. *Bland R. D.* Otitis media in the first six weeks of life: diagnosis, bacteriology, and management. — *Pediatrics*, 1972, 49, 187—197.
42. *Hemsath F. A.* Intra-uterine and neonatal otitis. A study of seven cases including a case of otitic meningitis. — *Arch. Otolaryngol.*, 1936, 23, 78—92.
43. *Benner M. C.* Congenital infection of the lungs, middle ears and nasal accessory sinuses. — *Arch. Pathol.*, 1940, 29, 455—472.
44. *deSa D. J.* Infection and amniotic aspiration of middle ear in stillbirths and neonatal deaths. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 872—880.
45. *deSa D. J.* Polypoidal organization of aspirated amniotic squamous debris (amnion nodosum) in middle-ear cavity of newborn infants. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 148—151.
46. *deSa D. J.* Mucosal metaplasia and chronic inflammation in the middle ear of infants receiving intensive care in the neonatal period. — *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 24—28.
47. *Naeye R. L., Peters E. C.* Amniotic fluid infections with intact membranes leading to perinatal diath: a prospective study. — *Pediatrics*, 1978, 61, 171—177.
48. *Stark R. I., Blumenfeld T. A., George J. D., Freda V. J., James L. S.* Amniotic fluid microviscosity determined by fluorescence polarization: methodology and relation to gestational age. — *Pediatrics*, 1979, 63, 213—218.
49. *Jaffe B. F.* Amniotic fluid microviscosity and middle ear effusion. — *Pediatrics*, 1980, 65, 362—363.
50. *Paradise J. L., Bluestone C. D.* Early treatment of the universal otitis media of infants with cleft palate. — *Pediatrics*, 1974, 53, 48—54.
51. *Victorin L.* An epidemic of otitis in newborn due to infection with *Pseudomonas aeruginosa*. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1967, 56, 344—348.
52. *Johnson W. W.* A survey of middle ears. 101 autopsies of infants. — *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1961, 70, 377—402.
53. *McLellan M. S., Strong J. P., Johnson Q. R., Dent J. H.* Otitis media in premature infants. A histopathologic study. — *J. Pediatr.*, 1962, 61, 53—57.
54. *Berman S. A., Balkany T. J., Simmons M. A.* Otitis media in the neonatal intensive care unit. — *Pediatrics*, 1978, 62, 198—201.
55. *McLellan M. S., Strong J. P., Vautier T., Blatt I. M.* Otitis media in the newborn. Relationship to duration of rupture of amniotic membrane. — *Arch. Otolaryngol.*, 1967, 85, 380—382.
56. *Cunningham A. S.* Morbidity in breast-fed and artificially fed infants. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 726—729.
57. *Warren W. S., Stool S. E.* Otitis media in low-birth-weight infants. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 740—743.
58. *Tetzlaff T. R., Ashworth C., Nelson J. D.* Otitis media in children less than 12 weeks of age. — *Pediatrics*, 1977, 59, 827—832.
59. *Berman S. A., Balkany T. J., Simmons M. A.* Otitis media in infants less than 12 weeks of age: differing bacteriology among in-patients and out-patients. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 453—454.
60. *Shurin P. A., Howie V. M., Pelton S. I., Ploussard J. H., Klein J. O.* Bacterial etiology of otitis media during the first six weeks of life. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 893—896.
61. *Hammerschlag M. R., Hammerschlag P. E., Alexander E. R.* The role of *Chlamydia trachomatis* in middle ear effusions in children. — *Pediatrics*, 1980, 66, 615—617.
62. *McLellan M. S., Webb C. H.* Ear studies in the newborn infant. Natural appearance and incidence of obscuring by vernix, cleansing of vernix, and

- description of drum and canal after cleansing. — *J. Pediatr.*, 1957, 51, 672—677.
63. *McLellan M. S., Struck A.* Ear studies in the premature infant: a statistical description of otoscopic landmarks. — *J. Pediatr.*, 1965, 67, 122—124.
 64. *Hurwitz S.* *Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders in Childhood and Adolescence.* Philadelphia, WB Saunders Company, 1981, p. 12.
 65. *Merlob P., Metzker A., Reisner S. H.* Transient neonatal pustular melanosis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 521—522.
 66. *Marcy S. M., Klein J. O.* Focal bacterial infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 782—819.
 67. *Dixon P. N., Warin R. P., English M. P.* Role of *Candida albicans* infection in napkin rashes. — *Br. Med. J.*, 1969, 2, 23—27.
 68. *Starr H. J., Holliday P. B. Jr.* Erythema multiforme as a manifestation of neonatal septicemia. — *J. Pediatr.*, 1951, 38, 315—319.
 69. *Smith R. T.* Septicemia and meningitis in a newborn infant. Report of an unusual example due to simultaneous infection by *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* with recovery. — *J. Pediatr.*, 1955, 47, 740—745.
 70. *Washington J. L., Fowler R. E. L., Guarino G. J.* Erythema multiforme in a premature infant associated with sepsis due to *Pseudomonas*. — *Pediatrics*, 1967, 39, 120—122.
 71. *Heffner R. W., Smith G. F.* Ecthyma gangrenosum in *Pseudomonas septicemia*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 524—528.
 72. *Halal F., Delorme L., Brazeau M., Ahronheim G.* Congenital vesicular eruption caused by *Haemophilus influenzae* type b. — *Pediatrics*, 1978, 62, 494—496.
 73. *Melish M. E., Glasgow L. A.* Staphylococcal scalded skin syndrome: the expanded clinical syndrome. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 958—967.
 74. *Ritter von Ritterschain G.* Die exfoliative Dermatitis jungerer Sauglingen. — *Centralz. Kinderheilkd.*, 1878, 2, 3—23.
 75. *Lyell A.* Toxic epidermal necrolysis: an eryption resembling scalding of the skin. — *Br. J. Dermatol.*, 1956, 68, 355—361.
 76. *Lyell A.* Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. — *Br. J. Dermatol.*, 1979, 100, 69—86.
 77. *Lee H. F., Wilson R. B., Brown C. E., Reed T. P.* Impetigo and acute infectious exfoliative dermatitis of the newborn infant (Ritter's disease). — *J. Pediatr.*, 1952, 41, 159—169.
 78. *Melish M. E., Glasgow L. A.* The staphylococcal scalded-skin syndrome. Development of an experimental model. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 1114—1119.
 79. *Melish M. E., Glasgow L. A., Turner M. D.* The staphylococcal scalded-skin syndrome: isolation and partial characterization of the exfoliative toxin. — *J. Infect. Dis.*, 1972, 125, 129—140.
 80. *Sarai Y., Nakahara H., Ishikawa T., Kondo I., Futaki S., Hirayama K.* A bacteriological study on children with staphylococcal toxic epidermal necrolysis in Japan. — *Dermatologica*, 1977, 154, 161—167.
 81. *Florman A. L., Holzman R. S.* Nosocomial scalded skin syndrome. Ritter's disease caused by phage group 3 *Staphylococcus aureus*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1043—1045.
 82. *Curran J. P., Al-Salthi F. L.* Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: massive outbreak due to an unusual phage type. — *Pediatrics*, 1980, 66, 285—290.
 83. *Benson P. F., Rankin G. L. S., Rippey J. J.* An outbreak of exfoliative dermatitis of the newborn (Ritter's disease) due to *Staphylococcus aureus* phage-type 55/71. — *Lancet*, 1962, 1, 999—1002.
 84. *Faden H. S., Burke J. P., Glasgow L. A., Everett J. R.* III Nursery outbreak of scalded-skin syndrome. Scarletiform rash due to phage group I *Staphylococcus aureus*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 265—268.

85. *Dimond R. L., Wolff H. H., Braun-Falco O.* The staphylococcal scalded skin syndrome. An experimental histochemical and electron microscopic study. — *Br. J. Dermatol.*, 1977, 96, 483—492.
86. *Artman M., Shanks G. D., Holcomb G. W. Jr.* Staphylococcal scalded skin syndrome after herniorrhaphy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 471—472.
87. *Solomon L. M., Esterly N. B.* Neonatal Dermatology. Vol. IX. Major Problems in Clinical Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders Company, 1973, pp. 136—150.
88. *Rubenstein A. D., Musher D. M.* Epidemic boric acid poisoning simulating staphylococcal toxic epidermal necrolysis of the newborn infant: Ritter's disease. — *J. Pediatr.*, 1970, 77, 884—887.
89. *Whitley C. B., Thompson L. R., Osterholm M. T., Schlievert P. M., Elliot G. R., Burke B. A.* Toxic shock syndrome in a newborn infant (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 254A.
90. *Green S. L., LaPeter K. S.* Evidence for postpartum toxicshock syndrome in a mother-infant pair. — *Am. J. Med.*, 1982, 72, 169—172.
91. *Dunham E. S.* Septicemia in the new-born. — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 229—253.
92. *Ruiz-Gonez D., Tarpay M. M., Riley H. D.* Recurrent Group B streptococcal infections: report of three cases. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1979, 11, 35—38.
93. *Hauger S. B.* Facial cellulitis: an early indication of Group B streptococcal bacteremia. — *Pediatrics*, 1981, 67, 376—377.
94. *Patamasucon P., Siegel J. D., McCracken G. H. Jr.* Streptococcal submandibular cellulitis in young infants. — *Pediatrics*, 1981, 67, 378—380.
95. *Baker C. J.* Group B streptococcal cellulitis-adenitis in infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 631—633.
96. *Doxiadis S. A., Pavlatou M., Chryssostomidou O.* Bacillus faecalis alcaligenes septicemia in the newborn. — *J. Pediatr.*, 1960, 56, 648—654.
97. *Foley J. F., Gravelle C. R., Englehard W. E., Chin T. D. Y.* Achromobacter septicemia — fatalities in prematures. I. Clinical and epidemiological study. — *Am. J. Dis. Child.*, 1961, 101, 279—288.
98. *Green M., Fousek M. D.* Hemophilus influenzae Type b cellulitis. — *Pediatrics*, 1957, 19, 80—83.
99. *Feingold M., Gellis S. S.* Cellulitis due to Haemophilus influenzae type B. — *N. Engl. J. Med.*, 1965, 272, 788—789.
100. *Raphin R. H., Bautista Q.* Hemophilus influenzae cellulitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 540—542.
101. *Adler R.* Cellulitis: an unexpected presentation with an unexpected etiology (letter). — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 477—478.
102. *Thirumorthy M. C., Asmar B. I., Dajani A. S.* Violaceous discoloration in pneumococcal cellulitis. — *Pediatrics*, 1978, 62, 492—493.
103. *Donzelli F., Vido L., Chiozza L., Rossetti F., Zacchello F.* Enterocolitis and scrotal cellulitis in Hirschsprung disease (letter). — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 950.
104. *Kosloske A. M., Cushing A. H., Borden T. A., Woodside J. R., Klein M. D., Kulasinghe H. P., Bailey W. C.* Cellulitis and necrotizing fasciitis of the abdominal wall in pediatric patients. — *J. Pediatr. Surg.*, 1981, 16, 246—251.
105. *Lacroix J., Delage G., Mitchell G.* Erysipeloid in an infant. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 745—746.
106. *Chan W. H., Paul R. H., Toews J.* Intrapartum fetal monitoring. Maternal and fetal morbidity and perinatal mortality. — *Obstet. Gynecol.*, 1973, 41, 7—13.
107. *Paul R. H., Hon E. H.* Clinical fetal monitoring. IV. Experience with a spiral electrode. — *Obstet. Gynecol.*, 1973, 41, 777—780.
108. *Cordero L. Jr., Hon E. H.* Scalp abscess: a rare complication of fetal monitoring. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 533—537.
109. *Overturf G. D., Balfour G.* Osteomyelitis and sepsis: severe complications of fetal monitoring. — *Pediatrics*, 1975, 55, 244—247.
110. *Plavidal F. J., Werch A.* Fetal scalp abscess secondary to intrauterine monitoring. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 125, 65—70.

111. *Siddiqi S. F., Taylor P. M.* Necrotizing fasciitis of the scalp. A complication of fetal monitoring. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 226—228.
112. *Winkei C. A., Snyder D. L., Schlaerth J. B.* Scalp abscess: a complication of the spiral fetal electrode. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 720—722.
113. *Okada D. M., Chow A. W.* Neonatal scalp abscess following intrapartum fetal monitoring: prospective comparison of two spiral electrodes. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 875—878.
114. *Goodman S. J., Cahan L., Chow A. W.* Subgaleal abscess. A preventable complication of scalp trauma. — *West J. Med.*, 1977, 127, 169—172.
115. *Feder H. M. Jr., MacLean W. C. Jr., Moxon R.* Scalp abscess secondary to fetal scalp electrode. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 808—809.
116. *Mazzi E., Herrera A., Bergman M. A.* Prevention of scalp abscesses secondary to fetal scalp monitoring (letter). — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 664—665.
117. *MacCarthy D., Walker A. H. C., Matthews S.* Scalp abscesses in the newborn. A discussion of their causation. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, 1952, 59, 37—44.
118. *McGuigan M. A., Lipman R. P.* Neonatal mastitis due to *Proteus mirabilis*. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 1296.
119. *Hoogendijk J. L., De Bruijne J. I., Herderschee D.* Infectie door *Mycoplasma hominis* bij een pasgeborene. — *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1965, 109, 1433—1434.
120. *Sacker I., Walker M., Brunnell P. A.* Abscess in newborn infants caused by *Mycoplasma*. — *Pediatrics*, 1972, 46, 303—304.
121. *Powell D. A., Miller K., Clyde W. A. Jr.* Submandibular adenitis in a newborn caused by *Mycoplasma hominis*. — *Pediatrics*, 1979, 63, 798—799.
122. *Ayliff G. A. J., Brightwell K. M., Ball P. M., Derrington M. M.* Staphylococcal infection in cervical glands of infants (letter). — *Lancet*, 1972, 2, 479—480.
123. *Dewar J., Porter I. A., Smylie H. G.* Staphylococcal infection in cervical glands of infants (letter). — *Lancet*, 1972, 2, 712.
124. *Boyce J. M., Garner J. S., Twenge J. A., Shipley J. M., Dixon R. E.* Nosocomial staphylococcal cervicar lymphadenitis in infants: report of an outbreak. — *Pediatrics*, 1976, 57, 854—860.
125. *Wilson H. D., Haltalin K. C.* Acute necrotizing fasciitis in childhood. Report of 11 cases. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 125, 591—595.
126. *Sussman S. J., Schiller R. P., Shashikumar V. L.* Fournier's syndrome. Report of three cases and review of the literature. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 1189—1191.
127. *Cleary T. G., Kohl S.* Overwhelming infection with Group B β -hemolytic *Streptococcus* associated with circumcision. — *Pediatrics*, 1979, 64, 301—303.
128. *Woodside J. R.* Necrotizing fasciitis after neonatal circumcision. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 301—302.
129. *Weinberger M., Haynes R. E., Morse T. S.* Necrotizing fasciitis in a neonate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 591—594.
130. *Adeyokunnu A. A.* Fournier's syndrome in infants. A review of cases from Ibadan, Nigeria. — *Clin. Pediatr.*, 1983, 22, 101—103.

Антибактериальные препараты

Открытие антибактериальных препаратов спасло жизнь многим инфицированным матерям и новорожденным, но, с другой стороны, в отдельных случаях эти препараты вызывали лекарственную болезнь у этого контингента, заканчивающуюся смертельным исходом. У детей в большинстве случаев лекарственное заболевание было вызвано необоснованно высокими дозами антибиотиков, так как не всегда учитывали, что у новорожденных в процессе адаптации к существованию вне матки, особенно после преждевременных родов, способность к метаболизму и экскреции лекарственных веществ ограничена по сравнению с таковой у детей более старшего возраста и у взрослых. Кроме того, для перинатального периода характерны и другие проблемы антибактериальной терапии. Постоянно растущее число микроорганизмов, обладающих резистентностью к антибиотикам, представляет наибольшую опасность для пациентов отделений интенсивной терапии новорожденных, чем для больных в любых других таких отделениях. Скорость открытия новых разнообразных лекарственных средств с постоянно расширяющимся спектром действия и постоянно снижающейся токсичностью скорее затрудняет, а не облегчает стоящие перед клиницистами задачи. Любая попытка суммировать данные об эффективности лекарственных препаратов на текущий момент быстро теряет свою актуальность. Определенная часть данных, рассматриваемых авторами при написании книги к моменту ее выхода в свет, несомненно, устареет; кроме того, некоторые сведения могут оказаться неактуальными для определенных районов мира.

В настоящей главе обсуждаются разнообразные антибактериальные препараты, которые обычно применяются в период новорожденности, с учетом их поступления из организма матери к плоду, возможной токсичности для новорожденных и вероятности их наличия в женском молоке. Приводятся некоторые краткие практические подробности относительно применения этих препаратов в неонатальном периоде. При изложении классификации, химической структуры антибактериальных препаратов, их метаболизма и путей выведения из организма авторы использовали данные общепризнанных монографий [1—3]. Для про-

стоты восприятия читателем при дальнейшем изложении авторы не будут ссылаться на эти работы. Следует упомянуть, однако, George McCracken и соавт., которые провели основополагающие исследования по сбору и оценке данных относительно антибактериальной терапии новорожденных.

Воздействие на материнский организм и плод

Основные факторы, управляющие процессами проникновения лекарств через плаценту, принципиально не отличаются от контролирующих поступление веществ через мембраны вообще. Степень ионизации (и, следовательно, степень растворимости в липидах, а также коэффициент распределения в водной и липидной фазах), градиент концентрации лекарств, а также его молекулярные размеры имеют большое значение. Лекарственные вещества с молекулярной массой меньше 1000 пересекают плацентарный барьер, из них наиболее быстро — жирорастворимые, неионизированные вещества. Большинство лекарственных веществ представляют собой или слабые органические кислоты, или слабые органические основания, или их соли; степень их ионизации в растворе зависит от pH. Коэффициент распределения лекарственного вещества является постоянной величиной, отражающей распределение его между двумя отдельными фазами, например, водной и липидной. Антибактериальные препараты в основном проникают в организм плода путем диффузии, а не путем активного переноса, и если в какой-либо момент уровень лекарственного препарата в сыворотке крови плода превысит таковой у матери, то происходит его обратная диффузия. Только свободные (не связанные с белками) и, следовательно, активные лекарственные вещества, способные к диффузии; таким образом, проникновение в организм плода лекарственных веществ, связанных с белками, носит ограниченный характер.

Во время беременности в организме матери происходят значительные физиологические адаптационные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Отмечается увеличение объема циркулирующей крови, следствием чего является гемодилюция; снижается концентрация белков в сыворотке и повышается кровоток в почках и матке, а также в других органах. Это приводит к изменению распределения объемов и увеличению почечного клиренса лекарств, а также к изменениям в степени их связанности с белками плазмы [4]. Таким образом, фармакокинетика лекарственных веществ во время беременности постоянно изменяется, в связи с чем антибактериальный препарат в конце беременности при введении его в обычной дозе может не достичь в организме матери и, следовательно, в организме плода терапевтических уровней, что потенциально связано с серьезными последствиями. Большое значение имеет путь введения лекарств (парентеральный или пероральный). Степень всасывания лекарственных веществ при приеме их внутрь в конце беремен-

ности также весьма варьирует, особенно во время родов. При струйном внутривенном введении лекарств, в отличие от постоянного капельного метода введения, отмечается различная степень их проницаемости через плаценту.

Антибактериальные препараты также проникают в амниотическую жидкость, которую плод способен заглатывать; кроме того, плод выделяет мочу в амниотическую жидкость. Оба эти процесса оказывают влияние на уровень лекарственных веществ в сыворотке крови и тканях плода. На протяжении всей беременности объем внеклеточной жидкости плода постепенно снижается, что изменяет объем распределения любого лекарственного препарата. Отношение размеров плаценты к массе плода в конце I триместра беременности также значительно отличается от такового в конце III триместра. Кроме того, при токсикозе беременных изменяется состояние маточно-плацентарного кровообращения.

Следовательно, для любой пары мать — плод и определенной стадии беременности следует учитывать целый ряд переменных. Большинство работ по изучению проникновения через плаценту антибактериальных препаратов посвящено исследованию «однократных доз», вводимых во время выполнения медицинского аборта, что дает возможность определять уровни лекарственных веществ в тканях плода, в его сыворотке и в амниотической жидкости по сравнению с таковыми в сыворотке организма матери. Уровни лекарств в амниотической жидкости, сыворотке крови матери, а также в сыворотке крови новорожденного изучались также во время плановых операций кесарева сечения в конце периода беременности. Однако такие исследования не дают информации относительно процессов, происходящих в ходе лечения в клинической практике, а также о состоянии фармакодинамики при других сроках беременности. Тем не менее в целом, когда определялась эффективность многократных доз лекарственных препаратов, полученных матерью, уровень их в тканях плода обычно превышал таковой, отмечаемый после применения однократной дозы [5]. В настоящее время опубликованы исчерпывающие обзоры по этому вопросу [4, 6, 7].

Воздействие на организм новорожденного

Неонатальный период относительно фармакологии является уникальным, что связано с происходящими физиологическими изменениями, позволяющими новому организму адаптироваться к существованию вне матки. На протяжении первых дней и недель жизни способность новорожденного к метаболизму и выведению лекарственных веществ остается на относительно неизменном уровне, который значительно варьирует в зависимости от гестационного и постнатального возраста. Помимо преждевременных родов, ведущую роль в ограничении способности новорожденных к метаболизму лекарственных препаратов играет

замедленное выведение их почками. Это связано с тем, что по сравнению с детьми более старших возрастных групп клубочковая фильтрация и канальцевая активность у новорожденных значительно снижены. Вторым по значимости фактором является замедленный метаболизм лекарств, что связано с постепенным характером созревания ферментных систем, например, участвующих в процессе конъюгации с глюкуронидами, по мере того как эти системы взаимодействуют с новыми субстратами. При изучении большинства антибактериальных препаратов у детей в период новорожденности отмечается удлинение периода их полураспада, что обуславливает необходимость более широких интервалов между введением отдельных доз. У недоношенных детей наблюдается очень большой объем внеклеточной жидкости, однако у доношенных новорожденных он еще больше, чем у детей более старшего возраста, что приводит к изменениям объема распределения лекарственных веществ. Концентрация белка в сыворотке новорожденных находится на низком уровне; кроме того, необходимо учитывать возможность конкурентного по отношению к билирубин у связывания лекарственных веществ с белками. Кожа новорожденных обладает необычной проницаемостью, что создает возможность всасывания нанесенных на кожу веществ. Аналогично коже гематоэнцефалический барьер у новорожденных в первые дни жизни оказывает меньшее сопротивление проникновению лекарственных веществ в спинномозговую жидкость. Вместе с тем процессы всасывания их в кишечнике могут протекать необычно медленно в связи с наличием функционального илеуса, однако могут усваиваться такие лекарства, всасывание которых вскоре после рождения становится невозможным. Все эти различия у новорожденных и детей старшего возраста в значительно большей мере выражены у недоношенных и находятся в прямой зависимости от гестационного возраста.

Фармакокинетика

Адаптация к существованию вне матки приводит к глубоким изменениям всасывания лекарств, их распределения в средах организма, биотрансформации и элиминации, т. е. процессов, изучаемых в разделе фармакокинетики. Знания в этой области накапливались медленно и нередко ценой целого ряда терапевтических катастроф, имевших место в прошлом при применении некоторых антибактериальных лекарств у новорожденных и в некоторых случаях у детей старшего возраста [8—12]; поэтому тщательное проведение исследований в настоящее время является необходимым условием для внедрения любого нового препарата и выработки рекомендаций относительно дозировок [13]. Врачам необходимо иметь четкое представление об основных принципах фармакокинетики, доступно изложенных в обзорной статье [14].

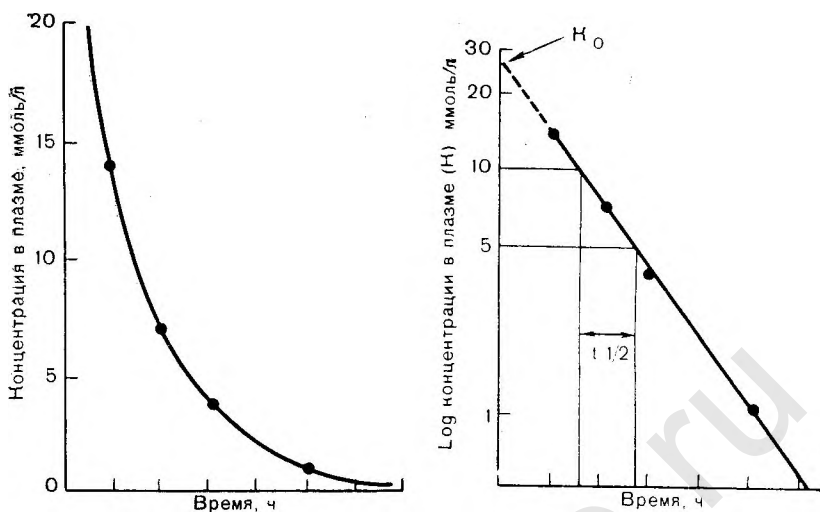
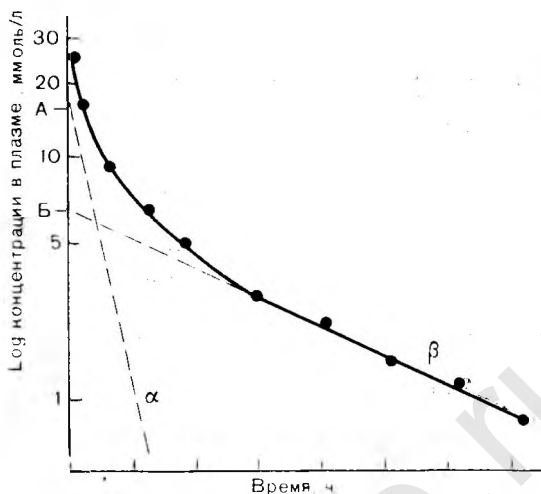


Рис. 34.

Одномоментная фармакокинетическая модель (по Boreus L. O. Pharmacokinetic principles and definitions. — In: Nordbring F., Bergan T., Borreus L. O. et al. «Symposium on Parenteral Intensive Therapy with Antibiotics». Stockholm, ASTRA, 1976, p 23—35).

Однопространственная модель (согласно которой процесс распределения лекарственных препаратов в жидкостях и тканях организма происходит мгновенно и всеобъемлюще) представляется слишком упрощенной для разработки схем назначения лекарств, в особенности у детей в период новорожденности, для которого более приемлемой является модель двух сообщающихся между собой пространств. Согласно последней различают центральное пространство, представленное небольшим объемом (по-видимому, объем сыворотки или объем крови + внеклеточная жидкость тканей с высокой степенью перфузии), и периферическое пространство, представленное значительно большим объемом (ткани с менее выраженной перфузией, такие, как кожа, мышечная система и жировая ткань, проникновение лекарств в которые происходит медленнее). Двухпространственная модель первоначально была использована для объяснения того факта, что после быстрого однократного внутривенного введения лекарства, при котором распределение вещества в центральном пространстве происходит мгновенно, концентрация вещества в плазме (\log_{10}) как функция от времени обнаружила быстрое раннее снижение (α -фаза) и позднее гораздо более медленное снижение (β -фаза). Первая фаза отражает относительно быстрый процесс распределения лекарства между центральным и периферическим пространством, вторая — практически необратимый процесс элиминации лекарства из центрального пространства. Эти процессы выражаются в виде α - или полупериода распределения ($t_{1/2\alpha}$ и β - или полупериода элимина-

Рис. 35.
 Двухмоментная фармакокинетическая модель (примечание то же, что к рис. 34).



ции ($t_{1/2\beta}$) [4] (рис. 34, 35). Не все лекарства усваиваются в организме в соответствии с кривой, описываемой двухпространственной моделью, что требует создания ее новых модификаций.

Некоторое представление о степени абсорбции лекарства может быть получено в результате сравнения зоны, находящейся ниже кривой и зоны полного выведения лекарственного препарата с мочой после однократного перорального, внутримышечного или внутривенного введения; это позволяет определить относительную биологическую доступность лекарственного препарата. Для процесса распределения большое значение имеет связывание лекарственных веществ с белками. В плазме эти вещества, связанные и не связанные с белками, находятся в состоянии равновесия, однако лишь часть лекарственного вещества, находящаяся в свободном состоянии, способна проникать в ткани. Таким образом, концентрации в тканях лекарственных веществ с высокой степенью связывания с белками, например, таких как изоксазолил пенициллина, находится на низком уровне, хотя в зависимости от времени происходит накапливание их в тканях. Другая переменная характеристика, растворимость в липидах, может быть важным фактором, влияющим на степень поступления лекарства в спинномозговую жидкость.

Все большее распространение получает использование методов программирования и вычислительной техники с целью получения необходимых для клиники фармакокинетических данных экспериментальных исследований, достоверность которых или отсутствие таковой в свою очередь зависит от адекватности применяемой модели и точности аналитических тестов, с помощью которых определяется концентрация лекарств. Несоблюдение этих требований может привести к разработке ошибочных схем лечения [15]. Для определения концентрации лекарственных веществ были разработаны различные методы, многие из

которых являются дорогостоящими и требуют больших временных затрат, кроме того, слишком часто лабораториям не удается воспроизвести полученные результаты. Одним из наиболее точных методов является жидкостная хроматография с повышенным давлением. В отделениях интенсивной терапии новорожденных концентрацию в крови лекарственных веществ нередко приходится определять в течение всех суток, особенно при использовании их определенных классов и стремлении к безопасности применения, что часто невозможно по целому ряду причин. Некоторые исследования фармакокинетических процессов в прошлом проводились у относительно зрелых, здоровых новорожденных с использованием ненадежных методов, и, следовательно, результаты их не могут быть использованы у тяжело больных новорожденных с низкой массой тела при рождении и малым гестационным возрастом, выживающих в настоящее время. По-видимому, предстоит провести серьезную исследовательскую работу для определения стандартов безопасного применения антибактериальных препаратов в пренатальном и неонатальном периодах, что является весьма сложной проблемой.

Антибактериальные лекарственные средства¹

Основные группы антибактериальных лекарственных средств и механизмов их действия с указанием микроорганизмов, в отношении которых они наиболее эффективны, приводятся в табл. 12. В таблицу включено ограниченное число препаратов. При введении в соответствующих дозах большинство антибактериальных лекарственных средств оказывают бактерицидное действие. При применении наиболее низких доз лекарственных препаратов обычно достигается слабый и, по-видимому, недостаточный бактериостатический эффект. Некоторые антибактериальные препараты (тетрациклины) оказывают только бактериостатическое действие, другие обладают сомнительным бактерицидным свойством в отношении лишь небольшого числа микроорганизмов (например, хлорамфеникол). Микроорганизмы при подавлении их роста чисто бактериостатическими препаратами погибают вследствие того, что другие защитные механизмы, такие как фагоцитоз, в состоянии эффективно воздействовать на микроорганизм (что, по причинам, обсуждавшимся в гл. 2, может не отмечаться в неонатальном периоде). Существует традиционное мнение, что для достижения тотального бактерицидного действия не следует назначать одновременно бактерицидные и бактериостатические препараты, например при менин-

¹ В других разделах книги авторы старались избегать ссылок на информацию, появляющуюся в печати в виде сообщений, а в случаях, когда ее использовали, авторы считали ее «предварительной информацией». Поскольку основной объем наиболее новых сведений, касающихся новых препаратов, приводится в виде сообщений, в настоящей главе ссылки на них будут сделаны лишь в разделе цитируемой литературы.

Таблица 12

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Название препаратов	Антимикробная активность	Механизм действия
Пенициллины		
С узким спектром действия:		
бензилпенициллин	Стрептококки, включая Streptococcus pneumoniae; β-лактамазонегативные стафилококки; β-лактамазонегативные Neisseria gonorrhoeae; Neisseria meningitidis; виды Bacteroides (за исключением B. fragilis), Actinomyces israelii, Corynebacterium diphtheriae, виды Clostridium, Treponema pallidum	Нарушают синтез мукопептидов клеточной стенки бактерий
Устойчивые по отношению к пенициллиназе:		
метициллин (изоксазолил): клоксациллин флюксоксациллин диклоксациллин нафтициллин	β-лактамазоположительные стафилококки	
Широкого спектра действия:		
ампициллин амоксациллин	Listeria monocytogenes, Streptococcus faecalis, Proteus mirabilis, виды Salmonella и Shigella, β-лактамазонегативные виды Haemophilus	
Активные в отношении псевдомонад (урендопенициллины):		
азлоциллин пипфациллин	Pseudomonas aeruginosa	
Цефалоспорины		
Для парентерального применения		
цефуроксим цефатаксим моксалактам	Активны в отношении тех же микроорганизмов, что и все пенициллины (исключение: все фекальные стрептококки резистентны; Bacteroides fragilis чувствительны только к моксалактам; стрептококки группы В резистентны к моксалактам), β-лактамазоположительных Neisseria gonorrhoeae	Нарушают синтез мукопептидов в бактериях

Название препаратов	Антимикробная активность	Механизм действия
Аминогликозиды:		
канамицин гентамицин амикацин тобрамицин нетилмицин шизомицин	Enterobacteriaceae, виды Proteus (включая индол-положительные), Serratia marcescens, Acinobacter, виды Pseudomonas (исключая канамицин)	Нарушают синтез белка
Хлорамфеникол	Rickettsiae, Coxiella burnetii, Salmonella typhi, β-лактамазоположительные Haemophilus influenzae	То же
Макролиды:		
эритромицин	Bordetella pertussis, Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, виды Nocardia (чувствительность подвержена изменениям), Mycoplasma pneumoniae, Legionella, Campilobacter	» »
спирамицин	Toxoplasma gondii	
Противотуберкулезные препараты:		
изониазид этамбутол рифампицин	Mycobacterium tuberculosis	Угнетают действие РНК-полимеразы (связь с репликацией РНК)
Ко-тримоксазол	Большинство энтеробактерий, Pneumocystis carinii	Нарушает синтез фолиевой кислоты
Метронидазол	Trichomonas vaginalis, Bacteroides fragilis, виды Fusobacterium, виды Peritococcus	Нарушает синтез ДНК
Противогрибковые препараты:		
амфотерицин Б флуцитозин миконазол	Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Rhizopus oryzae, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma Capsulatum	Нарушают проницаемость клеточной мембраны и синтез белка

гите, вследствие того, что бактериостатические препараты приостанавливают синтез белков в клетке бактерии. В результате этого задерживается увеличение массы бактериальной клетки, что вызывает необходимость экспансии клеточной стенки. Этот процесс лишает бактерицидные препараты, активные в отношении клеточной стенки, возможности нарушать процессы транспептидации. Однако таким путем может проявляться в полном объеме бактериостатическая активность лекарственного препарата. Некоторые комбинации бактерицидных препаратов могут обнаруживать выраженный синергизм, когда активность обоих лекарств при совместном применении значительно превышает активность каждого из них при раздельном применении [16, 17].

Для каждого штамма бактерий существует минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК). Эти показатели отражают уровень свободного или активного препарата, причем МБК обычно в 2—10 раз выше, чем МИК. Уровни содержания лекарства в тканях и в сыворотке, однако, отражают общую концентрацию препаратов (свободный препарат+препарат, связанный с белками), и, если они ниже МИК, препарат может оказаться неэффективным. Инфекционный процесс может локализоваться вне кровяного русла, таким образом, в случае необходимости достижения в нужной точке организма МБК свободного антибактериального препарата необходимо увеличить его МИК в несколько раз [4].

Различные механизмы резистентности бактерий к антибактериальным препаратам обсуждались в предыдущих разделах книги (см. гл. 3). Одним из наиболее важных механизмов является разрушение лекарственного препарата определенными ферментами, синтезируемыми многими видами бактерий. Так, β -лактамаза инактивирует определенные виды пенициллинов и цефалоспоринов, ацетилаза — хлорамфеникол, трансферазы — другие ферменты, в отношении которых применяются различные названия, — аминогликозиды. В обзоре, представленном Sykes, приводится классификация и терминология, применяемая в отношении различных β -лактамаз [18]. В настоящее время изучается применение натриевой соли клавуланата — вещества, оказывающего слабое антибактериальное действие, однако способного защищать антибиотики, содержащие в своей структуре β -лактамовое кольцо, от инактивирующего действия продуцирующих β -лактамазу микроорганизмов. Некоторые препараты с широким спектром действия (см. далее) экскретируются в значительных количествах в желчь и, следовательно, попадают в кишечник, что может приводить к селекции резистентных микроорганизмов. Некоторые авторы считают, что по этим причинам такие препараты никогда не следует использовать в отделениях интенсивной терапии новорожденных без особых показаний [19].

Антибиотики β-лактамовой группы

Пенициллины. Давно известный препарат этой бактерицидной группы — бензилпенициллин до сих пор находит применение в лечении новорожденных. Препараты β-лактамовой группы оказывают эффективное действие в отношении большинства видов микроорганизмов, вызывающих бактериальные инфекции у детей в пренатальном периоде. Экскреция этих препаратов осуществляется в основном через почечные каналцы, хотя пенициллины также экскретируются в желчь. Отмечается существенное различие в степени связывания этих препаратов с белками сыворотки крови. Так, ампициллин и амоксициллин связаны в сыворотке с протеином лишь на 20%, метициллин — на 40%, бензилпенициллин — на 60%, а изоксазолилы пенициллина (такие как клоксациллин, флюкклоксациллин) — более чем на 90% [20].

Воздействие на материнский организм и плод. Было показано, что бензилпенициллин, присутствующий в основном в ионизированной форме при физиологических уровнях pH и практически не обладающий свойством растворяться в жирах [21], способен проникать в организм нежизнеспособного плода при выполнении аборта при 10-недельной беременности [22], а также в организм зрелого плода при доношенной беременности [23]. Эти результаты были получены вскоре после того, как бензилпенициллин стал доступным для применения в клинике. В обзоре литературы (с недостатками, которые уже обсуждались) McCracken, Nelson пришли к выводу, что максимальная концентрация препаратов в сыворотке крови новорожденного составляет 50—100% от концентрации в сыворотке крови матери бензилпенициллина, ампициллина, метициллина, но только лишь от 0—10% от уровня диклоксациллина [13]. Несомненно важное значение имеет интервал времени между введением дозы препарата матери и моментом рождения ребенка. В работе, в ходе которой ампициллин (1,0 мг) вводился внутривенно матери за 1—8 ч до планового кесарева сечения, средняя концентрация бензилпенициллина в сыворотке крови новорожденного превышала МИК для *E. coli* в течение 4 ч, для стрептококка группы В и *L. monocytogenes* — 8 ч после рождения ребенка [24]. Распределение клоксациллина и флюкклоксациллина в цельной крови у 7 новорожденных и их матерей определялось *in vitro* с помощью метода уравнивающего диализа. По достижении равновесия вычислялись соотношения концентраций препарата в плазме крови матери, плода и цельной крови; эти отношения были ниже для флюкклоксациллина (средний показатель 0,770 и 0,821 соответственно), чем для клоксациллина (0,996 и 1,094 соответственно). Степень связывания препарата с белками в плазме крови новорожденных была несколько выше, чем таковая у матерей, но значительно ниже, чем у небеременных женщин из контрольной группы [25].

Воздействие на организм новорожденного. Пенициллины, эффективность применения которых у новорожденных достоверно установлена, подробно обсуждаются в обзоре McCracken, Nelson [13]. В последнее время проведены фармакокинетические исследования в отношении пенициллинов уреидиновой группы: азлоциллина [26—28], мезлоциллина [28—30] и пиперациллина [31, 32], а также в отношении пенициллина амидиновой группы — мицилинама [33]. Концентрация бензилпенициллина и ампициллина в спинномозговой жидкости хотя и составляет лишь 10—30% от таковой в сыворотке крови, достигает уровней, в 1—100 раз превышающих МИК для стрептококков группы В и *L. monocytogenes* [13]. В неонатальном периоде, по крайней мере после внутримышечного введения прокаина пенициллина G уровни, достаточные для бактерицидного воздействия на спирохеты, сохраняются в спинномозговой жидкости в течение 24 ч [34].

Степень всасывания пенициллинов значительно варьирует у больных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении, особенно в первые недели жизни, хотя при достаточно высокой дозе препарата у большинства новорожденных достигаются терапевтические уровни. При одновременном введении внутрь ампициллина и флюклоксациллина отмечались более значительные колебания уровня ампициллина в сыворотке крови, чем при введении только ампициллина, что предполагает наличие конкуренции между этими препаратами при всасывании, распределении и экскреции. Лучшая всасываемость амоксициллина по сравнению с ампициллином, установленная у взрослых, не была подтверждена у новорожденных [35]. При введении внутрь амоксициллина и пивампициллина в эквивалентных дозах средние наивысшие уровни препаратов в плазме крови составили 58 и 48% от уровней, достигнутых после внутримышечного введения ампициллина (причем результаты колебались в весьма широких пределах); участки, расположенные ниже кривой, описывающей уровень концентрации в зависимости от времени, составили 75 и 51%. У обследованных новорожденных переход к пероральному введению препаратов осуществлялся через 5—7 дней, в течение которых они получали лекарство внутримышечно. Моменту перехода соответствует дальнейшее установление процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте [36].

Токсичность. Реакции, связанные с сенсibilизацией к пенициллину, проявляющиеся либо опасным для жизни острым анафилактическим шоком, либо признаками аллергии по типу сывороточной болезни, редко встречаются у детей в период новорожденности или протекают нераспознанными. Возможность нейротоксических реакций, однако, является реальной в случаях применения препарата в слишком высоких дозах у незрелых новорожденных, особенно в первые недели жизни. Содержание пенициллина более 5 мкг/мл в спинномозговой жидкости счита-

ется токсичным для взрослых, однако остается невыясненным — является ли незрелый мозг новорожденного более или менее чувствительным по сравнению с мозгом взрослого. Авторы настоящей книги достоверно наблюдали развитие судорог у 6-недельного новорожденного, получавшего лечение по поводу менингита, в зависимости от дозы препарата. Возможность заболевания ядерной желтухой, по-видимому, ограничивается при применении препаратов, обладающих высокой степенью связывания с белками сыворотки крови, например, изоксазолил пенициллина [37], однако некоторые данные свидетельствуют об обратных явлениях [37, 38].

Цефалоспорины. Цефалоспорины в широких масштабах применяются у детей в неонатальном периоде. В США эти препараты наиболее часто используются в больничных условиях [39], в связи с чем, по-видимому, их часто назначают матерям. Традиционно эти препараты подразделяют на 3 группы. К первой группе относятся: цефалексин, цефалоридин, которые оказывают ограниченное действие в отношении грамотрицательных микроорганизмов и не обладают устойчивостью к действию β -лактамаз. Ко второй группе относится цефамандол и цефуроксим, являющиеся более стабильными в отношении β -лактамаз, но тем не менее не обладающие активностью в отношении *P. aeruginosa* и некоторых других видов грамотрицательных микроорганизмов. К третьей группе относятся цефотаксим и цефтриаксон, устойчивые к действию β -лактамаз и оказывающие сильное действие на грамотрицательные микроорганизмы, включая *P. aeruginosa*. Под действием ферментов печени многие цефалоспорины подвергаются деацетилированию и их метаболиты также обладают антибактериальной активностью. Степень связывания с белками широко варьирует у новейших препаратов, колеблясь от 17 (цефтазидин) до 95% (цефтриаксон) [20]. Эти препараты накапливаются в желчи, но выделяются в основном через почки, как клубочковой, так канальцевой системами. Цефалоспорины, за исключением цефотаксима и цефуроксима моксалактама, недостаточно активно проникают в спинномозговую жидкость, что достигается лишь при введении препаратов в высоких дозах внутримышечно или внутривенно.

Воздействие на организм матери и плода. Цефалоспорины легко проникают в организм плода и амниотическую жидкость [4, 40—49]. При исследовании плодов в гестационном возрасте 15—24 нед (выполнение аборт по медицинским показаниям) в результате применения многократных доз цефотаксима отмечались значительно более высокие концентрации препарата в тканях плода и амниотической жидкости, чем после однократных доз [44]. При кесаревом сечении у 60 женщин с беременностью 38—40 нед было обнаружено, что наивысший уровень цефапирина в пуповинной крови отмечался через 4 ч после однократной дозы, составляющей 1 г (при введении внутримышечно), и цефалексина (при введении внутрь),

тогда как в амниотической жидкости наивысший уровень отмечался через 6 ч. Средний наивысший уровень концентрации цефалирина в пуповинной крови был достаточным для подавления *in vitro* 94% видов штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. pyogenes*, а также *S. viridans*, что не отмечалось в отношении *E. coli* и *Proteus mirabilis*. Результаты исследования действия цефалексина были аналогичны изложенным выше [43]. У женщин с неизменной функцией почек во время срочных родов были рекомендованы высокие дозы (12 г/сут) и повторные внутривенные инъекции цефазетрила (1 г каждые 2 ч), позволяющие создавать более высокие уровни его в пуповинной крови и амниотической жидкости, чем постоянное капельное введение препарата в аналогичных дозах [50].

Воздействие на организм новорожденного. В обзоре, представленном McCracken, Nelson, обсуждаются литературные сведения по фармакокинетике цефалотина, цефалоридина, цефалексина и цефазолина [13]. В последнее время появились данные по применению цефуроксима [51—52], цефокситина [53—54], цефамандола [55—56], цефметазола [57], цефотаксима [58—59], цефаклора [60], цефтриаксона [61—62], цефоперазона [63—66], цефтизоксима [67] и моксалактама [68]; кроме того, разработаны схемы введения этих препаратов.

Токсичность. Литература по вопросам клинического применения этих препаратов в неонатальном периоде представлена немногочисленными работами [59], что дает основание предполагать, что токсичность этих препаратов до сих пор не выяснена. Имеются документальные данные о проявлении нефротоксичности цефалоспоринов первой группы у взрослых больных; кроме того, сообщается о возможной связи применения цефалоридина с развитием некроза проксимальных канальцев у недоношенного новорожденного, получавшего также гентамицин [69]. У некоторых новорожденных (как доношенных, так и недоношенных), получавших цефамандол, отмечались повышение SGOT и эозинофилия [56]. По крайней мере *in vitro* некоторые цефалоспорины обнаруживают слабо выраженную способность вытеснять билирубин [70]. У взрослых, получавших моксалактамы, увеличивалась продолжительность кровотечения, возможно, связанного со снижением синтеза витамина К [71].

Аминогликозиды (аминогликозидные аминоциклитолы)

Применяемые в настоящее время аминогликозиды выделяются из организма практически полностью за счет клубочковой фильтрации; в желчи эти препараты накапливаются в низких концентрациях. В отличие от пенициллинов и цефалоспоринов эти препараты не всасываются из кишечника, хотя у больных недоношенных новорожденных первых дней жизни это утверждение не всегда соответствует истине [72, 73]. Аминогликозиды

обладают активностью в отношении *P. aeruginosa*, за исключением канамицина и в меньшей степени неомицина. Неомицин в связи со своей выраженной нефротоксичностью никогда не применяется парентерально. Бактериальные штаммы, резистентные к одним аминогликозидам, могут оказаться чувствительными к другим, однако конкретные комбинации следует подбирать в каждом отдельном случае.

В качестве препарата, альтернативного бензилпенициллину, наряду с цефалоспоридами для лечения инфекции, вызванных продуцирующими пенициллиназу видами *N. gonorrhoeae*, был предложен чистый аминоциклитол (спектиномицин). До настоящего времени авторы не встречали сообщений о применении этого препарата в пренатальном периоде.

Воздействие на материнский организм и плод. Этой проблеме посвящено небольшое число работ, что, возможно, связано с тем, что аминогликозиды не являются препаратами выбора для лечения инфекций у беременных, за исключением применявшегося ранее стрептомицина для лечения больших туберкулезом. При введении препаратов струйно отмечаются более высокие уровни концентрации в сыворотке крови плода и в амниотической жидкости, чем при капельном введении препарата в аналогичных дозах [4].

Воздействие на организм новорожденного. Данные по применению неомицина, стрептомицина, канамицина, гентамицина, тобрамицина, амикацина приводятся в обзоре, предложенном McCracken, Nelson [13]. Кроме того, имеются работы по применению амикацина и гентамицина у значительно недоношенных новорожденных [74—84], а также тобрамицина [85—90], нетилницина [91—97], синтомицина [98] и общий обзор применения этих препаратов [99]. Эти сообщения дают основания считать, что при малом гестационном или постнатальном возрасте необходимо соблюдать более длительные интервалы между введением доз и что, кроме того, проникновение препаратов в периферическое пространство может носить ограниченный характер. Хотя концентрации канамицина и гентамицина в спинномозговой жидкости достигают приблизительно 40% от наивысших уровней, наблюдаемых в сыворотке крови, они равны или слегка превышают МИК для колиформных микроорганизмов [13]. Заменное переливание крови, проведенное во время терапии аминогликозидами, может изменять характер элиминации препаратов из организма, что ведет к снижению их уровней в сыворотке крови в пределах 21—62%. Было высказано предположение, что после заменного переливания крови для компенсации уровня препарата следует вводить лекарства в повторных дозах [100, 101].

Токсичность. Основными недостатками этих препаратов являются их ототоксичность и нефротоксичность. Критический обзор литературы о применении стрептомицина для лечения матерей, больных туберкулезом, основанный на наблюдении свы-

ше 200 беременностей, привел авторов книги к выводам, что ототоксичность была отмечена у сравнительно большей части детей, рожденных этими матерями. У каждого 6-го ребенка были отмечены в той или иной степени снижение слуха и нарушение функции вестибулярного аппарата, которые в отдельных случаях вели к «выраженным социальным последствиям и препятствовали дальнейшему образованию» [102]. Высшие концентрации в сыворотке, превышающие 30 мкг/мл для канамицина и 10—12 мкг/мл для гентамицина (т. е. аминогликозидов, наиболее широко применявшихся до последнего времени), обычно связаны с проявлением ототоксичности, однако у новорожденных большее значение могут иметь длительность применения препарата и его суммарная доза [103, 104]. Большинство работ, выполненных ранее, в ходе которых осуществлялось длительное наблюдение за детьми, получавшими лечение обоими препаратами, в некоторых случаях в меньших дозах, чем обычно назначаемых в настоящее время, не выявили необычной частоты поражения слухового нерва у этих детей [105—108]. Аналогичные результаты получены при наблюдении за недоношенными детьми, получавшими амикацин, [109] и детьми, средний гестационный возраст составлял 34 нед, у которых применяли тобрамицин и гентамицин [110]. Другие работы по наблюдению за новорожденными с низкой массой тела при рождении и малым гестационным возрастом, которые в течение длительного времени получали препараты в большой суммарной дозе, вызывают сомнения в их достоверности [111]. Аудиометрические исследования стволовых реакций головного мозга у детей, исключая новорожденных, перенесших длительную гипоксию и гипербилирубинемию, выявили, что латентные периоды волн V значительно различались у детей, получавших аминогликозиды, и у детей контрольной группы. Корреляция между исходными и конечными уровнями волн V и суммарной дозой антибиотика, проходящейся на 1 кг массы тела ребенка, может быть показана статистически [111]. Значение этих результатов еще предстоит подтвердить с помощью аудиографических исследований в ходе длительного наблюдения за такими детьми. Было выдвинуто предположение, что возможным этиологическим фактором замедленного развития контроля за положением тела также может являться токсичность аминогликозидов [112]. До настоящего времени не предпринималось тщательных исследований выявления нефротоксичности, как это имело место в отношении ототоксичности, хотя McCracken, Nelson после длительного применения этих препаратов наблюдали транзиторную протеинурию и цилиндрурию [13]. У многих детей в гестационном возрасте менее 34 нед уровень гентамицина в конце интервала между применяемыми дозами, т. е. непосредственно перед введением новой дозы гентамицина, превышал 2 мкг/мл [77], что обычно рассматривается как критический уровень для развития нефротоксичности у взрослых. Длительный анализ экскреции амика-

цина с мочой в течение 5—8-дневного курса лечения, выявил задержку его в организме в количестве 5% от введенной суммарной дозы; хотя это количество невелико, однако создается впечатление, что оно может оказывать потенциально нефротоксическое действие [113]. Измерение уровней ферментов в моче в процессе лечения не привело к получению результатов, позволяющих предполагать поражение почек [114]. Возможно, гентамицин воздействует как на клубочковую фильтрацию (чему противоречат данные двух исследований), так и на канальцевую реабсорбцию, но его эффект обычно носит субклинический и обратимый характер [115—118]. В ходе двух исследований с тщательным контролем результатов не было выявлено различий токсического действия на почки тобрамицина и гентамицина [110, 117]. Если в неонатальном периоде существует относительная толерантность к нефротоксическому действию этих препаратов, то, согласно выдвинутой гипотезе (по данным экспериментов на щенках), это может объясняться особым характером распределения почечного кровотока в процессе развития организма. У щенков основной кровоток направляется преимущественно к юкстамедуллярным нефронам, что предохраняет поверхностные нефроны от аккумуляции лекарственного препарата до момента перераспределения кровотока к наружным отделам коркового слоя [119].

Следует учитывать, что дополнительные факторы, такие как инкубатор и шум в отделении интенсивной терапии, а также тяжелая асфиксия, могут оказывать потенцирующее действие на ототоксичность и нефротоксичность аминогликозидов. Фуросемид, который, как было показано, оказывает ототоксическое действие у взрослых [120], возможно, может потенцировать токсичность аминогликозидов. Применение препарата также сопровождалось усилением выраженности нарушений функций почек у новорожденных, получавших аминогликозиды [120].

Другим проявлением токсического действия аминогликозидов, хотя и редким, является нервно-мышечная блокада, обуславливающая курареподобный эффект, приводящий к развитию паралича дыхательной мускулатуры. Впервые он был отмечен после интраперитонеального введения аминогликозидов в конце операций, а также после их местного применения на больших раневых поверхностях [121]. К настоящему времени получены сообщения о том, что аминогликозиды способны способствовать развитию паралича, наблюдаемого при тяжелой псевдопаралитической миастении [122], ботулизме новорожденных [123] и гипермагниемии [124, 125]. В отдельных случаях передозировка этих препаратов наблюдается при поддержании диуреза на уровне 5 мл/(кг·ч). Перитонеальный диализ лишь частично способствует выведению этих препаратов [126]. При передозировке аминогликозидов и при значительном превышении терапевтических пределов их концентрации в сыворотке крови показано заменное переливание крови [13].

Хлорамфеникол

Перед экскрецией почками происходит метаболизм хлорамфеникола в печени. Сукцинат хлорамфеникола, препарат для внутривенного или внутримышечного введения, гидролизуется на свободный или активный хлорамфеникол, подвергающийся затем конъюгации с глюкуронидами или восстанавливающийся с помощью ариламинов; оба вида метаболитов представляют собой неактивные формы. Они удаляются вследствие активной канальцевой секреции, любое количество неизмененного хлорамфеникола удаляется в результате клубочковой фильтрации. У новорожденного негидролизированный сукцинат хлорамфеникола в значительных количествах может выводиться с мочой [127]. После экскреции в желчь около 1% препарата, в основном в неактивной форме, обнаруживается в фекальных массах.

Воздействие на организм матери и плода. Авторы настоящей книги не располагают данными о новейших исследованиях, но Charles, McCracken, Nelson на основании проведенных исследований утверждают, что хлорамфеникол свободно проникает через плацентарный барьер. Цитируемые авторы включили этот препарат в список лекарств, максимальное соотношение концентрации которых в сыворотке крови ребенка и матери находится в пределах 50—100% [6, 13].

Воздействие на организм новорожденного. Результаты работ, представленных в обзоре McCracken, Nelson, а также более поздних исследований свидетельствуют о значительных различиях воздействия хлорамфеникола на больных, что подчеркивает необходимость проведения тщательного наблюдения за ними во время лечения [13, 127—131]. Только у новорожденных при внутримышечном применении этого препарата отмечен двойной пик концентрации к концу 1-го и 4-го часа после его введения [13]. Неточность аналитических методов [52], различная степень гидролиза эфира сукцината, неодинаковая продолжительность хранения нестабильного раствора сукцината перед его употреблением, разная степень экскреции негидролизированного и, следовательно, неактивного сукцината почками [129, 130, 132] — все эти факторы объясняют неоднозначность воспроизводимых результатов. Исследования фармакокинетики у детей в возрасте от 2 мес до 14 лет показали, что биологическое действие внутривенно введенного сукцината хлорамфеникола составляет лишь 70% от таковой при использовании пальмитата хлорамфеникола, гидролизующегося в желудочно-кишечном тракте. Отмечается выраженная корреляция между характером кривой, описывающей зависимость концентрации в сыворотке крови от времени, и дозой, вводимой внутрь, что не наблюдается при внутривенном введении препарата [131]. Эти наблюдения вряд ли можно отнести к раннему неонатальному периоду. Для гидролиза пальмитата хлорамфеникола в кишечнике необходимо наличие панкреатина и липаз, которые, по

крайней мере в первые дни жизни новорожденного, особенно недоношенного, имеются в ограниченных количествах, что делает предпочтительным внутривенный или внутримышечный путь введения препарата.

Соотношение концентрации хлорамфеникола в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови при одномоментном заборе проб в 7 случаях менингита в неонатальном периоде составило 80,2% (предел колебаний 54—96%), и, за исключением одного случая, в пробах сыворотки крови отмечены уровни концентрации, соответствующие безопасному терапевтическому пределу (12—44 мкг/мл [133]). В ходе другого обследования, проводившегося в нескольких центрах с применением препарата в различных дозах, исследовались соответствующие пары проб сыворотки в спинномозговой жидкости, полученные от 16 новорожденных и 6 детей более старшего возраста. Среднее количество проникновения хлорамфеникола в люмбальную порцию спинномозговой жидкости составило $63,4 \pm 29,2\%$ (предел колебаний 5,6—107%) у 21 ребенка, во внутрижелудочковую порцию — $52,7 \pm 34,2\%$ (предел колебаний 30—132%) у 8 детей [134]. У детей с тяжелыми заболеваниями для достижения адекватных уровней концентрации препарата в сыворотке крови с начала лечения были предложены более высокие дозы препарата (20 мг/кг) [135]. Лекарственные средства, вызывающие индукцию ферментов, таких как фенобарбитал (люминал) или фенитоин (дифенин), могут усиливать конъюгацию хлорамфеникола с образованием неактивных метаболитов. Это может служить причиной отмечавшегося низкого уровня хлорамфеникола в сыворотке крови при лечении менингита в неонатальном периоде, при котором применялись все эти три препарата. Для поддержания количества препарата в сыворотке крови в терапевтических пределах у недоношенных детей его дозу следует повышать до 95 мг/(кг·сут) [136]. Аналогичное взаимодействие с фенобарбиталом было также четко показано и у детей более старшего грудного возраста [137, 138], вместе с тем фенитоин может фактически повышать концентрацию хлорамфеникола до токсических уровней [138].

Токсичность. В 1959 г. внимание исследователей привлекли случаи летальных исходов, отмеченных при применении хлорамфеникола [9, 10], при которых наблюдалась характерная клиническая картина лекарственной болезни, позднее описанной под названием «серый синдром». Этот синдром был связан с назначением препарата в очень высоких дозах новорожденным с ограниченной способностью к метаболизму и экскрецией его почками. До настоящего времени [139] предположительно считают, что свободный активный хлорамфеникол является токсическим веществом, вызывающим вначале угнетение сосательного рефлекса, вздутие живота и диарею с последующим сердечно-сосудистым коллапсом, сопровождающимся появлением пепельного (серого) цвета кожных покровов, выраженной гипото-

нией и гипотермией. Этот синдром лишь в редких случаях отмечается у детей в возрасте после периода новорожденности. В результате замедленного переливания крови удавалось остановить развитие симптомов «серого синдрома» и снизить потенциально-токсические уровни хлорамфеникола в сыворотке крови, однако считают, что метод гемоперфузии через колонки активированного угля является более эффективным [142, 143].

К токсическим эффектам, отмеченным у детей других возрастных групп, следует отнести обратимые, зависящие от дозы препарата, угнетающие действия на стволовые клетки красного и белого ростков костного мозга и часто необратимую аплазию костного мозга с летальным исходом, развитие которых может быть значительно отсрочено и не связано с дозой препарата. Насколько известно авторам, подобные случаи не встречались после лечения, проведенного в неонатальном периоде. На основании опубликованных данных трудно точно определить степень риска, кроме того, также невозможно с уверенностью сказать, что этот синдром чаще развивается при приеме препарата внутрь, чем при системном введении [139].

Макролиды

Эритромицин. Эритромицин гидролизуется и поступает в желчь, а также в мочу вследствие клубочковой фильтрации. Однако эти пути не обеспечивают его полного выведения. Считают, что значительная его часть подвергается деметилированию, а также другим видам разложения в организме. Эритромицин неустойчив к действию кислот, в связи с чем перорально применяемые препараты должны обладать защитным свойством по отношению к эритромицину, представляющему собой основание, от действия желудочного сока. Для применения внутрь выпускаются препараты в виде стеарата, эстолата и этилсукцината. При использовании эритромицина в виде основания необходимо относительно большое количество растворителя, в связи с чем внутривенный путь введения является более щадящим, чем внутримышечный, при необходимости системного применения. Препарат обладает высокой степенью связывания с белками. Он плохо проникает в спинномозговую жидкость даже при воспалении менингеальных оболочек.

Воздействие на организм матери и плода. Десятикратная разница в уровнях концентрации эритромицина в сыворотке крови женщин в момент аборта отмечалась после однократного введения эстолата эритромицина и применения его в многократных дозах, причем среднее содержание его было значительно ниже, чем таковое, отмеченное у мужчин [144]. При доношенной беременности надежность проникновения препарата в организм плода была еще менее выражена [145]. Эти факты имеют особое значение для плода при использовании эритромицина в лечении сифилиса у матерей с повышенной

чувствительностью к пенициллину. Имеются сообщения о выявлении выраженной клинической картины сифилиса у новорожденных, матери которых получили полный курс терапии эритромицином с хорошим результатом [146].

Воздействие на организм новорожденного. Действие препаратов, содержащих эстолат эритромицина, изучалось на недоношенных новорожденных [147]. Кроме того, дополнительно изучалось действие этилсукцината и стеарата у детей в возрасте моложе одного месяца [148]. Имеются данные, полученные при исследовании действия препаратов этилсукцината и эстолата эритромицина у детей в возрасте меньше 4 мес [149]. Всасывание препарата в меньшей степени отмечалось у детей младшего возраста. Улучшение всасывания этилсукцината наблюдалось при введении препарата в момент кормления по сравнению с применением между кормлениями только у грудных детей старшего возраста и у детей старше грудного возраста [148]. Зона, располагающаяся ниже кривой для эстолата, была в три раза шире, чем для этилсукцината [149].

Токсичность. Хотя лечение эстолатом эритромицина недоношенных детей обычно не вызывает изменения функции печени и повышения уровня билирубина [147], считают, что именно этот препарат в отдельных случаях вызывает поражения печени, сопровождающиеся холестатической желтухой. Это состояние было отмечено у 6-недельного ребенка, получавшего лечение только в течение 5 дней; оно было столь выражено, что привело к развитию атрезии желчевыводящих путей [150].

Метронидазол

Метронидазол, длительно использовавшийся для лечения матерей, больных трихомонозом, вследствие эффективного действия, оказываемого на анаэробные бактерии, находит все более широкое применение и в терапии новорожденных [151, 152]. Препарат гидролизируется, а затем в печени подвергается конъюгации с образованием менее активных метаболитов, экскреция его у лиц всех возрастных групп осуществляется главным образом почками. Отмечается слабая степень выживаемости трепонем в сыворотке крови у больных сифилисом, получавших метронидазол, однако этот препарат может обесценивать результаты теста иммобилизации трепонем [153]. При достижении в сыворотке терапевтических доз препарат проникает в спинномозговую жидкость. Сделанное на основании исследований на животных предположение о том, что метронидазол может оказывать на человека канцерогенное действие, до настоящего времени не получило подтверждения, однако следует учитывать, что этот препарат широко применяется на протяжении только последних 20 лет. Это лекарственное средство не может рассматриваться в качестве препарата выбора в пренатальном и неонатальном периодах.

Воздействие на организм матери и плода. Обследование матерей, больных трихомониазом и получавших в родах метронидазол внутрь в дозе 200 мг каждые 3 ч вплоть до родоразрешения, обнаружило быстрое поступление препарата в организм плода, что подтверждалось пробами пуповинной крови, а также выявило быстрое выведение препарата из организма новорожденного, о чем свидетельствовали анализы мочи, сделанные через несколько дней после рождения [154]. После введения препарата в однократной дозе или в многократных дозах его присутствие обнаруживалось во всех пробах, полученных из всех тканей плода и плаценты; причем концентрации его в сыворотке крови плода иногда превышала таковые в организме матери. *In vitro* отмечалось угнетение препаратом некоторых ферментов печени плода [156].

Воздействие на организм новорожденного. Исследования фармакокинетики препарата проводились у немногочисленной группы новорожденных. Ожидаемое увеличение длительности периода полураспада по сравнению с взрослыми было больше всего выражено у наименее зрелых новорожденных. При исследовании немногочисленной группы новорожденных, гестационный возраст которых был менее 35 нед, не удавалось измерить уровень гидроксии метаболита препарата в плазме, за исключением новорожденных, которые внутриутробно незадолго до родов подвергались воздействию бетаметазона. У 3 новорожденных было документально подтверждено проникновение препарата в спинномозговую жидкость, причем уровень его концентрации был ненамного ниже такого в сыворотке крови [156].

Токсичность. В настоящее время по этому вопросу имеется еще мало данных. У взрослых наблюдаемые в редких случаях побочные эффекты выражаются умеренными расстройствами желудочно-кишечного тракта, транзиторной лейкопенией, периферической невропатией, а также кожными высыпаниями [157].

Сульфаниламидные препараты и триметоприм

Триметоприм непосредственно оказывает выраженное антибактериальное действие, а применение его в комбинации с сульфаметоксазолом (в виде ко-тримоксазола) приводит к получению выраженного синергического и бактерицидного эффекта. Однако, поскольку резистентность к сульфаниламидным препаратам становится все более и более распространенной, наличие синергизма имеет, по-видимому, наибольшее значение для штаммов с пониженной чувствительностью к тому или иному компоненту комбинации, чем для абсолютно чувствительных штаммов или штаммов, полностью резистентных к препаратам. В целом сульфаниламиды ацетируются в печени и подвергаются конъюгации с глюкуроонидами; различия в скорости, с которой протекает процесс ацетилирования, обусловлены генетически. Степень связанности сульфаниламидов с белками варьи-

рует в значительных пределах. Экскреция осуществляется главным образом почками, частично путем канальцевой секреции, частично путем клубочковой фильтрации. Посредством аналогичных механизмов с мочой выделяется триметоприм, в основном в неизмененном виде. Метаболиты обладают низкой антибактериальной активностью. При применении стандартных доз (у взрослых) обычно достигаются терапевтические концентрации этих препаратов в спинномозговой жидкости.

Воздействие на организм матери и плода. Различные работы по изучению перехода ко-тримоксазола в организм плода приводятся в обзоре, предложенном Philipson [4]. Были обнаружены существенные различия относительно воздействия триметоприма и сульфаметоксазола, что, может быть, по крайней мере частично, объяснено различными фармакокинетическими свойствами этих двух препаратов и индивидуальными особенностями распределения их в организме во время беременности. Уровни триметоприма в организме плода были выше, а уровни сульфаметоксазола ниже, чем это ожидалось на основании исследования их концентрации в материнском организме. Во II и III триместрах беременности оба этих препарата выделяются почками плода в амниотическую жидкость.

Воздействие на организм новорожденного. Сообщения, опубликованные до настоящего времени (сейчас эти препараты редко упоминаются в статьях), приводятся в обзоре, представленном McCracken, Nelson [13]. Вначале, как и следовало ожидать, процессы ацетилирования бывают выражены в недостаточной степени, в связи с чем в неонатальном периоде отмечается более высокое отношение свободного сульфаниламида к общему содержанию препарата. При внутривенном введении достигались высокие уровни ко-тримоксазола в сыворотке крови и спинномозговой жидкости без признаков накопления препарата [158]. У всех детей в возрасте от 3 мес до 3 лет, у которых была выполнена портоэнтеростомия печени по поводу атрезии желчевыводящих путей, было обнаружено присутствие ко-тримоксазола в желчи; среднее соотношение концентрации его в желчи и сыворотке крови составило 0,90 [159].

Токсичность. Наиболее известным токсическим действием сульфаниламидных препаратов, отмечаемым в неонатальном периоде и специфическим для него, является конкуренция их с билирубином за связывание с белками, что приводит к развитию ядерной желтухи у недоношенных новорожденных [8]. Подобные эффекты при применении сульфизоксазола, по-видимому, характерны для всех сульфаниламидных препаратов [38].

Ретроспективный анализ историй болезней 94 детей, рожденных матерями, которые во время беременности получали сульфамиазин для профилактики ревматизма, не выявил повышения частоты преждевременного рождения, гипербилирубинемии или ядерной желтухи по сравнению с другими детьми, находившимися в этом же детском отделении [160]. Вместе с тем гипер-

билирубинемия была отмечена у 9 новорожденных, матери которых получали в конце беременности сульфаниламидный препарат, оказывающий продолжительное действие (сульфаметоксипиридазин) [161].

Сульфаниламидные препараты обладают лучшей растворимостью в щелочной моче, чем в кислой, вследствие чего почечные каналы, как и у детей других возрастных групп, могут в принципе блокироваться кристаллами. Кроме того, применение этих препаратов может вызывать гемолиз и выраженную желтуху и новорожденных с врожденным дефектом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы [13], а у детей старшего возраста — нейтропению и тромбоцитопению.

Противотуберкулезные препараты

Изониазид, рифампицин и этамбутол. Все три препарата — изониазид, рифампицин и этамбутол легко всасываются из желудочно-кишечного тракта взрослых.

Подобно сульфаниламидным препаратам, изониазид инактивируется путем ацетилирования. При этом процессе отмечаются такие же генетически обусловленные различия, причем у лиц, в организме которых происходит быстрое ацетилирование одного препарата, непременно наблюдается быстрая инактивация и другого препарата. У взрослых увеличение вводимой дозы не обязательно компенсируется более быстрой инактивацией препарата. Экскреция препарата практически полностью осуществляется почками.

В определенной степени отмечается рециркуляция рифампицина (рифампина) из кишечника в печень. Препарат частично деацетируется в печени, причем образующийся метаболит обладает некоторой активностью. Этот метаболит вместе с препаратом в неизменном виде выделяется главным образом в желчь и, следовательно, обнаруживается в фекальных массах, хотя некоторое его количество покидает организм с мочой. Кроме *M. tuberculosis*, рифампицин активен и в отношении других микроорганизмов, в связи с чем его иногда используют в неонатальном периоде для лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами стафилококков.

Этамбутол выделяется главным образом с мочой и лишь в небольших количествах обнаруживается в желчи. Часть препарата сохраняется в неизменном виде, однако также образуются метаболиты в виде производных форм альдегидов и дикарбоксилевой кислоты. При введении в терапевтических дозах изониазид и рифампицин свободно проникают в спинномозговую жидкость; в отношении этамбутола этот процесс выражен в меньшей степени, однако при воспалении менингеальных оболочек возможно создание терапевтических концентраций.

Воздействие на организм матери и плода. Несмотря на то что индивидуальные особенности фармакокине-

тики этих препаратов мало изучены, известно, что при введении матерям в обычных терапевтических дозах все эти три препарата обнаруживаются в низких концентрациях в жидкостях организма плода и, возможно, в его тканях [102, 162].

Воздействие на организм новорожденного. Авторам не удалось обнаружить сообщений по изучению фармакокинетики этих трех препаратов в неонатальном периоде, хотя в одной работе у ребенка была отмечена предполагаемая задержка выведения изониазида после рождения, в случае, когда он подвергался воздействию этого препарата внутриутробно [163]. У небольшого числа детей в возрасте 1½—15 лет концентрация изониазида в плазме не зависела от способа его введения (перорально или внутримышечно), а скорость ацетилирования не превышала таковую у взрослых [164].

Токсичность. Риск получения тератогенного эффекта у плода при применении этого препарата, по-видимому, не повышен, хотя число наблюдавшихся беременностей, в ходе которых применялся рифампицин, невелико и катamnестического обследования детей не проводилось [102]. У ребенка, рожденного матерью, больной туберкулезом, которая в течение 3 нед до родоразрешения получала изониазид (и этамбутол), в период с 13-й по 17-й день жизни отмечались частые судороги. Они быстро прекратились вскоре после внутримышечного введения пиридоксина и больше не повторялись. Причиной развития судорог считали недостаточность действия пиридоксина, индуцированную изониазидом [165]. Замедленное психомоторное развитие у 4 детей и судорог у 3 из них в сочетании с гипоаритмическим характером электроэнцефалограммы в одном наблюдении также связывали с приемом матерью изониазида. Однако у 3 из 4 обследуемых детей была низкая масса тела при рождении для их гестационного возраста, в связи с чем нельзя исключить и другие причины этих отклонений [166]. Обсуждалась также возможность канцерогенного воздействия изониазида, однако получено мало подтверждающих данных при относительно непродолжительном периоде наблюдений (10—15 лет) [167]. В одном из сообщений по этому вопросу описан случай мезотелиомы у 9-летнего ребенка, который в период внутриутробного развития подвергался воздействию изониазида [168]. У 2 детей, матери которых получали рифампицин в комбинации с изониазидом, имела место геморагическая болезнь новорожденных, хотя точный механизм развития этого состояния остается невыясненным. У одного новорожденного развитие подобных кровотечений считали следствием действия рифампицина так же, как и необычную кровоточивость, отмеченную у 2 матерей [170]. К счастью, необходимость применения этих препаратов в неонатальном периоде возникает редко, чем объясняется малочисленность данных об их эффективности, однако это затрудняет постановку диагноза ретробульбарного неврита, индуцированного этамбутолом, у новорожденных.

Противогрибковые препараты

Наиболее широкое применение при лечении диссеминированных форм кандидоза в неонатальном периоде получили полиеновые антибиотики: амфотерицин В и флюцитозин (старое название 5-флюороцитозин), а также миконазол, синтетически полученное производное имидазола [171—179]. *In vitro* было показано возникновение синергического действия между амфотерицином В и флюцитозином [180, 181]. Резистентность к флюцитозину развивается довольно легко и одной из причин применения этого препарата в комбинации с амфотерицином В было предположение, что такое применение вызовет замедление и снизит степень резистентности к препаратам, однако документальных подтверждений этого очень мало. В спинномозговой жидкости флюцитозин содержится в незначительно меньших концентрациях, чем в сыворотке крови, и, хотя сообщалось о возможном достижении адекватных уровней амфотерицина В в спинномозговой жидкости при системном введении этого препарата (у взрослых), был разработан препарат амфотерицина для интратекального введения, который применяют в неонатальном периоде [182], хотя он потенциально является ототоксичным. При системном введении амфотерицина В следует опасаться его нефротоксичности. Важными побочными действиями флюцитозина являются угнетение костного мозга и нарушения функции печени. Миконазол не достигает терапевтических уровней в спинномозговой жидкости и моче, вследствие чего его нельзя рассматривать как препарат выбора для лечения диссеминированного кандидоза.

Полимиксины

Первоначально были выделены пять основных пептидных антибиотиков-полимиксинов, обозначаемых буквами от А до Е, однако лишь полимиксин В и полистин (полимиксин Е), вырабатываемые в виде сульфатов, применяются в терапии в редких случаях. Сульфометильные производные известны под названием сульфомиксина и колестиметата соответственно. Эти препараты не всасываются из желудочно-кишечного тракта (у взрослых). Может иметь место связывание их с мембранами бактериальных клеток, а также клеток млекопитающих, в связи с чем возможно накопление этих веществ в тканях. Экскреция таких препаратов осуществляется почками, причем для сульфатов полимиксинов этот процесс протекает медленнее, а для сульфометильных производных — быстрее. Даже при наличии воспалительных процессов в менингеальных оболочках не удается достигнуть терапевтических концентраций в спинномозговой жидкости.

Воздействие на организм матери и плода. MacAulay, Charles [183] изучали уровни концентрации полимиксинов в орга-

низме матери и плода. Через 3 ч после однократного внутривенного введения колистиметата он не обнаруживался в амниотической жидкости. Кроме того, в интервале 6—20 ч после введения препарата концентрация его в плазме матери и в пуповинной крови оставалась на очень низком уровне. У беременных не в период родов препарат удавалось выделить из амниотической жидкости спустя 18 ч после введения. Молекулярная масса полимиксинов составляет около 1000; этим, возможно, обусловлена слабо выраженная способность этих препаратов проникать через плацентарный барьер.

Воздействие на организм новорожденного. Работы по этому вопросу описаны в обзоре, предложенном McCracken, Nelson [13].

Токсичность. У новорожденных, получавших полимиксины, отмечается «слабо выраженное и обратимое» поражение почек с наличием в моче клеток, напоминающих клетки почечных канальцев, а также белка, сопровождающееся несколько повышенным уровнем мочевины крови [184].

Разнообразные препараты

В этом кратком разделе будут рассмотрены препараты, применяемые в неонатальном периоде ограниченно, в исключительных ситуациях, но в отношении которых имеются некоторые данные. Известно, что как в период внутриутробного развития, так и после рождения ребенка применяемые тетрациклины способны образовывать комплексные соединения с кальцием, которые накапливаются в качестве депозитов в развивающихся зачатках зубов и костях плода. Тетрациклины в отдельных случаях приводили к развитию тяжелой почечной недостаточности у беременных, иногда с летальным исходом.

У 60 женщин на поздних сроках беременности изучалось действие линкомицина, эффективно воздействующего на инфекции, вызванные *Bacteroides*, при введении его перед амниотомией, кесаревым сечением или после преждевременного отхождения околоплодных вод. После внутримышечного введения линкомицина матери уровень его в пуповинной крови составлял около $\frac{1}{4}$ от такового в материнской крови, причем наивысшая концентрация препарата в организме матери и новорожденного отмечалась через 45 и 55 мин соответственно. Поступление препарата в амниотическую жидкость происходило медленнее и в различных случаях имело разную степень выраженности. Концентрация препарата в амниотической жидкости через несколько часов после введения превышала таковую в крови матери и в пуповинной крови, и через 52 ч после однократного введения препарат все еще обнаруживался в амниотической жидкости. После многократного введения препарата тенденции к его накоплению не отмечалось. Возможно, что в одном клиническом случае наблюдавшаяся во время кесарева сечения нервно-мыш-

шечная блокада обусловлена линкомицином [185]. При изучении действия линкомицина у 265 детей в возрасте от 3 нед до 15 лет единственной побочной реакцией, причиной которой считают непосредственно линкомицин, являлась эозинофилия. В этой работе не указывалось точное число новорожденных в общем количестве детей, но, по-видимому, их было немного [186].

Работы по изучению поступления клиндамицина из организма матери в организм плода приводятся в обзоре, представленном Philipson [4]. В них не отмечены концентрации препарата в сыворотке крови, отличные от наблюдавшихся у небеременных женщин из контрольной группы.

Две работы посвящены изучению вопросов фармакокинетики и дозировки ванкомицина [187, 188]. У 21 новорожденного, 7 из которых были недоношенными, полупериод фазы выведения препарата (кривая зависимости концентрации в сыворотке от времени была адаптирована к двухпространственной модели) находился в обратно пропорциональной зависимости с гестационным возрастом. Среднее количество препарата, попавшего в спинномозговую жидкость, составило 14% (колебание в пределах 7—21%) [187]. Ванкомицин в отдельных случаях находит применение при лечении стафилококковой инфекции с полирезистентностью к изоксазолила пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам.

При применении фузидиевой кислоты в виде диэтаноламинфузидата были получены хорошие клинические результаты у 5 новорожденных с тяжелой стафилококковой инфекцией [189]; это лекарство является другим возможным альтернативным препаратом для лечения больных с полирезистентной стафилококковой инфекцией.

Имеются сообщения о способности налидиксовой кислоты вызывать метаболический ацидоз у недоношенных детей [190].

Проникновение антибактериальных лекарств в женское молоко

Эпителий молочных желез представляет собой липидный барьер, снабженный порами, выстланными белками. Факторы, влияющие на поступление лекарственных веществ в женское молоко, до некоторой степени аналогичны факторам, связанным с транспланцентарным переходом лекарственных препаратов. Эти вопросы обсуждаются в недавно опубликованных обзорах [191—195]. Как и в случае транспланцентарного перехода, только свободный, активный, не связанный с белками лекарственный препарат способен проникать в женское молоко. По сравнению с плазмой оно имеет более низкий рН, вследствие чего препараты с кислотными характеристиками проникают в женское молоко более трудно, чем препараты с щелочными характеристиками [193]. Исследование действия отдельных ви-

дов лекарственных средств часто проводится у очень небольшого числа женщин, а иногда даже у одной или при однократном введении препарата. В результате этого невозможно выявить накопление лекарственного средства в плазме матери и новорожденного. При проведении только одного — двух измерений очень трудно оценить общее количество препарата, которое будет усвоено в организме новорожденного. Количество лекарственного средства, попадающее при кормлении в организм новорожденного, значительно варьирует, так как объем молока, вырабатываемого обследуемой матерью, и содержание в нем жира могут изменяться в течение суток. По мнению Berlin, количество лекарственного препарата, переходящего в женское молоко, в редких случаях превышает 1—2% общей дозы препарата, полученной матерью, что вряд ли опасно для ребенка [195]. В работе Anderson в отношении большого числа препаратов приводятся подробные сведения об их дозах, концентрации в женском молоке и об их отношении к концентрации в сыворотке крови матери [193].

Все антибактериальные препараты, рассмотренные выше, способны проникать в женское молоко. Большинство из них применяют у матерей обычно лишь в течение небольшого периода времени, за исключением случаев, когда мать, например, больна туберкулезом или ей проводится длительное профилактическое лечение. Любые возможные побочные действия на организм новорожденного сводятся к минимуму, если препарат вводится матери непосредственно после очередного кормления грудью, а не перед ним. Возможно, что наиболее значительное влияние конкретные антибактериальные препараты оказывают на фекальную флору новорожденного, и, насколько это известно авторам книги, эта проблема не подвергалась детальному качественному или количественному изучению. Естественно, что возможное системное побочное действие препаратов, всасывание которых из желудочно-кишечного тракта у ребенка в возрасте около недели прекращается, таких, например, как аминокликозиды и полимиксины, можно в дальнейшем не принимать в расчет. Единственными лекарственными средствами, применение которых является противопоказанием для продолжения кормления грудью, являются изониазид, хлорамфеникол [193] и метронидазол [194]. Изониазид (который обычно назначают длительно) обладает активностью против ДНК, а также играет потенциальную, хотя и недоказанную, роль возможного канцерогенного агента; кроме того, в женское молоко проникают ацетилированные метаболиты этого препарата, вызывающие в отдельных случаях проявления гепатотоксичности. Хлорамфеникол, способный проникать в женское молоко в гораздо больших количествах, чем многие другие антибактериальные препараты [196], может теоретически приводить к угнетению функции костного мозга, хотя авторам книги не удалось найти ни одного сообщения о подобных случаях у новорожденных при

грудном вскармливании. Метронидазол также обладает активностью против ДНК и рассматривается в качестве возможного канцерогена, однако до настоящего времени доказательств этого не получено. Препараты нитрофуранового ряда также обладают активностью против ДНК.

Антибактериальные вещества любого вида, содержащиеся в препаратах для влагалищного введения, также обычно всасываются в кровяном русле матери [197—199]; в таких случаях из молока матери был выделен йод [199], повторное применение которого у женщин в период лактации противопоказано вследствие его вредного влияния как на здоровье их детей, так и на их собственное здоровье. У некоторых женщин из больничного персонала могут иметь место отложения гексахлорофена в подкожной жировой клетчатке после многократного использования этого вещества для мытья рук. Теоретически любое подобное вещество может постепенно проникать в женское молоко на протяжении длительного времени [195]. В настоящее время проводятся работы по изучению возможности тератогенного действия гексахлорофена [200].

Практические вопросы антибактериальной терапии

Метод введения препарата

Назначение антибактериальных препаратов для приема внутрь хотя и считается наиболее безопасным методом, лишь в редких случаях может удовлетворять требованиям раннего неонатального периода, по крайней мере в острой стадии заболевания. В течение первых нескольких дней жизни ребенка, а также у новорожденных с малым гестационным возрастом, у которых временным компонентом тяжелого заболевания может быть функциональная кишечная непроходимость, процессы всасывания лекарственных веществ могут протекать непредсказуемо и значительно варьировать. Было показано, что всасывание препарата из мест внутримышечного введения протекает эффективно [201—203], хотя приток крови к мышцам у детей в течение первой недели жизни постепенно уменьшается [204]. Сравнительно небольшая масса мускулатуры у новорожденных с низкой массой тела при рождении может обуславливать поражение мышц при внутримышечном введении препаратов [205], и хотя в настоящее время оно применяется не так часто, как раньше, развитие фиброза в отдельных случаях все еще приводит к инвалидизации [206, 207].

Следовательно, у наиболее маленьких и наиболее незрелых новорожденных предпочтительным является внутривенный метод введения лекарств. При этом необходимо тщательно следить за соблюдением стандартных правил этого метода [208—210]. Чем меньше скорость внутривенного введения и чем больше объем лекарственного препарата, который необходимо вве-

сти, тем больше времени займет эта процедура [210]. Естественно, что это обеспечивает такие параметры, как наивысшая и минимальная концентрация, в качестве критерия для регуляции частоты введения и дозировки препаратов, например аминогликозидов. При медленном введении относительная плотность лекарственного средства также может оказывать влияние на время, необходимое для инфузии препарата [210, 211]. Кроме того, следует учитывать возможность осаждения лекарственных препаратов на внутренних стенках инфузионной системы. Это может иметь место в случаях, когда трубки инфузионной системы занимают резко выраженное горизонтальное или вертикальное положение, а также при использовании фильтров с большими резервуарами [211].

Во время предоперационной подготовки новорожденным в течение более 24 ч постоянно внутривенно вводили гентамицин и ампициллин, разведенные в растворе, содержащем L-аминокислоты. Средние концентрации гентамицина в сыворотке были ниже предполагаемых токсических уровней, причем содержание обоих препаратов превышало МИК для большинства бактериальных штаммов. Однако в отдельных случаях при таком введении были получены низкие уровни лекарственных средств и один из 3 новорожденных с бактериемией погиб в результате инфекции, вызванной *K. pneumoniae* [212]. Необходимость относительно частой корреляции скорости при капельном методе применения лекарств, нестабильность концентрации некоторых препаратов в растворах (см. далее) и непостоянная скорость введения, даже при использовании инфузионных помп, являются дополнительными аргументами в пользу струйного метода введения препаратов.

Исследования, выполненные у взрослых, дают основание считать, что даже при использовании инфузионных помп трудно соблюдать постоянную скорость введения препаратов; кроме того, при постоянном капельном введении аминогликозидов в обычных дозах трудно обеспечивать одинаковую концентрацию препарата на одном и том же уровне в течение многих часов. Непосредственное введение неразбавленного лекарственного средства в трубку инфузионной системы вблизи иглы позволяет создавать адекватные концентрации в сыворотке крови, а также достигать его наивысших уровней, аналогичных получаемым при внутримышечном применении препарата, хотя в отдельных случаях отмечаются значительные индивидуальные вариации. Вместе с тем при использовании метода постоянной инфузии аминогликозидов у ослабленных взрослых и нейтропенией наблюдались несколько лучшие (хотя статистически не выраженные) результаты по сравнению со струйным методом с соблюдением интервалов [214, 215]. Введение канамицина и гентамицина новорожденным на протяжении 20 мин с использованием инфузионной помпы выявило аналогичные внутримышечному методу введения периоды полураспада препаратов, зоны ниже

кривой распределения и объемы распределения [104]. Leff, Roberts предложили для более точного введения препаратов применять в инфузионной системе ручные инфузионные помпы и использовать дополнительный шприц [210]. Хотя включение в инфузионную систему дополнительных трехходовых переходников повышает опасность проникновения в нее микроорганизмов, малые дозы препаратов, применяемые при неопатологии, а также различные объемы растворителей требуют соблюдения точности их введения новорожденному в определенной дозе в течение короткого времени.

В литературе имеется описание случая, когда у новорожденного в возрасте 2 нед образование экстравазатов правильно разведенного раствора для внутривенного введения нафциллина натрия привело к развитию такого выраженного некроза кожи, что обусловило необходимость трансплантации кожных лоскутов. Последующие исследования, проведенные на крысах, показали, что некроз кожи не возникает при внутривенном введении натриевых солей оксациллина, метициллина и цефалотина, однако отмечается при применении препаратов нафциллина [216]. Авторы книги отдают должное квалификации персонала, которая требуется при проведении внутривенной терапии у значительно недоношенных детей, но число обезображивающих рубцов у таких детей повышается в результате экстравазации растворов в их нежные ткани.

Взаимодействие антибактериальных препаратов

В отдельных случаях при применении антибактериальных препаратов в комбинации токсичность ее превышает таковую при использовании каждого из них в отдельности. Большинство данных по этому вопросу получено при исследовании у взрослых больных, причем используемые комбинации редко применяются в неонатальном периоде, такие, например, как изониазид и рифампицин или цефалотин и уреидопенициллины [217].

Лекарственные средства, не относящиеся к группе антибактериальных препаратов, могут в отдельных случаях потенцировать токсичность последних, хотя сообщения по этому вопросу в основном касаются детей в возрасте после неонатального периода. Наиболее возможно подобное действие фуросемида, так как этот препарат повышает вероятность поражения почек при применении аминогликозидов или цефалоспоринов, а также поражение VIII черепного нерва при применении аминогликозидов. Роль лекарственных веществ, индуцирующих ферменты, в повышении метаболизма антибактериальных препаратов, уже упоминалась при описании хлорамфеникола.

Стабильность в растворах

Некоторые полусинтетические пенициллины разлагаются в водных растворах и особенно в растворах с небольшой кислотностью, таких как раствор декстрозы или фруктозы. В то время

как отдельные антибактериальные препараты обычно стабильно сохраняются в растворах аминокислот для парентерального питания при 4 °С, было показано, что они теряют свою активность через 24 ч хранения при 25 и 37 °С. Кроме того, эти препараты были более стабильными в растворах гидролизатов белков, чем в растворах смеси кристаллических аминокислот [218]. В целом следует стремиться никогда не смешивать различные антибактериальные препараты в растворе. При назначении более одного препарата, что часто имеет место, их следует вводить отдельно, чтобы предотвратить их инактивацию, особенно при смешивании пенициллинов и аминогликозидов. Инактивация происходит при других комбинациях лекарственных средств в растворах, что также свидетельствует в пользу отдельного струйного введения антибактериальных препаратов.

Применение в неонатальном периоде

Схема дозировок антибактериальных препаратов, используемых в неонатальном периоде, приводится в табл. 13 (см. гл. 13). Вопрос о том, какой антибактериальный препарат или их комбинация являются наиболее эффективными в неонатальном периоде, в различных странах мира решается по-разному. В отделениях интенсивной терапии новорожденных многих больниц в течение многих лет отмечается неэффективность аминогликозидного компонента комбинации, состоящей из пенициллинов и аминогликозидов. Это связано с тем, что значительная незрелость новорожденных, выживающих в настоящее время, повышает риск проявления токсичности аминогликозидов, что требует постоянного наблюдения за концентрацией препарата и создает дополнительные практические трудности для лабораторий. Однако авторы настоящей книги считают описанную выше комбинацию вполне приемлемой. Резистентность бактерий к этим препаратам растет, однако, по-видимому, определенно запаздывает вследствие довольно редкого их использования населением вне больницы. Дальнейшее обсуждение возможных альтернативных решений приводится в гл. 13.

Смертельный исход в результате генерализованного сепсиса может наступить намного раньше, чем будут получены результаты лабораторных исследований диагностических культур, привели к излишнему использованию антибактериальных препаратов. Два 6-месячных обследования, проведенных с интервалом в 10 лет (1968—1969 гг. и 1980 г.) в отделении интенсивной терапии новорожденных второго уровня в Hammersmith Hospital, выявили, что число новорожденных, получавших антибактериальную терапию, выросло с 29% при первом обследовании до 52% при втором обследовании. Однако отношение числа детей, получавших антибактериальные препараты, к числу детей с доказанной бактериемией оставалось на одном и том же уровне в обоих исследованиях и составляло приблизительно 5:1 [201, 219]. За прошедшее время большое число детей с низкой

массой тела при рождении получило терапию, причем смертность в этой группе значительно снизилась. В двух отделениях новорожденных Бостона (не являвшихся отделениями интенсивной терапии второго уровня) отношение числа детей, получивших терапию, к числу детей с бактериемией составило 15:1 и 28:1 соответственно в 1975 и 1976 гг. Было подсчитано, что при условии, что приведенные выше цифры применимы ко всем новорожденным в США, 130 000—300 000 детей, рождающихся ежегодно, будут получать антибактериальные препараты, причем часто не одного, а двух видов [220]. Однако другие авторы показали, что, придерживаясь строгих диагностических критериев, можно снизить частоту назначения этих препаратов без вредных последствий [221]. Ни один из препаратов, о которых шла речь выше, не лишен токсических действий.

Мы не обнаружили в литературе сообщений, свидетельствующих о пользе профилактической антибактериальной терапии [см. гл. 14], хотя в отдельных случаях причинами отсутствия таких сведений могут служить несовершенство методик, применяемых при обследовании, скудность клинического материала и применение неадекватных лекарственных препаратов. Однако мы считаем, что профилактическое применение антибиотиков не может быть оправдано. Заслуживает внимания упоминание случая, наблюдаемого в одном нейрохирургическом отделении в Англии, хотя, по-видимому, все обследуемые в этом отделении были взрослыми. Была отмечена вспышка эпидемии инфекций, вызванных *K. aegogenes*, вызвавшая значительную заболеваемость с определенным числом смертельных исходов. Через несколько недель эпидемия внезапно стихла после прекращения применения всех антибиотиков, как в профилактических, так и в терапевтических целях. Частота инфекций, вызванных всеми другими видами микроорганизмов, также значительно снизилась [222]. Таким образом, ненарушенная антибактериальными препаратами нормальная колонизирующая бактериальная флора может оказывать защитное действие на организм.

К другим мерам, направленным на ограничение развития резистентных штаммов микроорганизмов, относятся следующие:

- 1) во всех возможных случаях необходимо стремиться применять препараты с узким спектром действия или лекарственных средств, к которым не развивается резистентность микроорганизмов;

- 2) следует использовать два или более совместимых антибактериальных препарата для предотвращения или, по крайней мере, отсрочки развития резистентности;

- 3) необходимо применять короткие курсы лечения с использованием полной эффективной дозы препаратов;

- 4) следует постоянно менять применяемые в отделении лекарственные средства (ротация антибиотиков);

- 5) необходимо строго соблюдать меры предупреждения инфекций;

6) следует быстро выписывать больных из отделений [223].

Часть этих требований трудно выполнима в отделениях новорожденных, и поскольку возникновение полирезистентности под действием фактора перехода R-плазмид может быть осуществлено при одном единственном переходе, особенно в случае грамотрицательной кишечной флоры, многие из этих рациональных предложений могут оказаться малоэффективными. Выбор лекарственных препаратов для лечения предлагаемой или доказанной инфекции обсуждается в гл. 13.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kucers A., Bennett N. McK.* The Use of Antibiotics. A Comprehensive Review with Clinical Emphasis. 3rd Ed. London, Wm Heineman Medical Books Ltd., 1979.
2. *Garrod L. P., Lambert H. P., O'Grady F.* Antibiotic and Chemotherapy. 5th Ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981.
3. *Smith H.* Antibiotics in Clinical Practice. 3rd ed. Turnbridge Wells. Pitman Medical Publishing Co. Ltd., 1977.
4. *Philipson A.* Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. — Clin. Pharmacokinet., 1979, 4, 297—309.
5. *Philipson A., Sabath L. D., Charles D.* Erythromycin and clindamycin absorption and elimination in pregnant women. — Clin. Pharmacol. Ther., 1976, 19, 68—77.
6. *Charles D.* Infections in Obstetrics and Gynecology. Volume 12. Major Problems in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, WB Saunders Company, 1980, pp. 362—427.
7. *Landers D. V., Green J. R., Sweet R. L.* Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period. — Clin. Obstet. Gynecol., 1983, 26, 391—406.
8. *Silverman W. A., Andersen D. H., Blanc W. A., Crozier D. N.* A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. — Pediatrics, 1956, 18, 614—625.
9. *Sutherland J. M.* Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. — Am. J. Dis. Child., 1959, 97, 761—767.
10. *Burns L. E., Hodgman J. E., Cass A. B.* Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol. — N. Engl. J. Med., 1959, 261, 1318—1321.
11. *Sutherland J. M., Keller W. H.* Novobiocin and neonatal hyperbilirubinemia. An investigation of the relationship in an epidemic of neonatal hyperbilirubinemia. — Am. J. Dis. Child., 1961, 101, 447—453.
12. *King J. T.* Severe deafness in an infant following oral administration of neomycin. — J. Med. Assoc. Ga., 1962, 51, 530—531.
13. *McCracken G. H. Jr., Nelson J. D.* Antimicrobial therapy for Newborns. Practical Application of Pharmacology to Clinical Use. Monographs in Neonatology. New York, Grune and Stratton, 1977.
14. *Greenblatt D. J., Koch-Weser J.* Clinical pharmacokinetics. — N. Engl. J. Med., 1975, 293, 702—705, 964—970.
15. *Loughnan P. M., Sitar D. S., Ogilvie R. I., Neims A. H.* The two-compartment open-system kinetic model: a review of its clinical implications and applications. — J. Pediatr., 1976, 88, 869—873.
16. *Lepper M. H., Dowling H. F.* The treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. Studies including observations on apparent antagonism between penicillin and aureomycin. — Arch. Intern. Med., 1951, 88, 489—494.
17. *Jawetz E., Gunnison J. B.* Antibiotic synergism and antagonism: an assessment of the problem. — Pharmacol. Rev., 1953, 5, 175—192.

18. Sykes R. B. The classification and terminology of enzymes that hydrolyze β -lactam antibiotics. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 145, 762—765.
19. Gruneberg R. N. *Microbiology for Clinicians*. Lancaster, England, MTP Press Ltd., 1981.
20. Wise R. Penicillins and cephalosporins: antimicrobial and pharmacological properties. — *Lancet*, 1982, 2, 140—143.
21. Kauffman R. E., Boulos B. M., Azarnoff D. L. Placental transfer of penicillin G during constant-rate infusion in the goat. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 64—68.
22. Woltz J. H. E., Wiley M. M. The transmission of penicillin to the prevalence fetus. Its significance in prenatal syphilis. — *J. A. M. A.*, 1946, 131, 969—970.
23. Greene H. J., Hobby G. L. Transmission of penicillin through human placenta. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, 57, 282—283.
24. Kraybill E. N., Chaney N. E., McCarthy L. R. Transplacental ampicillin: inhibitory concentrations in neonatal serum. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 793—796.
25. Herrgren L., Ehrnebo M., Boreus L. O. Drug distribution in whole blood of mothers and their newborn infants. Studies of cloxacillin and flucloxacillin. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 22, 351—358.
26. Heimann G., von Heereman B., Gladtko E. Pharmakokinetik von Azlocillin bei Früh- und Neugeborenen. — *Arzneimittelforsch.*, 1979, 29, 1949—1951.
27. Sitka U., Weingartner L., Patsch R., Richter I. Pharmacokinetics of azlocillin in neonates. — *Chemotherapy*, 1980, 26, 171—176.
28. Gladtko E., Sanchez-deReuter A., Heimann G. Pharmacokinetics of acylureidopenicillins in premature and newborn infants. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Boston, MA. Vol. II. Washington DC, American Society for Microbiology, 1980, pp. 1157—1158.
29. Rubio T., Wirth F., Karotkin E. Pharmacokinetic studies of mezlocillin in newborn infants. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1982, 9 (Suppl. A), 241—244.
30. Chiu T., Garrison R. D., Fakhreddine F., Ayoub E. M. Mezlocillin in neonatal infections: evaluation of efficacy and toxicity. — *Antimicrob. Chemother.*, 1982, 9 (Suppl. A), 251—255.
31. Wilson C. B., Stull T. L., Opheim K., Koup J., Adelman L., Smith A. L. Pharmacokinetics of piperacillin in infants and children (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 503.
32. Placzek M., Whitelaw A., Want S., Sahathevan M., Darrell J. Piperacillin in early neonatal infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 1006—1009.
33. de Louvois J., Mulhall A., Hurley R. Mecillinam (selexidin) in the treatment of neonates. — *J. Perinat. Med.*, 1981, 9, 87—95.
34. Speer M. E., Mason E. O., Scharnberg J. T. Cerebrospinal fluid concentrations of aqueous procaine penicillin G in the neonate. — *Pediatrics*, 1981, 67, 387—388.
35. Cohen M. D., Raeburn J. A., Devine J., Kirkwood J., Elliot B., Cockburn F., Forfar J. O. Pharmacology of some oral penicillins in the newborn infant. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 230—234.
36. Lonnerholm G., Bengtsson S., Ewald U. Oral pivampicillin and amoxycillin in newborn infants. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1982, 14, 127—130.
37. Friedman L. A., Lewis P. J. The effect of semisynthetic penicillins on the binding of bilirubin by neonatal serum. — *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 9, 61—65.
38. Brodersen R. The mechanism of drug-induced displacement of bilirubin from albumin. — In: Stern L., Friis-Hansen B., Kildeberg P. (eds.) *Intensive Care in the Newborn*. New York, Masson Publishing USA, 1976, pp. 177—184.
39. Neu H. C. Clinical uses of cephalosporins. — *Lancet*, 1982, 2, 252—255.

40. *Sheng K. T., Huang N. N., Promadhattavedi V.* Serum concentrations of cephalothin in infants and children and placental transmission of the antibiotic — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1964, 4, 200—206.
41. *Craft I., Forster T. C.* Materno-fetal cepharadine transfer in pregnancy. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978, 14, 924—926.
42. *Dubois M., Delapierre D., Demonty J., Lambotte R., Dresse A.* Transplacental and mammary transfer of cefoxitin. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. Washington DC, American Society for Microbiology, 1979, Abstract 118.
43. *Creasas G., Paulatos M., Lolis D., Kaskarelis D.* A study of the kinetics of cephalirin and cephalixin in pregnancy. — *Curr. Med. Res. Opin.*, 1980, 7, 43—46.
44. *Kafetzis D. A., Lazarides C. V., Siafas C. A., Georgakopoulos P. A., Papadatos C. J.* Transfer of cefatoxime in human milk and from mother to foetus. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1980, 6 (Suppl. A), 135—141.
45. *Kafetzis D. A., Brater D. C., Fanourgakis J. E., Voyatzis J., Georgakopoulos P.* Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1983, 23, 870—873.
46. *Craft I., Mullinger B. M., Kennedy M. R. K.* Placental transfer of cefuroxime. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 88, 141—145.
47. *Bousfield P., Browning A. K., Mullinger B. M., Elstein M.* Cefuroxime: potential use in pregnant women at term. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 88, 146—149.
48. *Dubois M., Delapierre D., Chanteux L., Demonty J., Lambotte R., Kramp R., Dresse A.* A study of the transplacental transfer and the mammary excretion of cefoxitin in humans. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 21, 477—483.
49. *Bawdon R. E., Cunningham F. G., Quirk J. G., Roark M. L.* Maternal and fetal pharmacokinetics of moxalactam given intrapartum. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 144, 546—550.
50. *Hirsch H. A., Herbst S., Lang R., Dettli L., Gablinger A.* Transfer of a new cephalosporin antibiotic to the foetus and the amniotic fluid during a continuous infusion (steady state) and single repeated intravenous injections to the mother. — *Arch. Gynaekol.*, 1974, 216, 1—14.
51. *Dash C. H., Kennedy M. R. K., Nh S. H.* Cefuroxime in the first week of life. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. Vol. II. Washington DC, American Society for Microbiology, 1980, pp. 1161—1162.
52. *De Jouvois J., Mulhall A., Hurley R.* Cefuroxime in the treatment of neonates. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 59—62.
53. *Roos R., Von Hattingberg H. M., Belohradsky B. H., Marget W.* Pharmacokinetics of cefoxitin in premature and newborn babies: a method for measuring cefoxitin serum levels in combination therapy with penicillin G and amikacin. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. Vol. II. Washington DC, American Society for Microbiology, 1980, pp. 1159—1161.
54. *Olegard R., Jodal U., Jonsson J., Brorsson J. E., Norrby R.* Pharmacokinetic of cefoxitin in prematures, neonates, infants and children. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. American Society for Microbiology, 1979, Abstract 106.
55. *Agbayani M. M., Khan A. J., Kemawikasit P., Rosenfeld W., Salazar D., Kumar K., Glass L., Evans H. E.* Pharmacokinetics and safety of cefaman-

- dole in newborn infants. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 15, 674—676.
56. *Saccar C. L., Arbeter A. M., Eisner S., Sarni E. M., Yaffe S. J., Plotkin S. A.* Pharmacokinetics of cefamandole in the newborn (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 472.
 57. *Sakata Y.* The pharmacokinetic studies of cephalothin, cefazolin and cefmetazole in the neonates and the premature babies. — *Kurume Med. J.*, 1980, 27, 275—298.
 58. *von Hattingberg H. M., Marget W., Belohradsky B. H., Roos R.* Pharmacokinetics of cefotaxime in neonates and children: clinical aspects. — *A. Antimicrob. Chemotherapy*, 1980, 6, (Suppl. A), 113—118.
 59. *Kafetzis D. A., Brater D. C., Kapiki A. N., Papas C. V., Dellagrammaticas H., Papadatos C. J.* Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime. Efficacy and pharmacokinetics. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 483—489.
 60. *Chin K. C., Kerr M. M., Cockburn F., McAllister T. A.* A pharmacological study of cefaclor in the newborn infant. — *Curr. Med. Res. Opin.*, 1981, 7, 168—170.
 61. *Schaad U. B., Stoeckel K.* Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in infants and young children. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1982, 21, 248—253.
 62. *McCracken G. H. Jr., Siegel J. D., Threlkeld N., Thomas M.* Ceftriaxone pharmacokinetics in newborn infants. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1983, 23, 341—343.
 63. *Bosso J. A., Chan G. M., Matsen J. M.* Cefoperazone pharmacokinetics in preterm infants. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1983, 23, 413—415.
 64. *Rosenfeld W. N., Evans H. E., Batheja R., Jhaveri R., Vohra K., Khan A. J.* Pharmacokinetics of cefoperazone in full term and premature neonates. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1983, 23, 866—869.
 65. *Varghese M., Khan A. J., Kumar K., Evans H. E.* Efficacy and pharmacokinetics of cefoperazone (CPZ) in staphylococcal skin disease (SSD) of neonates (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 313A.
 66. *Philips J., Braune K., Ravis B., Cassidy G., Dillon H.* Two dose pharmacokinetics of cefoperazone in neonates (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 153A.
 67. *Yamauchi T., Hill D. E., Steele R. W.* The use of ceftizoxime in neonates. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1982, 10 (Suppl. C), 297—301.
 68. *McCracken G. H. Jr., Schaad U. B.* Pharmacokinetics of moxalactam in neonates and young infants. — *Rev. Infect. Dis.*, 1982, 4(S), 595—596.
 69. *Busuttill A. A., Gibson A. A. M., Kerr M. M.* Possible cephaloridine nephrotoxicity in a neonate (letter). — *Lancet*, 1973, 1, 264—265.
 70. *Cashore W. J., Funato M., Oh W., Peter G.* Displacement of bilirubin from albumin by two new cephalosporins. — In: 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, American Society for Microbiology, 1981, Abstract 21.
 71. *Neu H. C.* The new beta-lactamase-stable cephalosporins. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 408—419.
 72. *Grylack L., Boehnert J., Scanton J.* Serum concentrations of gentamicin following oral administration to preterm newborns. — *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1982, 5, 47—52.
 73. *Bhat A. M., Meny R. G., Ogbu C. N., Aranas E. A.* Absorption of orally administered gentamicin in preterm infants (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 279A.
 74. *Want S. V., Jones R. A. K., Darrell J. H.* Amikacin dosage in the preterm newborn. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, 5, 527—530.
 75. *Cookson B. D., Tripp J. H., Leung T.* Pharmacokinetic aspects of amikacin in low and very low birth weight infants. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. Vol. II. Washington DC, American Society for Microbiology, 1980, pp. 1164—1166.

76. Cookson B, Tripp J., Leung T., Williams J. D. Evaluation of amikacin dosage rebimes in the low and very low birth weight newborn. *Infection*, 1980, 8 (Suppl. 3), S239—S242.
77. Szejfer S. J., Wynn R. J., Clarke D. F., Buckwald S., Shen D., Schen-tag J. J. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 312—315.
78. Prober C. G., Yeager A. S., Arvin A. M. The effect of chronologic age on the serum concentrations of amikacin in sick term and premature infants. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 636—640.
79. Philips J. B., Cassidy G. Amikacin: pharmacology, indications and cautions for use, and dosage recommendations. — *Semin. Perinatol.*, 1982, 6, 166—171.
80. Landers S., Berry P., Kaplan S., Kearns G., Rudolph A. J. Gentamicin (G) Pharmacokinetics (Pk) in premature infants (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 126A.
81. Kildoo C., Modantlou H., Komatsu G., Harralson A., Hodding J. Develo-pmental pattern of gentamicin (G) kinetics in very low birth weight (VLBW) sick infants (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 150A.
82. Satish M., Thompson T., Krishnan V., Katzman G., Urutia J., Weinfeld I., Kripke S., Amma P. L. S. Gentamicin kinetics in very low birth weight neonates (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 501.
83. Kasik J. W., Jenkins S. A., Bolam D. L., Nelson R. M. Jr. A simple formula for estimating gentamicin half-life in neonates. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 149A.
84. Assael B. M., Parini R., Rusconi F., Cavanna G. Influence of intrauterine maturation on the pharmacokinetics of amikacin in the neonatal period. — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 810—815.
85. Papadatos C. J., Kafetzis D. A., Sinaniotis C. A., Kitsiou-Tzeli S. Pharmaco-kinetic study of tobramycin in infants and children (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 371.
86. Arbeter A. M., Saccar C. L., Eisner S., Sarni E., Yaffe S. J. Tobramycin sul-fate elimination in premature infants. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 131—135.
87. Nahata M. C., Powell D. A., Gregoire R. P., McCleod R. E., Menke J. A., Bickers R. G., Glazer J. P. Tobramycin kinetics in newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 136—138.
88. Williams G., Stroebel A. B., Richardson H., Watts J. L. Pharmacokinetics of tobramycin in low-birth-weight newborn infants. — In: Nelson J. D., Gras-si C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA, Vol. II. Washington DC, American Society for Microbiology 1980, pp. 1163—1164.
89. Popow C., Rameis H., Simbruner G., Weninger M., Hitzemberger G. Bestim-mung der Serumkonzentrationen von Aminoglykosiden zur Überwachung der Therapie bei Frühgeborenen. I. Gentamicin. — *Pädiatr. Pädol.*, 1982, 17, 513—520.
90. Arwood L. L., Cordero L., Visconti J. A. Tobramycin serum concentration in low birth weight infants during the first week of life (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 146A.
91. Siegel J. D., McCracken G. H., Jr., Thomas M. L., Threlkeld N. Pharmacoki-netic properties of netilmicin in newborn infants. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 15, 246—253.
92. Henriksson P., Svenningsen N. W., Juhlin I., Haeger K. Netilmicin in moderate to severe infections in newborns and infants: a study of efficacy, tolerance and pharmacokinetics. — *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 1980, 23, 155—159.
93. Chindasilpa V., Schauf V., Hamilton L. R., Riff L. J. Netilmicin use in pediatric patients. — *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1980, 1, 238—253.
94. Michalsen H., Halvorsen K., Bergan T. Netilmicin in the treatment of neona-tes with moderate and severe infections. — *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 1980, 23, 146—150.

95. *Joye N. R., Halsted C., Adelman R.* A comparison of the pharmacokinetics of netilmicin and gentamicin in newborns (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 496.
96. *Trujillo H., Manotas R., Loaiza J.* Safety and efficacy of netilmicin in neonates with serious systemic infections. — *J. Int. Med. Res.*, 1981, 9, 52—57.
97. *Phillips A. M. R., Milner R. D. G.* Clinical pharmacology of netilmicin in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 451—453.
98. *Bassetti D., Viscoli C., Ferreccio M.* Clinical evaluation of sisomicin in newborns and infants. — In: Nelson J. D., Grassi C. (eds.) *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11 th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. American Society for Microbiology, 1979, Abstract 532.
99. *Riff L., Schauf V.* Use of aminoglycosides in the neonate. — *Semin. Perinatol.*, 1982, 6, 155—165.
100. *Epstein M., Fuquay D., Smith A. L.* Effect of exchange transfusion on serum aminoglycoside concentrations (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 368.
101. *Kliegman R. M., Bertino J. S. Jr., Fanaroff A. A., Gavan T. L., Speck W. T.* Pharmacokinetics of gentamicin during exchange transfusion in neonates. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 927—930.
102. *Snider D. E., Layde P. M., Johnson M. W., Lyle M. A.* Treatment of tuberculosis in pregnancy. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 122, 65—79.
103. *Yow M. D., Teng N. E., Bangs J., Bangs T., Stephenson W.* The ototoxic effects of kanamycin sulfate in infants and children. — *J. Pediatr.*, 1962, 60, 230—242.
104. *McCracken G. H. Jr., Threlkeld N., Thomas M. L.* Intravenous administration of kanamycin and gentamicin in newborn infants. — *Pediatrics*, 1977, 60, 463—466.
105. *Winkel S., Bonding P., Kidegard Larsen P., Roosen J.* Possible effects of kanamycin and incubation in newborn children with low birth weight. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1978, 67, 709—715.
106. *Finitzo-Hieber T., McCracken G. H. Jr., Roeser R. J., Allen D. A., Chrane D. F., Morrow J.* Ototoxicity in neonates treated with gentamicin and kanamycin: results of a four-year controlled follow-up study. — *Pediatrics*, 1979, 63, 443—450.
107. *Davidson S., Brish M., Rein N., Rubinstein M., Rubinstein E.* Ototoxicity in premature infants treated with kanamycin (letter). — *Pediatrics*, 1980, 66, 479—480.
108. *Simmons F. B.* Patterns of deafness in newborn. — *Laryngoscope*, 1980, 90, 448—453.
109. *Parini R., Rusconi F., Cavanna G., Vigliani E., Cornacchia L., Assael B. M.* Evaluation of the renal and auditory function of neonates treated with amikacin. — *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1982, 5, 33—46.
110. *Itsarayoungyen S., Riff L., Schauf V., Hamilton L., Otrembiak J., Vidysagar D.* Tobramycin and gentamicin are equally safe for neonate: results of a double-blind randomized trial with quantitative assessment of renal function. — *Pediatr. Pharmacol.*, 1982, 2, 143—155.
111. *Bernard P. A.* Freedom from ototoxicity in aminoglycoside treated neonates: a mistaken notion. — *Laryngoscope*, 1981, 91, 1985—1994.
112. *Eviatar L., Eviatar A.* Development of head control and vestibular responses in infants treated with aminoglycosides. — *Dev. Med. Child., Neurol.*, 1982, 24, 372—379.
113. *Assael B. M., Cavanna G., Parini R., Rusconi F.* Influence of gestational age (GA) on amikacin (A) kinetics in the neonate (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 695.
114. *Read M. D., Vermeulen M. W., Stern R. C., Cheng P. W., Powell S. H., Boat T. F.* Are measurements of urine enzymes useful during aminoglycoside therapy? — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 1234—1239.
115. *Elinder G., Aperia A.* Development of glomerular filtration rate and excretion of β_2 -microglobulin in neonates during gentamicin treatment. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1983, 72, 219—224.

116. *Tessin I., Bergmark J., Hiesche K., Jagenburg R., Trollfors B.* Renal function of neonates during gentamicin treatment. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 758—760.
117. *Meurer R. J., Leighton P. H., Macdiarmid J., Duffy B. J., Rosenberg A. R.* Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin in neonates who received mechanical ventilation (abstract). — *Aust. Paediatr. J.*, 1981, 17, 128.
118. *Aranda J. V., Collinge J., Seliske P., van Rossum T., Horton L., Outerbridge E. W.* Increased risk of abnormal renal function by gentamicin in the newborn (abstract). — *Pediatr., Res.*, 1983, 17, 302A.
119. *Cowan R. H., Jukkola A. F., Arant B. S. Jr.* Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 1204—1211.
120. *Rybak L. P.* Pathophysiology of furosemide ototoxicity. — *J. Otolaryngol.*, 1982, 11, 127—133.
121. *Bush G. H.* Antibiotic paralysis (letter). — *Br. Med. J.*, 1962, 2, 1062—1063.
122. *Argov Z., Mastaglia F. L.* Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 409—413.
123. *Santos J. I., Swensen P., Glasgow L. A.* Potentiation of Clostridium botulinum toxin by aminoglycoside antibiotics clinical and laboratory observations. — *Pediatrics*, 1981, 68, 50—54.
124. *L'Hommedieu C. S., Nicholas D. A., Jones W. P., Nelson T. E.* Potentiation of magnesium induced neuromuscular blockade by gentamicin (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 497.
125. *Rasch D. K., Richardson C. J.* Effect of gentamicin on neuromuscular function (NMF) of a hypermagnesemic neonate. — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 499.
126. *Fuquay D., Smith A. L.* Management of neonatal gentamicin overdose. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 473—476.
127. *Sack C. M., Koup J. R., Opheim K. E., Neeley N., Smith A. L.* Chloramphenicol succinate kinetics in infants and young children. — *Pediatr. Pharmacol.*, 1982, 2, 93—103.
128. *Friedman C. A., Lovejoy F. C., Smith A. L.* Chloramphenicol disposition in infants and children. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 1071—1077.
129. *Glazer J. P., Danish M. A., Plotkin S. A., Yaffe S. J.* Disposition of chloramphenicol in low birth weight infants. — *Pediatrics*, 1980, 66, 573—578.
130. *Sack C. M., Koup J. R., Smith A. L.* Chloramphenicol pharmacokinetics in infants and young children. — *Pediatrics*, 1980, 66, 579—584.
131. *Kauffman R. E., Thirumoorthi M. C., Buckley J. A., Aravind M. K., Dajani A. S.* Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol succinate and oral chloramphenicol palmitate in infants and children. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 963—967.
132. *Kauffman R. E., Miceli J. N., Strebel L., Buckley J. A., Done A. K., Dajani A. S.* Pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate in infants and children. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 315—320.
133. *Baker C. J., Jackson C. V., Kaplan S. L., Mason E. O.* Pharmacology of intravenous chloramphenicol (CM) in neonates with meningitis. — In: *Nelson J. D., Grassi C. (eds.) Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of 11th International Congress on Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston, MA. American Society for Microbiology, 1979, Abstract 107.
134. *Muhall A., deLouvain J., Hurley R.* Efficacy of chloramphenicol in the treatment of neonatal and infantile meningitis: a study of 70 cases. — *Lancet*, 1983, 1, 284—287.
135. *Rajchgot P., Prober C. G., Soldin S., Golas C., Good F., Harding E., MacLeod S.* Initiation of chloramphenicol therapy in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 1018—1021.
136. *Black S. B., Levine P., Shinefield H. R.* The necessity for monitoring chloramphenicol levels when treating neonatal meningitis. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 235—236.

137. *Bloxham R. A., Durbin G. M., Johnson T., Winterborn M. H.* Chloramphenicol and phenobarbitone — a drug interaction. — *Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 76—77.
138. *Krasinski K., Kusmiesz H., Nelson J. D.* Pharmacologic interactions between chloramphenicol and anticonvulsants. In: 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, American Society for Microbiology, 1981, Abstract 19.
139. *Lietman P. S.* Oral chloramphenicol therapy. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 905—906.
140. *Kessler D. L. Jr., Smith A. L., Woodrum D. E.* Chloramphenicol toxicity in a neonate treated with exchange transfusion. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 140—141.
141. *Stevens D. C., Kleiman M. B., Lietman P. S., Schreiner R. L.* Exchange transfusion in acute chloramphenicol toxicity. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 651—653.
142. *Chavers B., Kjellstrand C. M., Mauer S. M.* Exchange transfusion in acute chloramphenicol toxicity (letter). — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 652.
143. *Mauer S. M., Chavers B. M., Kjellstrand C. M.* Treatment of an infant with severe chloramphenicol intoxication using charcoal-column hemoperfusion. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 136—139.
144. *Philipson A., Sabbath L. D., Charles D.* Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1219—1221.
145. *Kiefer L., Rubin A., McCoy J. B., Foltz E. L.* The placental transfer of erythromycin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, 69, 174—177.
146. *South M. A., Short D. H., Knox J. M.* Failure of erythromycin estolate therapy in in utero syphilis. — *J. A. M. A.*, 1964, 190, 70—71.
147. *Burns L., Hodgman J.* Studies of prematures given erythromycin estolate. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 106, 280—288.
148. *Eriksson M., Bolme P., Blennow M.* Absorption of erythromycin from pediatric suspension in infants and children. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1981, 13, 211—215.
149. *Patamasucon P., Kaojarern S., Kusmiesz H., Nelson J. D.* Pharmacokinetics of erythromycin ethylsuccinate and estolate in infants under 4 months of age. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1981, 19, 736—739.
150. *Krowchuk D., Seashore J. H.* Complete biliary obstruction due to erythromycin estolate administration in an infant. — *Pediatrics*, 1979, 64, 956—958.
151. *Hall P., Kaye C. M., McIntosh N., Steele J.* Intravenous metronidazole in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 529—531.
152. *Rom S., Flynn D., Noone P.* Anaerobic infection in a neonate. Early detection by gas liquid chromatography and response to metronidazole. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 740—741.
153. *Wilkinson A. E., Rodin P., McFadzean J. A., Squires S.* A note on the effect of metronidazole on the Nichols strain of *Treponema pallidum* in vitro and in vivo. — *Br. J. Vener. Dis.*, 1967, 43, 201—203.
154. *Scott-Gray M.* Metronidazole in obstetric practice. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1964, 71, 82—85.
155. *Amon I., Amon K.* Placental transfer and fetal distribution of metronidazole in early human pregnancy. — *Int. J. Biol. Res. Preg.*, 1980, 1, 61—64.
156. *Jager-Roman E., Doyle P. E., Bair-Lambert J., Cvejic M., Buchanan N.* Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 651—654.
157. *Roe F. J. C.* Metronidazole: review of uses and toxicity. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1977, 3, 205—212.
158. *Sabel K.-G., Brandberg A.* Treatment of meningitis and septicemia in infancy with a sulphamethoxazole/trimethoprim combination. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, 64, 25—32.
159. *Hitch D. C., Lilly J. R., Reller L. B., Lauer B. A.* Biliary flora and antimicrobial concentrations after Kasai's operation. — *J. Pediatr. Surg.*, 1979, 14, 648—652.
160. *Baskin C. G., Law S., Wenger N. K.* Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: does it increase the risk of kernicterus in the newborn? — *Cardiology*, 1980, 65, 222—225.

161. *Dunn P. M.* The possible relationship between the maternal administration of sulfamethoxypyridazine and hyperbilirubinaemia in the newborn. — *J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw.*, 1964, 71, 128—131.
162. *Shneerson J. M., Francis R. S.* Ethambutol in pregnancy — foetal exposure. — *Tubercle*, 1979, 60, 167—169.
163. *Miceli J. N., Olson W. A., Cohen S. N.* Elimination kinetics of isoniazid in the newborn infant. — *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1981, 2, 235—239.
164. *Olson W. A., Pruitt A. W., Dayton P. G.* Plasma concentrations of isoniazid in children with tuberculous infections. — *Pediatrics*, 1981, 67, 876—878.
165. *McKenzie S. A., MacNab A. J., Katz G.* Neonatal pyridoxine responsive convulsions due to isoniazid therapy. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 567—568.
166. *Monnet P., Kalb J.-C., Pujol M.* De l'influence nocive de l'isoniazide sur le produit de conception. — *Lyon Med.*, 1967, 218, 431—455.
167. *Hammond E. C., Selikoff I. J., Robitzek E. H.* Isoniazid therapy in relation to later occurrence of cancer in adults and in infants. — *Br. Med. J.*, 1967, 2, 792—795.
168. *Tuman K. J., Chilcote R. R., Berkow R. I., Moohr J. W.* Mesothelioma in child with prenatal exposure to isoniazid (letter). — *Lancet*, 1980, 2, 362.
169. *Eggermont E., Logghe N., Van de Casseye W., Casteelsvan Daele M., Jaeken J., Cosemans J., Verstraete M., Renaer M.* Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. — *Acta Paediatr. Belg.*, 1976, 29, 87—90.
170. *Chouraqui J. P., Bessard G., Favier M., Kolofie L., Rambaud P.* Hemorragie par avitaminose K. chez la femme enceinte et le nouveau-ne. Role eventuel de las rifampicine. A propos de 2 observations. — *Therapie*, 1982, 37, 447—450.
171. *Klein J. D., Yamauchi T., Horlick S. P.* Neonatal candidiasis, meningitis, and arthritis: observations and a review of the literature. — *J. Pediatr.*, 1972, 81, 31—34.
172. *Keller M. A., Sellers B. B. Jr., Melish M. E., Kaplan G. W., Miller K. E., Mendoza S. A.* Systemic candidiasis in infants. A case presentation and literature review. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1260—1263.
173. *Lilien L. D., Ramamurthy R. S., Pildes R. S.* Candida albicans meningitis in a premature neonate successfully treated with 5-fluorocytosine and amphotericin B; a case report and review of the literature. — *Pediatrics*, 1978, 61, 57—61.
174. *Stone H. H.* Studies in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Candida sepsis in children. — *J. Pediatr. Surg.*, 1974, 9, 127—133.
175. *Hill H. R., Mitchell T. G., Matsen J. M., Quie P. G.* Recovery from disseminated candidiasis in a premature neonate. — *Pediatrics*, 1974, 53, 749—752.
176. *Tuck S.* Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 903—906.
177. *Clarke M., Davies D. P., Odds F., Mitchell C.* Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. — *Br. Med. J.*, 1980, 281, 354.
178. *Tettenborn M., Gould J. D. M., Tayler P.* Problems of treating systemic fungal infections in the neonates: the role of IV miconazole. — *Clin. Res. Rev.*, 1982, 2, 51—55.
179. *McDougall P. N., Fleming P. J., Speller D. C. E., Daish P., Speidel B. D.* Neonatal systemic candidiasis: a failure to respond to intravenous miconazole in two neonates. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 884—886.
180. *Montgomerie J. Z., Edwards J. E. Jr., Guze K. B.* Synergism of amphotericin B and 5-fluorocytosine for Candida species. — *J. Infect. Dis.*, 1975, 132, 82—86.
181. *Kobayashi G. S., Medoff G.* Antifungal agents: recent developments. — *Annu. Rev. Microbiol.*, 1977, 31, 291—308.
182. *Appleyard W. J., Lloyd J. K.* Candida septicaemia (letter). — *Br. Med. J.*, 1969, 1, 577.
183. *MacAulay M. A., Charles D.* Placental transmission of colistimethate. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, 8, 578—586.
184. *Lawson J. S., Hewstone A. S.* Toxic effects of colistin methane sulphionate in the newborn. — *Med. J. Aust.*, 1964, 1, 917—919.

185. *Duignan N. M., Andrews J., Williams J. D.* Pharmacological studies with lincomycin in late pregnancy. — *Br. Med. J.*, 1973, 3, 75—78.
186. *Berry D. D., Brouhard B. H., Box Q. T.* Adverse reactions to parenteral lincomycin. — *Pediatrics*, 1981, 67, 389—391.
187. *Schaad U. B., McCracken G. H. Jr., Nelson J. D.* Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 119—126.
188. *Alpert G., Campos J., Harris M. C., Plotkin S. A.* Vancomycin dosage in 2 pediatrics reconsidered (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 264A.
189. *Liddy N.* Intravenous fusidic acid in the newborn (letter). — *Lancet*, 1973, 1, 621.
190. *Kemball M. L., Davies P. A.* Nalidixic acid for the newborn. (letter). — *Br. Med. J.*, 1967, 2, 310—311.
191. *Savage R. L.* Drugs and breast milk. — *J. Hum. Nutr.*, 1977, 31, 459—464.
192. *Giacoa G. P., Catz C. S.* Drugs and pollutants in breast milk. — *Clin. Perinatol.*, 1979, 6, 181—196.
193. *Anderson P. O.* Drugs and breast feeding — a review. — *Drugs Intell. Clin. Pharm.*, 1977, 11, 208—223.
194. *Heisterberg L., Branebjerg P. E.* Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. — *J. Perinat. Med.*, 1983, 11, 114—120.
195. *Berlin C. M. Jr.* Pharmacologic considerations of drug use in the lactating mother. — *Obstet. Gynecol.*, 1981, 58, 17(S)—23(S).
196. *Vorherr H.* Drug excretion in breast milk. — *Postgrad. Med.*, 1974, 56, 97—104.
197. *Ylikorkala O., Sjostedt E., Jarvinen P. A., Tikkanen R., Raines T.* Trimethoprim-sulfonamide combination administered orally and intravaginally in the first trimester of pregnancy: its absorption into serum and transfer to amniotic fluid. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1973, 52, 229—234.
198. *Vorherr H., Vorherr U. F., Mehta P., Ulrich J. A., Messer R. H.* Vaginal absorption of povidone-iodine. — *J. A. M. A.*, 1980, 244, 2628—2629.
199. *Postellon D. C., Aronow R.* Iodine in mother's milk (letter). — *J. A. M. A.*, 1982, 247, 463.
200. *Check W.* New study shows hexachlorophene is teratogenic in humans. — *J. A. M. A.*, 1978, 240, 513—514.
201. *Davies P. A., Darrell J. H., Chandran K. R., Waterworth P. M.* The efficacy of antibiotics in the neonatal period. — In: *Watt P. J.* (ed.) *The Control of Chemotherapy*. Edinburgh, Livingstone, 1970, pp. 49—68.
202. *Paisley J. W., Smith A. L., Smith D. H.* Gentamicin in newborn infants. Comparison of intramuscular and intravenous administration. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 473—477.
203. *McCracken G. H. Jr., Threlkeld N., Thomas M. L.* Intravenous administration of kanamycin and gentamicin in newborn infants. — *Pediatrics*, 1977, 60, 463—466.
204. *Wu P. Y. K., Wong W. H., Guerra G., Miranda R., Godoy R. R., Preston B., Schoentgen S., Levan N. E.* Peripheral blood flow in the neonate. I. Changes in total, skin and muscle blood flow with gestational and postnatal age. — *Pediatr. Res.*, 1980, 14, 1374—1378.
205. *McCracken G. H. Jr.* Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 407—419.
206. *Norman M. G., Temple A. R., Murphy J. V.* Infantile quadriceps-femoris contracture resulting from intramuscular injections. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 964—966.
207. *Hoefnagel D., Jalbert E. O., Publow D. G., Richtsmeier A. J.* Progressive fibrosis of the deltoid muscles. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 79—81.
208. *Benzing G. III, Loggie J.* A new retrograde method for administering drugs intravenously. — *Pediatrics*, 1973, 52, 420—425.
209. *Gould T., Roberts R. J.* Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 465—471.

210. *Leff R. D., Roberts R. J.* Effect of intravenous fluid and drug solution coadministration on final-infusate osmolality, specific gravity, and pH. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1982, 39, 468—471.
211. *Rajchgot P., Radde I. C., MacLeod S. M.* Influence of specific gravity on intravenous drug delivery. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 658—661.
212. *Colding H., Andersen G. E.* Administration of gentamicin and ampicillin by continuous intravenous infusion to newborn infants during parenteral nutrition. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1982, 14, 61—65.
213. *Colding H., Andersen G. E.* Stability of antibiotics and amino acids in two synthetic L-amino acid solutions commonly used for total parenteral nutrition in children. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978, 13, 555—558.
214. *Valdivieso M., Feld R., Rodriguez V., Bodey G. P.* Amikacin therapy of infections in neutropenic patients. — *Am. J. Med. Sci.*, 1975, 270, 453—463.
215. *Feld R., Valdivieso M., Bodey G. P., Rodriguez V.* A comparative trial of sisomicin therapy by intermittent versus continuous infusion. — *Am. J. Med. Sci.*, 1977, 274, 179—188.
216. *Tilden S. J., Craft C., Cano R., Daum R. S.* Cutaneous necrosis associated with intravenous nafcillin therapy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1046—1048.
217. *Jackson G. G.* The toxicity of antibiotic combinations. — In: *Williams J. D.* (ed.) *Antibiotic Interactions*. London, Academic Press, 1979, pp. 151—165.
218. *Feigin R. D., Moss K. S., Shackelford P. G.* Antibiotic stability in solutions used for intravenous nutrition and fluid therapy. — *Pediatrics*, 1973, 51, 1016—1026.
219. *Cto A.* Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — *J. Infect.*, 1982, 5, 117—126.
220. *Hammerschlag M. R., Klein J. O., Herschel M., Chen F. C. J., Fermin R.* Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1268—1269.
221. *Philip A. G. S.* Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 795—799.
222. *Price D. J. E., Sleigh J. D.* Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. — *Lancet*, 1970, 2, 1213—1215.
223. *Lowbury E. J. L., Ayliffe G. A. J., Geddes A. M., Williams J. D.* (eds.) *Control of Hospital Infection. A Practical Handbook*. 2nd Ed. London, Chapman and Hall, 1981, pp. 187—211.

Лечение

Ранняя постановка диагноза (см. гл. 5, 7), умеренное применение эффективных антибактериальных препаратов в терапевтических дозах (см. гл. 12) и возможность принимать все необходимые меры поддерживающей терапии в полном объеме являются условиями для успешного лечения бактериальных и сопутствующих инфекций у новорожденных. Безусловно, все эти меры должны сочетаться с глубоким пониманием физиологии развития и иммунологии новорожденных со всеми вытекающими последствиями. Действие, оказываемое любыми антибактериальными препаратами на организм матери в родах, является важной информацией для педиатров. Лекарственные средства, применяемые у матери, могут воздействовать на характер колонизирующей флоры новорожденного, смазывать у них клиническую картину развития инфекции и обуславливать выбор препаратов, которые следует применять для лечения ребенка. В настоящей главе не приводится описания лечения каждого вида инфекций, о которых шла речь в предыдущих главах. Будут обсуждены наиболее часто встречающиеся виды основных и незначительных инфекций, а также некоторые редко встречающиеся необычные их виды. Лечение некоторых инфекций лишь в редких случаях отличается от применяемого у лиц других возрастных групп. Так, при терапии флюктуации необходимо создание оттока для гноя из поверхностных очагов скопления, независимо от их локализации: на коже головы, в шейных лимфатических узлах, в слюнных железах или других. Более глубокая локализация скопления гноя — в печени, надпочечниках или при ретроперитонеальном абсцессе, которая, к счастью, крайне редко встречается в повседневной практике неонатологов, — требует создания дренажа с помощью хирургических методов. Часто, как, например, при подозрении на бактериемию, для создания широкого спектра действия препаратов антибактериальную терапию приходится назначать «вслепую». В отдельных случаях накопленная информация позволяет предположить характер микроорганизмов, причем догадка может быть подтверждена с помощью проведения быстрых диагностических тестов, описанных в гл. 5, в других случаях природа инфицирующих организмов бывает известна. В таких случа-

Таблица 13

ДОЗИРОВКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Название препарата	Однократная доза для внутривенного или внутримышечного введения	Частота введений ¹
Азлоциллин	50—100 мг/кг ²	Для доношенных новорожденных (гестационный возраст 37 нед):
Амикацин	7,5 мг/кг (не следует вводить чаще, чем через 8 ч)	
Ампициллин	50 мг/кг	В первые 48 ч жизни следует вводить каждые 12 ч, с 3-го дня до 2-й недели жизни — каждые 8 ч, после 2-й недели жизни — каждые 6 ч при отсутствии показаний для другого режима введения
Бензилпенициллин	50 000 МЕ/кг ³	
Ванкомицин	15 мг/кг	
Гентамицин	2,5 мг/кг (не следует вводить чаще, чем через 8 ч)	
Эритромицин	20 мг/кг	За исключением случаев с очень тяжелым состоянием, большинству недоношенных с гестационным возрастом более 32 нед в течение 1-й недели жизни показано введение лекарств с интервалом 12 ч, между 1-й и 4-й неделями жизни — с интервалом 8 ч и после 4 недель жизни — с интервалом 6 ч при отсутствии показаний для другого режима введения
Канамицин	7,5 мг/кг (после 48 ч жизни у доношенных и после 1-й недели жизни у недоношенных дозу необходимо увеличить до 10 мг/кг; не следует вводить чаще, чем через 12 ч)	
Мезлоциллин	50—100 мг/кг ²	
Метициллин	75 мг/кг	Для недоношенных новорожденных (гестационный возраст 37 нед):
Метронидазол	7,5 мг/кг	
Моксациллин	50 мг/кг (сначала вводится доза насыщения 100 мг/кг)	
Нетилмицин	2,5 мг/кг	
Пиперациллин	7,5—100 мг/кг ²	
Тобрамицин	2,5 мг/кг (не следует вводить чаще, чем через 8 ч)	
Хлорамфеникол	12,5—25 мг/кг ² (доношенным детям не следует вводить чаще, чем через 8 ч, при этом суммарная суточная доза ни при каких обстоятельствах не должна превышать 75 мг/кг)	
Цефотаксим	50 мг/кг	
Цефуросим	50 мг/кг	

Название препарата	Однократная доза для внутривенного или внутримышечного введения	Частота введений ¹
Клоксациллин Ко-тримоксазол Сульфаметоксазол Триметоприм	25 мг/кг 15—20 мг/кг ² 3—4 мг/кг ² (раствор для внутривенного применения следует приготовить непосредственно перед введением. Препарат разводится в 7—10 раз изотоническим раствором хлорида натрия. Введение следует проводить не чаще, чем через 12 ч)	Зависит от степени зрелости ребенка. Дети с гестационным возрастом менее 32 нед могут нуждаться во введении препарата с интервалом 18 ч, в отдельных случаях — один раз в сутки

¹ Это примечание относится ко всем препаратам, представленным в данной таблице.

² У недоношенных детей могут применяться меньшие дозы.

³ 50 000 МЕ = 30 мг.

ях можно руководствоваться перечнем препаратов, приведенных в табл. 12, однако мы считаем необходимым признать, что эти сведения могут устареть или быть неприемлемыми для некоторых стран мира, в которых многие микроорганизмы отмечают повышенную резистентность к антибактериальным препаратам. Медицинский персонал в каждом отделении новорожденных должен располагать как можно более широкой информацией о характере резистентности флоры, характерной для данного отделения. Рекомендуемые дозы лекарственных препаратов приводятся в табл. 13. Продолжительность лечения следует всегда определять индивидуально на основании характера клинического ответа и самочувствия конкретного новорожденного. Новорожденных с инфекцией, особенно при наличии бактериемии, необходимо ежедневно, по крайней мере один раз, осматривать с целью выявления других очагов инфекции. При малейшей возможности следует продолжать грудное вскармливание новорожденного, а при наличии противопоказаний кормить его сцеженным материнским молоком.

Лечение новорожденных в случаях предполагаемой, но недоказанной инфекции

Случаи предполагаемой, но недоказанной инфекции наиболее часто встречаются в клинической практике и требуют наибольшей осторожности. Если при клиническом осмотре не выявлено отклонений, факторы риска, которые описаны в гл. 7, отсутствуют, а быстрые диагностические скрининг-тесты, описанные в гл. 5, дают отрицательные результаты, следует воздержаться от применения антибактериальных лекарственных средств. В противном случае идентифицировать инфицирующие

организмы можно на основании информации о предыдущем характере колонизации матери и новорожденного и данных о возрасте ребенка. При отсутствии таких сведений, особенно при возрасте новорожденного менее 48 ч, мы предпочитаем использовать препараты, наиболее хорошо нам известные, а именно комбинацию бензилпенициллина и аминогликозида. Применение бензилпенициллина, обладающего очень узким спектром действия, теоретически позволяет избегать селекции многих резистентных видов микроорганизмов в кишечнике (см. гл. 12), и поэтому, а также в связи с относительно редкими случаями инфекции, вызванной *L. toposutyogenes*, мы предпочитаем этот препарат ампициллину. До получения более точной информации относительно возможной ототоксичности аминогликозидов описанная комбинация препаратов противопоказана для применения у значительно недоношенных новорожденных в возрасте менее 30 нед внутриутробного развития при отсутствии возможности получения данных о концентрации аминогликозидов в сыворотке крови. Однако правильно выбранный интервал между введением доз препаратов позволяет избежать развития токсических пиковых, а также минимальных уровней концентрации этих препаратов у таких новорожденных.

В некоторых отделениях, где гентамицин применяется уже около 10 лет, наблюдаются признаки резистентности к этому препарату, и в таких случаях, по крайней мере временно, следует найти альтернативные способы терапии. Возможными альтернативными препаратами являются цефалоспорины (цефотоксин, цефуроксим или моксалактам), однако грамотрицательные микроорганизмы, особенно *P. aeruginosa*, могут обладать резистентностью к первым двум из этих препаратов, в то время как стрептококки группы В резистентны к моксалактаму. Новые препараты группы пенициллинов, такие как азлоциллин и пиперациллин, обладают широким спектром действия и, хотя выделяются в желчь, могут играть определенную роль в последующем, по крайней мере до появления изменений в характере резистентности микроорганизмов.

Продолжительность лечения следует устанавливать индивидуально в зависимости от реакции организма ребенка. При инфекции, подтвержденной в ходе лечения, терапию следует проводить в течение 7—10 дней, однако определение длительности лечения почти всегда носит необъективный характер. Следует помнить, что, хотя в большинстве случаев бактериемии посеvy крови дают положительные результаты в течение 48 ч или, в крайнем случае, 96 ч [1], при некоторых инфекциях, вызванных менее устойчивыми микроорганизмами, для получения положительных результатов культур потребуется значительно больше времени [2]. Это особенно вероятно при начале антибактериального лечения до первого забора крови на исследование культуры или при инфекциях с ранним развитием, при которых мать получала антибактериальные препараты.

В случаях молниеносных инфекций с ранним развитием для получения лучших результатов лечения может потребоваться применение искусственной вентиляции легких, терапии легочной гипертензии и, возможно, трансфузии гранулоцитов.

Лечение специфических видов инфекций

Подтвержденная бактериемия

Соответствующие антибактериальные препараты, применяемые при различных видах инфицирующих микроорганизмов, были приведены в табл. 12 (см. гл. 12), а предлагаемые дозировки — в табл. 13. Обычно лечение рекомендуется проводить в течение 7—10 дней, однако и в этом случае выбор продолжительности терапии носит необъективный характер и в процессе лечения следует постоянно учитывать улучшение состояния конкретного ребенка. В случае, если инфекция вызвана *S. epidermidis* или *S. albicans*, постоянные катетеры следует удалить.

Менингиты (см. гл. 8)

Основная тактика лечения сводится к достижению в спинномозговой жидкости концентрации наиболее эффективных антибактериальных препаратов, которые превышают МБК для микроорганизмов, вызвавших инфекцию [3]. Такие концентрации могут оказаться токсичными для развивающегося мозга, кроме того, следует избегать системных проявлений токсичности еще более высокой концентрации препаратов в сыворотке, от которых в свою очередь зависит уровень препаратов в спинномозговой жидкости. При наличии грамотрицательных микроорганизмов как причины неонатального менингита даже *in vitro* бактерицидные титры не способны немедленно обеспечить стерильность посевов спинномозговой жидкости [4]. При церебрите и грамотрицательной инфекции невозможно немедленно достичь стерильности спинномозговой жидкости [5].

Не меньшее значение имеет поддержание целостности кровоснабжения головного мозга и, следовательно, самого головного мозга. Достижение наивысших показателей выживаемости новорожденных, страдающих менингитом, обычно объясняют эффективностью лечения, однако нередко при этом наблюдается значительная инвалидизация среди выживших детей. Перевод новорожденных с менингитом в центры, где возможно проведение поддерживающей терапии в полном объеме, проведение лабораторных исследований в течение суток, по-видимому, способствуют улучшению результатов.

Менингиты, вызванные грамположительными микроорганизмами. Препаратом выбора при лечении новорожденных, страдающих менингитом, вызванным стрептококками группы В, *S. pneumoniae*, и отрицательными видами *S. aureus*, является

бензилпенициллин. Ампициллин в комбинации с гентамицином может применяться для создания синергического действия относительно микроорганизмов *Listeria monocytogenes* или отдельно в отношении фекальных стрептококков. Для воздействия на инфекции, вызванные β -лактамазоположительными штаммами *S. aureus* и *S. epidermidis*, можно использовать цефалоспорины, например цефуроксим или цефотаксим, вследствие недостаточного проникновения изоксазолила пенициллинов в спинномозговую жидкость. Ванкомицин, рифампицин, а также фузидиеву кислоту следует зарезервировать для штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, обладающих полирезистентностью ко всем пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам. В случаях, когда менингиту, вызванному *S. epidermidis*, сопутствуют вентрикулоперитонеальные или вентрикулоатриальные шунты, вряд ли возможно длительное излечение при применении только одних лекарственных препаратов. Система шунта должна быть удалена и заменена новой.

При малейшей возможности лечение следует проводить, используя внутривенное введение препаратов. Рекомендуемые дозы лекарственных препаратов приведены в табл. 13. Учитывая возможность токсического действия на головной мозг, мы стараемся избегать применения пенициллина в высоких дозах у значительно недоношенных новорожденных. Продолжительность лечения устанавливается индивидуально; обычно рекомендуют проводить терапию как минимум в течение 2 нед после полной стерилизации спинномозговой жидкости [6].

Менингиты, вызванные грамотрицательными микроорганизмами или микроорганизмами невыясненной этиологии. До настоящего времени системному введению ампициллина в комбинации с гентамицином или другим аминогликозидом, несмотря на ее недостатки, описанные выше, приходилось отдавать предпочтение в лечении больных менингитом, при котором окраска по Граму не позволяла немедленно идентифицировать инфицирующие микроорганизмы, а также в случаях менингита, когда было известно, что он вызван кишечными бактериями или, по крайней мере, в случаях, когда характер резистентности был ясным. Хлорамфеникол применяли в качестве альтернативного препарата [7], однако описанные возможные побочные действия этого лекарственного средства имеют, по-видимому, еще большее значение. Комбинация аминогликозида с уреидопенициллином (азлопенициллин или пиперациллин) или цефалоспорином, таким, как цефотоксим, является методом первого выбора при менингите, вызванном микроорганизмами *P. aeruginosa* или *Serratia marcescens*. Однако в будущем более новые препараты цефалоспоринового ряда, такие как цефоперазон, цефтазидим и цефтриаксон, эффективные в отношении *P. aeruginosa* и *S. marcescens* и других видов грамотрицательных микроорганизмов, найдут отдельное применение или в комбинации с аминогликозидами. Аминогликозиды или уреидопенициллины

всегда следует вводить раздельно. Многие авторы считали, что положительные результаты, полученные ими при лечении менингита в неонатальном периоде, в значительной степени обусловлены интравентрикулярным или интратекальным введением лекарственных препаратов [8, 11]. При наличии гидроцефалии, как это, например, имеет место в некоторых случаях миеломенингоцеле, важное значение приобретает интравентрикулярное применение препаратов, а для достижения эффективных концентраций их в спинномозговой жидкости — применение препаратов в более высоких дозах [12]. Десятикратные вариации концентрации амикацина в спинномозговой жидкости и пятикратные вариации продолжительности периода полураспада, связанные с разными объемами спинномозговой жидкости, отмечались после интравентрикулярного введения первой дозы у 8 таких детей в возрасте менее 3 мес. Успех лечения был достигнут вследствие поддержания концентрации амикацина в спинномозговой жидкости на постоянном уровне, превышающем МИК для инфицирующих микроорганизмов [11]. Независимо от используемых препаратов важным условием для успешного лечения является тщательный контроль за концентрацией их в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. При поздней постановке диагноза только в редких случаях удается получить положительные результаты. Продолжительность лечения также устанавливается индивидуально, причем обычно рекомендуют проводить его в течение не менее 2 нед после получения стерильных посевов из спинномозговой жидкости или в течение 3 нед с начала проведения [6].

В случаях, когда терапия менингита осложняется сопутствующим судорожным синдромом, необходимо быстро снимать судороги, вводя внутримышечно или внутривенно фенobarбитал в дозах насыщения (15—20 мг/кг), с последующим проведением поддерживающей терапии в виде однократных ежедневных введений фенobarбитала (2,5—4 мг/кг), причем у недоношенных новорожденных применяют меньшие дозы [13]. Если для лечения страдающих менингитом применяют хлорамфеникол, то для снятия судорог следует использовать препараты, не индуцирующие ферменты. Некоторые авторы из-за более быстрого первичного действия предпочитают применять диазепам. При повторных приступах апноэ необходимо использовать различные виды вспомогательного дыхания. Возможно, что у новорожденных, как и у лиц других возрастных групп, переход к искусственной вентиляции легких в сочетании с массивной седативной терапией может задерживать повышение внутричерепного давления с целью сохранения ненарушенного кровоснабжения головного мозга. Необходимо принимать все меры для поддержания нормального артериального давления. Наиболее вероятным из возможных серьезных внутричерепных осложнений является гидроцефалия, которая может развиваться незаметно, прежде чем будет обнаружено явное увеличение окружности головы в ок-

ципитально-фронтальном диаметре. Ежедневное проведение ультразвукового обследования в настоящее время позволяет быстро выявлять такое нарушение и способствует правильному выбору момента для создания шунта. Лечение абсцесса головного мозга коротко обсуждается в гл. 8. Наиболее безопасным и эффективным методом терапии при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона является ограничение приема жидкостей.

Инфекции дыхательных путей

Для лечения пневмонии в интранатальном периоде используются антибактериальные препараты, аналогичные таковым при бактериемии. При пневмониях постнатального периода, при отсутствии информации о природе инфицирующих микроорганизмов и до получения результатов лабораторных исследований можно применять метициллин или изоксазолил пенициллина в комбинации с аминогликозидами. При лечении пневмонии, вызванной хламидиями и палочками коклюша, следует использовать эритромицин. Не исключена возможность возникновения необходимости в проведении вспомогательных мероприятий, таких как кислородная терапия с постоянным наблюдением за газами крови, по крайней мере у недоношенных новорожденных, отсасывание содержимого трахеи и вспомогательная вентиляция. В некоторых случаях молниеносного течения интранатальной инфекции развивается легочная гипертензия. Результаты работ по изучению сепсиса, вызванного стрептококками группы В, проведенных на экспериментальных животных, позволяют считать, что в развитии этого заболевания играют роль простагландины и что применение индометацина, способного оказывать влияние на их синтез, сопровождается положительной динамикой в клинической картине [14—15]. Имеются предварительные сообщения об эффективности применения индометацина для лечения сепсиса у новорожденных, однако подтвержденных экспериментально контролируемых данных до настоящего времени не получено [16].

Большие сомнения вызывает целесообразность применения активной физиотерапии в сочетании с вибромассажем и перкуссией грудной клетки в неонатальном периоде, даже при наличии абсцесса легких, так как эти мероприятия могут вызывать значительные изменения парциального давления кислорода в артериальной крови. При наличии любого вида выпота в плевральную полость или эмпиемы следует обязательно обеспечить дренаж. При незначительном объеме достаточно провести повторные аспирации жидкости, однако при наличии вязкого гноя или его сгустков показано создание дренажа с применением закрытой системы. Продолжительность антибактериальной терапии следует устанавливать в зависимости от развития клинических и рентгенологических признаков улучшения состояния.

Кандидоз ротовой полости

Препаратом выбора при лечении кандидоза ротовой полости является нистатин, однако в некоторых случаях это заболевание медленно поддается терапии этим препаратом. Вместе с тем молочница ротовой полости обычно представляет собой ограниченный инфекционный процесс. Рекомендуется обработка ротовой полости каждые 6 ч в течение одной недели суспензией нистатина, содержащей в 1 мл 100 000 ЕД препарата, причем ополаскивать ротовую полость следует медленно, обрабатывая при этом обе ее боковые поверхности. Эффективным средством также является 0,5—1% водный раствор кристаллического флюоретового, однако этот препарат не пользуется популярностью у матерей и медицинских сестер в результате окрашивающих свойств. Инфицированная мать, не соблюдающая нормы личной гигиены, может служить для ребенка источником повторной инфекции и поэтому также должна получать соответствующее лечение.

Заболевания, сопровождающиеся диареей

В экономически развитых странах *E. coli* (энтеропатогенные виды, среди которых могут встречаться, хотя и не обязательно, энтеротоксические и энтероинвазивные штаммы) являются наиболее частой причиной развития диарей, в то время как в других регионах более важное значение могут играть виды *Salmonella* и *Shigella*. Антибактериальная терапия может обеспечивать более продолжительное выделение патогенных микроорганизмов с фекальными массами [17, 18], но в некоторых случаях она является необходимой для лечения сопутствующих системных заболеваний, часто встречающихся в неонатальном периоде, особенно у недоношенных новорожденных. В редких случаях проводят краткие курсы антибактериальной терапии, например, для ограничения вспышки диарей в отделении интенсивной терапии при невозможности изоляции инфицированного ребенка. Иногда диарею вызывают такие микроорганизмы, как *S. aureus*, *P. aeruginosa* и виды *Klebsiella*. Препараты, применяемые для подавления каждого из этих микроорганизмов, приведены в табл. 12. При наличии диарей у новорожденного до получения результатов посевов препаратом выбора, возможно, являются аминогликозиды. Однако при малейшей возможности следует избегать назначения антибактериальных препаратов, особенно если заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме [19].

Одним из значительных достижений последнего времени явилось признание того факта, что по крайней мере у доношенных новорожденных восполнение потерь жидкости при остро протекающей диарее, вызванной любыми видами бактерий, во многих случаях можно успешно проводить перорально, даже в неона-

тальном периоде [20, 21]. Рекомендуемый ВОЗ солевой раствор для пероральной регидратации содержит 90 ммоль натрия, 20 ммоль калия, 80 ммоль хлорида, 30 ммоль бикарбоната и 111 ммоль глюкозы в 1 л [22]. При легкой степени дегидратации (снижение массы тела на 4—5%) рекомендуется введение этого раствора из расчета 50 мл/кг в течение 4 ч, при средней степени дегидратации (снижение массы тела на 6—9%) 100 мл/кг раствора следует ввести в течение 4 ч. При потере 10% и больше массы тела степень дегидратации следует рассматривать как тяжелую и в таких случаях лечение необходимо начинать с внутривенной терапии, предпочтительнее с введения раствора Рингера. Кроме описанной выше пероральной регидратационной терапии, следует восполнять продолжающиеся патологические потери жидкости, а также обеспечивать обычную суточную потребность в жидкости. При малейшей возможности необходимо продолжать грудное вскармливание; детей, получавших молоко при помощи соски, до прекращения диарей следует кормить наполовину разбавленным молоком [22].

Некротизирующий энтероколит

Некротизирующий энтероколит в отдельных случаях может сопровождаться бактериемией и развитием перитонита с образованием локального абсцесса или без него. При первых признаках заболевания показано применение антибактериальных препаратов. В качестве исходной терапии мы предпочитаем комбинацию бензилпенициллина и гентамицина или какого-либо другого аминогликозида. Можно ожидать, что определенную роль в лечении этого состояния, если учесть возможное участие в его развитии анаэробных бактерий, играет метронидазол, однако подтверждающих это предположение данных до настоящего времени нет.

При появлении признаков энтероколита необходимо немедленно прекратить пероральное вскармливание, обеспечить отсасывание содержимого из желудка и введение жидкости в соответствующих объемах внутривенно. Растущая квалификация педиатров-терапевтов в проведении таких мероприятий на ранних стадиях заболевания и сдержанность хирургов в отношении оперативных вмешательств на данной стадии привели к постепенному повышению степени выживаемости. Даже наличие четко определяемой абдоминальной массы, отека брюшной стенки и эритемы не обязательно указывает на необходимость хирургического вмешательства, так как, хотя они и свидетельствуют о наличии перфорации, но тем не менее не исключают возможности, что перитонит будет носить локализованный характер.

Однако начиная с самой ранней стадии заболевания в выборе метода лечения должен принимать участие хирург. Мы не всегда следовали рекомендациям, что рентгенограммы брюшной полости следует в подобных случаях проводить каждые 4, 6 или

12 ч [23—26], и считаем, что правильное решение может быть принято без такого мощного облучения ребенка. Waupe и соавт. в качестве абсолютных показаний к хирургическому вмешательству указывают следующие критерии: целлюлит передней брюшной стенки, выявление свободного интраперитонеального воздуха, обнаружение на повторных рентгенограммах хотя бы одной вздутой петли кишечника, ухудшение клинической картины, несмотря на адекватное лечение, и персистирующая болезненность в области живота [27]. Приемлемым альтернативным методом лечения у наиболее тяжело больных новорожденных может быть создание перитонеального дренажа под местным обезболиванием [28]. У других детей при массивном вовлечении кишечника может быть предпринято создание временной колостомы, энтеростомы или даже высокой энтеростомы тощей кишки [29]. Часто при необходимости резекции кишечника эти мероприятия оказываются предпочтительными по сравнению с созданием первичного анастомоза. Rothstein и соавт. в своей работе предупреждают о часто встречающемся нераспознанном «состоянии потери солей и воды» при создании илеостомы, вследствие чего они советуют быстро закрывать ее [30]. В исследованиях, проведенных Patel, отмечается, что трансфузия тромбоцитарной массы при малом количестве тромбоцитов не приводит к его увеличению, а кроме того, в костном мозге обнаруживается нормальное количество мегакариоцитов. Этот автор считает, что при резком ухудшении состояния больных в результате развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания вряд ли следует ожидать положительных сдвигов при проведении адекватной трансфузионной терапии, но сочетающейся с резекцией некротических участков кишечника [31].

Остается неясным, какой должна быть продолжительность парентерального питания, чтобы полностью нормализовалась функция кишечника. Обычно она устанавливается в пределах от 10 дней до 3 нед, однако в отдельных случаях необходимо проведение парентерального питания в течение более длительного периода. Повторное появление симптомов кишечной непроходимости при возобновлении перорального питания отнюдь не всегда свидетельствует о рецидиве заболевания, а наоборот, может быть признаком формирования стриктуры, что отмечается в некоторых случаях [32, 33].

Вопросы предупреждения заболевания обсуждаются в гл. 14.

Абсцесс печени

Большинство авторов категорически утверждают, что лечение абсцесса печени должно заключаться в создании хирургического дренажа и проведении «длительной» антибактериальной терапии. Предпринимались попытки удаления тканей печени, окружавших солитарные абсцессы. Хотя около половины новорожденных, включая большинство детей с множественными абсцес-

сами (обычно диагностированными на вскрытии), погибли, проведение только антибактериальной терапии сопровождалось повышением показателя выживания [34]. Хирургическая операция позволяет проводить аспирацию гноя, а окраска по Граму, выполненная немедленно после получения аспирата, помогает выбрать наиболее эффективные препараты. Судя по сообщениям в литературе, раньше наиболее частой причиной абсцесса являлись *S. aureus* и *Enterobacteriaceae*, однако наличие зловонного гноя должно настораживать в отношении анаэробной инфекции. В таких случаях в качестве исходной терапии следует применять хлорамфеникол, цефалоспорины, например ноксалактам, оказывающий эффективное воздействие на *V. fragilis*, или метронидазол. В других случаях, по крайней мере до получения результатов исследования культур и определения их чувствительности к антибиотикам, можно применять аминогликозиды. В литературе имеется сообщение об успешном лечении новорожденного с амёбным проктоколитом при помощи местной аспирации содержимого абсцесса и применения метронидазола [35].

Омфалит

В легких случаях для лечения омфалита достаточно применения хлоргексидина, сульфадиазина серебра или полимиксина, а также комбинации бацитрацина и неомицина. При появлении индурации, а также выделений из пупочной ранки необходимо системное использование антибиотиков. В большинстве случаев достаточно эффективными являются комбинации бензилпенициллина или изоксазолила пенициллина с аминогликозидами.

Перикардит

Создание адекватного дренажа в полости перикарда путем медиастинотомии с введением дренажной трубки для снятия явлений сердечной тампонады имеет преимущества по сравнению с выполнением повторных аспираций содержимого [36], хотя в неотложных ситуациях аспирация может выполняться по жизненным показаниям. Окрашивание по Граму (а также исследование культуры) любого аспирационного материала позволяет установить характер инфицирующих микроорганизмов и назначить соответствующее лечение. При невозможности получения подобной информации применение метициллина или изоксазолила пенициллина в комбинации с аминогликозидом в наибольшей степени обеспечивает подавление вероятных инфицирующих организмов.

Бактериальный эндокардит

Бактериальный эндокардит, крайне редко встречающийся у новорожденных, обычно вызывается грамположительными микроорганизмами, вследствие чего наиболее рациональным на-

чальным лечением до получения данных лабораторного исследования является применение резистентных к пенициллиназе пенициллинов — метициллина или изоксазолила пенициллина. Степень выживаемости при этом заболевании крайне низкая.

Инфекции мочевыделительных путей

Инфекции мочевыделительных путей могут сопровождаться (а могут и не сопровождаться) бактериемией, однако наилучшей терапевтической тактикой во всех случаях является предположение, что бактериемия имеет место, даже если имеются данные, подтверждающие обратное. Такой подход обуславливает системное применение антибактериальных препаратов в полных дозах. У большинства больных при отсутствии бактериемии достаточным лечением может быть введение аминогликозидов в течение 5 дней. Возобновление симптомов, что может быть отражением рецидива или реинфекции (при большей вероятности последней) [37], наиболее часто отмечается у детей в течение первого года жизни [37—39]. Подобные явления наблюдались приблизительно в 1/4 случаев, обычно в первые месяцы после первичной инфекции. Некоторые авторы пришли к выводу, что длительное применение сульфаниламидных препаратов неэффективно для предупреждения повторной инфекции [37]. Другие авторы, основываясь на особой чувствительности развивающихся почек к инфекции и тенденции к скрытому течению заболевания, считают логически обоснованным длительное профилактическое применение этих препаратов в малых дозах на протяжении всего первого года жизни ребенка [40]. В настоящее время наиболее эффективными препаратами для профилактических целей являются ко-тримоксазол и нитрофураны [41]. Littlewood считает, что наблюдаемая им частота повторных инфекций, составившая 19%, является заниженным показателем; по его данным, повторная инфекция развивается значительно более часто у девочек, чем у мальчиков [38]. Важное значение, особенно при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса, приобретает длительное наблюдение за ребенком на протяжении всего первого года его жизни.

Различные методы рентгенологического обследования стали неотъемлемой частью ведения больных, страдающих бактериальным эндокардитом. Проведение цистоуретрографии во время мочеиспускания рекомендуется отложить на несколько недель после первого проявления заболевания, чтобы ликвидировались воспалительные изменения, которые, возможно, спровоцировали признаки временного рефлюкса [42, 43]. Однако при подозрении на наличие врожденных дефектов развития показано немедленное проведение внутривенной урографии. Тем не менее необходимо применять оба метода обследования. При цистоуретрографии обнаруживается и оценивается пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который может сопровождаться нормальной урограм-

мой. Дополнительный урографический снимок следует выполнить у ребенка в возрасте одного года. Ультразвуковые и радионуклидные методы обследования могут иметь преимущества по сравнению с указанными выше методами, о чем свидетельствует накапливаемый опыт. Радионуклидные исследования уже в настоящее время вытесняют цистографию как метод длительного наблюдения.

Остеомиелит и септический артрит

У детей в возрасте до 6 мес остеомиелит и септический артрит обычно бывают вызваны стафилококками и грамотрицательными кишечными бактериями; в некоторых странах повышается роль стрептококка группы В в развитии этих заболеваний. Из прочих микроорганизмов следует отметить *N. gonorrhoeae*, виды *Salmonella* и *C. albicans*. В случае, если при окраске по Граму не выявляется характер инфицирующего агента, следует приступить к терапии с использованием препаратов широкого спектра действия. В большинстве районов Северной Америки и Европы резистентные к пенициллиназе пенициллины все еще сохраняют эффективность в отношении подавления большинства штаммов стафилококков (не оказывая такого действия на стрептококки). Использование комбинации метициллина (или изоксазолила пенициллина) и гентамицина, возможно, сохраняет свое значение в качестве метода выбора для получения лабораторных результатов, хотя при продолжительном лечении предпочтительнее применение цефалоспоринов. Поскольку рассматриваемая патология требует гораздо более длительного лечения, чем большинство инфекций неонатального периода, наиболее щадящим методом является внутривенное введение препаратов. Терапию следует продолжать в течение по крайней мере 3 нед, а иногда, при инфицировании грамотрицательными микроорганизмами, в течение 6 нед. Пероральное применение препаратов с соблюдением тщательного контроля в случаях, вызванных грамположительными микроорганизмами, у детей старшего возраста [44, 45] после первоначальной внутривенной терапии может осуществляться в случаях ранней постановки диагноза у доношенных детей в конце периода новорожденности, однако такое лечение следует проводить очень осторожно. В местном введении препаратов в полости суставов нет необходимости вследствие того, что адекватные концентрации антибактериальных препаратов достигаются при парентеральном или пероральном введении [46]. Для ликвидации инфекции у новорожденного с множественными поражениями, вызванными полирезистентными штаммами стафилококка, применяли ванкомицин [47].

Аспирация гноя, являясь диагностическим методом, в то же время представляет собой терапевтическую процедуру, которую после консультации с хирургами следует провести как можно

быстрее. В случаях, когда при постановке диагноза обнаруживается большое скопление гноя, могут быть показаны и вскрытия суставной полости, и создание дренажа. Все авторы подчеркивают, что для сохранения в последующем функциональной активности пораженных суставов мероприятия, направленные на снятие повышенного внутрисуставного давления, требуют неотложного выполнения. В настоящее время обычно не считают необходимым создание отверстий в кости, однако отдельные хирурги применяют повторные аспирации или создание открытого дренажа. Наиболее целесообразной является иммобилизация пораженной конечности до исчезновения признаков воспаления, с последующим проведением физиотерапевтических процедур для восстановления функциональной активности.

Глазные инфекции

Офтальмия новорожденных неясной этиологии. Конъюнктивит новорожденных является наиболее часто наблюдаемой малой инфекцией в большинстве отделений новорожденных. При невыясненной природе инфицирующих микроорганизмов и до исключения возможности поражения глаз гонококками или хламидиями следует проводить промывание глаз простым изотоническим раствором хлорида натрия с частотой, необходимой для поддержания их чистоты. Было подвергнуто критике «слепое» использование глазных капель, содержащих хлорамфеникол, что смазывает клиническую картину конъюнктивита, вызванного хламидиями, не ликвидируя эту инфекцию. Кроме того, снижается степень выделения хламидий, что затрудняет постановку диагноза в лаборатории [48]. Эндофтальмит, вызванный *P. aeruginosa* и *S. albicans*, обычно сопровождался системным заболеванием, обусловленным этими же микроорганизмами. Мы не имеем опыта лечения этого заболевания. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, приведены в табл. 13. Лекарственные средства, используемые для лечения генерализованного кандидоза, а также назначаемые в настоящее время дозировки этих препаратов указаны в разделах «Диссеминированный кандидоз» и «Другие виды грибковой инфекции». При необходимости проведения хирургических манипуляций, а также инстилляций лекарств интраокулярно следует немедленно обратиться за консультацией специалиста-офтальмолога. Не всегда удается достичь терапевтических концентраций амфотерицина В в жидкости камер глаза и стекловидном теле [49, 50].

Гонококковая офтальмия. Для лечения гонококковой офтальмии рекомендуется системное введение бензилпенициллина в обычных дозах (см. табл. 13) в течение 7 дней с одновременным промыванием глаз изотоническим раствором хлорида натрия [51]. К сожалению, во многих районах мира отмечается повышение частоты инфекций, вызванных гонококками, производи-

рующими β-лактамазу, хотя в Северной Америке и в Западной Европе эти инфекции встречаются относительно редко. Может оказаться полезным применение других препаратов, таких как аминогликозиды, цефотоксим или эритромицин, однако характер чувствительности к ним микроорганизмов в разных регионах может значительно варьировать, в связи с чем выбор лечения должен зависеть от результатов лабораторных исследований. Thirumogthy и соавт. в Сингапуре в таких случаях вводили очень большую (0,5 г) однократную дозу канамицина внутримышечно с последующей местной инстилляцией канамицина в виде глазных капель в течение 3 дней. Эти авторы утверждают, что токсические уровни канамицина (больше 30 мкг/мл) не достигались и что у всех новорожденных, у которых проводилась такая терапия, наступило излечение. Однако результаты длительных наблюдений функций органа слуха и вестибулярного аппарата, подтверждающие отсутствие вредных последствий применения канамицина в таких дозах, отсутствуют [52].

Глазные инфекции, вызванные хламидиями. В настоящее время для лечения офтальмии, вызванной хламидиями, рекомендуют пероральное применение эритромицина, поскольку только местная терапия может привести к возникновению рецидивов и развитию осложнений в последующем [53—55]. Кроме того, можно назначать промывание глаз изотоническим раствором хлорида натрия и местное использование мази, содержащей эритромицин (0,5%) или тетрациклин (1%).

Кандидоз области промежности

Обнажение области промежности при малейшей возможности и местное применение мази, содержащей нистатин, обычно дают достаточно хорошие результаты в лечении заболевания. В ходе недавно выполненного обследования при помощи двойного «слепого» метода контроля с использованием плацебо не было получено данных, подтверждающих преимущество комбинированного применения нистатина местно и перорально по сравнению только с местным применением нистатина [56].

Синдром «обваренной кожи» при стафилококковой инфекции

Для лечения синдрома «обваренной кожи» при стафилококковой инфекции обычно применяют метициллин или изоксазолил пенициллина во всех случаях, за исключением инфекций, имеющих наиболее ограниченный характер. Мы лишь в редких случаях применяли внутривенное введение жидкости для восстановления объема жидкости, потерянной через пораженную кожу.

Врожденный сифилис

Поскольку спирохеты были обнаружены у новорожденных с врожденным сифилисом в спинномозговой жидкости, при неизменности всех других ее показателей, было высказано пред-

положение, что все больные новорожденные должны получать терапию в объеме, показанном при нейросифилисе [57]. Для этого рекомендуется внутримышечное или внутривенное введение прокаина пенициллина (50 000 ЕД/кг) один раз в день в течение не менее 10—14 дней [6]. Многие больницы в настоящее время не закупают этот препарат, поэтому мы рекомендуем использовать вместо него бензилпенициллин (см. табл. 13).

Необходимость проведения антибактериальной терапии при многих инфекциях, которые будут рассмотрены ниже, возникает в редких случаях, вследствие чего в настоящее время имеются весьма неполные данные о фармакокинетике необходимых специфических препаратов в применении к неонатальному периоду, а информация относительно специфических токсических эффектов, которые могут наблюдаться у новорожденных, носит ограниченный характер. Кроме того, нам в своей практической деятельности пришлось наблюдать лишь очень небольшое число случаев таких заболеваний (ни одного случая врожденной малярии), вследствие чего наш личный опыт крайне ограничен. Педиатры, имеющие дело с подобными инфекциями, должны стремиться к накоплению как можно более широкой информации относительно всасывания, метаболизма и экскреции редко применяемых препаратов в лечении новорожденных, с учетом различного гестационного и постнатального возрастов, чтобы в будущем располагать надежной информацией.

Диссеминированный кандидоз и другие грибковые инфекции

Используемые препараты, а также ограничения в их применении обсуждаются в гл. 12. Диссеминированный кандидоз может развиваться в результате пренатальной инфекции (см. гл. 6) или у новорожденных (обычно значительно недоношенных), находящихся на полном парентеральном питании. В последнем случае представляется рациональным, то есть когда это возможно, удалять катетеры из центральных вен и прекратить применение антибактериальных препаратов.

Рекомендуемые дозы препаратов, по данным различных авторов, весьма варьируют; введение амфотерицина В обычно начинают с небольшой дозы (0,1—0,25 мг/(кг·сут)) и постепенно доводят до максимальной (0,5—1 мг/(кг·сут)), причем для значительно недоношенных детей рекомендуются более низкие дозы. McCracken, Nelson считают, что препарат следует вводить в разведенном состоянии, причем бутылку с раствором и трубки инфузионной системы они советуют защищать от попадания света алюминиевой фольгой [6]. Курс лечения продолжается в течение 4—6 нед до достижения общей дозы 30—35 мг/кг. Кроме этого, при лечении кокцидиозного менингита может возникнуть необходимость интратекального введения амфотерицина В. Флюцитозин вводят внутривенно с интервалами в 6 ч в дозах, до-

стигающих 100 мг/(кг·сут). Ward и соавт. подробно описывают случай успешного лечения новорожденного с массой тела 800 г, страдающего диссеминированным кандидозом [58]. В этом случае применяли миконазол в дозах, колеблющихся в пределах 4—100 мг/(кг·сут), что требует проведения дальнейших фармакокинетических исследований. Этот препарат вводили внутривенно при разведении в изотоническом растворе хлорида натрия, причем инфузия продолжалась более 1 ч [59]. Постоянная опасность возможного развития кандидоза ЦНС и почек дает основание считать, что применение одного миконазола, обладающего слабой степенью проникновения в спинномозговую жидкость и мочу, нельзя считать надежным, несмотря на явное отсутствие токсических свойств этого препарата.

Врожденный туберкулез

Наилучшим лечением подтвержденного врожденного туберкулеза в настоящее время, по-видимому, является применение изониазида и рифампина в комбинации (или без нее) с этамбутолом. В настоящее время рекомендуется вводить эти препараты в дозе 100 мг/(кг·сут); обычно лечение проводится в течение одного года.

Врожденная малярия

Чувствительность плазмодий к антималярийным препаратам изменяется так быстро, что для лечения врожденной малярии трудно выработать четкие рекомендации. Имеются сообщения о возникновении резистентности *P. falciparum* к хлорохину (синонимы — хингамин, делалгил, резохин) в ряде районов Центральной и Южной Америки, Азии, Африки и странах Океании. Специализированные центры, такие как Центр контроля за инфекционными заболеваниями в штате Атланта и Лондонский институт гигиены и тропической медицины, являются наиболее компетентными источниками для информации о наиболее эффективных лекарственных средствах. McCracken, Nelson сообщают практические подробности относительно используемых антималярийных препаратов, все еще имеющие значение для некоторых регионов [6], однако эту информацию нельзя автоматически применять в случаях, когда заболевание у новорожденного развилось в результате зарубежной поездки матери в страну, где оно носит эндемический характер.

Врожденный токсоплазмоз

Лечение новорожденного с явно выраженными при рождении поражениями вряд ли может привести к обратному развитию распространенной патологии, однако мы считаем, что оно может препятствовать дальнейшему развитию патологических

изменений. Мы рекомендуем читателям ознакомиться со схемами, разработанными Remington, Desmots [60], для лечения новорожденных с различной степенью врожденного токсоплазмоза, поскольку личным опытом его лечения не располагаем.

Переливание крови и ее компонентов

Можно привести много теоретических доводов в пользу усиления ослабленных гуморальных и клеточных защитных механизмов новорожденного с помощью трансфузии свежей крови, гранулоцитов или плазмы. Заменное переливание крови имеет дополнительные преимущества, в связи с возможностью удаления бактерий и токсинов из кровяного русла, коррекции гиповолемии и нарушений свертывающей системы и улучшения кислородснабжающей функции. В литературе приводятся сообщения о случаях выживания новорожденных с тяжелыми формами инфекции и даже с явлениями склеромы после проведения заменного переливания крови (главным образом свежей) [61—65]. Трансфузию цельной крови [66], гранулоцитов [67, 68] и свежзамороженной плазмы [69] также использовали при лечении тяжелой инфекции, достигая выраженных положительных результатов. Belohradsky провел тщательные исследования различных иммунных факторов до и после заменного переливания крови и ее компонентов [70].

До настоящего времени не имеется данных обследований с соблюдением удовлетворительного контроля и свидетельствующих о пользе подобных процедур, за исключением, возможно, трансфузии гранулоцитов. Christensen и соавт. обследовали 10 произвольно отобранных инфицированных новорожденных с нейтропенией и истощенными запасами зрелых нейтрофилов в костном мозге [68]. Последняя характеристика, по определению, принималась при наличии аспирата костного мозга, в котором нейтрофильные лейкоциты, палочкоядерные и метамиелоциты составляли менее 7% от числа клеток, содержащих ядра. При этом учитывались только случаи с неопровержимыми данными, подтверждающими наличие тяжелой инфекции. Для заменного переливания использовали кровь взрослых доноров с совместимыми типами эритроцитов и отрицательными результатами перекрестной совместимости эритроцитов. Донорские гранулоциты подвергали облучению (1500 рад), после чего с помощью инфузионной помпы вводили новорожденным в течение 45 мин. Новорожденные получали приготовленную суспензию из расчета 10—15 мл/кг. Пять новорожденных в результате такой терапии выжили, 4 из 5, у которых не проводилась трансфузия, умерли. Кроме этих детей, авторы обследовали еще 2 новорожденных, получивших трансфузию и выживших, а также 4 детей, у которых трансфузия не проводилась и которые умерли. Несмотря на то что всем детям, у которых проводилась трансфузия, должна быть проведена повторная трансфузия гра-

нулоцитов, через 12 ч после первой, вследствие исчезновения у них признаков нейтропении она не была выполнена. В течение ближайшего наблюдения у них не было отмечено никаких побочных явлений [68].

В литературе все еще обсуждаются вопросы наиболее безопасных методов сбора гранулоцитов, влияние, которое эти методы оказывают на антиинфекционные свойства гранулоцитов, а также вопросы, связанные с возможностью развития реакции трансплантат против хозяина [71, 72]. Другими возможными случаями использования трансфузии гранулоцитов могут быть инфекции, вызванные цитомегаловирусом. Вариации стадии заболевания в момент постановки диагноза в гестационном и постнатальном возрасте, а также различие степени вирулентности инфицирующих организмов, несомненно, свидетельствуют о необходимости накопления более широкого клинического материала, прежде чем можно будет доказать безопасность этой процедуры относительно отдаленных последствий. Проведенные исследования, несомненно, послужат стимулом для дальнейших исследований в этой области.

Относительно заменного переливания крови и ее компонентов можно сказать, что оно представляет дополнительную опасность для тяжело больных новорожденных. Эксперименты на животных показали, что эта процедура способна корректировать индуцированный эндотоксинами синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, незначительно влияя на нарушения, отмечаемые при шоке почек [72]. В связи с тем что нейтрофильные лейкоциты сохраняют свою жизнеспособность в течение менее 24 ч, использование крови, за исключением свежей донорской, представляется бессмысленным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pichichero M. E., Todd J. K.* Detection of neonatal bacteremia. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 958—960.
2. *Oto A.* Major bacterial infection in a referral neonatal intensive care unit. — *J. Infect.*, 1982, 5, 117—126.
3. *Armengaud M., Auvergnat J.-Ch., Le Net R., Massip P., Tho T. V.* Des concentrations des antibiotiques dans le LCR au cours des traitements des meningites bacteriennes aigues. Consequences pratique. — *Med. Hyg.*, 1979, 37, 394—400.
4. *McCracken G. H. Jr.* The rate of bacteriologic response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 547—553.
5. *Kim K. S., Kaye K. L., Itabashi H. H., Yoshimori R. N., Weil M. L.* Cerebritis due to Group B streptococcus. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1982, 14, 305—308.
6. *McCracken G. H. Jr., Nelson J. D.* Antimicrobial Therapy for Newborns. Practical Application of Pharmacology to Clinical Usage. Monographs in Neonatology. New York, Grune and Stratton, 1977.
7. *Mulhall A., de Louvois J., Hurley R.* Efficacy of chloramphenicol in the treatment of neonatal and infantile meningitis: a study of 70 cases. — *Lancet*, 1983, 1, 284—287.
8. *Lorber J.* Neonatal bacterial meningitis. — *Medicine (Medical Education, London)*, 1974, 27, 1579—1582.

9. *Eeckels R., Corbeel L., De Boeck C., Casaer P., Eggermont E., Logghe N., Vandepitte J., Verbist L.* Intraventricular and or intralumbar treatment of purulent meningitis in infants. — *Acta Paediatr. Belg.*, 1980, 33, 243—251.
10. *Lee E. L., Robinson M. J., Thong M. L., Puthuchearry S. D., Ong T. H., Ng K K.* Intraventricular chemotherapy in neonatal meningitis. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 991—995.
11. *Wright P. F., Kaiser A. B., Bowman C. M., McKee K. T. Jr., Trujillo H., McGee Z. A.* The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: implications for further evaluation of this route of therapy in meningitis. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 141—147.
12. *Lorber J., Kalhan S. C., Mahgrejfe B.* Treatment of ventriculitis with gentamicin and cloxacillin in infants with spina bifida. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 178—185.
13. *Painter M. J., Pippenger C., MacDonald H., Pittlick W.* Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 315—319.
14. *Runkle B., Goldberg R. N., Clark M. R., Streifeld M. M., Cetzer E. S., Buron E., Bancalari E.* Prostaglandins and hemodynamic events in Group B beta strep (GBS) sepsis in indomethacin (I) treated piglets (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 333A.
15. *Runkle B., Goldberg R. N., Streifeld M. M., Buron E., Setzer E. S., Bancalari E.* Effect of indomethacin (I) on the hemodynamic manifestations of Group B beta strep (GBS) sepsis in piglets (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 333A.
16. *Miller M. K., Short B. L., Stroud C.* Steroidal vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for Group B streptococcal (GBS) sepsis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 277A.
17. *Szanton V. L.* Epidemic salmonellosis. A 30-month study of 80 cases of *Salmonella oranienburg* infection. — *Pediatrics*, 1957, 20, 794—808.
18. *Abrams G. D., Bishop J. E.* Effect of the normal microbial flora on the resistance of the small intestine to infection. — *J. Bacteriol.*, 1966, 92, 1604—1608.
19. *Marcy S. M., Guerrant R. L.* Microorganisms responsible for neonatal diarrhea. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 917—1013.
20. *Pizarro D., Posada G., Mata L., Nalin D., Mohs E.* Oral rehydration of neonates with dehydrating diarrhoeas. — *Lancet*, 1979, 2, 1209—1210.
21. *Pizarro D., Posada G., Mata L.* Treatment of 242 neonates with dehydrating diarrhea with an oral glucoseelectrolyte solution. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 153—156.
22. *World Health Organization: A Manual for the Treatment of Acute Diarrhea.* Geneva, WHO, 1980.
23. *Chappell J. S., Dinner M.* Neonatal necrotizing enterocolitis. — *S. Afr. J. Surg.*, 1972, 10, 215—219.
24. *Leonidas J. C., Krasna I. H., Fox H. A., Broder M. S.* Peritoneal fluid in necrotizing enterocolitis: a radiologic sign of clinical deterioration. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 672—675.
25. *Torma M. J., DeLemos R. A., Rogers J. R., Diserens H. W.* Necrotizing enterocolitis in infants. Analysis of forty-five consecutive cases. — *Am. J. Surg.*, 1973, 126, 758—761.
26. *Kirks D. R., O'Byrne S. A.* The value of the lateral abdominal roentgenogram in the diagnosis of neonatal hepatic portal venous gas (HPVG). — *Am. J. Roentgenol.*, 1974, 122, 153—158.
27. *Wayne E. R., Burrington J. D., Hutter J.* Neonatal necrotizing enterocolitis. Evolution of new principles in management. — *Arch. Surg.*, 1975, 110, 476—480.
28. *Janik J. S., Ein S. H.* Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis (NEC) perforation: a second look. — *J. Pediatr. Surg.*, 1980, 15, 565—568.
29. *Firor H. V.* Use of high jejunostomy in extensive NEC. — *J. Pediatr. Surg.*, 1982, 17, 771—772.

30. Rothstein F. C., Halpin T. C. Jr., Kliegman R. J., Want R. J. Jr. Importance of early ileostomy closure to prevent chronic salt and water losses after necrotizing enterocolitis. — *Pediatrics*, 1982, 70, 249—253.
31. Patel C. C. Hematologic abnormalities in acute necrotizing enterocolitis. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1977, 24, 579—584.
32. Schwartz M. Z., Hayden C. K., Richardson C. J., Tyson K. R. T., Lobe T. E. A prospective evaluation of intestinal stenosis following necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr. Surg.*, 1982, 17, 764—770.
33. Schullinger J. N., Mollitt D. L., Vinocur C. D., Santulli T. V., Driscoll J. M. Jr. Neonatal necrotizing enterocolitis. Survival, management, and complications: a 25-year study. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 612—614.
34. Tariq A. A., Rudolph N., Levin E. J. Solitary hepatic abscess in a newborn infant. A sequel of umbilical vein catheterization and infusion of hypertonic glucose solutions. — *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 577—578.
35. Axton J. H. M. Amoebic proctocolitis and liver abscess in a neonate. — *S. Afr. Med. J.*, 1972, 46, 258—259.
36. Marcy S. M., Klein J. O. Focal bacterial infections. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1983, pp. 782—819.
37. Bergstrom T., Larson H., Lincoln K., Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 858—866.
38. Littlewood J. M. 66 infants with urinary tract infection in first month of life. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 218—226.
39. O'Doherty N. J. Urinary tract infection in the neonatal period and later infancy. — In: O'Grady F., Brumfitt W. (eds.) *Urinary Tract Infection*. Proceedings of the First National Symposium held in London, April 1168. London, Oxford University Press, 1968, pp. 113—121.
40. Edwards D., Normand I. C. S., Prescod N., Smellie J. M. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. — *Br. Med. J.*, 1977, 2, 285—288.
41. Smellie J. M. Management of urinary tract infection. — In: Valman H. B. (ed.) *Paediatric Therapeutics*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1979, pp. 60—80.
42. Belman A. B. The clinical significance of vesicoureteral reflux. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1976, 23, 707—720.
43. Cowen J. Radiological findings in urinary infections (letter). — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 254.
44. Nelson J. D., Howard J. B., Shelton S. Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. I. Antibiotic concentrations in suppurative synovial fluid. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 131—134.
45. Prober C. G., Yeager A. S. Use of the serum bactericidal titer to assess the adequacy of oral antibiotic therapy in the treatment of acute hematogenous osteomyelitis. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 131—135.
46. Nelson J. D. Antibiotic concentrations in septic joint effusions. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 349—353.
47. Weeks J. L., Garcia-Prats J. A., Baker C. J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in a neonate. — *J. A. M. A.*, 1981, 245, 1662—1664.
48. Honson D., Stefanidis D., Rees E., Tait I. A. Effects of chloramphenicol on *Chlamydia trachomatis* infection in neonatal conjunctivitis and in McCoy cell cultures. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1982, 89, 457—466.
49. Montana J. A., Sery T. W. Effect of fungistatic agents on corneal infections with *Candida albicans*. — *Arch. Ophthalmol.*, 1958, 60, 1—6.
50. Green W. R., Bennett J. E., Goos R. D. Ocular penetration of amphotericin B. A report of laboratory studies and a case report of postsurgical *Cephalosporium endophthalmitis*. — *Arch. Ophthalmol.*, 1965, 72, 769—775.
51. American Academy of Pediatrics (Committee on Drugs, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases): Prophylaxis and treatment of neonatal gonococcal infections. — *Pediatrics*, 1980, 65, 1047—1048.
52. Thirumoorthy T., Rajan V. S., Goh C. L. Penicillinase-producing *Neisseria-gonorrhoeae* ophthalmia neonatorum in Singapore. — *Br. J. Vener. Dis.*, 1982, 58, 308—310.

53. *Hammerschlag M. R., Chandler J. W., Alexander E. R., English M., Chiang W.-T., Koutsky L., Eschenbach D. A., Smith J. R.* Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydia infection. — *J. A. M. A.*, 1980, 244, 2291—2293.
54. *Persson K., Ronnerstam R., Svanberg L., Holmberg L.* Maternal and infantile infection with Chlamydia in a Swedish population. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70, 101—105.
55. *Rees E., Tait I. A., Hobson D., Karayiannis P., Lee N.* Persistence of chlamydial infection after treatment for neonatal conjunctivitis. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 193—198.
56. *Munz D., Powell K. R., Pai C. H.* Treatment of candidal diaper dermatitis: a double-blind placebo-controlled comparison of topical nystatin with topical plus oral nystatin. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 1022—1025.
57. *Ingall D., Musher D.* Syphilis. In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 335—374.
58. *Ward R. M., Sattler R. R., Dalton A. S. Jr.* Assessment of antifungal therapy in an 800-gram infant with candidal arthritis and osteomyelitis. — *Pediatrics*, 1983, 72, 234—238.
59. *Tuck S.* Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 903—906.
60. *Remington J. S., Desmots G.* Toxoplasmosis. — In: Remington J. S., Klein J. O. (eds.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1983, pp. 143—263.
61. *Prod'hom L. S., Clojfat J.-M., Frenck N., Mazoumi M., Relier J.-P., Torrado A.* Care of the seriously ill neonate with hyaline membrane disease and with sepsis (sclerema neonatorum). — *Pediatrics*, 1974, 53, 170—181.
62. *Hanthou M., Xypolyta A., Anagnostakis D., Economou-Mavrou C., Matsaniotis N.* Exchange transfusion in severe neonatal infection with sclerema. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 901—902.
63. *Pearse R. G., Sauer P. J. J.* Exchange transfusion in treatment of severe infections in newborns and of sclerema neonatorum (abstract). — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 262.
64. *Togari H., Mikawa M., Iwanaga T., Matsumoto N., Kawase A., Hagsiwa M., Ogino T., Goto R., Watanabe I., Kito H., Ogawa Y., Wada Y.* Endotoxin clearance by exchange blood transfusion in septic shock neonates. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1983, 72, 87—91.
65. *Tollner U., Pohlandt F., Heinze F., Henrichs I.* Treatment of septicaemia in the newborn infant: choice of initial antimicrobial drugs and the role of exchange transfusion. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, 66, 605—610.
66. *Courtney S. E., Hall R. T., Harris D. J.* Effect of blood-transfusions on mortality in early-onset Group B streptococcal septicaemia (letter). — *Lancet*, 1979, 2, 462—463.
67. *Laurenti F., Ferro R., Isacchi G., Panero A., Savignoni P. G., Malagnino F., Palermo D., Mandelli F., Bucci G.* Polymorphonuclear leukocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 118—123.
68. *Christensen R. D., Rothstein G., Anstall H. B., Bybee B.* Granulocyte transfusion in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils. — *Pediatrics*, 1982, 70, 1—6.
69. *Bortolussi R., Issekutz A. C., Barnard D. R.* The use of plasma infusion for neonatal sepsis (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 607.
70. *Belohradsky B. H.* Immunität und Infektionen des Neugeborenen. Immunotherapeutischer Einfluss des Blutcustersaustausches. Munich, Urban and Schwartzberg, 1981.
71. *Leurenti F., Ferro R., Isacchi G., Malagnino F., Palermo D., Panero A., Savignoni P. G., Mandelli F., Bucci G.* Granulocyte transfusions for neonatal sepsis (letter). — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 337—338.
72. *Ishikawa A., Hafter R., Graef H.* The effect of heparinized blood exchange transfusion on endotoxin induced disseminated intravascular coagulation (DIC). — *J. Perinat. Med.*, 1979, 7, 250—256.

Предупреждение пренатальной и неонатальной инфекции

Число методов предупреждения инфекции, полученной от матери, у новорожденного или плода весьма ограничено. Большие теоретические возможности имеются для предупреждения инфекций у детей после рождения. Однако показатели внутрибольничной инфекции в отделениях интенсивной терапии новорожденных, в которых находятся больные новорожденные и дети с низкой массой тела при рождении, превышают таковые в других отделениях [1, 2]. В литературе имеется множество сообщений о таких инфекциях, обусловленных иммунной предрасположенностью к инфекции незрелых новорожденных, выхаживаемых в этих отделениях, инвазивной природой некоторых методов поддерживающей терапии, незащищенностью кишечника и мочевого пузыря у детей, продолжительностью госпитализации, нередко в переполненном отделении, а также их полной зависимостью от ухаживающих за ними лиц. С 1970 г. отмечался постоянный рост инфекционной заболеваемости в акушерских отделениях (в среднем 81 случай в каждом году), по крайней мере в больницах, участвующих в национальном обследовании по внутрибольничной инфекции, проводившемся в США. Ведущее место занимает инфекция хирургических ран вследствие увеличения числа кесаревых сечений [3], что также создает дополнительную косвенную угрозу для новорожденных. Основным принципом пренатального ухода должна быть максимально возможная простота применяемых методов в сочетании с их эффективностью. Соблюдение этого принципа обусловит снижение заболеваемости внутрибольничными инфекциями. Закон обязывает администрацию больницы обеспечивать безопасность пациентов, однако ответственность в большей степени ложится на медицинский персонал. Следовательно, педиатры, отвечающие за выхаживание новорожденных, должны досконально знать мероприятия, применяемые в отделениях для предупреждения внутрибольничной инфекции, кроме того, они должны быть уверены в научной обоснованности и пользе этих мероприятий и вместе с медицинскими сестрами следить за их тщательным выполнением. Одной из главных обязанностей педиатра должна быть постоянная пропаганда среди младшего (и старшего!) врачебного и сестринского персонала важности соблюдения методов асептики и антисептики.

В 1971 г. Kass определил три уровня надежности мер предупреждения инфекции, которые до настоящего времени широко применяются. Первый уровень включает мероприятия, эффективность которых доказана; второй уровень представлен мерами, в отношении эффективности которых нет точных доказательств, выполнение которых тем не менее представляется рациональным или весьма желательным; к третьему уровню относятся рекомендации, не имеющие достаточных оснований и теоретически сомнительные [4]. В настоящей главе мы постараемся рассмотреть все указанные группы мероприятий.

Предупреждение антенатальных и перинатальных инфекций

Антенатальные инфекции

Пути проникновения инфицирующих микроорганизмов в организм плода были рассмотрены выше (см. гл. 6). Случайные половые связи, а также низкий социально-экономический статус являются факторами, повышающими вероятность передачи инфекции новорожденным. Адекватная антенатальная охрана плода на ранних сроках внутриутробного развития должна обеспечивать защиту плода от таких инфекций, как сифилис, хотя никогда невозможно исключить заражение матери после проведения первоначальных скрининг-тестов. Однако, кроме постановки правильного диагноза и своевременного начала лечения любой острой бактериальной инфекции у матери во время беременности, некоторые из которых, по-видимому, приобретаются в семье, требуется проведение лишь небольшого числа защитных мероприятий вследствие того, что плацента обеспечивает эффективную защиту плода. Наиболее частой бактериальной инфекцией во время беременности является бактериурия. Обзор публикуемых сообщений позволяет сделать вывод, что постановка правильного диагноза (т. е. частое проведение антенатальных скрининг-тестов, поскольку в большинстве случаев заболевание бывает бессимптомным) и своевременное начало лечения снижают риск развития острого пиелонефрита и связанных с ним патологических состояний у плода.

Столбняк. В некоторых странах с субтропическим и тропическим климатом столбняк новорожденных до настоящего времени является основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных. В США столбняк наблюдается редко [7]. Результаты контроля с помощью двойного слепого метода показали, что в случае, если мать новорожденного ранее не была иммунизирована, то трехкратное введение 1 мл отсорбированного на фосфате алюминия столбнячного анатоксина (причем каждую дозу вводят во время беременности с интервалами более 6 нед) создает защиту ребенка от инфекции [8]. Кроме того, может появиться необходимость применения

анатоксина в ударных дозах, возможно, с пятилетними интервалами или для простоты назначения в течение последующих беременностей [9].

Малярия. В зонах, эндемичных по малярии, в идеальной ситуации должны быть созданы условия для всех беременных женщин, обеспечивающие быстрое своевременное лечение при заболевании матери, а также проведение химиопрофилактики, по крайней мере в течение последнего триместра беременности. Было показано, что введение однократной дозы пириметамина (50 мг) один раз в месяц является безопасным и эффективным методом профилактики, создающим условия для наращивания массы плода во время внутриутробного развития по сравнению с таковой в контрольной группе, в которой не проводилось профилактического лечения [10]. При введении хлорохина с целью профилактики в обычных дозах можно не опасаться проявления тератогенных свойств препарата [11], однако применения примахина (авлона) следует избегать. Однако наблюдаемое в настоящее время повышение заболеваемости малярией и растущая резистентность плазмодий к антималярийным препаратам могут в ближайшем будущем превратиться в серьезную проблему; тем не менее относительное возможное токсическое влияние препаратов на плод следует считать менее важным, чем опасность возникновения риска развития осложнений со смертельным исходом [11]. В качестве программного лечения резистентных к хлорохину больных малярией Main и соавт. предложили комбинацию пириметамина и сульфаниламидных препаратов в сочетании с фолиевой кислотой [12].

Токсоплазмоз. Трудно установить истинную распространенность врожденного токсоплазмоза, вследствие чего нельзя быть уверенным, что проведение серологических скрининг-тестов у беременных и лечение выявленных инфицированных матерей будут целесообразны с экономической точки зрения. Большую работу следует проводить по разъяснению будущим матерям правил, которые помогут им избежать заражения токсоплазмами [13, 14]. Так, им не следует контактировать с предметами, применяемыми для содержания домашних кошек, а также заниматься обработкой сырого мяса и есть непрожаренное мясо и овощи, не прошедшие тепловую обработку, так как они могут быть источником заражения.

Туберкулез. Kendig показал, что из 41 ребенка, матери которых страдали туберкулезом, причем в неактивной стадии, 20 детей впоследствии оказались инфицированными. Пятнадцать новорожденных были изолированы от матерей с момента рождения в течение от 7 нед до 2 лет, однако у 8 из них развилась туберкулезная инфекция. Автор пришел к выводу, что наилучшим мероприятием для профилактики туберкулеза у детей является проведение вакцинации БЦЖ в неонатальном периоде и временная изоляция ребенка от матери до появления отрицательных туберкулиновых проб [15]. Эти данные подтверждаются

исследованиями, проведенными Anttolainen [16]. Детей, у матерей которых, а также у лиц, проживающих совместно, посевы мокроты были положительными, не следует выписывать домой вплоть до получения у окружающих их лиц отрицательных результатов посевов мокроты.

Интранатальные инфекции

Хориоамнионит и продолжительный безводный период. Клинически хориоамнионит диагностируется редко, хотя на самом деле часто сопутствует преждевременным родам, а также родам с родовым излитием вод и/или продолжительным безводным периодом. Проведение широкого изучения действия антибактериальных препаратов с осуществлением контроля еще только предстоит, но имеющиеся в настоящее время данные дают основание полагать, что антибактериальная терапия не создает преимуществ для плода, хотя и снижает послеродовую заболеваемость инфекциями у матерей [17]. Schutte и соавт. считают, что при родовом излитии вод степень риска развития инфекции зависит от двух независимых факторов: срока внутриутробного развития и длительности интервала между влагалищным исследованием и моментом родоразрешения. Цитируемые авторы считают, что консервативное ведение родов может быть оправдано при наличии условий, позволяющих избежать проведения влагалищного исследования, вплоть до спонтанного родоразрешения, которого можно ожидать в течение 24 ч [18]. При наличии клинических признаков хориоамнионита, таких как подъем температуры и повышение числа нейтрофильных лейкоцитов у матери, зловонные околоплодные воды и тахикардия плода, следует немедленно приступить к родоразрешению. Проведение у роженицы антибактериальной терапии, эффективной относительно наиболее вероятных анаэробных микроорганизмов, имеет важнейшее значение в такой ситуации и дозы применяемых препаратов должны обеспечивать проникновение их в организм плода.

Ведение случаев инфекции с известным носительством стрептококков группы В. Результаты обследований, проведенных на немногочисленном клиническом материале, показывают, что применение пенициллина у женщин в родах [19, 20] или с 38-й нед беременности до родоразрешения [21] предупреждает или значительно снижает вероятность колонизации новорожденного и, следовательно, раннего развития заболевания. Очень важно, что подобная терапия может не влиять на процесс колонизации и развитие заболевания в позднем периоде [20]. При малейшей возможности следует избегать любого активного акушерского вмешательства, как, например, частые влагалищные исследования, амниотомия и мониторинг за состоянием плода с помощью трансцервикальных датчиков, что позволит снизить риск проникновения микроорганизмов в амниотическую жидкость.

Ведение случаев инфекции с известным носительством *Chlamidia trachomatis*. Данные двух предварительных сообщений дают основание предполагать, что лечение эритромицином женщины, колонизированной микроорганизмами *C. trachomatis*, позволяет предупредить развитие заболевания у новорожденных [22, 23].

Случаи невыявленного носительства. Обследование всех беременных с целью выявления носительства стрептококков группы В или других патогенных микроорганизмов влагалища не представляется возможным, кроме того, поскольку носительство стрептококков группы В может быть транзитным, интермиттирующим, так же как и хроническим [24], проведения однократного скрининг-теста явно недостаточно. Выявление бессимптомного носительства кишечной патогенной флоры как, например, виды сальмонелл, шигелл и энтеропатогенных *E. coli*, также невозможно осуществить в широких масштабах. Однако в случае, если имеется информация о вспышке инфекции в конкретном районе или в отдельной семье, проведение мер, направленных на выявление носителей, представляется целесообразным, поскольку в этом случае необходимо изолировать ребенка, мать которого является носителем инфекции, от других новорожденных.

Инфекции, связанные с внутриматочным введением катетеров

При необходимости измерения внутриматочного давления в родах, как это имеет место при применении окситоцина, через канал шейки матки в амниотическую полость вводят катетер с отверстием на конце, заполненный жидкостью, причем его наружный конец герметично соединен с манометром. Roberts Steer в экспериментальных условиях изучали возможность прохождения подвижных бактерий внутрь по обычному внутриматочному катетеру. Эти авторы обнаружили, что в случае, если раствор, заполняющий катетер, не может использоваться бактериями в качестве питательного энергетического источника, то вероятность самостоятельного продвижения бактерий невелика. Следовательно, наилучшим раствором для заполнения катетера является стерильный изотонический раствор хлорида натрия, причем не следует стремиться получить при помощи катетера амниотическую жидкость, чтобы убедиться, что он находится в амниотической полости, вследствие того что амниотическая жидкость является питательной средой. Эти авторы также обнаружили, что создание петли по ходу катетера позволяет улавливать в ее верхнем отделе воздушные пузырьки, которые могут являться носителями бактерий [25]. Во время введения любого катетера или датчика для мониторингового контроля следует тщательно соблюдать правила асептики, чтобы инструменты, применяемые для введения, и само вводимое устройство не загряз-

нялись влагалищной флорой или флорой области промежности. Методы стерилизации и дезинфекции внутриматочных устройств для мониторингового контроля обсуждаются в следующих разделах настоящей главы.

Предупреждение постнатальной инфекции

Вероятные пути инфицирования

Наиболее распространенные пути проникновения инфекции в организм новорожденного после рождения мало отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых, за исключением отсутствия прямой передачи инфекции от одного новорожденного к другому. По степени важности такие пути проникновения инфекции можно расположить в следующем порядке: контакт с лицами, осуществляющими уход за новорожденным (обычно через руки), контакт с независимым источником инфекции в окружающей среде (с оборудованием, питательными смесями, инфузионными растворами, воздушно-капельная передача с каплями слюны персонала, а также с частицами сухого вещества, например, с тканями или обсемененными бактериями чешуйками кожи). Большинство бактерий, инфицирующих новорожденного после рождения, могут рассматриваться в качестве транзитной или постоянной микрофлоры организма. Другие бактерии такие, как *P. aeruginosa* и другие флюоресцирующие псевдомонады, а также *Flavobacterium meningosepticum*, не могут быть отнесены к этой группе [26]. Стафилококки, стрептококки, энтерококки, *Klostridium* и *Listeria* хорошо сохраняют жизнеспособность в пыли и на сухих поверхностях. За исключением видов *Klebsiella* — *Enterobacter* — *Serratia*, грамотрицательные микроорганизмы плохо сохраняются в подобных условиях, однако способны выживать во влажной среде, в которой некоторые из них могут размножаться [26]. В недавно представленном обзоре Eickhoff анализирует эффективность различных используемых в больницах рекомендаций по предупреждению инфекций. Эффективность этих рекомендаций, имеющих непосредственное отношение к новорожденным, подтверждается лишь в отношении мытья рук, стерилизации инструмента, предназначенного для введения за пределы кожного и слизистого барьера, ухода за внутривенными катетерами и за оборудованием, предназначенным для поддержания функции дыхания. Дезинфекция полов, стен, раковин, использование ультрафиолетового облучения, покрытие поверхностей химическими дезинфицирующими веществами в виде мелкодисперсных спреев, использование систем с ламинарным током воздуха, а также применение внутривенных (терминальных) фильтров являются мероприятиями, эффективность которых весьма сомнительна или вообще не отмечается [27]. Следовательно, основное внимание в последующих разделах будет уделено первой категории мероприятий, и, хотя

многие данные были получены не на материале отделений для новорожденных, они представляются приемлемыми и для данной окружающей среды.

Передача инфекции через руки. По всеобщему признанию, перенос бактерий руками персонала является наиболее важным путем передачи инфекции в постнатальном периоде. Однако точное численное выражение значения этого пути передачи инфекции установить невозможно. Практически все люди являются носителями *S. epidermidis*, микрококков и дифтероидных бактерий, имеющих на коже в качестве нормально обитающей флоры, а также других микроорганизмов, включая дрожжевидные формы и грамотрицательные бактерии, обнаруживаемые на коже лишь в небольших количествах [28]. *S. aureus* иногда выявляется на поверхности пальцев рук, хотя в качестве части нормально обитающей флоры этот микроорганизм специфически локализуется в полости носа и области промежности [29]. Наиболее высокое содержание микроорганизмов отмечается на коже, окружающей ногтевые ложа, а также под ногтями. У больничного персонала, работающего в определенных отделениях, где широкое распространение имеют грамотрицательные бактерии (как в отделениях новорожденных), может отмечаться наличие грамотрицательной флоры, превышающей норму [30]. Кроме того, сухость и нарушение целостности поверхности кожи рук усиливают тенденцию к носительству микроорганизмов.

Флора, имеющаяся на коже рук, с большим трудом удаляется при мытье рук; однако транзиторные формы бактерий практически полностью удаляются при мытье рук в проточной воде с мылом или даже при простом обмывании в проточной воде без мыла [31, 32]. Эксперименты по оценке эффективности методик мытья рук с использованием красителей показали, что многие лица при мытье рук пропускают определенные участки больших пальцев и зоны кончиков пальцев. Кроме того, правая рука вымывается менее тщательно, чем левая, что возможно связано с праворукостью [33]. Потирающие движения во время мытья отделяют с поверхности рук бактерии, которые затем разбрызгиваются в воздухе и оседают на поверхностях помещения, в особенности на объектах, обладающих статическим электрическим зарядом, например на пластиковых корпусах наборов, используемых для инфузионной терапии [34]. В ряде экспериментов было показано значительное увеличение в воздухе числа частиц, несущих жизнеспособную флору, с кожных покровов после мытья рук с помощью кускового мыла, при применении вместо мыла какого-либо из трех средств для дезинфекции рук, используемых в хирургической практике, содержащих йодистый повидон (продукт реакции йода с поливинилпирролидоном), глюконат хлоргексидина или гексахлорофен, удавалось подавить распространение бактерий, однако распыление чешуек кожи сохранялось. При обтирании кожи рук спиртовым лосьоном, содержащим хлоргексидин, приблизительно в течение 30 с прекраща-

лось распространение и бактерий, и чешуек кожи [34]. Предполагается, что медицинские сестры и врачи обязаны мыть руки до и после любого контакта с новорожденным. Это означает, что в отделениях интенсивной терапии новорожденных медицинский персонал должен мыть руки около 100 раз в течение 8-часового рабочего дня [35], а при применении мыла, содержащего хлоргексидин, всего лишь в течение недели, у некоторых лиц отмечалось фактическое повышение количества бактерий на коже рук до и после их мытья. Таким образом, предложение о [34] частичной замене мытья рук протиранием их спиртовым лосьоном является достаточно обоснованным. Этот метод позволяет сберечь время, является более экономичным и, кроме того, в большей степени способствует снижению численности транзиторных микроорганизмов, чем мытье рук в воде с мылом [36]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения в условиях реальной рабочей обстановки. Самое тщательное мытье рук будет неэффективным, если персонал после этого прикасается к ручкам кранов или касается крышек контейнеров для использованных полотенец.

Перчатки для одноразового использования. Использование свободно облегающих нестерильных (фабрично обработанных) пластиковых перчаток во время ухода за новорожденными представляется рациональным. Мы не располагаем данными о значении таких перчаток для предупреждения перекрестной инфекции, но считаем их применение полезным.

Стерилизация и дезинфекция

Очень важно различать понятия стерилизации (т. е. полное уничтожение или удаление всех микроорганизмов, в том числе и наиболее резистентных бактериальных спор) и дезинфекции (т. е. снижение численности не образующих споры или вегетативных микроорганизмов до безопасных или относительно безопасных уровней) [37].

Стерилизация. Стерилизация может осуществляться путем тепловой обработки либо во влажных условиях при повышенном атмосферном давлении (автоклавирование), либо в сухих условиях при нормальном давлении (ионизирующая радиация) — только в промышленных условиях. Стерилизация также возможна с помощью химических методов с использованием газообразной окиси этилена, газообразного формальдегида или раствора глютаральдегида. При помощи химических методов не всегда достигается полная стерилизация вследствие того, что споридная активность химических веществ варьирует [38]. Недостаточным методом стерилизации является обработка предметов в кипящей воде (100 °C), так как все споры уничтожаются при температуре около 121 °C. Методы стерилизации с использованием тепловой обработки поддаются эффективному контролю и должны быть полностью надежными, хотя в отношении

Таблица 14
 ПРИМЕНЕНИЕ, АКТИВНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ¹

Название дезинфицирующего средства	Рекомендуемое применение	Умеренная, низкая активность или отсутствие активности	Побочные эффекты
Спирты: этиловый изопропиловый	Дезинфекция кожи	В отношении спор отсутствует	Всасывается с поверхности кожи новорожденных, возможны ожоги кожи
Альдегиды: формальдегид глутаральдегид	Стерилизация нетермостойких материалов	В отношении спор выражена, но проявляется медленно	Раздражают ткани и слизистые оболочки (см. текст)
Дигуаниды: хлоргексидин	Дезинфекция кожи и пу- почной ранки	В отношении спор и кислотоустойчивых бактерий отсутствует. В отношении грамотрицательных бактерий умеренная инактивация при использовании мыла	У недоношенных возможны ожоги кожи
Галогены: гипохлорит	Дезинфекция бутылочек для питания и сосок Дезинфекция чистых поверхностей помещений, моек, раковин, ванн	—	Легко инактивируются при взаимодействии с органическими материалами. При взаимодействии с кислотами выделяется свободный хлор; в замкнутых пространствах приводит к вредным последствиям

Йод и йодофоры	Дезинфекция кожи	В отношении спор умеренная, проявляется медленно	Повторное применение приводит к всасыванию с неповрежденной кожи у недоношенных детей и к нарушениям функции щитовидной железы (см. текст). Возможны ожоги у недоношенных детей
Фенолы чистый (светлый раствор)	Дезинфекция загрязненных поверхностей помещений (полов)	В отношении спор отсутствует или слабо выражена, в отношении кислотоустойчивых бактерий умеренная	При контакте с кожей проявляется коррозивное и токсическое действие. Нельзя использовать для обработки оборудования, контактирующего со слизистыми оболочками
гексахлорофен	Дезинфекция кожи и пупочной ранки	В отношении спор отсутствует, в отношении грамотрицательных и кислотоустойчивых бактерий низкая	Повторное применение ведет к всасыванию с неповрежденной кожи недоношенных детей; обладает потенциальным нейротоксическим свойством (см. текст)

¹ Цит. по Lowbury и соавт. [37], Ayliffe и соавт. [48], Maurer [42].

некоторых материалов, чувствительных к действию тепла, такую обработку применять нельзя [39]. В задачу настоящей книги не входят подробное описание методов укладки и контейнеров, используемых для тепловой стерилизации оборудования, а также подробности температурного режима стерилизации, времени экспозиции и величины давления, а также концентрации и времени экспозиции для различных химических веществ, применяемых при стерилизации. Информация по этим вопросам, а также изложение методов контроля эффективности стерилизации представлены в других работах [37, 39], с которыми должна быть знакома микробиологическая служба больницы. Однако очень важно не забывать, что тепловая и особенно химическая стерилизация могут оказаться неэффективными в случае, если оборудование, направляемое на стерилизацию, после использования не прошло тщательной механической очистки. Кроме того, даже после тщательной стерилизации в центральном отделении стерилизации материалов больницы стерильность упаковок с материалом может быть нарушена при транспортировке и неправильном распечатывании или в результате повреждения фараоновыми муравьями.

Дезинфекция. Дезинфицирующие средства, считающиеся в настоящее время наиболее надежными, рекомендации по их использованию, пределы их действий, а также возможные побочные эффекты приводятся в табл. 14. Источниками многочисленных вспышек инфекции были загрязненные бактериями дезинфицирующие средства [37, 40—42]. В настоящее время в больничных условиях применяют упаковки дезинфицирующих средств для одноразового использования, которые должны заменить большие бутылки, использование которых повышает риск загрязнения, особенно при постоянном добавлении растворов [41]. Нельзя закрывать бутылки натуральными пробками, так как в их составе содержатся вещества, способные инактивировать антисептические средства [44].

Оборудование и материалы. Во всех случаях при наличии финансовых возможностей следует использовать оборудование и материалы одноразового применения; большинство таких изделий в настоящее время стерилизуются с помощью ионизирующей радиации в промышленных условиях. К ним следует отнести: зажимы для пуповины, эндотрахеальные трубки, катетеры для пупочных сосудов и для отсосов, желудочные зонды, шприцы, а также поливиниловые контейнеры, трубки и иглы для внутривенной терапии. Методы для стерилизации и дезинфекции оборудования многократного использования, которое может применяться в специальных отделениях и отделениях интенсивной терапии, приведены в табл. 15. Наиболее целесообразным является стремление свести число используемых в отделении дезинфицирующих средств к минимуму. Методы дезинфекции адекватны для обработки инкубаторов, обогревателей, кроваток, мониторов, ларингоскопов, стетоскопов и манжеток

Таблица 15

МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ ИЛИ ДЕЗИНФЕКЦИИ ОБОРУДОВАНИЯ,
ПРИМЕНЯЕМОГО В НЕОНАТОЛОГИИ

Инструменты и оборудование	Методы обработки
Манжетки для измерения артериального давления	Протирка спиртом
Молокоотсосы (Egnell)	Тепловая стерилизация накладки, резиновых пробок, изогнутых металлических трубок и бутылочек, пластиковых трубок, соединяющих собирательную трубку и молокосорник
Маски для лица много-разового использования	Обработка низкотемпературным паром или глютаральдегидом
Бутылочки для питания	Автоклавирование; при отсутствии автоклава — обработка гипохлоритом или в машине для мытья посуды при 80—85 °С
Увлажнители	Обработка низкотемпературным паром
Инкубаторы (кувезы)	После мытья поверхностей детергентами протирка гипохлоритом или раствором хлоргексидина, затем тщательное обмывание водой и высушивание. Следует оставить в открытом виде для проветривания. Обработка кабины кувеза формальдегидом необязательна. Особое внимание следует уделить поддонам, особенно в кувезах старых моделей. Хранение в сухом виде. Во время эксплуатации кувеза к 1 л воды в увлажнитель следует добавить уксусную кислоту (7,5 мл 2% раствора). Воду в увлажнителе следует ежедневно заменять. Ребенка не следует держать в одном кувезе больше недели
Клинки ларингоскопа	Обработка низкотемпературным паром или глютаральдегидом
Электроды монитора	Промывка спиртом
Датчики давления	Обработка головки датчика глютаральдегидом. При возможности применение насадки для однократного использования
Стетоскопы	Протирка спиртом наконечника с насадками
Отсосы	Автоклавирование или машинная мойка банок и трубок, которые следует заменять через 24 ч
Соски	Автоклавирование; при отсутствии автоклава следует использовать обработку гипохлоритом
Термометры	Ректальные термометры: удаление вазелина с помощью 70% спирта, выдержка в сухом контейнере (применение одноразовых контейнеров снижает степень бактериального загрязнения). Другие: после использования следует поместить в 70% спирт, а затем в сухой контейнер
Аппараты ИВЛ	С замкнутой системой: автоклавирование шлангов вдоха и выдоха. С открытой системой: низкотемпературный пар, глютаральдегид или обработка перекисью водорода

для измерения артериального давления. Оборудование, предназначенное для введения в ткани, материалы, используемые для обработки ран и наложения повязок после инвазивных процедур, например, таких, как люмбальная пункция, — несомненно подлежат стерилизации. Стерилизация дыхательных контуров аппаратуры для ИЛВ раньше была сопряжена с определенными трудностями; в современных вентиляторах предусмотрены легко отсоединяемые контуры дыхания, которые могут быть подвержены автоклавированию. Наилучшим методом обработки других частей вентилятора, а также всех шлангов, соединяющих больного и дыхательный аппарат, является обработка паром при низкой температуре (дезинфекция), а также с использованием глютаральдегида и перекиси водорода [37, 45]. Многие ткани в некоторой степени способны абсорбировать глютаральдегид [46]; не исключена возможность, что это вещество играло роль раздражения слизистой оболочки дыхательных путей у некоторых недоношенных детей [47]. В настоящее время промышленность выпускает множество новых видов препаратов глютаральдегида. Щелочные варианты глютаральдегидов, как правило, являются более активными, однако некоторые из них в отличие от кислых глютаральдегидов требуют добавления активатора. Активированные растворы имеют различную степень годности, ограниченную в некоторых случаях 14-ю днями, в других — сохраняют вплоть до одного месяца, хотя спорицидная активность на протяжении этого периода постепенно снижается [37, 42, 48].

Инфузионная терапия

В течение последнего десятилетия наблюдается постоянный рост распространения и повышение продолжительности внутрисосудистой инфузионной терапии в отделениях интенсивной терапии новорожденных. В некоторых случаях такое лечение, несомненно, проводят по жизненным показаниям, однако тем не менее необходимо применять меры, направленные на предотвращение инфекций, связанных с этой терапией. Однако относительно низкая частота заболеваемости, наблюдаемая при тщательном уходе за инфузионной системой, подключенной к периферической или центральной вене, свидетельствует о том, что рекомендации относительно деталей применения подобных систем относятся скорее к области теории.

Контейнеры. Пластиковые упаковки для инфузионных растворов все более вытесняют стеклянные контейнеры. Пластиковые контейнеры создают повышенную безопасность, поскольку нет необходимости запечатывать их с помощью резиновых пробок, которые могут неплотно прилегать к стенкам контейнера, а также в некоторых случаях создавать условия для проникновения микроорганизмов в раствор при введении иглы. Наличие микроскопических трещин в стекле, загрязнение твер-

дыми частицами, а также возможность внесения инфекции в контейнеры при обработке их охлаждающей водой в камерах для автоклавирования являются дополнительными факторами риска при использовании стеклянных контейнеров [49]. Пластиковые контейнеры, сделанные из хлорида поливинила или полиэтилена, обладают преимуществами в связи с возможностью их однократного использования, а также наполнения и запечатывания с помощью одной машины, что снижает риск их загрязнения. Фараоновы муравьи иногда проникают и в эти контейнеры [50], прогрызая в них отверстия [51]. Легкое сдавливание контейнеров перед употреблением позволяет выявить дефекты поверхности.

Эксперименты показали, что многие инфузионные растворы способствуют бактериальному росту. Виды *Klebsiella* — *Enterobacter* — *Serratia*, а также *P. aeruginosa* растут в 5% растворе декстрозы (глюкозы); виды *Klebsiella* — *Enterobacter* — *Serratia* растут в обычном изотоническом растворе хлорида натрия, рост *P. aeruginosa*, видов *Serratia* и *P. aeruginosa* наблюдается в дистиллированной воде. Все виды перечисленных микроорганизмов, а также стафилококки, энтерококки, *E. coli* и виды *Proteus*, *Acinetobacter* и *C. albicans* способны размножаться в 10% жировых эмульсиях, и большинство из них способны к росту в 10% растворе гидролизатов казеина. Некоторые другие препараты аминокислот поддерживают рост энтерококков, *Enterobacter* и *Candida* [52]. Хотя необходимо строго соблюдать правила проверки контейнера перед употреблением на наличие помутнений или преципитатов в растворе, тем не менее даже количество бактерий, превышающее 10^6 /мл, можно не обнаружить визуально [52]. Нарушение технологического процесса стерилизации контейнеров в промышленных условиях имело место как в Великобритании, так и в США [53—55], и хотя подобные случаи встречаются редко, они могут приводить к потенциально катастрофическим последствиям в широких масштабах.

Добавки к инфузионным растворам. Имеются немногочисленные сообщения относительно загрязнения бактериями инфузионных растворов во время добавления к ним различных лекарственных средств [56], причем приводятся данные о бактериальном загрязнении включенных в систему трехходовых переходников [57]. Необходимо свести к минимуму добавки препаратов к растворам или к крови, кроме того, их никогда не следует смешивать с растворами, применяемыми для полного парентерального питания. Перед каждым введением препаратов в контейнер или трубку инфузионной системы место введения следует вначале обработать 70% спиртом.

Установка инфузионных систем. Принципы асептики, применяемые в хирургии, должны соблюдаться и при налаживании инфузионной системы и уходе за ней. Наибольшие затруднения при этом, вероятно, испытывают неонатологи в результате возникновения дополнительных проблем, связанных с небольшими

размерами кровеносных сосудов у детей. Верхние конечности и кожа головы обычно менее загрязнены, чем нижние конечности, в связи с чем предпочтительно использование этих участков тела. Особое внимание следует уделять дезинфекции рук оператора, использованию перчаток, а также дезинфекции кожи на участке установки инфузионной иглы. С помощью фаготипирования было установлено, что некоторые случаи стафилококковой септицемии, развившейся после инфузионной терапии у взрослых больных, были вызваны микроорганизмами, носителями которых были врачи, устанавливающие инфузионную линию [58]; кожа больного также является самостоятельным источником микроорганизмов [59—62]. С развитием более широкого применения инфузионной терапии *S. epidermidis* занял ведущее место среди микроорганизмов, вызывающих бактериемию в отделении интенсивной терапии новорожденных в Hammersmith Hospital за последние годы [63]. Плохая подгонка соединений в инфузионной системе, а также неправильное выполнение манипуляций способствуют проникновению микроорганизмов. При введении внутривенных катетеров следует пользоваться стерильными перчатками, а, кроме того, все операции на участке инфузии, а также манипуляции с различными катетерами, включенными в инфузионную линию, следует выполнять в одноразовых перчатках. Для обработки кожи новорожденного можно применять 0,5% раствор хлоргексидина в 70% спирте или раствор йода с последующей обработкой через 30 с 70% спиртом¹ (возможные осложнения описаны в табл. 14).

Иглы и пластиковые катетеры. Развитие местной инфекции при использовании для пунктирования вен кожи головы стальных игл отмечается реже, чем при применении полиэтиленовых катетеров [65]. Поскольку при использовании катетеров инфильтрация тканей затрудняется, их, как правило, устанавливают в вене на более продолжительное время, что повышает риск развития инфекции [66]. В недавно проведенном исследовании с произвольным подбором клинического материала и проведении контроля за результатами по изучению реакции новорожденных с массой тела 2000 г и менее на введение стальных игл № 25 и тефлоновых катетеров № 24 не выявлялось описанных выше недостатков, как при применении катетеров, сохраняющих функциональную способность в течение времени, в 3 раза превышающего таковое при использовании стальных игл [67]. На основании методов полуколичественного анализа культур МакИ и соавт. пришли к выводу, что хотя местная воспалительная реакция, несомненно, развивается гораздо чаще при использовании кате-

¹ Во время более продолжительных инфузий через катетеры, установленные в центральных венах или пупочных артериях, целесообразно при замене инфузионных растворов обрабатывать канекторы раствором хлоргексидина в спирте. На горячих поверхностях йод быстро разлагается, в связи с чем его эффективность в качестве стерилизующего кожу средства понижается по мере увеличения продолжительности операции [64].

теров, но это явление, по-видимому, не имеет отношения к инфекции [68] (см. гл. 5).

Использование фильтров. Каких-либо преимуществ при использовании фильтра (милипор) во время внутривенной инфузионной терапии, проводимой у взрослых больных, продемонстрировано не было. Кроме того, при использовании фильтра не получено данных подтверждающих какое-либо значительное снижение частоты развития тромбофлебитов и бактериального загрязнения каниюлей.

Местное применение антибактериальных препаратов в зоне пункций. Маки привел обзор случаев применения антибактериальных лекарственных препаратов местно в зоне введения катетера или иглы. Судя по обобщенным данным, приведенным в работах, были получены положительные результаты при использовании полимиксина, неомицина и бацитрацина. Отмечалась эффективность комбинированного использования этих трех препаратов, наносимых на кожу в момент введения, а также в виде мази через определенные интервалы в последующем. Однако возможность развития резистентных грамотрицательных микроорганизмов и грибковой инфекции в результате подобного применения [59] препаратов дает основание считать, что безопасность и преимущество подобной практики, особенно для отделений новорожденных, все еще не доказаны. Участки местного введения должны быть всегда защищены, желательно при помощи большого отрезка лейкопластыря, предотвращающего выskalывание катетера или иглы из вены и в то же время не препятствующего проведению регулярных осмотров места введения.

Смена инфузионных линий. Оценка продолжительности работы одной инфузионной системы для обеспечения безопасности развития инфекций не проводилась. Однако не было получено данных о том, что частота развития инфекционных осложнений (у взрослых) при инфузии, продолжающейся в течение 25—48 ч, превышает таковую при инфузии в течение 1—24 ч. Исключения наблюдаются при использовании препаратов крови и жировых эмульсий, время введения которых не должно превышать 48 ч [69]; при применении этих препаратов рекомендуется заменять инфузионную систему каждые 24 ч.

Приготовление растворов для полного парентерального питания. Растворы для парентерального питания должны приготавливать в аптеке, а в отделении при необходимости внесение добавок в растворы обычно следует проводить в кабинете с ламинарным током воздуха. Необходимо стараться использовать растворы непосредственно сразу после приготовления; при отсутствии такой возможности допускается кратковременное хранение растворов при температуре 4 °С. Для того чтобы можно было часто менять упаковки растворов во время инфузии, следует расфасовывать их в относительно небольших объемах. Как уже указывалось выше, инфузионные системы следует менять каждые 24—48 ч. При исследовании вспышки эпидемии

бактериемий, вызванных *S. epidermidis* в отделении интенсивной терапии новорожденных, в качестве возможной причины предполагалась вероятность загрязнения инфузионных растворов во время забора пробы и исследования культур при помощи тестов на стерильность этих растворов [70, 71].

Чистота окружающей среды

Как подчеркивает Eickhoff, существует небольшое число факторов, подтверждающих важность дезинфекции окружающей среды в предупреждении инфекции [27]. Однако в отделениях новорожденных нельзя невнимательно относиться к уборке, по крайней мере органических нечистот. Их наличие снижает эффективность стерилизации и дезинфекции в отделении и свидетельствует о низком уровне выполнения гигиенических требований. Обслуживание отделений новорожденных обеспечивается на более высоком уровне закрепленными за этим отделением работниками из постоянного штата больницы, чем повременными рабочими. Лица, ответственные за уборку отделений новорожденных, должны быть убеждены в том, что они являются полноправными членами коллектива, выполняющими важную работу, а также сознательно относиться к своей работе и понимать особую подверженность инфекциям обслуживаемых ими пациентов.

Дезинфекция неповрежденных стен и потолков необходима лишь в случаях вспышки бактериального загрязнения, поскольку на поверхностях стен вследствие их гладкости, чистоты и сухости содержится небольшое число бактерий. Однако оголенная неровная штукатурка, особенно при наличии влажности в результате конденсации, может быть интенсивно колонизирована бактериями. В этих случаях необходимо срочное проведение ремонта [37].

Полы в отделениях находятся в состоянии сильного бактериального загрязнения, за исключением кратковременных периодов непосредственно после влажной обработки дезинфицирующими средствами. При попадании загрязненного материала на пол для обработки небольшой площади достаточно протирания спиртом, тогда как при большей площади загрязнения следует использовать светлые растворы фенолов (карболовую кислоту). Дезинфекцию трущихся поверхностей щеток можно осуществлять, замачивая их в 1% растворе гипохлорида в течение 30 мин с последующим промыванием в воде и высушиванием; альтернативным методом может служить автоклавирование [37]. Обработка других поверхностей помещения обычно сводится к влажной протирке, проводимой один раз в день с использованием одноразовых протирачных материалов, дезинфицирующих средств и воды. В стоках детских ванночек, раковин и ванн обычно отмечается наличие *P. aeruginosa*, однако дезинфекция с помощью химических средств обычно оказывается не-

эффективной. При проектировании ванн следует отказаться от внесения в конструкцию отверстий для предупреждения перелива, однако следует предусмотреть возможности, чтобы струя воды, вытекающей из смесителя, попадала непосредственно на дно ванной, а не в сточную трубу. В раковинах для мытья рук не следует устанавливать сливные пробки. Необходимо содержать мыльницы в сухом состоянии, а при использовании жидкого мыла рост бактерий следует предупреждать путем регулярного их очищения.

Для этой цели нельзя использовать щетки для ногтей. Мыльницы обычно достаточно очищать детергентами, действие которых при необходимости можно усиливать добавлением порошка гипохлорида, причем такую обработку следует проводить не реже одного раза в день. Водопроводные краны должны быть устроены таким образом, чтобы их можно было закрывать и открывать локтем, ногой или коленом, одноразовые бумажные полотенца необходимо хранить в специальных раздаточных контейнерах, а после использования складывать в пластиковые баки. После каждого использования ванны следует дезинфицировать с помощью гипохлорида.

В отделении новорожденных, в котором многие дети были колонизированы *V. segeus*, этот микроорганизм был выделен из белья (свежие пеленки, полученные из прачечной). Было сделано заключение о том, что пеленки являлись своеобразным транспортным средством для распространения микроорганизмов среди новорожденных через руки медицинских сестер, с которых также были выделены эти микроорганизмы. При хранении белья, находящегося сверху пачки, как правило, более интенсивно загрязнено бактериями, чем находящееся внизу или в середине [72].

Планировка отделений для новорожденных

Отделения для здоровых новорожденных. В настоящее время почти везде мать и новорожденный находятся в отделении вместе (отделение мать — дитя), с самого начала матери следует оказывать дружескую помощь и ободрять советами по уходу за ее ребенком. Согласно рекомендациям, площадь, занимаемая одной парой мать — дитя, должна составлять не менее 50 кв. м, причем в каждой палате следует размещать не более четырех пар. Каждая палата, как одноместная, так и многоместная, должна быть оборудована отдельной раковиной для мытья, краны которой могут закрываться с помощью локтя или колена. Имеются конструкции детских кроваток с приспособлением для хранения индивидуального набора чистых пеленок, белья, а также ваты и марли для ухода за кожей новорожденного. После выписки детей из больницы каждую кроватку необходимо тщательно очистить и продезинфицировать, испачканные пеленки сложить в пластиковые баки отдельно от использо-

ванной одежды и постельного белья, а баки следует закрывать крышками и часто опорожнять.

Отделение интенсивной терапии. Большинству врачей приходится довольствоваться условиями, которыми располагает та или иная больница, и лишь немногие из них в течение своей медицинской деятельности получают возможность участвовать в проектировании отделений и работать в идеальной обстановке. При планировке отделения, если основной целью является предупреждение распространения инфекции, важнейшим элементом становится наличие достаточного пространства. Следующим по значению является наличие адекватного числа раковин, по крайней мере по одной раковине на каждых 4—6 новорожденных или по одной раковине в палате, какой-бы маленькой она ни была по размерам. Централизованная подводка труб (например, с кислородом) позволяет избежать использования сложного, занимающего много места и собирающего пыль оборудования. Из других условий необходимы создание возможности изоляции нескольких новорожденных, адекватная вентиляция помещения и минимальное использование поверхностей, собирающих пыль, например, полок. Некоторые из этих рекомендаций требуют подробного рассмотрения и следует подчеркнуть, что они носят скорее теоретический характер, чем практический.

Необходимая площадь помещения. Согласно рекомендациям американской Академии педиатрии в отделении интенсивной терапии на одного новорожденного следует выделять 5—6 кв. м площади. «Инкубаторы должны располагаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга, причем ширина проходов между ними должна составлять 2,5 м» [73]. В зоне промежуточной терапии предлагается выделять 3 кв. м площади на одного ребенка. Достаточная площадь для хранения оборудования и материала, которая обеспечивается лишь в редких случаях, также играет важную роль, причем к ней относятся комнаты для хранения белья, запасов медикаментов, стерильного материала, а также для крупного оборудования, не используемого в данный момент (инкубаторы, лампы для фототерапии и аппарата для ИВЛ). Если в отделении не используют коммерчески приготовленные молочные смеси, возникает необходимость в создании молочной кухни, в которой следует выделить два раздельных помещения: для приготовления питательных смесей и для мытья бутылочек и сосок.

Условия для изоляции детей. Совершенно очевидно, что даже при условии полной изоляции новорожденных друг от друга в отделении реальная полная изоляция детей в отделении интенсивной терапии достигается при условии, что уход за каждым новорожденным осуществляется специально выделенным отдельным персоналом, в распоряжении которого имеется специально выделенное отдельное оборудование для поддерживающей терапии. Эти условия, несомненно, могут быть соблюдены лишь в редких случаях. Практика группировки де-

тей, родившихся в течение одного или более последующих дней может, в какой-то степени удовлетворяет этим требованиям, однако авторы не располагают доказательствами в пользу этого. Такие условия обычно легче создать для матерей и новорожденных, находящихся в отделении мать — дитя.

Адекватная вентиляция. Поскольку почти у всех детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии новорожденных, отмечается недержание сфинктеров, воздух в этих отделениях, как правило, загрязнен бактериями более интенсивно, чем в других отделениях [74]. Но даже в этих условиях воздушно-капельный путь передачи инфекции, возможность которого обуславливается наличием в воздухе сухих частиц среднего размера (15—25 мкм) или капель большего размера (более 100 мкм) [26], считают наименее вероятным. Грамположительные кокки могут выживать в воздухе и пыли, однако теряют при этом способность к размножению; вместе с тем грамотрицательные бактерии, весьма чувствительные к высушиванию, не способны выживать в этих условиях. Согласно требованиям Американской Академии педиатрии вентиляционная система «должна обеспечивать как минимум двенадцатикратный оборот воздуха в помещении за 1 час, причем характер воздушных потоков должен сводить к минимуму возможность сквозняков» [75]. Помещения детских отделений, размещающихся в старых зданиях, обычно не отвечают этим оптимальным требованиям, однако все еще остается не выясненным, какую роль играет плохая вентиляция (относительно указанных выше стандартов) в распространении инфекций в отделениях новорожденных. Несмотря на необычайную предрасположенность организма новорожденных к инфекциям, в настоящее время существует очень мало доводов в пользу установки в детских отделениях вентиляционного оборудования, применяемого в операционных помещениях (предусматривающих 20 кругооборотов воздуха в 1 ч), или создания дорогостоящих систем с ламинарным током воздуха, преимуществ которых для ведения больных все еще не подтверждены [37]. В 60-е годы снижение числа кругооборотов воздуха с 10 до 6 в 1 ч, а также ультрафиолетовое облучение помещений не привели к существенным изменениям степени колонизации стафилококками [76]. При наличии возможностей желательнее, чтобы вентиляционная система подавала воздух с улицы, а не из соседнего помещения больницы.

При выборе материала для настилки полов следует предусматривать возможность проведения влажной уборки. Подметание и натирка полов способствуют распространению в помещении огромного числа бактерий, которые могут длительно сохранять жизнеспособность в щелях пола [77], однако покрытие полов мастикой препятствует их распространению [78]. Использование у входа в отделение влажных половиков или половиков, пропитанных дезинфицирующими растворами, является малоэффективной защитой от бактериального загрязнения [37].

Другие меры предупреждения инфекций при уходе за новорожденными

Предупреждение конъюнктивита, вызванного гонококками и хламидиями. Обычно считают, что гонококковая инфекция, если она имеет место, должна выявляться во время беременности и у таких женщин должно проводиться лечение одновременно с контактирующими с ними лицами, что обеспечивает минимальный риск заражения для ребенка. В настоящее время подобные условия еще не обеспечиваются в широких масштабах, вследствие чего законы большинства штатов США предусматривают обязательное проведение профилактики гонококковой инфекции у новорожденного. Несмотря на то что инфекции, вызванные хламидиями, в настоящее время численно преобладают над таковыми, вызванными гонококками, сохранение последней на постоянно высоком уровне, а также рост числа штаммов *N. gonorrhoeae*, продуцирующих В-лактамазу, приводят к необходимости продолжать проведение профилактики по методу Креде с применением 1% раствора нитрата серебра. В качестве альтернативного метода допускается использование глазной мази (содержащей либо 1% тетрациклина, либо 0,5% эритромицина) [79]. Нитрат серебра все еще сохраняет свое значение в качестве наиболее эффективного препарата, причем число неудачных случаев при его применении составляет менее 1% [80, 81]; ион серебра вступает в соединение с белковыми молекулами микроорганизма, кроме того, на поверхности глаза создается слой проеитината серебра. Сразу после рождения ребенка в каждый глаз необходимо закапать по одной капле раствора, который следует хранить в специальных баночках, закрытых парафиновыми пробками, чтобы предотвратить испарение и обусловливаемое им повышение концентрации раствора. После закапывания глаза не следует промывать. Через 6 ч после обработки глаз у большинства новорожденных, как правило, развивается химический конъюнктивит, причем в большинстве случаев его признаки исчезают в течение 24 ч. Считают, что химический конъюнктивит не приводит к повышению частоты вторичной инфекции и не смазывает картину бактериальной инфекции [82]. Глазные мази необходимо наносить в виде полоски вдоль глазной щели, причем для каждого глаза следует использовать отдельный тюбик с мазью. Для окончательного выявления преимуществ использования указанных выше трех препаратов необходимо проведение дальнейших исследований [83]. При инфицировании глаз большим количеством микроорганизмов ни один из них не оказывает достаточно эффективного действия.

Во время обследования 20 детей было выявлено, что нитрат серебра в первые 90 мин жизни угнетает зрительные реакции, у 10 из наблюдаемых детей обработка глаз при помощи этого средства была выполнена после указанного времени [84]. В ходе другого исследования у детей, у которых глаза обрабатывали

нитратом серебра, на 2-й день жизни отмечались менее выраженные признаки бодрствования и элементы сканирующего поведения по сравнению с таковыми у детей, получавших плацебо в виде капель изотонического раствора хлорида серебра или капли нитрата серебра в комбинации с метенамином, причем следует отметить, что оба эти критерия играют важную роль для родителей [85]. В настоящее время в таких странах, как Великобритания, а также во многих скандинавских странах массовые профилактические мероприятия по защите населения от этой инфекции больше не практикуются. В таких условиях необходимо постоянно помнить о возможности возникновения гонококковой инфекции и располагать средствами для быстрого и эффективного лечения. Применение нитрата серебра в профилактических целях не предупреждает развития инфекции, вызванной *S. trachomatis*; высокоэффективное действие в отношении этого микроорганизма оказывает глазная мазь с эритромицином [86]. В процессе изучения методов профилактики стрептококковой (группы В) инфекции, проведенного в Даласе, было выявлено, что однократное внутримышечное введение пенициллина у детей при рождении явно не оказывает влияния на заболеваемость конъюнктивитом, вызванным гонококками и хламидиями [87].

Уход за кожей. При соблюдении соответствующих гигиенических требований по уходу за кожей не должно возникать необходимости в местном применении антибактериальных веществ. Это утверждение не относится к обработке области пупочной ранки при показанной катетеризации пупочных сосудов. Имеются данные о применении для обработки кожи гексахлорофена и хлоргексидина; для предупреждения колонизации пупочной ранки, кроме этих препаратов, а также полимиксина и различных его комбинаций, использовали бацитрацин, неомицин, сульфадиазин серебра и тройной краситель (бриллиантовый зеленый, флаваин, кристаллический фиолетовый).

Гексахлорофен. Этот дихлорированный фенол особенно активен в отношении грамположительных микроорганизмов, однако гораздо менее эффективен в отношении грамотрицательных бактерий. В течение 24 ч после нанесения гексахлорофена на кожу численность коагулазонегативных и коагулазоположительных стафилококков, а также, хотя и в меньшей степени, дифтероидных бактерий снижается. Угнетение роста этих микроорганизмов носит более выраженный характер при повторном применении препарата в течение дня [88, 89], причем одновременно отмечается рост колонизации *E. coli* [90], видами *Proteus* [91] и *S. albicans* [92].

В конце 50-х годов во всем мире отмечалось очень большое число случаев развития инфекций в отделениях новорожденных, вызванных *S. aureus* (часто фаготип 80/81). Была предпринята направленная борьба против этих микроорганизмов. В практику были введены такие меры, как организация палат «мать — ди-

тя» [93], кондиционирование воздуха [94], ультрафиолетовое облучение с целью обеспечения защитного действия [94], использование кремов для обработки носовых ходов [95], тройного красителя [96], а также наложение защитных повязок на область пупочной ранки [97]. Из других применявшихся мер можно отметить применение гексахлорофена для обмывания новорожденных и мытья рук персонала. Различия методик в момент их выполнения и интенсивность их применения у новорожденных с последующим обмыванием водой или без такового весьма варьировали [98]. Стафилококковая колонизация, распространявшаяся почти на всех детей, рожденных в больничных условиях в определенный отрезок времени, постепенно уменьшилась до уровня ниже 10%, что сопровождалось одновременным снижением стафилококковых инфекций. Следует, однако, отметить, что как Гилонге (Австралия) (1957—1959 гг.) [99], так и в одном детском отделении больницы в Эдинбурге (1956—1959 гг.) [100], сохранившаяся точная документация показывает, что относительно кожных форм стафилококкового сепсиса и стафилококковой колонизации еще до введения в практику ванн с гексахлорофеном уже наблюдался спад. Эта тенденция может отражать либо естественное снижение вирулентности *S. aureus*, либо, что более вероятно, повышение внимания, которое стали уделять педиатры всем аспектам ухода за новорожденными.

В конце 60-х годов в США были проведены экспериментальные исследования с целью выдачи лицензий на использование гексахлорофена в сельском хозяйстве. Эти работы выявили наличие неврологических отклонений у крыс и обезьян [101, 102], кроме того, в крови новорожденных под воздействием гексахлорофена обнаруживались определенные его концентрации, что четко указывает на возможность всасывания этого вещества с неповрежденной поверхности кожи [103]. Оно было особенно выражено у недоношенных детей [104], кожа которых отличается необычной проницаемостью [105]. В то время уже было известно, что гексахлорофен способен всасываться с участков пораженной кожи, вызывая в последующем развитие токсических эффектов [106, 107]; причиной трагедии, имевшей место во Франции и приведшей к смерти 30 новорожденных, было использование присыпки, содержащей 6% гексахлорофена (о чем не было известно), т. е. в концентрации, значительно превышавшей такую же обычно применявшихся препаратов [108]. Ретроспективное исследование случаев смерти в пренатальном периоде, проведенное в США, выявило вакуолизацию волокон миелина в белом веществе головного мозга. У значительно недоношенных детей была обнаружена спонгиозная энцефалопатия, сопровождающаяся наличием гексахлорофена в головном мозге [109, 110].

После того как в начале 1970 г. вследствие все возрастающей уверенности в отношении токсичности препарата во многих детских отделениях больниц США [111] и Великобритании [112, 113] перестали применять гексахлорофен, по крайней мере

у недоношенных новорожденных, было отмечено существенное повышение частоты стафилококковых инфекций. Во время симпозиума, проходившего в Вермонте, на котором большинство литературных сообщений об использовании гексахлорофена было подвергнуто критическому пересмотру, отмечалось, что в результате применения ванн с использованием гексахлорофена не удавалось остановить развития уже начавшихся эпидемий стафилококковых инфекций. В сообщении, поступившем из одного детского отделения, в котором прекратили использование гексахлорофена, описывалась вспышка инфекции, подавленная без возобновления применения этого вещества, при помощи других мер предупреждения распространения инфекций (мытьё рук и изоляция инфицированных новорожденных) [114].

Таким образом, можно сделать вывод, что применение гексахлорофена, несомненно, уменьшало количество стафилококков на коже и что использование этого препарата наряду с другими мерами предупреждения инфекции сопровождалось снижением стафилококковых инфекций в 60-е годы. Однако гексахлорофен можно рассматривать в качестве отвлекающего явления [98], ослабляющего внимание от необходимости строгого соблюдения гигиенических норм в отделениях новорожденных. В значительно переполненных палатах для здоровых новорожденных, с характерными для таких случаев быстрой сменой контингента и недостаточной численностью обслуживающего персонала, можно считать оправданным продолжение применения ежедневных ванн с гексахлорофеном в виде 3% эмульсии у детей в течение 1-й недели жизни при условии последующего тщательного обмывания тела ребенка водой. Эта методика неприемлема у недоношенных новорожденных, применение гексахлорофена у которых противопоказано вследствие возможных проявлений токсичности (которая остается недоказанной, за исключением новорожденных с наиболее маленьким гестационным возрастом).

Хлоргексидин. Этот бигуанид имеет несколько более широкий спектр антибактериальной активности по сравнению с гексахлорофеном. Некоторые препараты хлоргексидина в определенном количестве всасываются с неповрежденной кожи недоношенных новорожденных и в меньших количествах — с кожи доношенных новорожденных [115, 116]. В литературе не описаны проявления токсичности этого препарата, за исключением случаев гемолиза, отмеченного у взрослых больных после случайного внутривенного введения препарата, и случаев наступления глухоты после попадания препарата в полость среднего уха [117]. Эффективность сдерживающего воздействия на колонизацию *S. aureus* 1% порошка хлоргексидина не отличается от таковой при использовании 0,33% порошка гексахлорофена. Хлоргексидин может быть значительно активнее гексахлорофена в отношении колонизации грамотрицательными микроорганизмами [118—120].

Уход за пупочной ранкой. Пупочная ранка является главным очагом скопления стафилококков у новорожденных. В связи с этим уменьшение объема флоры пупочной ранки ведет к снижению колонизации других участков кожных покровов, а следовательно, и частоты кожных инфекций. Кроме этих препаратов, различные исследователи обрабатывали пупочную ранку при помощи спреев, содержащих полимиксин, бацитрацин и неомидин [121], мазей, в состав которых входили неомидин и бацитрацин [122], мази, содержащей только бацитрацин [123] или сульфадиазин серебра [124], а также при помощи тройного красителя [124—126]; причем применение всех этих веществ в определенной степени сдерживало колонизацию пупочной ранки. При ежедневном с момента рождения использовании спрея, содержавшего полимиксин, бацитрацин и неомидин, у 75% новорожденных не обнаруживалась колонизация области пупочной ранки [127]. В отношении стрептококков группы В эффективность определялась только у сульфадиазина серебра и тройного красителя. Повторного применения йодита повидона, а также других препаратов, содержащих йод, для обработки кожи и пупочной ранки у недоношенных новорожденных следует избегать, так как повышенная проницаемость кожи способствует всасыванию препарата и нарушение функции щитовидной железы [128, 129]. Мы не имеем сведений об исследовании с осуществлением контроля, свидетельствующих о преимуществе какого-либо из указанных выше препаратов. Один из методов, который мы использовали в повседневной практике, заключался в наложении на остаток пуповины стерильной лигатуры или скобки с последующей ежедневной обработкой спреем, содержащим полимиксин, бацитрацин или неомидин, до момента отпадения пуповины. Мы считаем, что с теоретической точки зрения преимущество этого метода доминирует над недостатками, учитывая также, что на современном этапе во многих детских отделениях омфалит у новорожденных отмечается относительно редко. Однако, по данным некоторых авторов, это заболевание все еще имеет место у детей [130].

Применение халатов, масок, шапочек и бахилл. До настоящего времени использование халатов, масок, шапочек и бахилл, по крайней мере в отделениях интенсивной терапии новорожденных и специального ухода за ними, было обязательным. Однако данных, подтверждающих такую необходимость, очень мало, и чем более сложны требования в отношении использования этих предметов, тем вероятнее, что они не будут соблюдаться.

Халаты. Халаты из хлопчатобумажных тканей проницаемы для бактерий, следовательно, они способны лишь частично предупреждать распространение микроорганизмов с одежды медицинского персонала на новорожденных и обратно. Одноразовые пластиковые фартуки значительно дешевле халатов, непроницаемы для бактерий и защищают одежду обслуживающего

персонала на наиболее вероятных участках загрязнения. В отделении интенсивной терапии новорожденных такие фартуки необходимо менять после обследования каждого ребенка. Предпочтительнее применять халаты с короткими руками, кроме того, для ухода за каждым новорожденным должен быть индивидуальный халат, который следует менять ежедневно или при загрязнении чаще. С поверхности кожи некоторых взрослых интенсивно распространяются стафилококки [131, 132]. У некоторых мужчин оно имеет профузный характер [133] и происходит в основном из зоны промежности. Для предупреждения распространения бактерий в воздухе таким лицам рекомендуется ношение прилегающей одежды, нижнего белья и брюк, плотно охватывающих область голеностопного сустава. Следует ожидать, что лица, страдающие хроническими заболеваниями кожи (псориаз, экзема, фурункулез), могут быть активными распространителями бактерий, однако, если они в других отношениях практически здоровы, то их выявление требует проведения сложных бактериологических исследований. Волосы могут быть заражены бактериями из других источников, причем ношение шапочек из хлопчатобумажных тканей или косынок не предупреждает распространения этих микроорганизмов. Передача бактерий такими распространителями в отделениях новорожденных, наиболее вероятно, осуществляется контактным путем в отличие от такового в ожоговых отделениях и операционных, где инфекция может передаваться по воздуху.

Маски. Бактерии более интенсивно распространяются во время разговора, кашля или чиханья из полости рта, чем из полости носа, однако ни в том, ни в другом случае передача их от здоровых лиц не играет значительной роли, хотя может иметь место вторичное заражение рук при прикосновении к носу. Ношение персоналом масок при уходе за здоровыми новорожденными не является необходимым, за исключением случаев наличия заболеваний верхних дыхательных путей, а также выполнения процедур, требующих асептических условий. Предложено много типов масок для медицинского персонала, причем недавно экспериментально была доказана эффективность их применения [134]. При необходимости предпочтительнее применять маски, рассчитанные для работы в операционных (трехслойные и одноразового пользования), причем маска должна закрывать и нос, и рот; недопустимо прикасаться к маске руками.

Бахиллы. В отличие от пластиковых бахиллы из льняных тканей, особенно намокшие, не предупреждают распространения бактерий; однако и те, и другие препятствуют переносу грязи органического происхождения в отделения новорожденных.

Не получено данных, подтверждающих, что использование бахилл в отделениях новорожденных улучшает контроль за инфекциями.

В результате нескольких небольших исследований, одно из которых проводилось под контролем, а два — с применением последовательных контрольных наблюдений (что не является идеальным вследствие изменения микрофлоры в детском отделении, переполненности и, следовательно, наличия риска инфекции), не выявили каких-либо преимуществ использования халатов и бахилл [135—137]. При проведении еще одного последовательно выполненного обследования сравнивались методы обычного использования халатов сестринским и врачебным персоналом и модифицированная методика, при которой весь персонал носил свою внутрибольничную одежду, а посетители халаты не надевали, однако, открывая окошки инкубаторов, а также извлекая новорожденных из инкубаторов, все лица были обязаны надевать халаты. Различий в показателях смертности, частоты инфекционной заболеваемости или изменений в характере бактериальной колонизации не отмечалось [138]. В результате пятого последовательного обследования, проведенного в отделении интенсивной терапии новорожденных, в ходе которого через каждые 2 мес попеременно и обслуживающий персонал, и посетители допускались в отделение в уличной одежде, без халатов (халаты надевали только, когда новорожденных брали на руки), во время модифицированных периодов отмечалась более высокая заболеваемость некротизирующим энтероколитом ($p=0,026$ в течение 6 мес обследования или $p=0,0015$); в течение более 25 мес показатели смертности и частоты развития инфекционных заболеваний не изменялись. На основании этих наблюдений авторы пришли к выводу, что использование халатов в условиях отделений третьего класса в целях предупреждения развития некротизирующего энтероколита имеет потенциальные преимущества, компенсирующие связанные с этим неудобства и затраты [139]. Как уже было сказано в последовательно проведенных исследованиях, можно выявить ряд слабых моментов. В заключение следует отметить, что, по-видимому, целесообразно продолжать ношение пластиковых фартуков в отделениях интенсивной терапии новорожденных. В случаях, когда в отделениях таких фартуков нет, при контакте с каждым новорожденным следует использовать другой халат.

Несмотря на большие затраты, связанные с обеспечением таких условий, следует, однако, стремиться к их созданию, тем более что обслуживающий персонал и посетители отделения всегда должны помнить о необычайной предрасположенности организма новорожденных к инфицированию.

Преимущества грудного вскармливания

Было показано, что новорожденные, находившиеся на грудном вскармливании (родившиеся влагалищным путем, с массой тела более 2500 г, в гестационном возрасте более 36 нед), которые между 4-м и 10-м днем жизни заболели менингитом или

инфекцией мочевыводящих путей (по-видимому, гематогенным пиелонефритом), до появления первых симптомов получили женское молоко в гораздо меньшем количестве, чем здоровые дети из контрольной группы. Результаты проведенных исследований показывают, что это связано в большей степени с низким уровнем секреции молока у некоторых матерей, чем с ухудшением сосательной функции у новорожденных по мере развития заболевания [140]. В настоящее время достаточно хорошо изучена природа антиинфекционных свойств женского молока и хотя точные данные, подтверждающие, что при условии соблюдения высоких гигиенических требований и при низкой неонатальной смертности грудное вскармливание предупреждает развитие инфекций, получить трудно, однако они поступают из менее благополучных регионов [141]. Частое грудное кормление в течение первых дней жизни новорожденного, как было показано, улучшает лактацию [142]. Мы не располагаем сведениями, подтверждающими целесообразность обработки антибактериальными препаратами соска и ареолы молочной железы матери перед кормлением ребенка, так как такая обработка может оказать вредное влияние, если приведет к предупреждению или снижению колонизации лактобацилл у бифидобактерий [143].

Хранение донорского женского молока. В некоторых случаях возникает необходимость в женском молоке для кормления новорожденных, у которых по ряду причин в течение короткого или длительного времени не могло применяться грудное вскармливание. Возможность сохранения антиинфекционных свойств женского молока при поступлении его в организм ребенка не из молочной железы, а косвенным путем, а также различные методы обработки сцеженного молока обсуждаются в гл. 4. Рассмотрение вопросов, связанных с адекватностью питательных свойств женского молока для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, не входит в задачу авторов. В настоящем разделе будут описаны только методы хранения сцеженного женского молока и их безопасность относительно инфицирования микроорганизмами.

Бактерии всегда обнаруживаются в свежем сцеженном женском молоке. Они попадают туда в основном с кожи и из потоков грудного соска, иногда с рук матери, а также при загрязнении молокоотсоса и контейнера, используемого для хранения молока [144—146]. Обычно выделяются бактерии, типичные для микроорганизмов, заселяющих кожу (коагулазонегативные и коагулазоположительные стафилококки), которые можно рассматривать в качестве нормальной флоры женского молока. Более редко встречаются грамотрицательные бактерии, причем еще реже в больших количествах [147]. Их многочисленность отражает несоблюдение правил асептики при сборе молока, при его обработке и хранении (включая обработку бутылок и оборудования для сбора молока). В первых 5 мл сцеживаемого молока обнаруживается больше бактерий, чем во всем

остальном объеме [148]. В молоке, непроизвольно выделяющемся из второй молочной железы во время кормления, может отмечаться более высокое количество бактерий, чем в молоке, сцеженном руками или при применении механических устройств. По данным разных авторов, представленным в обзоре Bjorksten и соавт., численность бактерий при различных способах сбора женского молока варьирует в пределах 10^5 — 10^{10} микроорганизмов в 1 л молока [149].

Метод пастеризации (тепловая обработка при температуре $62,5^\circ\text{C}$ в течение 30 мин) применяется при обработке коровьего молока перед его поступлением в коммерческую сеть, аналогичная обработка была предложена и для обработки женского молока [150]. Использование этого метода, несомненно, не приводит к уничтожению спор или, например, стафилококкового энтеротоксина, однако значительно снижает содержание живых бактерий и вирусов. Достоинством этого метода является частичное сохранение антибактериальных свойств молока [151—155]. Однако в результате его применения утрачивается практически полностью активность липазы, необходимая для всасывания жиров, содержащихся в женском молоке [156]. Было показано, что при применении более низких температур (56°C) и уменьшении времени экспозиции (15 мин) в условиях точного соблюдения этих параметров достигается уничтожение свыше 99% содержащихся в молоке бактерий и сохраняется 90—100% белков, обладающих антимикробной активностью [157]. Однако при такой температуре в 30% инфицированных проб цитомегаловирус при нагревании в течение 30 мин сохранял жизнеспособность [158]. Критерии, устанавливающие предельную степень бактериального загрязнения, допустимую до пастеризации молока, являются отчасти произвольными. Такие критерии должны выработать микробиологи, контролирующие донорские пункты женского молока. Собранное молоко не подлежит пастеризации [159], если общее количество в нем аэробных мезофилов¹ составляет $1 \cdot 10^6$ мл, *S. aureus* — $1 \cdot 10^3$ /мл, фекальных микроорганизмов — $1 \cdot 10^4$ /мл, гемолитических стрептококков группы В — $1 \cdot 10^3$ /мл и если в нем выявляются стрептококковые группы В — $1 \cdot 10^3$ /мл и если в нем выявляются любые необычные виды микроорганизмов, например, *P. augeiginosa* или спорообразующие анаэробные и аэробные микробы.

Сбор молока. Инструктирование доноров женского молока по соблюдению основных гигиенических норм должно приводить к тому, что практически все собранное молоко будет пригодным для пастеризации. Из необходимых мер следует отметить тщательное мытье рук перед сцеживанием молока, наличие продезинфицированных или стерильных контейнеров, тщательная дезинфекция электрических или механических молокоотсосов (см. табл. 15) и немедленное помещение собранного молока

¹ Мезофилы — микроорганизмы, рост которых отмечается при умеренных температурах (20 — 45°C).

в холодильник при невозможности немедленной доставки его в больницу.

Охлаждение женского молока. Исследователи ряда скандинавских стран высказали предположение об отсутствии необходимости пастеризировать женское молоко в индустриально развитых странах [149]. Они считают, что необработанное молоко можно с достаточной степенью безопасности хранить при температуре 4—6°C в течение 72 час, а также что при температуре ниже 8°C отмечается незначительный рост бактерий, который в пастеризованном молоке увеличится вследствие нагревания. Такие высказывания крайне невыгодны коммерческим предприятиям по производству молочных смесей, однако в некоторых сообщениях приводятся сведения об использовании эффективного охлаждения молока в домашних условиях и длительном безопасном хранении его в охлажденном виде. Однако клеточные элементы молока, по-видимому, теряют свои иммунные свойства [150, 160]. Специальных законодательных требований в отношении женского молока не разработано. Имеется сообщение о случаях распространения среди новорожденных инфекций, вызванных *S. kottbus*, вследствие употребления донорского женского молока, не подверженного пастеризации [161, 162].

Подробности метода пастеризации молока по Холдеру и необходимые меры микробиологического контроля, выполняемые до и после обработки молока, приводятся в других источниках [150]. Любое нарушение гигиенических правил собирания и хранения молока делает его употребление потенциально небезопасным, что также верно и в отношении искусственных молочных смесей [163].

Приготовление искусственных молочных смесей. На современном этапе многие больницы располагают возможностями применять приготовленные в промышленных условиях, прошедшие стерилизацию искусственные молочные смеси для кормления новорожденных при невозможности грудного вскармливания, что исключает необходимость наличия молочных кухонь. Инструктажу матерей относительно правил приготовления молочных смесей для кормления детей медицинский персонал больниц должен уделять большое внимание, так как из экономических соображений в домашних условиях не всегда могут использоваться молочные смеси, прошедшие стерилизацию в промышленных условиях. При необходимости приготовления молочных смесей в больничных условиях возникает потребность в отдельных помещениях для приготовления молочных смесей и мытья бутылочек и сосок перед их автоклавированием, кипячением или химической дезинфекцией. Следует использовать окончательную стерилизацию или тепловую дезинфекцию, включая пастеризацию молочных смесей; необходимо осуществлять периодический бактериологический контроль и проверку соблюдения температурного режима. Описание методов и планировки

молочных кухонь приводятся в сообщениях Американской Академии педиатрии [73], в настоящем разделе эти вопросы не рассматриваются.

Существуют способы химической дезинфекции бутылочек для молока и сосок. Допустимо вполне безопасное использование в домашних условиях (а также в больнице) стабилизированного 1% раствора гипохлорида (обычно в разведении 1:80) при условии предварительной тщательной механической очистки и полного погружения бутылочек и сосок в раствор [164]. Тем не менее отмечались случаи бактериального загрязнения молочной смеси в связи с невозможностью тщательной очистки крышек контейнеров для приготовления смесей до проведения дезинфекции. Отмечены случаи инактивации раствора гипохлорида остатками органических веществ [163]. Наиболее безопасным методом всегда следует считать проведение окончательной тепловой стерилизации.

Антибактериальная профилактика. Профилактика заражения стрептококками группы В. В ходе двух проспективных обследований с использованием произвольного материала и осуществлением контроля по изучению эффективности введения пенициллина в течение часа после рождения ребенка были получены противоречивые результаты. Первое, более широкое обследование проводилось в Далласе (штат Техас) в течение более 41 мес и включало 32 058 новорожденных. Однократное внутримышечное введение водного раствора пенициллина (25 000 ЕД у новорожденных с массой тела менее 2000 г и 50 000 ЕД у новорожденных с массой тела более 2000 г) в течение часа после рождения, приводило к значительному снижению, без полной ликвидации, развития ранних системных инфекций, вызванных стрептококком группы В (0,2 на 1000 живорожденных по сравнению с 1,2 на 1000 живорожденных в контрольной группе). Не было отмечено какого-либо влияния на инфекции с поздним развитием (0,5 на 1000 живорожденных по сравнению с 0,4 на 1000 живорожденных в контрольной группе) [87, 165]. В течение первого года обследования (1978 г.) не наблюдалось выраженного эффекта в отношении частоты подобных заболеваний у детей, получавших лечение, по сравнению с детьми контрольной группы, причем у детей, получивших лечение, было отмечено значительное повышение частоты развития инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к пенициллину. Однако суммированные показатели смертности, связанной с инфекциями, вызванными всеми видами патогенных микроорганизмов в течении 41 мес обследования, существенно не различались у детей, получивших лечение пенициллином, и у детей контрольной группы (1,1 по сравнению с 0,7 на 1000 живорожденных соответственно). После исключения из общих показателей данных, полученных у детей, родившихся в 1978 г., у которых наблюдались инфекции, вызванные организмами, резистентными к пенициллину (что, возможно, было связано

с отмечавшейся в тот период в детском отделении необычной эпидемией), показатели смертности в обеих группах стали совпадать (0,6 по сравнению с 0,7 на 1000 живорожденных соответственно), общие показатели смертности для детей с заболеваниями, вызванными микроорганизмами, резистентными к пенициллину, после этого также стали совпадать (0,5 по сравнению с 0,4 на 1000 живорожденных).

Второе обследование проводилось в течение 52 мес в Чикаго и включало 1187 новорожденных с массой тела 2000 г и менее [166]. Профилактическое лечение заключалось во внутримышечном введении 100 000 ЕД/кг бензилпенициллина с дальнейшим применением этой дозы каждые 12 ч на протяжении 72 ч. В этом обследовании, в отличие от приведенного выше, у всех новорожденных была взята на посев пуповинная кровь. Исследовалась зависимость показателей смертности и заболеваемости от массы тела при рождении. В результате обследования авторы пришли к выводу, что лечение (подчеркивается, что проводилось лечение, а не профилактика) не предупреждало развития стрептококковых заболеваний с ранним развитием и не приводило к снижению смертности в результате этих заболеваний. В действительности дети, получившие лечение, умирали на 13 ч раньше, чем дети из контрольной группы. Такие результаты могут иметь случайный характер, однако мы хотели бы обратить внимание на одну из проблем этого замечательного исследования. Не могли ли применявшиеся высокие дозы пенициллина оказать токсическое воздействие на головной мозг новорожденных в очень маленьком гестационном возрасте и с низкой массой тела при рождении, функциональная способность почек которых явно была неадекватна для выведения препарата?

В литературе рассматривается возможность индукции, толерантности или резистентности к пенициллину при его широком профилактическом применении, а также возникновения изменений в характере грамотрицательной кишечной флоры [165]. Подобная толерантность была показана *in vitro* для стрептококков группы В у 2 новорожденных в ходе последнего обследования, выполненного в Далласе в течение 6 мес, возможность появления подобной толерантности сохранялась. Более того, без проведения количественных исследований очень трудно показать наличие какого-либо влияния на развивающуюся флору при проведении однократных посевов из прямой кишки у новорожденных в возрасте 48—72 ч. Представляется маловероятным, что однократная доза пенициллина, обладающего узким спектром действия, может оказать влияние на характер микрофлоры, однако в неонатальной медицине ничего нельзя принимать на веру. Основное число заболеваний с ранним развитием представляют инфекции, переданные матерью, и, как уже говорилось выше, мы считаем, что контроль за этой опасной инфекцией должны осуществлять главным образом акушеры-гинекологи.

Профилактические меры в отношении других видов микроорганизмов. Два обследования, описанные выше, примечательные использованием обширного клинического материала, должны еще раз напомнить, что не следует ожидать получения четких ответов относительно преимуществ или недостатков профилактического применения антибактериальных средств на основании обследований, проведенных с использованием небольшого клинического материала и при отсутствии тщательного планирования подобных исследований. Численность и вирулентность инфицирующих бактерий всегда являются неизвестными переменными, таким образом, эти факторы никогда не могут быть постоянными. Различные посевы одного и того же серотипа стрептококков группы В, например, могут значительно различаться по степени вирулентности [167]. Мы считаем, что лишь небольшое число обследований по изучению профилактического применения антибактериальной терапии у новорожденных было проведено у достаточно большого числа детей. Вместе с тем, не было показано существенных преимуществ при проведении профилактического лечения в следующих ситуациях: в связи с катетеризацией сосудов пуповины [168] или при наличии респираторного дистресс-синдрома в сочетании с катетеризацией пупочных сосудов [169]. Кроме того, не была показана эффективность профилактического лечения для предупреждения колонизации шунтов или инфицирования ран при введении катетеров при гидроцефалии у детей (не обязательно новорожденных) [64].

В ходе четырех обследований по изучению влияния пероральной терапии аминогликозидами для предупреждения некротизирующего энтероколита были получены различные результаты. В результате двух обследований, включающих наибольшее число новорожденных, не было получено данных, подтверждающих наличие каких-либо преимуществ такого лечения [170, 171]; результаты двух других обследований показали снижение частоты этого состояния у детей, получивших лечение [172, 173]. Результаты последующих обследований опровергли данные одного из указанных выше обследований, в котором были получены удовлетворительные данные [174]. Сообщается о влиянии перорального введения колестина или гентамицина на характер флоры фекальных масс; побочных действий на флору в отделениях новорожденных не наблюдалось. Во время лечения *S. epidermidis* выделялся в качестве доминирующего вида из фекальных аэробных микроорганизмов и наряду со стрептококком группы D этот микроорганизм часто обнаруживал резистентность к гентамицину [175]. В работе не проводились количественные исследования, кроме того, не указывался тип анаэробной фекальной флоры, что, возможно, имело решающее значение в случае некротизирующего энтероколита.

В заключение следует отметить, что результаты указанных работ продемонстрировали отсутствие значительных преимуществ

ществ при проведении профилактического антибактериального лечения. В последующих исследованиях следует учитывать инфекции и показатели смертности в стандартизированном виде по отношению к массе тела при рождении, а также обследовать как можно большее число новорожденных.

Общее применение антибактериальных препаратов

Эта тема обсуждалась в гл. 12, однако она имеет некоторое отношение к рассматриваемому здесь вопросу в связи с тем, что неправильное использование антибактериальной терапии может приводить к возникновению полирезистентных микроорганизмов. Основной тактикой должно быть сведение к минимуму числа применяемых препаратов, а также использование во всех возможных случаях лекарств, которые не выделяются в желчь и, следовательно, в кишечник, где они могут вызвать селекцию резистентных микроорганизмов.

Расследование эпидемических случаев

Нередко трудно дать определение понятию «эпидемии» в применении к пренатальной медицине. В отделении интенсивной терапии новорожденных, в которых находятся значительно недоношенные дети, 2 случая системных инфекционных заболеваний, вызванных идентичными микроорганизмами, могут рассматриваться в качестве эпидемии. Вместе с тем 3 или даже 4 случая интранатальной стрептококковой группы В-инфекции, отмеченные у более зрелых новорожденных в течение 2 дней и, как было показано в последующем, все вызванные различными серотипами микроорганизмов, носят, по-видимому, случайный характер, если, естественно, не будут обнаружены отклонения от обычного ведения родов, такие, как необоснованно частое проведение влагалищных обследований. Обе ситуации требуют проведения немедленного расследования, хотя непосредственно педиатры несут ответственность только за первый случай.

Задержка необходимых мероприятий в начале развития первой из вышеуказанных гипотетических ситуаций часто ведет к распространению вспышки инфекции, выраженной заболеваемости и приводит к различным показателям смертности. Необходима помощь специализированной лаборатории для проведения серологических исследований, фаготипирования бактерий или использования бактериоцидов с целью идентификации микроорганизмов, для различения типов плазмидов [176], а также для выяснения степени колонизации других новорожденных в отделении с использованием молекулярного анализа [176]. Ответственность за мероприятия, направленные на прекращение распространения инфекции, должна быть возложена на постороннего сотрудника, не из состава персонала данного отделения. В идеальном случае отделение должно быть немедленно закрыто

для дальнейших поступлений, а индексные случаи должны быть тщательно изолированы, насколько это позволяет необходимость продолжения терапевтического лечения сопутствующих заболеваний. Все дети, уход за которыми возможен в домашних условиях, должны быть выписаны из больницы после проведения подробного инструктажа родителей и уведомления семейного врача.

Природа инфицирующих микроорганизмов может явиться ключом для выявления их источников. Носителями стафилококков, стрептококков и *E. coli* часто бывают другие новорожденные, матери или персонал; при появлении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, следует немедленно начать поиск единого источника, такого как загрязненное оборудование или растворы, а также любое нарушение санитарных норм при их применении, стерилизации или дезинфекции. Источником стафилококковых инфекций может служить персонал или мать при наличии у них стафилококкового гнойничка или пустулы, или же эти инфекции могут явиться результатом несоблюдения правил мытья рук носителем микроорганизмов в носовых ходах или в области промежности, причем в этих случаях микроорганизмы распространяются контактным путем. В редких случаях также играет роль носительство грамотрицательных аэробных микроорганизмов на руках персонала. Бессимптомное наличие в прямой кишке матери патогенной кишечной флоры, такой как сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер или энтеропатогенные виды кишечной палочки, может вести к возникновению первичной инфекции у новорожденного с последующим распространением через руки персонала среди других новорожденных. В данном случае возникает вопрос о проведении профилактической антибактериальной терапии у таких остальных новорожденных; однако существует небольшое число данных или даже обоснованных соображений, свидетельствующих в пользу необходимости проведения подобного лечения. При правильном применении классические меры предупреждения распространения инфекций должны оказываться достаточно эффективными.

В случае, если обследование всего персонала, участвующего в уходе за новорожденными, а также бактериологическое обследование всех предметов в данном помещении не приводит к выявлению источника инфекции, такое отделение после выписки всех оставшихся новорожденных должно быть закрыто; затем следует провести тщательную мойку и дезинфекцию помещения, причем открывать отделения для вновь поступающих детей следует лишь через несколько недель.

Постоянный бактериологический контроль и метод искусственной колонизации

Постоянный контроль за характером бактериальной флоры, различно локализующейся в организме новорожденных, через регулярные промежутки времени в отделениях интенсивной те-

рапии с целью выяснения характера доминирующих посевов и их чувствительности к антибиотикам теоретически весьма привлекателен. Однако проведение такого контроля требует очень большого количества времени в условиях любой микробиологической лаборатории. В своей повседневной практике мы обнаружили, что определение результатов еженедельных посевов редко влияет на клиническую тактику, вследствие чего мы отказались от проведения таких исследований. К аналогичным выводам пришли и другие исследователи, которые особенно интересовались распространенностью резистентных кишечных бактерий в отделениях [177]. Некоторые авторы несогласны с такой точкой зрения [178], однако мы не считаем их доводы убедительными. Получение посевов с различных участков тела новорожденного при поступлении его в отделение, обычно после рождения, а также проведение подобных посевов персоналом данного отделения при направлении детей в больницы следующего уровня, по нашему мнению, имеет большое значение. Посевы в транспортных средах доставляются обратно в отделение.

Искусственная колонизация, коротко рассмотренная в гл. 4, не нашла широкого применения для предупреждения или прекращения инфекции в неонатальном периоде. Не исключено, что преимущества этого метода для значительно недоношенных детей окажутся весьма неопределенными. Только проведение обследования большого числа новорожденных с применением контроля может выявить наличие таких преимуществ.

Посетители в отделениях для новорожденных

Посещение отделения новорожденных родителям следует запрещать в случае наличия у них простудных заболеваний, покраснения горла, диареи, гнойничковых элементов на коже, а также других явно инфекционных состояний, которые они могут передать своим или окружающим детям. Это справедливо также и в отношении сестринского, врачебного и вспомогательного персонала, который при наличии подобных заболеваний должен воздерживаться от посещения отделений новорожденных, при возможности сохранения нормального функционирования отделения.

Мы считаем разумным ограничение числа посетителей в отделениях интенсивной терапии новорожденных и не допускаем в отделение маленьких детей, родственников новорожденных.

Штатные расписания сестринского персонала

В отделениях интенсивной терапии новорожденных рекомендуются следующие соотношения численности персонала к числу детей: 1:1½ для отделения интенсивной терапии, 1:3 — для отделения промежуточного ухода, 1:5 — для отделения последующего ухода [73]. Следует обратить внимание, что в некото-

рых детских отделениях в больницах Великобритании отмечались более высокие показатели смертности у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении по выходным дням [179], кроме того, в случаях, когда в ночные часы численность персонала значительно меньше таковой в дневные часы, то неизменно нарушаются правила по предупреждению инфекций на необходимом в течение всех суток высоком уровне.

Мы уже отмечали в начале книги, что большинство нормально развитых новорожденных, матери которых были практически здоровы, как правило, не поддаются бактериальным инфекциям в неонатальном периоде. Однако последствиями тяжелых инфекций, таких как смертность и заболеваемость, нельзя пренебречь, так как в отдельных странах они до настоящего времени весьма значительны. В заключение следует отметить, что усилия по предупреждению инфекций, по-видимому, дадут гораздо более выраженные результаты, чем при лечении инфекционных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hemming V. G., Overall J. C. Jr., Britt M. R. Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1310—1316.
2. Meers P. D., Ayliffe G. A. J., Emmerson A. M., Leigh D. A., Mayon-White R. T., Mackintosh C. A., Stronge J. L. Report on the national survey of infection in hospitals, 1980. Part 2: Results 5. Infections at other sites. — *J. Hosp. Infect.*, 1981, 2 (Suppl.), 35—39.
3. Allen J. R., Hightower A. W., Martin S. M., Dixon R. E. Secular trends in nosocomial infections: 1970—1979. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 389—392.
4. Kass E. H. Surveillance as a control system — panel. Statement of panelist. In: Brachman P. S., Eickhoff T. C. (eds.) *Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infections*. Chicago American Hospital Association, 1971, pp. 292—293.
5. Naeye R. L. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 819—823.
6. Sweet R. L. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. — *Semin. Perinatol.*, 1977, 1, 25—40.
7. Adams J. M., Kenny J. D., Rudolph A. J. Modern management of tetanus neonatorum. — *Pediatrics*, 1979, 64, 472—477.
8. Nowell K. W., Duenas Lehmann A., Leblanc D. R., Garces Osorio N. The use of toxoid for the prevention of tetanus neonatorum. Final report of a double-blind controlled field trial. — *Bull. WHO*, 1966, 35, 863—871.
9. *Prevention of neonatal tetanus*. — *Lancet*, 1983, i, 1253—1254.
10. Morley D., Woodland M., Cutheerson W. F. J. Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in an African village. — *Br. Med. J.*, 1964, 1, 667—668.
11. Wyler D. J. Malaria — resurgence, resistance, and research. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 875—880, 934—940.
12. Main E. K., Main D. M., Krogstad D. J. Treatment of chloroquine-resistant malaria during pregnancy. — *J. A. M. A.*, 1983, 249, 3207—3209.
13. *Congenital toxoplasmosis*. — *Lancet*, 1980, i, 578—589.
14. Fleck D. G. Toxoplasmosis. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, 5 (Suppl. A), 87—89.
15. Kendig E. L. Jr. Prognosis of infants born of tuberculous mothers. — *Pediatrics*, 1960, 26, 97—100.

16. *Anttolainen I.* Late prognosis of children born into tuberculous households. The effect of isolation and simultaneous BCG-vaccination. — *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 1972, 230, 7—49.
17. *Lebherz T. B., Hellman L. P., Madding R., Ancil A., Arje S. L.* Double-blind study of premature rupture of the membranes. A report of 1,896 cases. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 87, 218—225.
18. *Schutte M. F., Treffers P. E., Kloosterman G. J., Soepatmi S.* Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 146, 395—400.
19. *Yow M. D., Mason E. O., Leeds L. J., Thompson P. K., Clark D. J., Gardner S. E.* Ampicillin prevents intrapartum transmission of Group B streptococcus. — *J. A. M. A.*, 1979, 241, 1245—1247.
20. *Easmon C. S. F., Hastings M. J. G., Deely J., Bloxham B., Rivers R. P. A., Marwood R.* The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of Group B streptococci. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1983, 90, 633—635.
21. *Merenstein G. B., Todd W. A., Brown G. Yost C. C., Luzier T.* Group B β -hemolytic streptococcus: randomized controlled treatment study at term. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 315—318.
22. *Khurana C. M., Deddish P. A.* Incidence of chlamydial infection in pregnant women and the effectiveness of treatment in prevention of neonatal disease (abstract). — *Clin. Res.*, 1982, 30, 371A.
23. *McMillan J. A., Weiner L. B., Patti A. M., Hagen J. H., Lamberson H. V.* Prevention of Chlamydia (C) infection in newborns by erythromycin therapy of culture positive women (abstract). *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 277A.
24. *Anthony B. F., Okado D. M., Hobel C. J.* Epidemiology of Group B Streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 137, 524—530.
25. *Roberts A. M., Steer P. J.* Bacterial motility and intrauterine catheter-borne infection. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1977, 84, 336—338.
26. *World Health Organization:* Hospital-acquired infections: guidelines to laboratory methods. Parker M. T. (ed.) WHO Regional Publications. European Series No 4. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1978.
27. *Eickhoff T. C.* Nosocomial infections — a 1980 view: progress, priorities and prognosis. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 381—388.
28. *Noble W. C.* *Microbiology of Human Skin.* 2nd Ed. London, Lloyd-Luke, 1981.
29. *Hare R.* Dispersal of staphylococci. — In: Williams R. E. O., Shooter R. A. (eds.) *Infection in Hospitals. Epidemiology and Control.* Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1963, pp. 75—86.
30. *Bruun J. N., Solberg C. O.* Hand carriage of Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. — *Br. Med. J.*, 1973, 2, 580—582.
31. *Lowbury E. J. L., Lilly H. A., Bull J. P.* Methods for disinfection of hands and operation sites. — *Br. Med. J.*, 1964, 2, 531—536.
32. *Sprunt K., Redman W., Leidy G.* Antibacterial effectiveness of routine hand washing. — *Pediatrics*, 1973, 52, 264—271.
33. *Taylor L. J.* An evaluation of hand washing techniques. — *1. Nurs. Times*, 1978, 74, 54—55.
34. *Meers P. D., Yeo G. A.* Shedding of bacteria and skin squames after hand-washing. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1978, 81, 99—105.
35. *Ojajarvi J., Makela P., Rantasalo I.* Failure of hand disinfection with frequent hand washing: a need for prolonged field studies. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1977, 79, 107—119.
36. *Kurtz J. B., Boxall J.* Cross-infection: a partial substitute for hand washing. — *Nurs. Times*, 1976, 72, 332—333.
37. *Lowbury E. J. L., Ayliffe G. A. J., Geddes A. M., Williams J. D.* *Control of Hospital Infection. A Practical Handbook.* 2nd ed. London, Chapman and Hall, 1981.
38. *Kelsey J. C., Mackinnon I. H., Maurer I. M.* Sporicidal activity of hospital disinfectants. — *J. Clin. Pathol.*, 1974, 27, 632—638.

39. *American Hospital Association: Infection Control in the Hospital.* 4th ed. Chicago, American Hospital Association, 1979, pp. 77—129.
40. *Medical Research Council: Aseptic methods in the operating suite. II. — The operating suite and equipment.* — *Lancet*, 1968, 1, 763—768.
41. *Morse L. J., Schonbeck L. E.* Hand lotions — a potential nosocomial hazard. — *N. Engl. J. Med.*, 1968, 278, 376—378.
42. *Maurer I. M.* *Hospital Hygiene.* 2nd Ed. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1978.
43. *Farrand R. J., Williams A.* Evaluation of single-use packs of hospital disinfectants. — *Lancet*, 1973, 1, 591—593.
44. *Bacteria in the ward.* — *Lancet*, 1968, 2, 1067—1068.
45. *Lumley J.* Decontamination of anaesthetic equipment and ventilators. — *Br. J. Anaesth.*, 1976, 48, 3—8.
46. *Varpela E., Otterstrom S., Hackman R.* Liberation of alkalinized glutaraldehyde by respirators after cold sterilisation. — *Acta Anesthesiol. Scand.*, 1971, 15, 291—298.
47. *Wong Y. C., Beardsmore C. S., Meek J. H., Stocks J., Silverman M.* Bronchial hypersecretion in preterm neonates. — *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 117—122.
48. *Ayliffe G. A. J., Collins B. J., Taylor L. J.* *Hospital-Acquired Infection. Principles and Prevention.* Bristol, England, Wright PSG, 1982.
49. *Hambleton R., Allwood M. C.* Containers and closures. — In: Phillips I., Meers P. D., D'Arcy P. F. (eds.) *Microbiological Hazards of Infusion Therapy. Proceedings of an international symposium held at the University of Sussex, England, March 1976.* Lancaster, England, MTP Press Ltd., 1976, pp. 3—12.
50. *Rupp C. A., Forni P., Formic I. V.* therapy (letter). — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286, 894—895.
51. *Beaton S. H.* Pharaoh's ants enter giving-sets (letter). — *Lancet*, 1973, 1, 606.
52. *Maki D. G.* Growth properties of microorganisms in infusion fluid and methods of detection. — In: Phillips I., Meers P. D., D'Arcy P. F. (eds.) *Microbiological Hazards of Infusion Therapy. Proceedings of an international symposium held at the University of Sussex, England, March 1976.* Lancaster, England, MTP Press Ltd., 1976, pp. 13—47.
53. *Meers P. D., Calder M. W., Mazhar M. M., Lawrie G. M.* Intravenous infusion of contaminated dextrose solution. The Devonport incident. — *Lancet*, 1973, 2, 1189—1192.
54. *Lapage S. P., Johnson R., Holmes B.* Bacteria from intravenous fluids. — *Lancet*, 1973, 2, 284—285.
55. *Maki D. G., Martin W. T.* Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated infusion products. IV. Growth of microbial pathogens in fluids for intravenous infusion. — *J. Infect. Dis.*, 1975, 131, 267—272.
56. *D'Arcy P. F.* Additives — an additional hazard? — In: Phillips I., Meers P. D., D'Arcy P. F. (eds.) *Microbiological Hazards of Infusion Therapy. Proceedings of an international symposium at the University of Sussex, England, March 1976.* Lancaster, England, MTP Press Ltd, 1976, pp. 49—58.
57. *Dryden G. E., Brickler J.* Stopcock contamination. — *Anesth. Analg.*, 1972, 58, 141—142.
58. *Roberts R. J., Cockroft W. H.* Infection associated with intravenous catheters (letter). — *Can. Med. Assoc. J.*, 1970, 102, 89.
59. *Maki D. G.* Sepsis arising from extrinsic contamination of the infusion and measures for control. — In: Phillips I., Meers P. D., D'Arcy P. F. (eds.) *Microbiological Hazards of Infusion Therapy. Proceedings of an international symposium held at the University of Sussex, England, March 1976.* Lancaster, England, MTP Press Ltd., 1976, pp. 99—143.
60. *Howie J. G. R., Cumming R. L. C.* The role of infection in transfusion thrombophlebitis. — *Lancet*, 1962, 2, 851—853.

61. Macfarlane J. T., Ward M. J., Banks D. C., Pilkington R., Finch R. G. Risks from cannulae used to maintain intravenous access. — *Br. Med. J.*, 1980, 281, 1395—1396.
62. Macfarlane J. T., Ward M. J., Banks D. C., Pilkington R., Finch R. G. Reducing risks from intravenous cannulae. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 1838.
63. Battisti O., Mitchison R., Davies P. A. Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 775—778.
64. Bayston R., Lari J. A study of the sources of infection in colonised shunts. — *Dev. Med. Child. Neurol. Suppl.*, 1974, 32, 16—22.
65. Peter G., Lloyd-Still J. D., Lovejoy F. H. Jr. Local infection and bacteremia from scalp vein needles and polyethylene catheters in children. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 78—83.
66. Tully J. L., Friedland G. H., Baldini L. M., Goldmann D. A. Complications of intravenous therapy with steel needles and Teflon catheters. A comparative study. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 702—706.
67. Batton D. G., Maisels M. J., Appelbaum P. Use of peripheral intravenous cannulas in premature infants: a controlled study. — *Pediatrics*, 1982, 70, 487—490.
68. Maki D. G., Weise C. E., Sarafin H. W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1305—1309.
69. Band J. D., Maki D. G. Safety of changing intravenous delivery systems at longer than 24-hour intervals. — *Ann. Intern. Med.*, 1979, 91, 173—178.
70. Bernick J. J., Brown D. G., Bell J. E. Adventitious contamination of intravenous admixtures during sterility testing. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1979, 36, 1493—1496.
71. Bernick J. J., Baublis J. V., Borer R. C. Nosocomial bacteremia in neonates (abstract). — *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 388.
72. Meyer C. L., Eitzen H. E., Schreiner R. L., Gfell M. A., Moye L., Kleiman M. B. Should linen in newborn intensive care units be autoclaved? — *Pediatrics*, 1981, 67, 362—364.
73. American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn. Standards and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infant. 6th Ed. Evanston, Illinois, American Academy of Pediatrics, 1977.
74. Shallard M. A., Williams A. L. A study of the carriage of Gram-negative bacilli by new-born babies in hospital. — *Med. J. Aust.*, 1965, 1, 540—542.
75. American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn. Standards and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infants. 5th Ed. Evanston, Illinois, American Academy of Pediatrics, 1971.
76. Shinefield H. R., Ribble J. C., Eichenwald H. F., Boris M., Sutherland J. M. Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with *Staphylococcus aureus*. V. An analysis and interpretation. — *Am. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 683—688.
77. Rogers K. B. Epidemiology of hospital coliform enteritis. — In: Williams R. E. O., Shooter R. A. (eds.) *Infections in Hospitals. Epidemiology and Control*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1963, pp. 131—144.
78. Bacteria in the hospital environment. — *Br. Med. J.*, 1968, 3, 200—201.
79. American Academy of Pediatrics (Committee on Drugs, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases): Prophylaxis and treatment of neonatal gonococcal infections. — *Pediatrics*, 1980, 65, 1047—1048.
80. Pearson H. E. Failure of silver nitrate prophylaxis for gonococcal ophthalmia neonatorum. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 73, 805—807.
81. Barsam P. C. Specific prophylaxis of gonorrhoeal ophthalmia neonatorum. A review. — *N. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 731—734.
82. Nishida H., Risenberg H. M. Silver nitrate ophthalmic solution and chemical conjunctivitis. — *Pediatrics*, 1975, 56, 368—373.
83. Bernstein G. A., Davis J. P., Katcher M. L. Prophylaxis of neonatal conjunctivitis. An Analytic review. — *Clin. Pediatr.*, 1982, 21, 545—550.
84. Butterfield P. M., Emde R. N., Platt B. B. Effects of silver nitrate on initial visual behavior. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 426.

85. *Wahlberg V.* Reconsideration of Crede prophylaxis. A study of maternity and neonatal care. — *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 1982, 295, 9—73.
86. *Hammerschlag M. R., Chandler J. W., Alexander E. R., English M., Chiang W.-T., Koutsky L., Eschenbach D. A., Smith J. R.* Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. — *J. A. M. A.*, 1980, 244, 2291—2293.
87. *Siegel J. D., McCracken G. H. Jr., Threlkeld N., DePasse B. M., Rosenfeld C. R.* Single-dose penicillin prophylaxis of neonatal Group-B streptococcal disease. Conclusion of a 41 month controlled trial. — *Lancet*, 1982, 1, 1426—1430.
88. *Simon H. J., Yaffe S. J., Gluck L.* Effective control of staphylococci in a nursery. — *N. Engl. J. Med.*, 1961, 265, 1171—1176.
89. *Sarkany I., Gaylarde C. C.* Effect of hexachlorophene on resident skin flora of newborns. — *Lancet*, 1967, 2, 866—868.
90. *Kravitz H., Murphy J. B., Edadi K., Rosetti A., Ashraf H.* Effect of hexachlorophene-detergent baths in a newborn nursery. With emphasis on the care of circumcisions. III. *Med. J.*, 1962, 122, 133—139.
91. *Sarkany I., Arnold L.* The effect of single and repeated applications of hexachlorophene on the bacterial flora of the skin of the newborn. — *Br. J. Dermatol.*, 1970, 82, 261—267.
92. *Plueckhahn V. D., Banks J.* Antiseptic skin care of newborn infants with hexachlorophane. — *Med. J. Aust.*, 1968, 1, 247—252.
93. *Mortimer E. A., Jr., Wolinsky E., Hines D.* The effect of rooming-in on the acquisition of hospital staphylococci by newborn infants. — *Pediatrics*, 1966, 37, 605—609.
94. *Staphylococcal disease in hospitals.* — *Lancet*, 1959, 1, 185—186.
95. *Jennison R. F., Komrower G. M.* Effect of an antibacterial nasal cream on nasal colonization and infection in the newborn. — *Br. Med. J.*, 1961, 89—92.
96. *Manfield P. A., Shooter R. A., Lidwell O. M.* Nasal staphylococci and sepsis in newborn babies. — *Br. Med. J.*, 1960, 1, 1098—1099.
97. *Huntingford P. J., Welch G., Glass U., Wetherley-Mein G.* The problem of the neonatal umbilicus and its relation to the incidence of sepsis in a maternity unit. — *J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw.*, 1961, 68, 179—187.
98. *Kensit J. G.* Hexachlorophane: toxicity and effectiveness in prevention of sepsis in neonatal units. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1975, 1, 263—272.
99. *Plueckhahn V. D.* Antisepsis and staphylococcal disease in the newborn child. — *Med. J. Aust.*, 1963, 2, 519—533.
100. *Forjar J. O., Gould J. C., Maccabe A. F.* Effect of hexachlorophane on incidence of staphylococcal and Gram-negative infection in the newborn. — *Lancet*, 1968, 2, 177—180.
101. *Kimbrough R. D., Gaines T. B.* Hexachlorophene effects on the rat brain. Study of high doses by light and electron microscopy. — *Arch. Environ. Health*, 1971, 23, 114—118.
102. *Hart E. R.* Toxicity of pHisoHex on 90-day skin applications to infant rhesus monkeys. Report submitted to Sterling-Winthrop Research Institute by Biogenetics Research Laboratories, December 1971.
103. *Curley A., Hawk R. E., Kimbrough R. D., Nathenson G., Finberg L.* Dermal absorption of hexachlorophane in infants. — *Lancet*, 1971, 2, 296—297.
104. *Plueckhahn V. D.* Hexachlorophane and skin care of newborn infants. — *Drugs*, 1973, 5, 97—107.
105. *Nachman R. L., Esterly N. B.* Increased skin permeability in preterm infants. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 628—632.
106. *Herter W. B.* Hexachlorophene poisoning. *Kaiser Foundation Med. Bull.*, 1959, 7, 228.
107. *Larson D. L.* Studies show hexachlorophene causes burn syndrome. — *Hospitals*, 1968, 42 (No. 24), 63—64.
108. *Goutieres F., Aicardi J.* Accidental percutaneous hexachlorophane intoxication in children. — *Br. Med. J.*, 1977, 2, 663—665.
109. *Anderson J. M.* Spongy degeneration in the white matter of the central nervous system in the newborn: pathological findings in three infants, one

- with hyperglycinaemia. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1969, 32, 328—337.
110. *Anderson J. M., Kilshaw B. H., Harkness R. A., Kelly R. W.* Spongiform myelinopathy in premature infants. — *Br. Med. J.*, 1975, 2, 175—176.
 111. *Dixon R. E., Kaslow R. A., Mallinson G. F., Bennett J. V.* Staphylococcal disease outbreaks in hospital nurseries in the United States — December 1971 through March 1972. — *Pediatrics*, 1973, 51, 413—417.
 112. *Dewar J., Porter I. A., Smylie H. G.* Staphylococcal infection in cervical glands of infants (letter). — *Lancet*, 1972, 2, 712.
 113. *Ayliffe G. A. J., Brightwell K. M., Ball P. M., Derrington M. M.* Staphylococcal infection in cervical glands in infants. — *Lancet*, 1972, 2, 479—480.
 114. *Najem G. R., Riley H. D. Jr., Ordway N. K., Yoshioka H.* Clinical and microbiologic surveillance of neonatal staphylococcal disease. Relationship to hexachlorophene whole-body bathing. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 297—302.
 115. *Cowen J., Ellis S. H., McAtinsh J.* Absorption of chlorhexidine from the intact skin of newborn infants. — *Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 379—383.
 116. *Aggett P. J., Cooper L. V., Ellis S. H., McAtinsh J.* Percutaneous absorption of chlorhexidine in neonatal cord care. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 878—891.
 117. *Imperial Chemical Industries Ltd, Pharmaceuticals Division* Unpublished reports, 1981.
 118. *Tuke W.* Hibiscrub in the control of staphylococcal infection in neonates. — *Nurs. Times*, 1975, 71, 20.
 119. *George R. H.* The effect of antimicrobial agents on the umbilical cord. In: *Williams J. D., Geddes A. M.* (eds.) *Chemotherapy*, Vol. 3, *Special Problems in Chemotherapy*. New York, Plenum Press, 1976, pp. 415—419.
 120. *Alden V. G., Burman D., Simpson R. A., Fysh J., Gillespie W. A.* Comparison of hexachlorophane and chlorhexidine powders in prevention of neonatal infection. — *Arch. Dis. Child.*, 1980, 55, 277—280.
 121. *Gupta J. M., Robertson N. R. C., Wigglesworth J. S.* Umbilical artery catheterization in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1968, 43, 382—387.
 122. *Laursen H.* Bacteriological colonization of infants and mothers in a maternity unit. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1963, 42, 43—64.
 123. *Johnson J. D., Malachowski N. C., Vosti K. L., Sunshine P.* A sequential study of various modes of skin and umbilical care and the incidence of staphylococcal colonization and infection in the neonate. — *Pediatrics*, 1976, 58, 354—361.
 124. *Speck W. T., Driscoll J. M., Polin R. A., O'Neill J., Rosenkranz H. S.* Staphylococcal and streptococcal colonization of the newborn infant. Effect of antiseptic cord care. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1005—1008.
 125. *Pildes R. S., Ramamurthy R. S., Vidyasagar D.* Effects of triple dye on staphylococcal colonization in the newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 987—990.
 126. *Wald E. R., Snyder M. J., Gutberlet R. L.* Group B β -hemolytic streptococcal colonization. Acquisition, persistence, and effect of umbilical cord treatment with triple dye. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 178—180.
 127. *Graham J. M.* An investigation into the aerobic and anaerobic bacterial flora of normal and ill/low birth-weight newborn babies. PhD Thesis, University of London, 1975.
 128. *Pyali S. P., Ramamurthy R. S., Krauss M. T., Pildes R. S.* Absorption of iodine in the neonate following topical use of povidone iodine. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 825—828.
 129. *Chabrolle J. P., Rossier A.* Goitre and hypothyroidism in the newborn after cutaneous absorption of iodine. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 495—498.
 130. *Brook I.* Bacteriology of neonatal omphalitis. — *J. Infect.*, 1982, 5, 127—131.
 131. *Hare R., Thomas C. G. A.* The transmission of *Staphylococcus aureus* — *Br. Med. J.*, 1956, 2, 840—844.
 132. *Hare R., Ridley M.* Further studies on the transmission of *Staph. aureus*. — *Br. Med. J.*, 1958, 69—73.

133. *Hill J., Howell A., Blowers R.* Effect of clothing on dispersal of *Staphylococcus aureus* by males and females. — *Lancet*, 1974, 2, 1131—1133.
134. *Rogers K. B.* Face masks: which, when, where and why? — *J. Hosp. Infect.*, 1981, 2, 1—4.
135. *Forfar J. O., Maccabe A. F.* Masking and gowning in nurseries for the newborn infant. Effect on staphylococcal carriage and infection. — *Br. Med. J.*, 1958, 1, 76—79.
136. *Silverman W. A., Sinclair J. C.* Evaluation of precaution before entering a neonatal unit. — *Pediatrics*, 1967, 40, 900—901.
137. *Williams C. P. S., Oliver T. K. Jr.* Nursery routines and staphylococcal colonization of the newborn. — *Pediatrics*, 1969, 44, 640—646.
138. *Evans H. E., Akpata S. O., Baki A.* Bacteriologic and clinical evaluation of gowning in a premature nursery. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 883—886.
139. *Agbayani M., Rosenfeld W., Evans H., Salazar D., Jhaveri R., Braun J.* Evaluation of modified gowning procedures in a neonatal intensive care unit. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 650—652.
140. *Winberg J., Wessner G.* Does breast milk protect against septicaemia in the newborn? — *Lancet*, 1971, 1, 1091—1094.
141. *Jeliffe D. B., Jelliffe E. F. P.* Human milk in the Modern World. Psychosocial, Nutritional, and Economic Significance. Oxford, Oxford University Press, 1978.
142. *Applebaum R. M.* The modern management of successful breast feeding. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1970, 17, 203—225.
143. *Rolles C. J., Hall M. A., Duncan H., Sampeys C.* Bifidobacteria and breast milk — a review and an hypothesis. — In: Wharton B. (ed.) *Topics in Perinatal Medicine 2*. London, Pitman Books Ltd., 1981, pp. 31—47.
144. *Wyatt R. G., Mata L. J.* Bacteria in colostrum and milk of Guatemalan Indian women. — *J. Trop. Pediatr.*, 1969, 15, 159—162.
145. *Liebhaber M., Lewiston N. J., Asquith M. T., Sunshine P.* Comparison of bacterial contamination with two methods of human milk collection. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 236—237.
146. *Eidelman A. I., Szilagyi G.* Patterns of bacterial colonization of human milk. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 550—552.
147. *Gothejors L. A.* Studies of antimicrobial factors in human milk and bacterial colonization of the newborn. — Thesis, University of Umea, 1975.
148. *Asquith M. T., Harrod J. R.* Reduction of bacterial contamination in banked human milk. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 993—994.
149. *Bjorksten B., Burman L. G., Chateau P., Fredrikzon B., Gothejors L., Hernel O.* Collecting and banking human milk: to heat or not heat? — *Br. Med. J.*, 1980, 281, 765—769.
150. *Department of Health and Social security: The collection and storage of human milk.* Report on Health and Social Subjects 22. London, Her Majesty's Stationery Office, 1981.
151. *Ford J. E., Law B. A., Marshall V. M. E., Reiter B.* Influence of the heat treatment of human milk on some of its protective constituents. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 29—35.
152. *Liebhaber M., Lewiston N. J., Asquith M. T., Olds-Arroyo L., Sunshine P.* Alterations of lymphocytes and of antibody content of human milk after processing. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 897—900.
153. *Gibbs J. H., Fisher C., Bhattacharya S., Goddard P., Baum J. D.* Drip breast milk: its composition, collection and pasteurization. — *Early Hum. Dev.*, 1977, 1, 227—245.
154. *Raptopoulou-Gigi M., Marwick K., McClelland D. B. L.* Antimicrobial proteins in sterilized human milk. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 12—14.
155. *Evans T. J., Ryley H. C., Neale L. M., Dodge J. A., Lewarne V. M.* Effect of storage and heat on antimicrobial proteins in human milk. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 239—241.
156. *Williamson S., Hewitt J. H., Finucane E., Gamsu H. R.* Organization of bank of raw and pasteurised human milk for neonatal intensive care. — *Br. Med. J.*, 1978, 1, 393—396.

157. *Wills M. E., Han V. E. M., Harris D. A., Baum J. D.* Short-time low-temperature pasteurisation of human milk. — *Early Hum. Dev.*, 1982, 7, 71—80.
158. *Dworsky M., Stagno S., Pass R. F., Cassidy G., Alford C.* Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 440—443.
159. *Baum J. D., Fisher C., Smith A.* A Guide to Human Milk Banking. Basingstoke, England, Vickers Medical, 1980.
160. *Welsh J. K., May J. T.* Anti-infective properties of breast milk. — *J. Pediatr.*, 1978, 94, 1—9.
161. *Center for Disease Control:* Salmonella kottbus meningitis associated with contaminated breast milk. — *Morb. Mortal. Weekly Rep.*, 1971, 20, 154.
162. *Ryder R. W., Crosby-Ritchie A., McDonough B., Hall W. J. III* Human milk contaminated with Salmonella kottbus. A cause of nosocomial illness in infants. — *J. A. M. A.*, 1977, 238, 1533—1534.
163. *Ayliffe G. A. J., Collins B. J., Pettit F.* Contamination of infant feeds in a Milton milk kitchen. — *Lancet*, 1970, 1, 559—560.
164. *Medical Research Council Report* on the cleaning and sterilization of infant feeding bottles and tasts. — *Mon. Bull. Ministry Health*, 1953, 12, 214—221.
165. *Siegel J. D., McCracken H. H. Jr., Threlkeld N., Milvenan B., Rosenfeld C. R.* Single-dose penicillin prophylaxis against neonatal Group B streptococcal infections. A controlled trial in 18,738 newborn infants. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 769—775.
166. *Pyati S. P., Pildes R. S., Jacobs N. M., Ramamurthy R. S., Yeh T. F., Raval D. S., Lilien L. D., Amma P., Metzger W. J.* Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset Group B streptococcal disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1383—1389.
167. *Coid C. R., Nicholson J.* The multiplication of three different isolates of Group B streptococci in pregnant mice. — *Placenta*, 1981, 2, 187—192.
168. *Van Vliet P. K. J., Gupta J. M.* Prophylactic antibiotics in umbilical artery catheterization in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 296—300.
169. *Bard H., Albert G., Teasdale F., Doray B., Martineau B.* Prophylactic antibiotics in chronic umbilical artery catheterization in respiratory distress syndrome. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 630—635.
170. *Boyle R., Nelson J. S., Stonestreet B. S., Peter G., Oh W.* Alterations in stool flora resulting from oral kanamycin prophylaxis of necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 857—861.
171. *Rowley M. P., Dahlenburg G. W.* Gentamicin in prophylaxis of neonatal necrotizing enterocolitis (letter). — *Lancet*, 1978, 2, 532.
172. *Egan E. A., Mantilla G., Nelson R. M., Eitzman D. V.* A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 467—470.
173. *Grylack L. J., Scanlon J. W.* Oral gentamicin therapy in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. A controlled double-blind trial. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 1192—1194.
174. *Williams B. J., Setzer E. S., Eitzman D. V.* Failure of oral kanamycin to prevent necrotizing enterocolitis (NEC) (abstract). — *Clin. Res.*, 1981, 29, 901A.
175. *Grylack L., Neugebauer D., Scanlon J. W.* Effects of oral antibiotics on stool flora and overall sensitivity patterns in an intensive care nursery. — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 509—511.
176. *John J. F., McKee K. T., Jr., Twitty J. A., Schaffner W.* Molecular epidemiology of sequential nursery epidemics caused by multiresistant Klebsiella pneumoniae. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 825—830.
177. *White R. D., Townsend T. R., Stephens M. A., Moxon E. R.* Are surveillance of resistant enteric bacilli and antimicrobial usage among neonates in a newborn intensive care unit useful? — *Pediatrics*, 1981, 68, 1—4.
178. *Weber A., Marks M. J.* Are bacterial screening programs in the hospital worthwhile? (Letter). — *Pediatrics*, 1982, 69, 251.
179. *Stanley F. J., Alberman E. D.* Infants of very low birth-weight. I. Perinatal factors affecting survival. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1978, 20, 300—312.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аминогликозиды** 391
— воздействие на организм матери 392
— — — — новорожденного 392
— — — — плода 392
— токсичность 392
Абсцесс железы предстательной 335
— мозга головного 253
— надпочечников 301
— параректальный 302
— печени 298
— — лечение 433
— тканей подкожных 368
— ретроперитонеальный 302
— эпидуральный 255
Аневризмы аорты 309
— сосудов кровеносных 309
Аппендицит 295
Артрит септический 335
— — лечение 436
- Бактериemia (и) бессимптомная** 234
— грамотрицательные, выделение бактерий 13
— — распространенность, периоды 12
— грамположительные, выделение бактерий 13
— — распространенность, периоды 12
— диагноз 242
— — дифференциальный 242
— лечение 427
— находки микробиологические 236
— осложнения 242
— патогенез 237
— признаки клинические 240
— симптоматика клиническая 235
— частота развития 14
— эпидемиология 237
Бактерии, вирулентность 69
— — изменение 16
— генетика 66
— инвазивность 69
— классификация 74, 76
— колонизация 72
— окрашивание по Граму 65
— — размножение 65
— — резистентность к антибактериальным препаратам 67
— токсичность 70
Белок С-реактивный, обнаружение 169
Билирубин, действие на иммунитет 51
Болезнь Никола — Фабра 83
— Риттера 365
Ботулизм у детей грудного возраста 257
Бронхи, содержимое, уровень иммуноглобулинов 167
- Вагинит** 333
Вскармливание грудное, преимущества 472
Воспаление, фаза острая, реактанты 169
— — — — белок С-реактивный 169
— — — — гаптоглобин 171
Воспаление, фаза острая, реактанты 169
— — — — белок С-реактивный 169
— — — — гаптоглобин 171
— — — — орозомукоид 171
— — — — фибриноген 170
- Гаптоглобин, уровень в плазме, определение** 171
Гастроэнтериты новорожденных 275
Гексахлорофен, токсичность 467
Глаза, инфицирование 351
Дакриодистит 356
Дезинфекция, методы 454, 457
Диабет сахарный у матери, роль в нарушении иммунитета у новорожденных 49
Диагностические процедуры 147
Диарея, лечение 431
- Желудок, содержимое, исследование** 150
Жидкость амниотическая, исследование 148
— спинномозговая, исследование 172

- — флора 110
- Колит псевдомембранозный 294
- Комплемента, пути активации 35
 - структура 33
- Контраиммуноэлектрофорез 168
- Конъюнктивит новорожденных 351
 - предупреждение 466
- Кровь, культура бактериальная, исследование 151
 - лейкоциты, подсчет 155
 - — фосфатаза щелочная, активность 161
 - объем для пробы 153
 - переливание, контроль 441
 - периферическая, мазки центрифугата, исследование 154
 - пуповинная, концентрация иммуноглобулинов 164
 - тромбоциты, подсчет 162
 - факторы свертывания 162
- Малярия врожденная 202
 - — лечение 440
 - — предупреждение 448
- Мастит новорожденных 369
- Менингиты, лечение 427
- Метод агглютинации латексной 168
- Метронидазол, свойства 398
- Микроорганизмы инфицирующие 60
 - колонизация кожи 110
 - — конъюнктивы 115
 - — области пупочной ранки 112
 - — — — — влияющие препаратов антисептических 113
 - — рук персонала 109
 - — тракта желудочно-кишечного 121
 - — — — — кишечного 120
 - — — — — уха наружного 114
 - — развитие в организме человека 71
 - — связь с заболеванием 74
 - — характеристика 75
- Миокардит 309
- Молозиво, свойства 43
- Молоко женское донорское, охлаждение 475
 - — — — — сбор 474
 - — — — — хранение 473
 - — — — — свойства 43
- Моча, сбор, методика 175
 - — — — — аспирация надлобковая 176
 - — — — — катетеризация 177
 - — — — — порция чистая 176
- Надпочечники, абсцесс 301
- Новорожденный здоровый клинически 206
 - иммунитет, влияние различных факторов 47
 - иммунокомпетентность, развитие 37
 - инфекция, развитие позднее 228
 - — — — — раннее 227
- исследование культур, полученных с помощью соскоба 162
- кожа, уход 111
- колонизация бактериальная, влияние излучаемого тепла 134
- — — — — интубации эндотрахеальной 134
- — — — — терапии антибактериальной 133
- — — — — искусственная 135
- — — — — первичная 105
- — — — — развитие инфекции 135
- — — — — стрептококками группы В 132
- уход, предупреждение инфекций 466
- флора влагалища 131
 - — зоны перинуретральной 132
 - — желудка 120
 - — кожи 110
 - — конъюнктивы 115
 - — носоглотки 115
 - — полости рта 119
 - — пупочной ранки 112
 - — тракта желудочно-кишечного 121
 - — уха наружное 114
 - — фекальных масс 122, 126
 - факторы риска 223
 - — — — — аномалии врожденные 225
 - — — — — беременность многоплодная 224
 - — — — — низкая масса тела 223
 - — — — — пол 224
 - — — — — поражение кожи 226
- Нома 275
- Омфалит, лечение 434
- Организм материнский, половые пути, флора 107
 - хозяйина, защита, механизмы 27
 - — — — — принципы 30
- Орозомукоид, уровень в сыворотке, определение 171
- Остеомиелит 335
 - лечение 436
- отделения для новорожденных здоровых 463
 - — — — — отделения интенсивной терапии 464
 - — — — — персонал сестринский 481
- Отит средний 357
- Офтальмия новорожденных, лечение 437
- Паронихия 363
- Пенициллины 388
 - воздействие на организм матери 388
 - — — — — новорожденного 389
 - — — — — плода 388
 - токсичность 389
- Перикардит 308
 - лечение 434

- Перитонит 296
 Персонал обслуживающий, гигиена, применение бахил 471
 — — — масок 471
 — — — халатов 470
 — сестринский отделений для новорожденных 481
 Печень, абсцесс 298
 — — диагноз 299
 — — заболеваемость 298
 — — клинические признаки 299
 — — микробиология 300
 — — патогенез 298
 Плацента, исследование 149
 Плод, аномалии врожденные, гибель 20
 — выкидыш самопроизвольный 189
 — гибель антенатальная 20
 — иммунитет, влияние различных факторов 46
 — инфекция внутриутробная 193
 — — — грибковая 193
 — — — листериоз 197
 — — — малярия врожденная 202
 — — — сифилис врожденный 200
 — — — токсоплазмоз врожденный 204
 — — — туберкулез врожденный 205
 — компетентность иммунная, развитие 37
 — развитие при кортикостероидной терапии у матери 50
 — — уровень иммуноглобулинов 40
 — рост внутриутробный, замедление 46
 Пневмония 259
 — аспирационная, заболеваемость 262
 — — клинические признаки 265
 — — лечение 266
 — — микробиология 263
 — — патогенез 261
 — — патология 260
 — — прогноз 266
 — — эпидемиология 216
 Полимиксины 403
 Почки, удвоение 324
 Препараты антибактериальные 378
 — — введение, методы 407
 — — воздействие на организм матери 379
 — — — — новорожденного 380
 — — — — плода 379
 — — механизм действия 385
 — — применение в периоде неонатальном 410
 — — — местное в зоне пункций 461
 — — проникновение в женское молоко 405
 — — противогрибковые 403
 — — противотуберкулезные 401
 — — сульфаниламидные, свойства 399
 Пузырь околоплодный, разрыв преждевременный 216
 Пуповина, исследование 149
 — отслойка, процесс нормальный 303;
 Ранка пупочная, инфицирование 112
 — — уход 470
 Растворы для питания парентерального, приготовление 461
 — инфузионные 459
 Рифампицин, свойства 401
 Синдром «обваренной кожи» 364
 — — — лечение 438
 — приобретенного иммунодефицитного состояния, возможность передачи от матери 52
 — токсического шока 366
 Синегнойная палочка 83
 Система(ы) иммунная матери, значение для плода 27
 — инфузионные, смена 461
 — — установка 459
 Сифилис врожденный 200
 — — лечение 438
 Скорость оседания эритроцитов 171
 Случаи эпидемические, расследование 479
 Смеси молочные искусственные 475
 Среда, окружающая плод в матке 27
 — — чистота 462
 Средства дезинфицирующие, характеристика 455
 Стерилизация, методы 453
 Столбняк новорожденных 256
 — — предупреждение 447
 Стрептококки, заражение, профилактика 476
 Терапия инфузионная 458
 — кортикостероидная матери, влияние на развитие плода 50
 — стероидная при беременности 222
 Тест(ы) для обнаружения антигена 164
 — — — антител 164
 — — — эндотоксина 164
 — иммуносорбентный ферментогенный 156
 — с лизатом амебоцитов подковообразного краба 169
 — — применением антител флюоресцентных к IgM 166
 Токсоплазмоз врожденный 204
 — — предупреждение 448
 Трахея, мазки, исследование 163
 Триметоприм, свойства 399
 Туберкулез врожденный 205
 — — диагностика 175
 — — лечение 440
 — — предупреждение 428

- Ухо** наружное, соскобы, исследование 150
- Фагоцитоз** 36
- Факторы** генетические, роль в развитии чувствительности к инфекции 48
 — географические, роль в развитии чувствительности к инфекции 49
 — социально-экономические, роль в развитии чувствительности к инфекции 49
- Фасцит** некротизирующий 371
- Ферменты**, исследование радиоизотопное 164
- Фибриноген**, уровень повышенный 170
- Хлорамфеникол** 395
 — воздействие на организм матери 395
 — — — новорожденного 395
 — — — плода 395
 — токсичность 396
- Хлоргексидин**, свойства 469
- Хорноамнионит** 217
 — причины, инфекция 218
 — — пневмония врожденная 220
 — — половые сношения в конце беременности 220
- предупреждение 449
- Целлюлит** 367
- Цефалоспорины** 390
 — воздействие на организм матери 390
 — — — новорожденного 391
 — — — — плода 390
 — токсичность 391
- Эндокардит** бактериальный 306
 — — лечение 434
- Энтероколит** некротизирующий 279
 — — диагноз 291
 — — заболеваемость 280
 — — клинические признаки 290
 — — лечение 432
 — — микробиология 284
 — — патология 288
 — — прогноз 293
 — — эпидемиология 281
 — стафилококковый 294
- Эритромицин** 397
 — воздействие на организм матери 397
 — — — новорожденного 398
 — — — — плода 397
 — токсичность 398
- Этамбутол**, свойства 401

УКАЗАТЕЛЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИИ

Bacillus bifidum 94
Bacteroides fragilis 88
Bifidobacterium 94
Borrelia 75
— *recurrentis* 75
Branchamella catarrhalis 89

Candida albicans 96
Chlamydia psittaci 83
— *trachomatis* 83
Citrobacter freundii 86
Clostridium botulinum 94
— *difficile* 94
— *perfringens* 94
— *tetani* 94

Enterobacter 87
Escherichia coli 85

Fungi 96

Haemophilus influenzae 88
— *parainfluenzae* 88

Klebsiella 87

Lactobacillus 94
Leishmania 96
Leptospira icterohaemorrhagica 75
Listeria 95

Micrococcaceae 90
Mycobacterium 95
Mycoplasma hominis 83
— *pneumoniae* 83

Neisseria Gonorrhoeae 89
— *meningitis* 89

Plasmodium 96
Pneumocystis carinii 96
Proteus inconstans 87
— *mirabilis* 87
— *morganii* 87
— *rettgeri* 87
— *vulgaris* 87
Protozoa 96
Pseudomonaceae aeruginosa 83

Salmonella agalactiae 92
— *choleraesuis* 86
— *enteritidis* 86
— *faecalis* 92
— *pneumoniae* 93
— *typhi* 86
Serratia 87
Shigella boydii 86
— *dysenteriae* 86
— *flexnerii* 86
— *sonnei* 86
Staphylococcus albus 90
— *aureus* 90
— *epidermidis* 90
Streptococcus 91

Treponema pallidum 75, 201
Trypanosoma 96.

Vibrionaceae 88.